

Tesis  
RUIZ  
est

**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**



*Tesis Doctoral*

**" ESTUDIO CLÍNICO DE LAS PULPOTOMÍAS EN DIENTES  
PRIMARIOS. EFECTOS SOBRE DIENTES PERMANENTES"**



**BIBLIOTECA UNIVERSITARIA  
GRANADA**  
Nº Documento 618385100  
Nº Copia 15488226

**MATILDE RUIZ LINARES  
Enero , 1997**

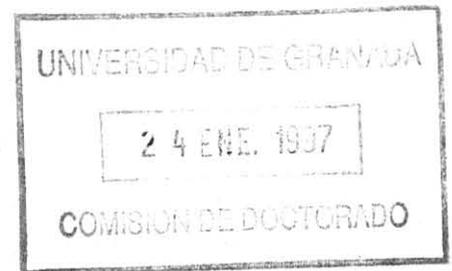


UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
G R A N A D A

**M<sup>a</sup> ANGUSTIAS PEÑALVER SANCHEZ, PROFESORA ASOCIADA DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, Y ENCARNACION GONZALEZ RODRIGUEZ, PROFESORA TITULAR DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.**

CERTIFICAMOS: Que la presente Tesis Doctoral, ha sido realizada bajo nuestra dirección, por D<sup>a</sup> MATILDE RUIZ LINARES, Licenciada en Odontología, y reúne a nuestro juicio méritos suficientes, para optar con ella al grado de Doctor en Odontología, por la Universidad de Granada.

Granada, Diciembre de 1996



Fdo. M<sup>a</sup> Angustias Peñalver Sánchez

Fdo. Encarnación González Rodríguez



UNIVERSIDAD DE GRANADA  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA  
**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**  
—  
G R A N A D A

La presente memoria de Tesis Doctoral, que lleva por título: *“Estudio clínico de las pulpotomías en dientes primarios. Efectos sobre dientes permanentes”*. ha sido realizada por la Licenciada MATILDE RUIZ LINARES en el Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, para aspirar con ella al grado de Doctor en Odontología.

Granada, Diciembre de 1996

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Ruiz Linares'.

Fdo: Matilde Ruiz Linares

# INDICE



---

<b>I. JUSTIFICACION</b> .....	<b>1</b>
<b>II. CAPITULO PRIMERO. REVISION DOCTRINAL</b> .....	<b>7</b>
<b>II-1. LA PULPOTOMÍA EN DIENTES PRIMARIOS A LO LARGO DE LA HISTORIA</b> ...	<b>11</b>
<b>A. Desvitalización</b> .....	<b>15</b>
<b>A.1. Pulpotomía al Formocresol</b> .....	<b>15</b>
<b>A.2. Pulpotomía con electrocoagulación</b> .....	<b>22</b>
<b>B. Preservación</b> .....	<b>25</b>
<b>B.1. Pulpotomía con Glutaraldehído</b> .....	<b>26</b>
<b>B.2. Pulpotomía con Óxido de Zinc - Eugenol</b> .....	<b>28</b>
<b>B.3. Pulpotomía con esteróides</b> .....	<b>28</b>
<b>B.4. Pulpotomía con sulfato férrico</b> .....	<b>29</b>
<b>C. Regeneración</b> .....	<b>30</b>
<b>C.1. Pulpotomía con hidróxido de Calcio</b> .....	<b>30</b>
<b>C.2. Pulpotomía con matriz ósea liofilizada</b> .....	<b>32</b>
<b>II-2. EL FORMOCRESOL EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA</b> .....	<b>33</b>
<b>II-2.1. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DEL FORMOCRESOL</b> .....	<b>35</b>
<b>II-2.1.1. Fórmula química</b> .....	<b>37</b>
<b>II-2.1.2. Componentes activos</b> .....	<b>37</b>
<b>A. Formaldehído</b> .....	<b>37</b>
<b>A.1. Origen y química</b> .....	<b>37</b>
<b>A.2. Propiedades generales</b> .....	<b>38</b>

A.3. Mecanismo de acción . . . . .	39
A.4. Usos . . . . .	40
A.5. Efectos adversos . . . . .	42
B. Cresol . . . . .	43
B.1. Origen y química . . . . .	43
B.2. Propiedades generales . . . . .	44
B.3. Mecanismo de acción . . . . .	44
B.4. Usos . . . . .	45
B.5. Efectos adversos . . . . .	46
II-2.1.3. Propiedades generales del formocresol . . . . .	46
II-2.1.4. Mecanismo de acción del formocresol . . . . .	48
II-2.1.5. Farmacocinética del formocresol . . . . .	51
II-2.1.6. Almacenaje . . . . .	52
II-2.2. EFECTOS DEL FORMOCRESOL SOBRE EL TEJIDO PULPAR DEL DIENTE PRIMARIO . . . . .	53
A. Investigaciones sobre la reacción pulpar según el tiempo de contacto con el formocresol . . . . .	57
B. Investigaciones sobre la concentración más idónea de formocresol .	65
C. Efecto del cemento de óxido de zinc - eugenol como vehículo del formocresol . . . . .	67
II-2.3. TOXICIDAD DEL FORMOCRESOL . . . . .	71
II-2.3.1. Toxicidad local . . . . .	73

---

A. Efectos tóxicos del formocresol sobre el diente primario con pulpotomía	74
A.1. Cambios histopatológicos y radiológicos	75
A.1.1. Alteraciones en la microcirculación pulpar	75
A.1.2. Calcificación de los conductos radiculares	76
A.1.3. Reabsorciones radiculares patológicas	78
A.2. Cambios clínicos	82
A.2.1. Alteraciones en la exfoliación	82
A.2.2. Formaciones quísticas en dientes primarios asociadas al tratamiento con formocresol	84
B. Efectos tóxicos sobre sobre los tejidos circundantes	85
C. Efectos de la pulpotomía al formocresol en dientes primarios sobre los permanentes sucesores	87
C.1. Alteraciones en la mineralización del esmalte	87
C.2. Alteraciones de la erupción	99
C.3. Alteraciones posicionales	99
C.4. Alteraciones en la morfología	102
II-2.3.2. Toxicidad sistémica del formocresol	103
A. Distribución sistémica, almacenamiento y metabolismo del formocresol, siguiendo a su aplicación tópica en dientes primarios	103
A.1. Estudios animales	103
A.2. Estudios <i>in vitro</i>	109
B. Mutagenicidad, carcinogenicidad y alergenicidad del formocresol	110

II-3. EL GLUTARALDEHÍDO EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA .....	117
II-3.1. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DEL GLUTARALDEHÍDO .....	119
II-3.1.1. Fórmula química .....	121
II-3.1.2. Propiedades generales .....	121
II-3.1.3. Mecanismo de acción .....	123
II-3.1.4. Usos .....	123
II-3.1.5. Preparación, almacenaje, pureza y estabilidad del glutaraldehído como agente para las pulpotomías .....	126
II-3.1.6. Efectos adversos .....	128
II-3.2. EFECTOS DEL GLUTARALDEHÍDO SOBRE EL TEJIDO PULPAR DEL DIENTE PRIMARIO .....	129
A. Estudios experimentales .....	134
A.1. Investigaciones sobre la reacción pulpar según la concentración y el tiempo de aplicación del glutaraldehído ..	134
A.2. Efecto del pH, pureza, estabilidad y almacenaje del glutaraldehído como agente para las pulpotomías .....	146
B. Estudios clínicos .....	147
II-3.3. TOXICIDAD DEL GLUTARALDEHÍDO .....	149
II-3.3.1. Toxicidad local .....	151
A. Efectos tóxicos del glutaraldehído sobre el diente primario con pulpotomía .....	151

---

A.1. Cambios histopatológicos y radiológicos . . . . .	152
A.1.1. Alteraciones en la microcirculación pulpar . . . . .	152
A.1.2. Calcificación de los conductos radiculares . . . . .	152
A.1.3. Reabsorciones radiculares patológicas . . . . .	153
A.2. Cambios clínicos . . . . .	154
A.2.1. Alteraciones en la exfoliación . . . . .	154
B. Efectos tóxicos del glutaraldehído sobre sobre los tejidos circundantes	155
C. Efectos de la pulpotomía al glutaraldehído en dientes primarios sobre los dientes permanentes sucesores . . . . .	158
II-3.3.2. Toxicidad sistémica del glutaraldehído . . . . .	160
A. Distribución sistémica, almacenamiento y metabolismo del glutaraldehído, siguiendo a su aplicación tópica en dientes primarios . . . . .	160
B. Mutagenicidad, carcinogenicidad y alergenicidad del glutaraldehído . . .	161
<b>III. CAPITULO SEGUNDO. APORTACION PERSONAL . . . . .</b>	<b>163</b>
III-1. OBJETIVOS . . . . .	165
III-2. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .	169
III-2.1. Diseño del estudio . . . . .	173
III-2.1.1. Predeterminación del tamaño muestral . . . . .	173
III-2.1.2. Características muestrales . . . . .	173
III-2.1.3. Criterios de selección muestral . . . . .	173
III-2.1.4. Cálculo del tamaño muestral por grupos de estudio . . . . .	175

III-2.1.5. Fases del estudio .....	177
III-2.2. Método odontopediátrico .....	178
III-2.2.1. Método de la primera fase .....	178
III-2.2.2. Método de la segunda fase .....	187
III-2.3. Análisis estadístico de los datos .....	190
III-2.4. Soporte informático .....	191
III-3. RESULTADOS .....	193
III-3.1. Resultados de la primera fase. Estudio clínico radiográfico de las pulpotomías en dientes primarios .....	197
III-3.1.1. Distribución, según grupos de estudio, de los dientes sometidos a pulpotomía .....	197
III-3.1.2. Presentación de las características de edad y sexo .....	203
III-3.1.3. Descripción detallada de los resultados clínicos .....	207
● Análisis de los resultados de la variable edad .....	215
● Análisis de los resultados de la variable sector dentario .....	215
III-3.1.4. Descripción detallada de los resultados radiográficos .....	219
● Análisis de los resultados de la variable edad .....	227
● Análisis de los resultados de la variable sector dentario .....	227
● Descripción por categorías de la situación radiológica .....	231
III-3.1.5. Análisis de la concordancia entre los resultados clínicos y los resultados radiográficos .....	255
III-3.2. Resultados de la segunda fase. Efecto de las pulpotomías en dientes	

---

primarios sobre los dientes sucesores permanentes . . . . .	261
III-3.2.1. Distribución, según grupos de estudio, de los dientes permanentes seguidos . . . . .	261
III-3.2.2. Presentación de las características de edad y sexo . . . . .	267
III-3.2.3. Descripción detallada de los resultados clínicos . . . . .	271
A. Lesiones de esmalte . . . . .	271
B. Alteraciones de la posición . . . . .	274
III-4. DISCUSION . . . . .	299
III-5. CONCLUSIONES . . . . .	333
<b>IV. CAPITULO CUARTO. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .</b>	<b>337</b>

# **I. JUSTIFICACION**

La conservación de los dientes temporales, tanto desde el punto de vista de su función como de la estética, hasta su exfoliación normal, es uno de los objetivos fundamentales de la Odontología Pediátrica.

La necesidad de salvar los dientes de los niños está testimoniada por las desalentadoras estadísticas relativas a la pérdida prematura de dientes temporales. La dentición primaria cumple un papel muy importante en la estética, la masticación, el lenguaje y el desarrollo de la personalidad del niño. Además, constituye la mejor manera de preservar el espacio para la futura dentición permanente y la guía natural para la erupción de estos dientes sucesores. La pérdida prematura de un diente temporal, va a conducir a diversos problemas en el desarrollo de la dentición definitiva, sobretodo a pérdidas de espacio, alteraciones en el crecimiento y desarrollo facial y a alteraciones ortodóncicas. De ahí el beneficio que supone para el paciente infantil el recibir un tratamiento odontológico conservador. El tratamiento oportuno a temprana edad, ayudará a prevenir e interceptar problemas en la armonía de la cavidad oral, que se pudieran presentar conforme el individuo crece y se desarrolla.

En este aspecto, en el tratamiento dental en niños, más propensos a la caries, la *técnica de pulpotomía* proporciona los medios necesarios para conservar aquellos dientes primarios, cuya pulpa se haya visto afectada por la enfermedad. Estos dientes cariados que en otras circunstancias se hubiesen extraído, pueden ser conservados en la mayoría de los casos, sin señales clínicas de patología. Luego, la conservación de un diente temporal con problemas pulpares, constituye la mejor manera de preservar el espacio. Además, empleando este tratamiento pulpar, para preservar la integridad de la dentición primaria, se puede conseguir, la conservación de los dientes primarios en casos donde no existe sucesor permanente, la prevención de hábitos aberrantes, la prevención de posibles problemas de fonación y el mantenimiento de la función normal masticatoria.

El objetivo ideal y principal del tratamiento de pulpotomía, es la extracción de la

pulpa coronal afectada, de manera que los tejidos radiculares, clínicamente normales, puedan seguir desarrollándose de manera fisiológica. Una parte esencial en esta técnica consiste en la aplicación de medicamentos que estimulen la cicatrización pulpar y permitan el desarrollo fisiológico normal del diente<sup>[1,2]</sup>.

A lo largo de la historia, se han recomendado diversos medicamentos para cubrir los muñones pulpares radiculares, y no con todos ellos se puede conseguir la curación en el sentido estricto del término. La recomendación inicial de estas sustancias tenía una base empírica, y el objetivo inicial del tratamiento era la momificación de la pulpa. Desde entonces, la evaluación de las investigaciones en seres humanos y en animales por medios clínicos, radiográficos e histológicos, nos han permitido clasificar las distintas técnicas de pulpotomía, según objetivos de tratamiento, utilizando diversos materiales.

Uno de los medicamentos más ampliamente utilizados, desde hace más de cincuenta años, para el tratamiento pulpar en dientes primarios ha sido el *Formocresol*. La mayoría de los estudios clínicos han mostrado que se puede conseguir un alto porcentaje de éxito clínico (90%) con este agente fijador, lo que ha hecho que la técnica de pulpotomía al formocresol sea aceptada, a niveles empíricos, por la mayoría de los profesionales en la Odontología a nivel mundial<sup>[3]</sup>. Sin embargo, desde hace tiempo se viene buscando un sustituto al formocresol para el procedimiento de pulpotomía en dientes primarios.

Si la pulpotomía al formocresol ha demostrado tener éxitos aparentes, ¿qué motivos hay para investigar un cambio?. Pues existen varias razones:

- En primer lugar, la momificación de la pulpa trata el síntoma pero no cicatriza. Sin duda alguna, la fijación del tejido radicular es efectiva, pero el tratamiento no es biológico, y probablemente, representa pasar de un irritante a otro. Se han acumulado suficientes evidencias como para sugerir que el objetivo no debería ser durante más tiempo

la momificación completa. Actualmente, los objetivos de la pulpotomía al formocresol, parecen ser estrictamente clínicos: mantener el diente en una condición asintomática hasta su exfoliación normal. Con la fijación puede que produzcamos una irritación tolerable que reemplace la infección intolerable causada por las bacterias. Esta aproximación, aunque con éxito histológico, no es coherente con la filosofía, tecnología y expectativas de la profesión dental de hoy en día. Si existe un tratamiento eficaz y biológicamente compatible, deberíamos buscar y, finalmente encontrar una utilización beneficiosa del mismo<sup>[4]</sup>.

- En segundo lugar, diversos estudios han mostrado que el formocresol es fuertemente tóxico, y capaz de difundirse rápidamente desde el diente tratado, lo que permite que sus efectos se manifiesten a distancia. Existe una posibilidad de que la migración apical del formocresol pueda dañar al diente sucesor permanente, así como causar efectos indeseables a nivel periodontal y apical<sup>[5,6,7]</sup>.

- Y por último, el formocresol comercial es altamente cáustico, y aunque sus efectos mutagénicos, carcinógenos y antigénicos demostrados en distintas especies animales, no son extrapolables a la raza humana, no deberíamos por más tiempo tentar a la suerte<sup>[4,8]</sup>.

Todo esto ha demandado que la Odontología reexamine su uso y ha reclamado la necesidad de evaluar agentes alternativos, que sean clínica y biológicamente más aceptables para los tratamientos de pulpotomía en dientes primarios. Entre estos agentes, se incluye el *Glutaraldehído*, un fijador estándar utilizado en microscopía electrónica. Estudios en animales y en humanos han mostrado resultados bastante prometedores, consiguiéndose con él un porcentaje de éxito clínico, comparable o superior al obtenido con formocresol. Además, el glutaraldehído, se ha considerado válido y superior al formocresol, desde el punto de vista biológico por varias razones:

- En primer lugar, proporciona altos porcentajes de éxito clínico<sup>[9,10,11,12]</sup>.

• En segundo lugar, su efecto sobre el tejido pulpar es biológicamente más aceptable. Al tener dos grupos funcionales en su estructura molecular, posee mayor capacidad de reacción con el tejido pulpar. Por tanto, su capacidad de penetración en el tejido pulpar es limitada, ocasionando una zona de fijación superficial, con una zona de inflamación subyacente, y tras ésta, tejido pulpar normal. Esto posibilita que los tejidos fijados puedan ser sustituidos finalmente por tejido conectivo normal<sup>[13,14,15]</sup>.

• En tercer lugar, sus características hacen que su capacidad de difusión local y sistémica sea también limitada, lo que hace que se reduzcan las posibilidades de fenómenos adversos extradentales<sup>[5,16]</sup>.

Sin embargo, a pesar de todas estas consideraciones a favor del glutaraldehído, algunos estudios clínicos, han registrado un porcentaje de éxito inferior al obtenido con formocresol<sup>[17,18,19]</sup>.

Dado que es una necesidad conocer la efectividad de los distintos medicamentos usados en la terapéutica de pulpotomía, durante largos períodos de tiempo y sobre una gran muestra poblacional, se ha recomendado realizar más estudios y ensayos clínicos para valorar la utilidad clínica del glutaraldehído, comparándola con otros medicamentos que se han venido utilizando de forma rutinaria en el tratamiento pulpar en los dientes temporales.

**II. CAPITULO PRIMERO  
REVISION DOCTRINAL**

Hemos intentado realizar la Revisión Doctrinal siguiendo el esquema que a continuación exponemos:

**II-1. LA PULPOTOMÍA EN DIENTES PRIMARIOS A LO LARGO DE LA HISTORIA.**

**II-2. EL FORMOCRESOL EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

II-2.1. Propiedades físico-químicas del formocresol.

II-2.2. Efectos del formocresol sobre el tejido pulpar.

II-2.3. Toxicidad del formocresol.

**II-3. EL GLUTARALDEHÍDO EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

II-3.1. Propiedades físico - químicas del glutaraldehído.

II-3.2. Efectos del glutaraldehído sobre el tejido pulpar.

II-3.3. Toxicidad del glutaraldehído.

## **II-1. LA PULPOTOMÍA EN DIENTES PRIMARIOS A LO LARGO DE LA HISTORIA**

Ningún área de tratamiento en Odontopediatría ha sido más controvertido que la terapéutica pulpar. A lo largo de la historia, el tratamiento de pulpotomía en dientes primarios se ha desarrollado a través de tres líneas que clasifican dicha terapéutica pulpar según los siguientes objetivos de tratamiento:

1.- *Desvitalización*: donde el objetivo es destruir el tejido vital (momificación, cauterización), tipificada por el Formocresol y la Electrocirugía.

2.- *Preservación*: es decir, la conservación de la mayor parte del tejido pulpar vital que no induce dentina reparativa (mínima desvitalización sin inducción). Se ejemplifica con el Glutaraldehído y el Sulfato férrico.

3.- *Regeneración*: o estimulación de un puente de dentina (inducción, reparación), estando asociada al Hidróxido de calcio y a las proteínas de hueso morfogénicas.

Basándonos en esta premisa se presenta una lista cronológica y clasificada de los estudios más significativos en la *tabla 1*. Este cuadro categoriza los estudios realizados por objetivos de tratamiento.

Tabla I. Evolución del procedimiento de pulpotomía en dientes primarios, según objetivos de tratamiento [20]

	Desvitalización	Preservación	Regeneración
1930	Múltiples visitas con Formocresol (Sweet) <sup>[21]</sup>		
1938			Pulpotomía al OHCa (Zander) <sup>[22]</sup>
1962	Dos visitas con Formocresol. Humanos. (Doyle y cols.) <sup>[23]</sup>		
1965	5-minutos de aplicación de FC. Animales. (Spedding y cols.) <sup>[24]</sup>		
1966	Humanos. (Redig) <sup>[25]</sup>		
1970	Dilución del FC. Animales. (Straffon & Han) <sup>[26]</sup>		Evaluación del OHCa. Humanos. (Magnusson) <sup>[27]</sup>
1971	Animales (Loss & Han) <sup>[28]</sup>	Evaluación de ZOE. Humanos. (Magnusson) <sup>[29]</sup> Introducción de Ledermix. Humanos. (Hansen y cols.) <sup>[30]</sup>	
1975	Dilución del FC. Humanos. (Morawa y cols.) <sup>[31]</sup>	Proposición del Glutaraldehído. Conductos radiculares. (S'Gravenmade) <sup>[32]</sup>	
1978	Distribución sistémica del FC. Animales. (Myers y cols.) <sup>[33]</sup>		
1980		Pulpotomía al Glutaraldehído. Humanos. (Kopel) <sup>[34]</sup>	
1981	Dilución del FC. (Omisión del ZOE) Animales. (García Godoy) <sup>[34]</sup>		
1983	Efectos sistémicos del FC. Animales. (Myers y cols.) <sup>[35]</sup> Pulpotomía con electrocirugía. Animales. (Ruemping y cols.) <sup>[36]</sup>	Proposición del Glutaraldehído en pulpotomía. (Ranly & Lazari) <sup>[37]</sup>	
1984			Colágeno enriquecido. Animales. (Fuks y cols.) <sup>[38]</sup>
			CaOH endurecido. Humanos. (Heilig y cols.) <sup>[39]</sup>
1988			Hueso seco liofilizado animales (Fadavi y cols.) <sup>[40]</sup>
1989			Dentina desmineralizada Animales. (Nakashima) <sup>[41]</sup>
1991	Pulpectomía con ZOE. Humanos. (Judd & Kenny) <sup>[42]</sup>	Sulfato férrico. Humanos. (Fei y cols.) <sup>[43]</sup>	Proteínas de hueso morfogénicas. Animales. (Nakashima) <sup>[44]</sup>
1993	Pulpotomía con electrocirugía. Humanos. (Mack & Dean) <sup>[45]</sup>		Proteína osteogénica (OP-1). Animales. (Rutherford y cols.) <sup>[46]</sup>
Futuro	¿Tratamiento con Láser? <sup>[20]</sup>		OP-1 y/u otros factores

## A. DESVITALIZACIÓN

El primer objetivo del tratamiento de pulpotomía en dientes primarios fue la desvitalización. Dentro de esta categoría se incluyen la pulpotomía con Formocresol y la pulpotomía con Electrocirugía.

### **A. 1. PULPOTOMÍA AL FORMOCRESOL**

Durante el desarrollo del tratamiento pulpar a principios de siglo, se formularon muchas combinaciones de sustancias para coagular o "momificar" el tejido pulpar, más que para restaurar o preservar su vitalidad. El llamado método de momificación se hizo muy popular. Se habló que la pulpa desvitalizada y momificada quedaba como un tejido estructuralmente intacto y que el punto de unión entre el tejido desvitalizado y el tejido vivo, se encontraba bien demarcado por una zona de granulación con infiltraciones de leucocitos y linfocitos dando lugar a un tejido de granulación definitivo<sup>[47,48]</sup>. Se probaron numerosos medicamentos sobre una base empírica, y los compuestos que contienen *Formol* fueron usados para el tratamiento pulpar ya desde comienzos del siglo XX. Fue *Lepkowski*<sup>[49]</sup>, quien por primera vez en 1897, dió cuenta del uso del Formaldehído para desinfectar el tejido pulpar inflamado.

El Formocresol fue introducido en la terapéutica endodóntica en 1904 por *Buckley*<sup>[50]</sup>, cuya fórmula original consistía en partes iguales de formalina y tricresol, y a la luz de su rápido desarrollo en Farmacología y Terapéutica se calificó como un medicamento venerable. Sin embargo, aunque *Buckley* intentó seleccionar agentes de forma racional, sus razones para combinar el formaldehído y el tricresol, fueron químicamente malas, partiendo ésta fórmula más de una base empírica que de criterios químicos o biológicos. Por tanto, cualquier eficacia clínica lograda por el formocresol de *Buckley* fue completamente fortuita. Consiguió sin embargo, formular un agente fijador

muy cáustico que neutralizaba el proceso infeccioso.

Lo que en un primer momento buscó este investigador fué una fórmula que reaccionara con los productos intermediarios y finales de la inflamación pulpar, para con ello elaborar nuevos compuestos inodoros y no infecciosos. Defendía el argumento de que los gases y líquidos tóxicos de la descomposición pulpar se convertían gracias al formocresol, en sustancias no tóxicas, algunas de las cuales tenían incluso características germicidas y antisépticas<sup>[51]</sup>.

Así pues, *Buckley* intentó seleccionar fármacos para el tratamiento racional de las condiciones existentes en la pulpa putrescente. Aunque se reconoce que este autor químicamente era algo inexperto, su formulación ha demostrado ser altamente efectiva en el tratamiento de la enfermedad pulpar en dientes primarios.

Sin embargo, el amplio uso de este medicamento en Odontología Pediátrica puede ser propiamente atribuido a un investigador posterior, *Sweet*<sup>[21]</sup>. A partir de 1930, sus estudios permitieron documentar y popularizar la técnica de la pulpotomía al formocresol en dientes primarios, aceptándose a nivel de tratamiento estándar. Reviste interés histórico recordar que la pulpotomía al formocresol, tal y como la recomendaba *Sweet*, representaba una técnica para ser realizada en múltiples visitas (de tres a cinco visitas para la fijación completa), aconsejando que se dejara el medicamento en contacto con el tejido pulpar del conducto radicular, de dos a tres días antes de la restauración final del diente<sup>[52,53]</sup>. Asimismo, los criterios operativos eran menos rígidos que los actuales, e incluían dientes no vitales. La finalidad del tratamiento era esterilizar la cámara pulpar por medio de una combinación de sustancias (principalmente formocresol y creosota de haya), antes de su obturación con cemento de óxido de zinc. En 1955, *Sweet* obtuvo un 97% de resultados favorables en 16.651 casos. Señalemos sin embargo, que alrededor de la mitad de los dientes temporales de este estudio se exfoliaron prematuramente<sup>[53]</sup>.

Aunque esta técnica tuvo mucha difusión, no tuvo aceptación general porque fue considerada como un procedimiento de desvitalización o momificación. También al comienzo faltaron los estudios histológicos. Además, fue eclipsada por la denominada Pulpotomía vital para dientes temporales, que utilizaba el *Hidróxido de calcio* como material de protección pulpar, estudios que fueron apoyados por pruebas clínicas e histológicas<sup>[22,54,55]</sup>. Por consiguiente, se desvaneció el interés por el formocresol como medicación para las pulpotomías. Más tarde, su interés renació al aumentar los fracasos clínicos con hidróxido de calcio, aún con puente dentinario<sup>[27]</sup>, coincidiendo al mismo tiempo, con un mayor número de éxitos con formocresol. Los estudios clínicos e histológicos ulteriores pusieron en duda que la técnica con formocresol tuviera que ser rotulada como "no vital"<sup>[56,57]</sup>.

Así fue como a finales de los años cincuenta, se iniciaron una serie de estudios histológicos que analizaron la reacción pulpar al tratamiento con formocresol, aunque estos estudios fueron confusos y conflictivos. Algunos autores observaron distintas zonas de fijación en el tejido<sup>[23,56,58]</sup>, con<sup>[59,60,61]</sup> o sin<sup>[56,57,62]</sup> presencia de inflamación. Otros sostenían que el tejido, aunque irritado inicialmente o incluso necrótico, era finalmente sustituido por tejido de granulación<sup>[56,63,64,65]</sup>, por hueso o por osteodentina<sup>[59,65,66]</sup>, o bien se hacía metaplásico y se calcificaba<sup>[57]</sup>. El tejido pulpar de la zona apical, que de alguna forma se hallaba retirado de la exposición al formocresol, podría aparecer todavía vital, aunque esta observación ha sido muy discutida<sup>[57,67]</sup>.

Por tanto, la naturaleza exacta del tejido pulpar tras la aplicación del formocresol sigue siendo hoy un tema muy controvertido. Parece ser que la reacción histológica observada en el tejido pulpar vital expuesto a esta sustancia, no tiene patrón característico y depende de factores tales como el tiempo en que este medicamento se aplique<sup>[57,58,68]</sup> y de la concentración utilizada<sup>[31,68,69]</sup>.

La parte de la terapéutica de la pulpotomía al formocresol en dientes temporales,

que más divergencias ha mostrado a través de la historia, ha sido el tiempo de exposición del tejido pulpar radicular al medicamento. Este período de contacto, es en apariencia un factor determinante del tipo de reacción manifestada por la pulpa. Las variaciones en el tiempo de aplicación de formocresol de días a minutos, han sido objeto de estudio<sup>[23,57,70,71]</sup>. La evaluación microscópica indicó que la acción del formocresol se produce dentro de los primeros cinco minutos de aplicación. De igual forma, una aplicación breve producía una fijación superficial, mientras que las exposiciones prolongadas causaban degeneración cálcica<sup>[57]</sup>. *Emmerson y cols.*, sugirieron que la pulpotomía con formocresol para el tratamiento pulpar en dientes temporales puede ser clasificada como una técnica tanto vital como no vital, dependiendo del tiempo de aplicación de formocresol<sup>[57]</sup>.

Apoyando éstas investigaciones, el método de múltiples visitas de Sweet, se redujo a dos, en dientes con vitalidad, dejando en la cámara pulpar, entre una y otra visita, una bolita de algodón con formocresol<sup>[53]</sup>. El tratamiento se redujo aun más, de dos visitas a una sólo, y a la aplicación del formocresol durante cinco minutos. La comparación directa de la pulpotomía al formocresol en dos sesiones y en una sólo, en dientes temporales fue realizada por *Redig*<sup>[25]</sup>; clínicamente, ninguno de los dos tratamientos era superior al otro. Sin embargo, la conveniencia de la técnica de la visita única para el niño y los padres, la reducción de la necesidad de nuevas anestésias y aislamiento y la oportunidad de realizar operatoria dental por cuadrantes, hizo considerar superior la técnica en una sólo sesión (cinco minutos de aplicación) a la técnica en dos sesiones.

Desde que apareciera el *formocresol de Buckley*, se han obtenido a través de estudios clínicos e histológicos diferentes grados de éxito y opinión en relación a la efectividad de este medicamento. Basándose en el hecho de que el formocresol comercial contiene concentraciones de ingredientes altamente tóxicos e iniciada ya la preocupación por su alta propiedad de distribución sistémica, a finales de la década de los sesenta, se iniciaron una serie de estudios para observar los efectos biológicos de diferentes

concentraciones de formocresol sobre las células del tejido conjuntivo y sobre cual era la dilución idónea del medicamento. Las investigaciones combinadas de *Loss, Straffon, Han* y *Morawa*, sobre los efectos clínicos, histológicos y bioquímicos del formocresol han abierto camino para nuevas ideas sobre este tipo de tratamiento pulpar<sup>[31,26,28,62]</sup>. Según los resultados de sus investigaciones, la solución de formocresol en concentraciones de 1/5 es tan eficaz como la hecha con la concentración pura y además tiene la ventaja de reducir complicaciones postoperatorias en la zona perirradicular.

Por tanto, la utilización de una concentración a 1/5 de la preparación tradicional de formocresol, ha sido importante para producir los mismos resultados relacionados con la fijación tisular, con menos efectos citotóxicos y complicaciones postoperatorias. Existe pues, una evidencia creciente de que una concentración de formocresol, diluída al 20% es más biológica, e igualmente efectiva que la concentración total, y se recomienda que sea usada para los procedimientos de pulpotomía en dientes temporales. La solución diluyente se prepara con una mezcla de tres partes de glicerina con una parte de agua destilada. Una parte de formocresol es entonces mezclada con cuatro partes diluyentes<sup>[31,72]</sup>.

Otro de los interrogantes que se plantearon a lo largo del desarrollo de la técnica fué agregar o no, unas gotas de formocresol al cemento de óxido de zinc - eugenol colocado sobre los muñones pulpares tras la pulpotomía. Algunos investigadores, recomendaban incluir formocresol en la sub-base, como un agregado de seguridad para la fijación pulpar, después de cinco minutos de contacto con el formocresol. Además, se sugirió que la aplicación de formocresol en la sub-base únicamente, era menos cáustica que cuando se aplicaba directamente con un algodón impregnado y que la aplicación inicial de una torunda saturada de formocresol sobre la pulpa podría ser un paso superfluo<sup>[58,71,73]</sup>.

La diferencia entre usar Oxido de zinc - eugenol con o sin formocresol fue evaluado por *Beaver y cols.*<sup>[64]</sup>. Los cambios histológicos fueron recogidos en 60 molares

primarios extraídos. Encontraron que la pulpa no se dividía en las tres zonas típicamente definidas, sino que se observaron respuestas tisulares variadas del rango de tejido normal, tejido fijado a resorción interna y necrosis. El tejido de granulación no se observó en el tercio apical del diente. Por tanto, la adición de formocresol al óxido de zinc - eugenol no contribuyó a aumentar o disminuir el éxito del tratamiento. Sin embargo, sigue siendo hoy una práctica muy extendida.

Autores como *Bimstein* recomiendan, la eliminación del formocresol del cemento de revestimiento pulpar con el fin de minimizar los efectos perjudiciales del fármaco, ya que su incorporación al óxido de zinc - eugenol, produce una reacción inflamatoria más intensa que al utilizarlo sólo<sup>[1]</sup>. Igualmente, el empleo de óxido de Zinc - eugenol con o sin formaldehído, puede eliminar las bacterias de los dientes sometidos a pulpotomías<sup>[74,75]</sup> por lo que se afirma que la adición del formocresol a la sub - base, material que quedará sellado en la cámara pulpar, no es necesaria para conseguir el éxito del tratamiento. Por otro lado, parece demostrado que el formaldehído no se combina químicamente con el cemento de óxido de zinc - eugenol, y es probable que se filtre con el tiempo<sup>[73,76]</sup>. Debido por tanto, a la naturaleza caústica y a la preocupación por el potencial mutagénico y tóxico del formocresol, no se recomienda su inclusión en la sub - base.

La técnica actual de la pulpotomía al formocresol es el resultado de la evolución llevada a cabo durante los últimos años: una sóla visita en la que se aplica sobre los muñones pulpares, una bolita de algodón impregnada y secada, con formocresol tradicional (19% de formaldehído, 35% de cresol en vehículo de glicerina y agua) o mejor, una concentración diluída a 1/5 de formocresol, de tres a cinco minutos, seguido de la colocación de una base de cemento de óxido de zinc - eugenol<sup>[2,72,76,77,78,79,80]</sup>.

El formocresol es el agente fijador más ampliamente aceptado en la técnica de la pulpotomía en dientes primarios desde que fue introducido por Buckley y popularizado por Sweet a principios de siglo. Debido a su alto porcentaje de éxito clínico (igual o superior

al 90%) ha sido aceptado por la mayoría de los profesionales a niveles empíricos<sup>[81]</sup>. Sin embargo, a pesar de poseer un historial clínico tan positivo, los constituyentes activos del formocresol, formaldehído y cresol, son conocidos agentes tóxicos<sup>[82]</sup>. Aunque se ha reconocido la capacidad de destrucción local del formocresol, fue al descubrir que el formaldehído se distribuye sistémicamente desde la pulpa tratada con formocresol, cuando se empezó a pensar en posibles daños somáticos<sup>[4,33]</sup>. Se realizaron estudios de seguimiento para evaluar la distribución sistémica del formocresol<sup>[35,83]</sup>. En uno de esos estudios, la distribución sistémica del formaldehído estaba implicada en la morbilidad del riñón e hígado de un perro sometido a 16 pulpotomías al formocresol<sup>[35]</sup>. Aunque tantas pulpotomías no son usuales en un sólo paciente, la rehabilitación oral de niños bajo anestesia general implica frecuentemente numerosos procedimientos pulpares. Desafortunadamente, no se han presentado estudios que traten el nivel de formaldehído o la cantidad de pulpotomías necesarias para poner en peligro al paciente. Aunque pequeñas cantidades de formaldehído han demostrado ser tóxicas para muchas respuestas bioquímicas, se necesitan valores más altos que la dosis obtenida del tratamiento pulpar<sup>[84]</sup>.

Aun así son muchos los informes que atribuyen al formocresol un carácter tóxico, alergénico, mutagénico y cancerígeno<sup>[4]</sup>. Por ello, y para evitar estos y otros posibles efectos perjudiciales, la Academia Americana de Pedodoncia ha sugerido que se modifique la técnica convencional, hasta que se encuentre un sustituto del formocresol. Diluir el formocresol a una concentración de 1/5 y eliminarlo de la sub - base disminuyen considerablemente sus efectos indeseables<sup>[1,31,75]</sup>.

Mientras tanto, se han buscado agentes alternativos para los tratamientos de pulpotomía en dientes primarios.

## A. 2. PULPOTOMÍA CON ELECTROCOAGULACIÓN

Otra forma de desvitalización no medicamentosa surgió durante la última década: la pulpotomía con electrocoagulación<sup>[36,45]</sup>. En el momento en el que fue evidente, que la hemostasia obtenida tras la amputación de la pulpa cameral antes de la colocación del medicamento, tenía gran influencia sobre el éxito de la pulpotomía<sup>[55,85]</sup>, se pensó en la electrocoagulación como método alternativo a la aplicación de fármacos. Mientras que la momificación elimina la infección pulpar y la vitalidad con puentes químicos y desnaturalización, la electrocirugía carboniza y desnaturaliza por calor la pulpa y la contaminación bacteriana<sup>[20]</sup>.

La pulpotomía con electrocoagulación consiste en la eliminación de la pulpa cameral (bien sea mediante métodos manuales o con electrobisturí) para después conseguir la hemostasia de los muñones radiculares con la aplicación de electrocoagulación. Desde entonces son varios los estudios que se han llevado a cabo para evaluar los resultados clínicos, radiológicos e histológicos en las pulpotomías con electrocoagulación<sup>[86]</sup>.

Experimentalmente, se ha observado que la pulpotomía con electrocoagulación incita una reabsorción radicular patológica y pérdida de hueso en el área de furcación<sup>[87]</sup>, y el espectro de efectos pulpares incluye inflamación aguda y crónica, edema, fibrosis y necrosis difusa<sup>[88]</sup>.

*Laws*, en 1957, describió el uso de la electrocoagulación sobre pulpas de dientes permanentes<sup>[89]</sup>.

Posteriormente, en 1975, *Yakushiji* sugirió que la pulpotomía electroquirúrgica podría ser útil particularmente cuando el electrotomo tenía un rendimiento bajo y de una duración breve. Documentó el uso del electrobisturí en pulpotomías de caninos primarios humanos, pero fueron muy pocos los dientes seguidos para su valoración<sup>[90]</sup>.

En 1982, *Anderman* describió la pulpotomía con electrocoagulación en dientes primarios como un método fácil y eficiente en el tiempo que estaba relativamente libre de complicaciones postoperatorias<sup>[91]</sup>.

En 1983, *Ruemping y cols.*, contrastaron histológicamente la respuesta pulpar al tratamiento con formocresol y con electrocoagulación en incisivos y molares primarios y permanentes de monos durante un período máximo de 8 semanas. Los resultados de este estudio demostraron que histológicamente los dientes tratados con electrocoagulación respondían tan favorablemente como los tratados con formocresol a los dos meses del postoperatorio. No encontraron evidencias de lesión periapical, de furca o necrosis total en ninguno de los dos tratamientos<sup>[36]</sup>. En contraposición, *Shulman y cols.*, encontraron que la técnica con electrocoagulación usada en su estudio producía resorción patológica radicular y patología periapical o de furca. Compararon histológicamente la respuesta pulpar al formocresol incorporado al óxido de zinc - eugenol, a la electrocoagulación y a la electrocoagulación seguida de la aplicación de formocresol mezclado con óxido de zinc - eugenol en monos durante un período de 3 a 65 días. Los dientes tratados con formocresol mostraron menor porcentaje de reabsorción radicular y lesión periapical que con la técnica de electrocoagulación. La aplicación de formocresol en la base de óxido de zinc-eugenol en los dientes tratados con electrocoagulación no mejoraba los resultados que conseguía la electrocoagulación sólo. Encontraron que la técnica con electrocoagulación no parecía un método efectivo para pulpotomías<sup>[87]</sup>. Quizás la principal diferencia entre los dos estudios fue que mientras *Ruemping y cols.*, amputaron la pulpa cameral mecánicamente y entonces trataron la pulpa remanente de los muñones pulpares electroquirúrgicamente, *Shulman y cols.*, usaron la electrocirugía para remover la pulpa cameral y para tratar los muñones pulpares. La excesiva producción de calor y electricidad pudieron probablemente enmascarar los resultados de *Shulman*.

En 1987, *Shaw y cols.*, llevaron a cabo un estudio en monos para evaluar la respuesta histológica en dientes primarios tras la pulpotomía con electrocoagulación o con

formocresol<sup>[88]</sup>. A diferencia del estudio de *Ruemping y cols.*<sup>[36]</sup>, fueron muchos más los dientes tratados, sólo dientes primarios y fueron evaluados por períodos postratamiento más largos; 1 hora, tres meses, 4 meses, 5 meses y 6 meses. Los resultados indicaron que la respuesta pulpar obtenida con las dos técnicas de pulpotomía era similar (consistiendo por lo general, en una inflamación crónica limitada al tercio coronal).

También en ese mismo año, *Sheller y Morton*, en un estudio realizado en 11 caninos primarios humanos, tratados mediante pulpotomías con electrocoagulación vieron que histológicamente la respuesta pulpar fue muy variable, y parecía asociada con la cantidad de reabsorción apical antes del tratamiento. Los resultados clínicos y radiológicos no mostraban ningún cambio importante salvo en un diente muy próximo a su recambio<sup>[92]</sup>.

*López Nicolás y cols.*, llevaron a cabo un estudio con la técnica de electrocoagulación para valorar los resultados clínicos y radiológicos en dientes temporales que requerían como medida terapéutica una pulpotomía, siendo la evolución clínica y radiológica de la muestra a los seis meses, con un control a la semana, al mes, y a los tres meses, satisfactoria en un 97% de los casos<sup>[93]</sup>.

En 1993, *Mack y Dean*, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en humanos para evaluar el éxito clínico y radiológico de pulpotomías en molares primarios con electrocoagulación, siendo el éxito de 99.4%, comparando éste con un estudio de condiciones similares de pulpotomías con formocresol (93.9%), siendo la diferencia estadísticamente significativa<sup>[45]</sup>.

*Oztas y cols.* realizaron una evaluación histológica comparativa de la respuesta pulpar tras la pulpotomía realizada con electrocirugía frente al formocresol. Se escogieron 16 segundos molares de perros de 1 año de edad. Los dientes de la hemiarcada derecha fueron tratados con pulpotomía al formocresol convencional, mientras que a los del lado

izquierdo se les aplicó el bisturí eléctrico. Posteriormente, tras dos meses se sacrificaron los animales y se realizó la evaluación histológica de los dientes con pulpotomía. Sus resultados indicaron que la técnica con electrobisturí no mantenía la pulpa en condiciones vitales, sino que por el contrario se vió una evolución hacia la necrosis de la misma. Asimismo, indicaron que el formocresol es histopatológicamente superior a la electrocirugía<sup>[94]</sup>.

*Boj y cols.*, en 1995 en su estudio de revisión del estado actual de las pulpotomías con electrocoagulación afirman, que al no disponer de unos resultados concluyentes y uniformes entre los distintos autores, son necesarios más estudios sobre el tema, con poblaciones más amplias, un control más prolongado en el tiempo y en humanos para obviar las diferencias entre especies y llevar a cabo un análisis clínico, radiológico así como también histológico<sup>[86]</sup>.

Según *Ranly*, el Láser podría vencer los déficits histológicos originados por la electrocoagulación<sup>[20]</sup>. Idealmente, la irradiación del láser podría crear una zona superficial de necrosis por coagulación que permaneciera compatible con el tejido subyacente y que aislara la pulpa de los efectos adversos de la sub - base. Sin embargo, sólo se han realizado trabajos exploratorios con el láser en la terapéutica pulpar<sup>[95,96]</sup>.

### **B. PRESERVACIÓN**

Incluídas en esta categoría están una diversidad de modalidades encaminadas a dañar mínimamente el tejido. Mientras que no son capaces de iniciar un proceso de inducción, cada una fue propuesta como una vía para conservar virtualmente todo el tejido pulpar radicular. Podríamos incluir en esta categoría agentes tales como el Glutaraldehído y el Sulfato Férrico que producen obviamente cambios tisulares superficiales, pero que difieren del formocresol y de la electrocoagulación en virtud de sus propiedades, acciones y razones de uso<sup>[20]</sup>.

### B. 1. PULPOTOMÍA CON GLUTARALDEHÍDO

El glutaraldehído ha generado un interés considerable en la actualidad como agente alternativo para las pulpotomías. Ha sido investigado con técnicas *in vitro*<sup>[37,97,98,99]</sup> y analizado en estudios de animales<sup>[13,100,101,102]</sup>, y evaluado en humanos<sup>[9,11,17,103,104]</sup>. El ímpetu por estos estudios surgió, en parte, por los informes que atribuían al formocresol la posible toxicidad local y sistémica<sup>[35,105,106]</sup>.

El glutaraldehído se usaba rutinariamente como fijador de las muestras observadas con microscopio electrónico y citoquímica, y para esterilizar equipamiento quirúrgico e instrumentos.

Fué propuesto por *s'Gravenmade* en 1975, sugiriendo que el formaldehído no es el agente fijador ideal para el tratamiento endodóntico clínico. Afirmó que este compuesto constituía un nuevo material fijador endodóntico<sup>[32]</sup>.

Los resultados procedentes de estudios animales y clínicos han sido prometedores<sup>[9,11,13,103]</sup>.

*Kopel y cols.*, en un estudio *in vivo* de molares primarios humanos, usaron glutaraldehído al 2%, aplicado durante cinco minutos siguiendo a la amputación de la pulpa coronal y rellenándolo con cemento de óxido de zinc - eugenol con una gota de glutaraldehído como material de revestimiento. Sus resultados histológicos y clínicos le permitieron sugerir que "el glutaraldehído es biológicamente más aceptable para las pulpotomías en los dientes primarios que el formocresol"<sup>[9]</sup>.

En otros estudios, *García - Godoy* utilizando el glutaraldehído al 2%, de 1 a 3 minutos en dientes primarios, informó un porcentaje de éxito del 96.4% tras 18 meses de seguimiento y del 98% tras 42 meses<sup>[10,11]</sup>.

Un porcentaje de éxito ligeramente menor fue encontrado por *Fuks y cols.*, ya que tras 6 y 12 meses, el porcentaje de éxito fue del 94% y 90% respectivamente, pero a los 25 meses descendió al 82%. Los fallos fueron debidos a reabsorción interna, y los resultados le permitieron concluir que el glutaraldehído, como el formocresol, no promueve la cicatrización pulpar<sup>[17,18]</sup>.

Sin embargo, se ha considerado que el glutaraldehído es potencialmente una alternativa mejor al formocresol ya que es menos citotóxico y con propiedades fijativas superiores<sup>[107]</sup>. Además se añaden otras ventajas como que inicialmente su actividad química es mayor, forma enlaces cruzados rápidamente y su profundidad de penetración es más limitada, no es tan volátil como el formocresol, causa menos daño periapical y menos necrosis, no existen evidencias de proliferación de tejido de granulación dentro del ápice y produce con menor frecuencia calcificación pulpar distrófica<sup>[101]</sup>.

En 1987 *Ranly y cols.*, sugiriendo que el uso de 2% de glutaraldehído en 5 minutos de aplicación no tenía base científica, investigaron sistémicamente algunos de los parámetros que podían influenciar el protocolo de uso clínico. Concluyeron que una solución de glutaraldehído tamponada incrementa su concentración, y aplicándola durante largos períodos de tiempo, aumenta el grado de fijación. Esto les permitió recomendar el uso de glutaraldehído tamponado al 4% durante 4 minutos, o del 8% durante 2 minutos<sup>[97]</sup>.

Un trabajo realizado por *Lloyd y cols.*, confirmó que la reacción inicial de los tejidos pulpaes es de fijación con glutaraldehído, y demostraron que la profundidad y estabilidad de los tejidos fijados estaban relacionadas con la concentración usada y el tiempo de aplicación<sup>[14]</sup>.

*Rusmah* en 1992 estudiando los cambios en el tejido pulpar subsiguientes a pulpotomías con glutaraldehído tamponado al 2% en dientes temporales, afirmó que una única aplicación de tres minutos de duración era suficiente para producir una fijación

superficial efectiva. Una penetración limitada del medicamento dejaba el tejido pulpar remanente sin afectar. La zona de fijación no continuaba hacia apical. Con el tiempo los macrófagos y fibroblastos aparecían apicalmente a la zona de fijación indicando el comienzo de una resorción de sustitución<sup>[15]</sup>.

Otros autores como *Fuks y cols.*, han observado un porcentaje de fracaso relativamente alto con la solución de glutaraldehído amortiguada al 2%, por lo que no justifican que se recomiende este material como sustituto del formocresol<sup>[18]</sup>.

### **B. 2. PULPOTOMÍA CON ÓXIDO DE ZINC - EUGENOL**

El óxido de zinc - eugenol fue el primer agente utilizado para la preservación. Debido a que este cemento era un *caballo de batalla* en los primeros tiempos de la Odontología, podría asombrar que fuese aplicado en la pulpotomía. Debido a su popularidad, probablemente nunca conocamos quien lo inició en la práctica. Mientras tantos estudios revelaron algunos aspectos de las pulpotomías con óxido de zinc - eugenol, fue el estudio de *Magnusson*<sup>[29]</sup> el que mejor demostró la inflamación resultante y la resorción interna. Ahora conocemos que el eugenol posee propiedades destructivas<sup>[108,109]</sup> y no puede ser colocado directamente en la pulpa<sup>[29,110]</sup>, aunque en contraposición, el óxido de zinc - eugenol no suprime aparentemente el metabolismo y autolimita sus propiedades irritativas<sup>[30]</sup>.

### **B. 3. PULPOTOMÍA CON ESTEROIDES**

En un intento de evitar la resorción interna observada con el cemento de óxido de zinc - eugenol o con el hidróxido de Calcio, se probó clínicamente un revestimiento que contenía corticosteroides. Mientras que los esteroides reducen la inflamación y la resorción interna cuando se comparan con el cemento de óxido de zinc - eugenol, el grado

de mejora y el porcentaje de éxito no fue marcado<sup>[30]</sup>.

#### **B. 4. PULPOTOMÍA CON SULFATO FÉRRICO**

Un medicamento no alcohólico, el Sulfato Férrico, ha recibido atención en los últimos años como agente para las pulpotomías<sup>[43,111]</sup>. Esta sustancia no fijadora, pero con propiedades bacteriostáticas y hemostáticas, fue propuesta sobre la teoría de que podría prevenir los problemas encontrados con la formación del coágulo, y por tanto, eliminar los efectos de inflamación y resorción interna.

En contacto con la sangre, el sulfato Férrico ( $\text{Fe}_2[\text{SO}_4]_3$ ), forma un complejo metal - proteína y la membrana de dicho complejo sella los vasos sanguíneos cortados mecánicamente, produciendo hemostasia<sup>[43,112]</sup>.

*Landau y Johnsen*, en 1988 usaron sulfato férrico para controlar la hemorragia pulpar antes de aplicar hidróxido de calcio en dientes pulpotomizados de monos. Estos investigadores encontraron una mejor respuesta pulpar a los sesenta días, en el grupo tratado con sulfato férrico que en el control. Se encontró tejido pulpar vital en el tercio apical de todos los dientes tratados con sulfato férrico. Sin embargo, la muestra fue pequeña y el período de seguimiento corto. Las propiedades hemostáticas del sulfato férrico y la respuesta pulpar favorable hicieron que se probara este fármaco como agente para las pulpotomías<sup>[111]</sup>.

Una evaluación clínica reciente a los 12 meses de pulpotomías con sulfato férrico realizado por *Fei y cols.*, mostró un excelente porcentaje de éxito clínico<sup>[43]</sup>. Sin embargo, un estudio posterior demostró unos resultados menos favorables<sup>[113]</sup>.

Aunque la técnica con sulfato férrico aparece exitosa histológicamente, los efectos a largo plazo de este agente sobre el diente y el resto del organismo no han sido

documentados.

### **C. REGENERACIÓN**

El objetivo ideal del tratamiento de pulpotomía es dejar la pulpa radicular vital y saludable, y completamente aislada en el interior de la cámara dentinaria por una línea de odontoblastos. En esta situación, el tejido podría estar aislado de los materiales de restauración nocivos en la cámara, y por tanto, disminuir los riesgos de reabsorción interna. Adicionalmente, los odontoblastos de la pulpa no inflamada podrían entrar dentro del proceso de exfoliación en el tiempo adecuado y mantenerlo de una manera fisiológica.

Implicado en este escenario está la inducción de la formación de dentina reparativa por el agente de la pulpotomía. A diferencia de otras categorías de tratamiento pulpar, el fundamento para el desarrollo de este campo de la regeneración estuvo basado en principios biológicos.

#### **C. 1. PULPOTOMÍA CON HIDRÓXIDO DE CALCIO**

El hidróxido de calcio, fue el primer agente usado en las pulpotomías que demostraba alguna capacidad de inducir regeneración de dentina<sup>[22]</sup>. La base que instó a su uso popularizado por *Zander* en 1939, fue fundamentalmente errónea. El atribuyó la acción del hidróxido de calcio a una modificación en la solubilidad del producto de calcio y fosfato, a una precipitación de la sal dentro de una matriz orgánica. El origen de esta matriz orgánica fue ignorado.

Incluso ya desde el principio se observó que el tratamiento no era siempre exitoso. *Doyle y cols.*, en una comparación directa entre el formocresol y el hidróxido de calcio durante un período de 18 meses, observaron que el porcentaje de éxito fue del 50% histológicamente, y del 64% radiográficamente, comparado con un 92% y 93%

respectivamente, para el formocresol<sup>[23]</sup>.

El alto pH del Hidróxido de calcio envuelve la pulpa de tal forma que permite que la cascada intrínseca reparativa comience<sup>[20]</sup>. Desafortunadamente, el estímulo evocado por este agente, está delicadamente equilibrado entre dos componentes, uno de reparación, y otro, de reabsorción. El estudio realizado por *Magnusson*, demostró con qué frecuencia la balanza estaba inclinada hacia la patología destructiva. Así, este autor observó un porcentaje de éxito del 12% y del 33% según criterios histológicos y radiográficos, respectivamente<sup>[27]</sup>.

Más tarde, *Schröder* depuró la técnica de la pulpotomía con hidróxido de calcio, pero en dos años de seguimiento el éxito fue sólo del 59%<sup>[55]</sup>.

La mayoría de los fallos de las pulpotomías con hidróxido de calcio se atribuyen a reabsorción interna debido a la inflamación crónica. El hidróxido de calcio no tiene efectos saludables sobre el tejido pulpar crónicamente inflamado. Tal inflamación puede estar presente antes del tratamiento o puede estar causada por una técnica traumática durante el tratamiento. También puede ser el resultado de la formación de un coágulo sobre los muñones pulpares, que evita que el hidróxido de calcio esté en contacto directamente con el tejido pulpar vital, y por tanto interfiriendo en la recuperación<sup>[114]</sup>.

La popularidad del Hidróxido de Calcio, tuvo altibajos y disminuyó. Está considerado como un medicamento relativamente seguro con respecto al formocresol, pero, sobre esto, hay fuertes argumentos para su uso. Un estudio en el que se usó cemento de Hidróxido de calcio duro en vez de su componente inorgánico, mostró un índice de éxito mayor<sup>[39]</sup>. Sin embargo, los dientes pulpotomizados fueron seguidos sólo 9 meses. Aunque el hidróxido de calcio en vehículo de cemento puede proporcionar una respuesta más favorable, la respuesta remanente, todavía está por determinar.

### C. 2. PULPOTOMÍA CON MATRIZ ÓSEA LIOFILIZADA

Recientes avances en el campo de la formación de dentina y hueso han abierto excitantes expectativas para la terapéutica pulpar en dientes primarios. *Fadavi y cols.*, tratan de demostrar que matriz ósea congelada puede ser utilizada en las pulpotomías. Se trata de un estudio de gran brillantez, realizado con exquisito rigor. Se utilizaron dientes primarios y permanentes de monos *M. cynomolagus*. Los resultados obtenidos con el tejido óseo resultaron muy favorables tras la amputación pulpar, en el período de observación del presente estudio (12 semanas). Mostraban una barrera calcificada parcial o total directamente debajo del lugar de amputación. Por debajo aparecían células odontoblásticas normales. El tercio apical era vital, apareciendo ocasionalmente células inflamatorias crónicas. Son resultados similares a los que se observan con el hidróxido de calcio a corto plazo. Estudios parecidos a más largo plazo podrían ser muy útiles. En Periodoncia y Cirugía oral se emplean los mismos fragmentos de tejido óseo con gran eficacia. El problema de su utilización en la realización de las pulpotomías sería el beneficio coste - efectividad<sup>[40]</sup>.

## **II-2. EL FORMOCRESOL EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

## **II-2.1. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DEL FORMOCRESOL**

### **II-2.1.1. FÓRMULA QUÍMICA**

Existen varias composiciones de formocresol. La composición normal (Fórmula patentada de formocresol), contiene 19% de formaldehído, 35% de tricresol, en una solución del 15% de glicerina y 51% de agua, con un pH de aproximadamente 5.1 (Buckley's Formocresol. Crosby Laboratories)<sup>[62,105,115,116]</sup>.

Sin embargo, la popular *Fórmula de Buckley*, vendida bajo el nombre de *Formocresol*, *Tifell*<sup>®</sup>, *Tricresol formalina* y *Formaldehído cresolato*, puede contener valores de formaldehído dentro del rango del 20% - 37%. El Tricresol puede contener además, en tales formulaciones hasta un 5% de fenol. Otras referencias informan una composición de 10% de Tricresol y 90% de formaldehído<sup>[105,117]</sup>.

### **II-2.1.2. COMPONENTES ACTIVOS**

Los componentes activos del Formocresol son el formaldehído y el Tricresol.

#### **A. FORMALDEHÍDO**

##### **A.1. Origen y química**

El *Formaldehído o metanal*, es la forma más simple de aldehído cuya fórmula molecular es HCHO<sup>[105]</sup>. Es un gas de origen sintético y se emplea generalmente en solución acuosa al 40%, denominada corrientemente *Formol*, *Formalina* o *Morbicid*. Tiene la propiedad de polimerizarse fácilmente, transformándose en *Paraformaldehído* sólido o Trioximetileno, polímero de deshidratación lineal de formaldehído hidratado (con 38 a 40% de formaldehído). Cuando este poliactal se calienta, se despolimeriza, transformándose en formaldehído gaseoso<sup>[116,118,119,120]</sup>.

HCHO OCH <sub>2</sub> OH	HOCH <sub>2</sub> - (OCH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -
Formaldehído	Paraformaldehído

### A.2. Propiedades generales<sup>[121,122,123,124,125,126]</sup>

1.- La solución de formaldehído es un líquido con características picantes, olor penetrante e irritante y gusto quemante. Es miscible con agua y alcohol, no miscible con cloroformo y eter e incompatible con amoníaco, gelatinas, fenoles y agentes oxidantes.

2.- El formaldehído polimeriza, formando un depósito blanco dentro de los recipientes cuando se encuentra a altas concentraciones y sobre los artículos, tras inmersión prolongada, aún a concentraciones más bajas.

3.- Actividad antimicrobiana: el espectro de acción de los aldehídos es de los más amplios que se conocen. El formaldehído es un potente *germicida* contra toda clase de microorganismos; es capaz de inactivar bacterias, virus, hongos, bacilos ácido-alcohol resistentes y esporos<sup>[127,128]</sup>, pero su acción es lenta. En una concentración de 0.5% necesita de 6 a 12 horas para matar bacterias y de 2 a 4 días para matar esporos; incluso en una concentración de 8% necesita 18 horas para matar esporos. Su acción esporicida es menor que la del glutaraldehído<sup>[129]</sup>.

4.- Posee un *gran poder penetrante* y no se inactiva con la presencia de materia orgánica.

5.- A concentraciones superiores, es un *precipitante de las proteínas* y tiene la capacidad de *desintoxicar las toxinas bacterianas*, transformándolas en toxoides, que

retienen las propiedades antigénicas, lo que se aprovecha para la preparación para la preparación de antígenos no tóxicos, como el toxoide diftérico para la inmunización activa.

Dicha propiedad coagulante y de endurecimiento se aprovecha también para la fijación de piezas anatómicas y la obtención de las preparaciones histológicas y el formaldehído es el componente principal de los líquidos para embalsamar los cadáveres.

### A. 3. Mecanismo de acción<sup>[121,125,126,127,130,131,132,133,134]</sup>

Su acción parece ser debida a la alquilación de los grupos amino, sulfidrilo, hidroxilo y carboxilo, alterándose la síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos. Por tanto, las propiedades germicidas, precipitantes de las proteínas y desintoxicantes del formaldehído dependen esencialmente de ésta acción y debido a ello se produce una verdadera desnaturalización de la molécula protéica que lleva a su coagulación.

Además de reaccionar con muchos grupos terminales en proteínas virales, el Formaldehído también puede reaccionar ampliamente con los grupos amino de las bases de los ácidos nucleicos, aunque es menos reactivo con el DNA que con el RNA<sup>[135]</sup>.

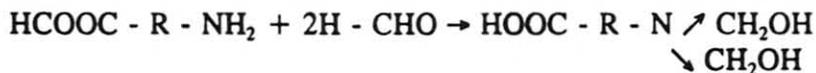


Figura 1. Mecanismo de acción y biotransformación del Formaldehído.

La actividad germicida disminuye a medida que se producen los procesos de polimerización normales en estas sustancias.

#### A. 4. Usos

- *Desinfección de objetos inanimados:* el formaldehído prácticamente ha sido desterrado de las prácticas de desinfección. Actualmente, ha sido desplazado por el glutaraldehído, ya que este último es más activo, actúa más rápidamente, es menos irritante y su olor no es tan desagradable como el del formaldehído. Como germicida, el formaldehído se usaba principalmente en concentración de 2 a 8% para desinfectar objetos inanimados como instrumentos y guantes quirúrgicos. Las propiedades no corrosivas del formaldehído lo convirtieron en un desinfectante utilizado para tratar las máquinas de hemodiálisis y los endoscopios, cuando se reutilizan. No daña ni el cemento de las lentes de endoscopios ni el acero inoxidable, pero todos estos instrumentos deben ser repetidamente enjuagados (con agua estéril) antes de su uso<sup>[127,136,137]</sup>.

- *Usos en dermatología:* las propiedades astringentes del formaldehído (coagula las proteínas y endurece la piel) se emplean en el tratamiento de la hiperhidrosis; las plantas de los pies y las palmas de las manos pueden generalmente tolerar concentraciones del 20 - 30%. El tratamiento de las verrugas plantares virales es quizás la más común indicación terapéutica de la solución de formaldehído<sup>[123]</sup>. Sin embargo, su uso es limitado por el riesgo de provocar sensibilizaciones alérgicas. Por el hecho de precipitar y coagular las proteínas se comporta como irritante local para la piel y mucosas<sup>[123,138,139]</sup>.

- *Fijador y desintoxicador:* la acción precipitante de las proteínas se usa en la fijación de muestras histológicas y en la alteración de toxinas bacterianas o toxoides para vacunas. La solución de formaldehído también se usa para el almacenaje de aloinjertos de cartílago y hueso<sup>[123]</sup>.

- *Uso en cirugía:* la solución de formaldehído al 10% intravesical puede ser usada repetidamente para el tratamiento sintomático de carcinomas de vejiga inoperables y sangrantes, generalmente bajo anestesia general<sup>[123,124]</sup>.

- *Uso en Odontología:*

- *Como antiséptico bucal:* diversas preparaciones comerciales contienen del 1-2% de formaldehído, en forma de pasta dental, enjuague bucal (Emoform®; Pharmaceutical Mfg.,UK)<sup>[123]</sup>.

Sin embargo, como agente alquilante que es, además de comportarse como irritante local para la piel y mucosas, debe considerarse potencialmente carcinogénico. Por ello, no debe utilizarse como antiséptico<sup>[127]</sup>.

- *en procedimientos endodónticos:* desde los primeros estudios en endodoncia se ha indicado la necesidad de esterilizar el sistema de conductos radiculares para conseguir la curación. La introducción de bacterias dentro de este sistema es aceptada generalmente como causa o al menos contribuye, a la condición patológica de la pulpa y tejidos periapicales. Por ello, se ha enfocado la atención hacia el uso de agentes antimicrobianos. Debido a su acción química de enlace con las proteínas, los compuestos que contienen formaldehído, se consideran buenos antisépticos, ya que parece que disminuyen el dolor postendodóntico, el número de bacterias intraconducto, las posibles reacciones inflamatorias y momifican y fijan el tejido pulpar residual<sup>[140,141,142,143]</sup>. Sin embargo, en la actualidad, se utilizan cada vez menos debido a su comprobada toxicidad para el periápice.

- *desinfectante de instrumental y material dental:* una técnica de desinfección en frío utilizando una solución de 48.5% de formaldehído, 48.5% de Cresol, y 3% de glicerol, vaporizando una atmósfera cerrada, es capaz de hacer no viables en 16 horas la mayoría de las bacterias. Principalmente, *S. aureus*, *C. tritatus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *S.*

*faecalis*<sup>[127,144]</sup>.

#### A. 5. *Efectos adversos*<sup>[122,124,125]</sup>

El formaldehído es capaz de producir accidentes actuando localmente como gas, por ingestión o por contacto tópico.

a) el formaldehído gaseoso puede producir irritación intensa en los ojos -conjuntivitis-, del tracto respiratorio -coriza, bronquitis, asma y aún neumonitis- y de la mucosa nasal -rinorrea-.

Este agente químico, debe considerarse potencialmente carcinógeno<sup>[145]</sup>. Se ha descrito que la inhalación de formaldehído durante 2 años produce carcinomas epidermoides de la cavidad nasal de ratas y ratones<sup>[122]</sup>, aunque estos efectos no se han observado en personas profesionalmente expuestas a niveles incontrolados de vapores de formaldehído. Sin embargo, en ciertos países, como en USA, se han establecido límites máximos tolerables para cada 8 horas de trabajo.

Puede ocasionar reacciones cutáneas en personas sensibilizadas, no sólo por contacto, sino también por inhalación. Puede constituir por tanto un riesgo profesional<sup>[125]</sup>.

b) por ingestión de la solución de formaldehído, pueden producirse manifestaciones digestivas por irritación local, a saber dolor de boca y garganta, vómitos y diarreas; trastornos renales por excrección, como hematuria y cilindruria.

c) por contacto repetido con soluciones de formaldehído puede acontecer dermatitis eccematoide. Se utiliza para reforzar las fibras de celulosa en la manufactura de productos textiles inarrugables y se han producido dermatitis por ropas fabricadas con estas telas. Pueden ocurrir reacciones de sensibilización por la aplicación del formaldehído sobre la

piel. Puede producir también graves daños de las uñas por contacto con esmaltes de uñas que lo contengan<sup>[124]</sup>.

d) se han descrito casos de hemólisis en pacientes sometidos a hemodiálisis, debido a los restos de formaldehído liberados de un filtro de agua desinfectado con esta sustancia<sup>[125]</sup>.

Los síntomas por envenenamiento por el formaldehído incluyen dolores severos abdominales con vómitos, anuria, depresión del sistema nerviosos central y coma. La muerte sobreviene por fallo circulatorio. En casos menos severos, pueden sobrevenir acidosis y nefritis aguda. Si la muerte tiene lugar, ocurrirá en 24 a 48 horas.

El tratamiento consiste en el uso de eméticos o lavado gástrico y administración de amoniaco aromático. La acidosis metabólica debe ser corregida dando bicarbonato sódico intravenoso y la hemodiálisis puede ser efectiva para remover el formaldehído y ácido fórmico.

## **B. CRESOL**

### **B. 1. Origen y química**

Los cresoles son compuestos fenolínicos (alquifenoles) que se extraen del alquitrán de hulla<sup>[117,121]</sup>. La clase farmacológica de los fenoles se caracterizan por poseer uno o más grupos hidroxilos fijados sobre los átomos de carbono del anillo bencénico; los derivados metilados del fenol son los cresoles, de los que existen tres derivados: el orto, meta y para cresol<sup>[125]</sup>; el tricresol corresponde a tres grupos en una suspensión acuosa de 3 isómeros de metilfenol, orto, meta y para isómeros de cresol, genéricamente llamado cresol.

## **B. 2. Propiedades generales**<sup>[121,127,146]</sup>

1.- El fenol y el cresol se obtienen por destilación del alquitrán. Suelen tener color oscuro y olor penetrante.

2.- Actividad antimicrobiana: Son bactericidas para los gérmenes comunes (a concentraciones del 2-5%), activos frente a bacilos ácido alcohol resistentes, y fungicidas, pero no esporicidas (a menos que se empleen a concentraciones mayores del 5%)<sup>[121,127]</sup>. Al 0.5% no posee acción bactericida y sólo bacteriostática para la mayoría de los microorganismos. Su actividad frente a los virus es variable, y no son de elección para la inactivación de los virus del SIDA (VIH) y Hepatitis B (VHB). Asimismo, demuestran pequeña o no actividad virucida frente a *Coxsackie B4*, *Echovirus 11* y *Poliovirus 1*<sup>[146]</sup>.

3.- Poseen una alta citotoxicidad, ya que pueden destruir células del tejido, al fijarse a las proteínas y lípidos de la membrana celular<sup>[147]</sup>.

4.- Los fenoles actúan rápidamente, y una concentración ligeramente por debajo del umbral no tiene acción. El fenol es el desinfectante empleado como estándar de comparación con todos los otros, pero su potencia no es extraordinaria. Los cresoles son tres veces más potentes que el fenol<sup>[148]</sup>, pues poseen un coeficiente de partición mayor, lo que permite una mayor penetrabilidad celular; los tres isómeros -orto, meta, y para- tienen más o menos la misma acción<sup>[121]</sup>.

## **B. 3. Mecanismo de acción**<sup>[125,134,149,150]</sup>

Por su alto poder de partición, los fenoles a altas concentraciones, penetran fácilmente a través de la pared celular provocando su disrupción y coagulan las proteínas protoplasmáticas desnaturalizándolas, actuando como auténticos venenos protoplasmáticos. A bajas concentraciones, o cuando el derivado fenólico tiene alto peso molecular, la

acción deleterea se debe a la inactivación de los sistemas enzimáticos necesarios para el metabolismo celular.

- Los factores que influyen en su acción son:

- los fenoles tienen un coeficiente de concentración relativamente alto, por lo que pequeñas reducciones en la concentración causan grandes alteraciones en el tiempo necesario para desarrollar su actividad.

- Son más activos a pH neutro o ligeramente ácido.

- La presencia de materia orgánica tiene un pequeño efecto sobre los desinfectantes naturales y algo mayor sobre los artificiales, aunque menor que para la clorhexidina, amonios cuaternarios, compuestos de cloro, etc.

- Los jabones y detergentes aniónicos son compatibles con los fenoles si se formulan en la composición adecuada. Los detergentes no iónicos reducen su actividad y los detergentes catiónicos (amonios cuaternarios) son incompatibles.

#### **B. 4. Usos<sup>[125,127,146]</sup>**

- *Desinfección de objetos inanimados:* Desde que Lister los empleó por primera vez en 1865 los fenoles han sido ampliamente investigados y muy usados. El fenol ha ocupado un puesto prominente en el campo de la desinfección hospitalaria desde su uso inicial como germicida por Lister en su trabajo pionero en antisepsia quirúrgica, logrando reducir la sepsis postoperatoria. En la actualidad se usan poco por su citotoxicidad y por su olor; sin embargo su actividad antimicrobiana sigue siendo un punto de referencia para valorar nuevos antisépticos (sólo es utilizado en el cálculo del coeficiente fenólico y en forma de ácido félico en la conservación de sueros y vacunas).

Se utilizan en general para la desinfección de objetos inanimados, superficies y ambientes donde se requiere acción bactericida o viricida (contra virus lipofílicos). Son cuerpos poco solubles en agua, pero uniéndolos a jabones y lejías se obtienen emulsiones densas y estables que son la base de los productos usados en la práctica: Lysol, Zotal, etc.

- *Usos en Odontoestomatología:* ocupan un lugar importante en el campo de la endodoncia, ya que unen su actividad antimicrobiana a una acción anestésica local. Asimismo, algunos derivados fenólicos se pueden emplear para preparar la piel en cirugía y se han incluido en la composición de colutorios por su efecto potencial en el control de la placa bacteriana.

#### ***B. 5. Efectos adversos***<sup>[125,146]</sup>

Los fenoles ingeridos son auténticos venenos. Algunos de los compuestos naturales pueden causar quemaduras en la piel a alta concentración. Los sintéticos son menos irritantes, aunque algunos han causado dermatitis de contacto fotosensibles.

Pueden alterar la lana, el algodón y los tejidos sintéticos, así como el níquel, el zinc y el cobre.

#### **II-2.1.3. PROPIEDADES GENERALES DEL FORMOCRESOL**

1.- El formocresol, por sus constituyentes activos, es un líquido con características irritantes, olor penetrante y gusto quemante.

2.- Capacidad antibacteriana: al estar constituido por dos antimicrobianos potentes, el formocresol también lo es. Se han realizado diversos experimentos para comprobar la eficacia antibacteriana del medicamento. Así, *Dankert y cols.* en 1976 trataron con formocresol dientes extraídos y libres de caries, colocándolos luego en Agar medio

inoculado con *S. epidermidis*. Se observó que las zonas con inhibición de crecimiento bacteriano, aumentaban en cantidad proporcional conforme aumentaba el formocresol empleado<sup>[151]</sup>. Cox y cols. evaluaron *in vitro* la capacidad bactericida de varios materiales usados en el tratamiento pulpar de dientes primarios, sobre el crecimiento de especies bacterianas que comunmente se piensa que están presentes en el diente primario infectado. Los tres microorganismos seleccionados fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. Sus resultados sugirieron que el microorganismo más sensible al formocresol fue el *E. coli*, mientras que *S. aureus* y *S. viridans* lo fueron más a la pasta de paraformaldehído<sup>[74]</sup>.

También, se han analizado controles sobre la efectividad antibacteriana del formocresol en concentraciones reducidas. La prueba de efectividad microbiológica en concentraciones reducidas de la fórmula de Buckley, realizadas *in vitro* sobre cultivos de *Staphylococcus faecalis* salivares y *Staphylococcus aureus*, indicaron que concentraciones entre el 0.50% y 0.33% fueron bactericidas, y bacteriostáticas al 0.025% y 0.020%. Los *Staphylococcus faecalis* fueron los más resistentes<sup>[152]</sup>.

3.- Biocompatibilidad del formocresol: cualquier material que se ponga en contacto con el tejido pulpar debería tener un efecto anodino y debería causar mínima inflamación tisular. Los test de implantación han sido muy usados para el screening de la biocompatibilidad de los materiales. Los materiales han sido implantados subcutáneamente, intramuscularmente y en el tejido óseo para obtener información de sus propiedades biológicas. Sin embargo, uno de los problemas de estos test, ha sido que la intervención quirúrgica requerida para colocar el material test en contacto con el tejido, causa una reacción inflamatoria inicial en el tejido la cual persiste por varios días y puede enmascarar una posible respuesta inicial del material implantado<sup>[153]</sup>. Se ha visto que el tejido muscular puede ser expuesto quirúrgicamente sin inhibición de la actividad enzimática oxidativa del tejido, y que el tejido expuesto puede usarse para determinar la respuesta local inicial a los materiales sin que la intervención quirúrgica interfiera<sup>[153]</sup>.

Debido al papel de las deshidrogenasas en la actividad metabólica celular, la inhibición de tales enzimas en el tejido muscular adyacente a los materiales test podría ser un criterio de daño tisular<sup>[68,154]</sup>. La evaluación de la actividad de la oxidorreductasa podría tener una importancia relevante para distinguir entre tejido vital y no vital en el canal radicular<sup>[66]</sup>. En un experimento diseñado por *Barnett y cols.*, los medicamentos test fueron formocresol, eugenol, aceite de pimenta y cresatina, los cuales se pusieron en contacto con el tejido muscular de conejos y el tejido pulpar de perros. Los resultados de este estudio sugieren que, los medicamentos test influenciaron la actividad enzimática de los tejidos en distintos grados. El formocresol causó amplias zonas de inhibición enzimática cuando fue puesto en contacto con el tejido muscular y en todos los especímenes, de tejido pulpar expuesto al medicamento, hubo ausencia total de actividad enzimática tras treinta días<sup>[155]</sup>. Estos resultados afirman otros experimentos previos realizados con formocresol<sup>[28,66,68]</sup>.

#### **II-2.1.4. MECANISMO DE ACCIÓN DEL FORMOCRESOL**

Pocas han sido las investigaciones que se han orientado hacia el efecto químico del formocresol en sí mismo, sobre los tejidos expuestos a este medicamento. Sin embargo, la naturaleza de los productos formados por proteínas y formaldehído y/o algunos compuestos fenolínicos sí que han sido estudiados<sup>[156,157,158,159]</sup>. Además, se han investigado las reacciones de los ácidos nucleicos y los carbonohidratos con el formaldehído<sup>[130,131,132,158,159]</sup>.

*Berger*, especuló sobre la posibilidad de que como fijador, el formaldehído, previene al autólisis de los tejidos por medio de su enlace con las proteínas<sup>[63]</sup>. El lugar exacto de esta unión son los grupos péptidos de ciertas cadenas de aminoácidos. La estabilización de las proteínas, se debe a la formación de puentes intermoleculares e intracelulares. La reacción con un grupo amino simple forma un producto intermedio metilol que es inestable. La reacción en cadena con una segunda mitad de amino deja al

- conjunto metileno estable. Este vínculo es reversible y puede ser hidrolizado *in vivo* por acción enzimática.

El formaldehído tiene también un potencial para reaccionar con grupos aminos en cualquier molécula, incluyendo por ejemplo, purina, adenina, pirimidina y citosina<sup>[131,132]</sup>. Las proteínas de las células vivientes están sometidas a la misma reacción, lo que significa que la estructura de las células puede ser desnaturalizada y las enzimas envenenadas por la exposición al medicamento.

Los ácidos nucleicos, DNA y RNA pueden reaccionar con el formaldehído a tres niveles<sup>[131,132]</sup>:

1. El anillo heterocíclico de purina, guanina y pirimidinas, uracil y timina, más algunos de sus derivados metilatos.
2. Los grupos de aminos exocíclicos de adenina, guanina y citosina.
3. Los grupos de aminos exocíclicos de las amino purinas que forman enlace cruzado metileno.

Las nucleoproteínas, los glicosaminoglicanos y glicoproteínas también pueden interactuar con el formaldehído a través de sus componentes proteínicos. El enlace de grupos alcoholes en carbonohidratos con el formaldehído todavía no ha sido establecido<sup>[156]</sup>. Los lípidos comunes no parecen tener ningún grupo funcional que pueda reaccionar con el formaldehído.

Por su parte, el cresol es supuestamente un antiséptico fuerte y *s' Gravenmade* sugirió que su posible papel sea el de aumentar las propiedades de disolubilidad y difusión del formaldehído<sup>[32,160]</sup>. El cresol puede también tener efectos sobre la deshidratación del tejido, la formación de enlaces hidrógenos, el pH y la estructura general del agua del interior de las células. Además, este componente químico puede incrementar las

características de permeabilidad de las membranas celulares por medio de la disolubilización y destrucción de los componentes lípidos. Puede reemplazar al grupo fenólico de tirosina en reacción con amino grupos y formaldehído. Un estudio demostró que el cresol, de por sí inefectivo, proporciona de forma significativa la reactividad del formaldehído en el tejido pulpar de bovinos<sup>[161]</sup>. Además incrementa las características de permeabilidad de las membranas celulares solubilizando y rompiendo los componentes lípidos<sup>[157]</sup>. Ranly, afirma que el cresol extrae fosfolípidos del tejido pulpar y destruye completamente la integridad celular<sup>[4]</sup>. La cuestión sobre si el tricresol aumenta o disminuye las propiedades irritantes del medicamento es discutible<sup>[58,157]</sup>.

Por tanto, por el efecto proteolizante del compuesto fenólico (cresol) y la acción alcalinizante del formaldehído, el formocresol es muy citotóxico y produce necrosis diseminada del tejido vital<sup>[162,163,164]</sup>. También puede provocar reacción humoral en animales inmunizados con pulpas tratadas con formocresol, que luego vuelven a estimularse con esta sustancia, colocada en los conductos radiculares<sup>[165]</sup>. Además el formocresol parece ser mutágeno y carcinógeno<sup>[105]</sup>. Los medicamentos antibacterianos más potentes, formocresol y fenoles, son también los más irritantes para los tejidos del huesped. Además cuando se diluyen en un grado suficiente para no ser tóxicos, los fármacos endodónticos pueden tornarse ineficaces como antimicrobianos<sup>[166]</sup>.

Así, el tratamiento de formocresol puede dañar irreversiblemente la porción protéica de las enzimas, el material genético, las membranas y el tejido conjuntivo. También puede afectar directamente a la biosíntesis protéica y al reproducción celular por medio de su interacción en el DNA y el RNA. Finalmente, es capaz de romper la integridad celular destruyendo el componente lípido de la membrana<sup>[157]</sup>.

### **II-2.1.5. FARMACOCINÉTICA**

El formaldehído es un metabolito esencial intermediario y necesario en la biosíntesis mamífera de ciertos compuestos bioquímicos esenciales en el hombre y en los animales, como la urina, la timidina, la histidina y la serina<sup>[167]</sup>.

Es un gas soluble en el agua que se absorbe por todas las vías, incluyendo el tracto digestivo y el pulmón. En el organismo, es oxidado formando ácido fórmico, que se excreta parcialmente como sal sódica en la orina y el resto se metaboliza dando dióxido de carbono y agua<sup>[168]</sup>. Esta descomposición ocurre principalmente en el hígado, aunque también puede tener lugar en los eritrocitos, el pulmón, el cerebro, el riñón y los músculos<sup>[145,169]</sup>.

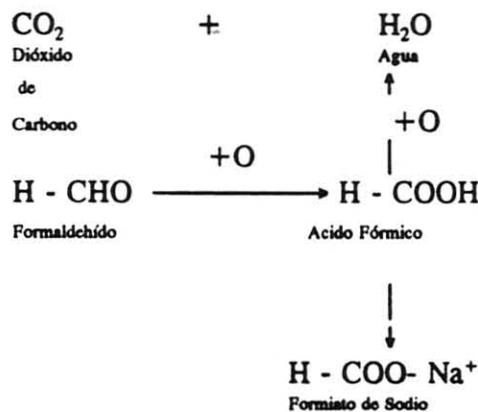


Figura 2. Metabolismo del Formaldehído<sup>[121]</sup>

### **II-2.1.6. ALMACENAJE**

En un lugar moderadamente cálido (sobre 15°C). Si se guarda en un lugar frío, la solución de formaldehído puede precipitar y formarse un depósito blanco<sup>[124]</sup>. La glicerina, se usa como agente emulsionante y se añade para prevenir la polimerización del formaldehído a paraformaldehído que podría entonces precipitarse y debilitar la solución<sup>[59,160]</sup>.

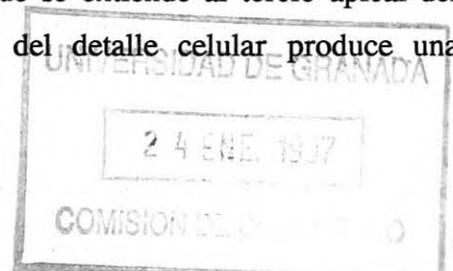
**II-2.2. EFECTOS DEL FORMOCRESOL  
SOBRE EL TEJIDO PULPAR DEL DIENTE  
PRIMARIO**

Desde 1950, distintos investigadores han evaluado clínica e histológicamente, la respuesta del tejido pulpar al tratamiento con formocresol y se han manifestado diferentes opiniones sobre los resultados de estos estudios. Las investigaciones histológicas han indicado que no existe una reacción típica al formocresol, incluso cuando el tratamiento ha sido clínicamente exitoso<sup>[170]</sup>. Estos estudios también han revelado una difusión muy caprichosa del medicamento a través del tejido pulpar, y que ésta difusión parece ser impredecible. Se ha puesto de manifiesto una marcada variedad en la penetración del agente químico en la pulpa del conducto radicular, no sólo comparando dientes distintos, sino también en diferentes raíces de un mismo diente<sup>[171]</sup>. Por ello, la naturaleza concreta del tejido pulpar tras el uso de formocresol sigue siendo un tema controvertido<sup>[56,171]</sup>. Se pueden encontrar una amplia variedad de condiciones pulpares, que incluyen áreas de pulpa normal, fibrosis, necrosis, hiperemia, inflamación, etc. Algunos autores han encontrado diferentes zonas de fijación con o sin inflamación<sup>[23,172]</sup>. Otros, sostienen que el tejido, aunque en un primer momento irritado o necrótico, es finalmente reemplazado por tejido de granulación, por hueso u osteodentina, o bien se convierte en tejido metaplásico y se calcifica<sup>[69,173,174]</sup>.

En lo que sí parece haber conformidad es que el formaldehído difunde a través de la pulpa y al mezclarse con las proteínas celulares, fija los tejidos; histológicamente, se ha observado que se producen tres zonas típicas en el tejido pulpar expuesto a la acción de formocresol<sup>[77]</sup>:

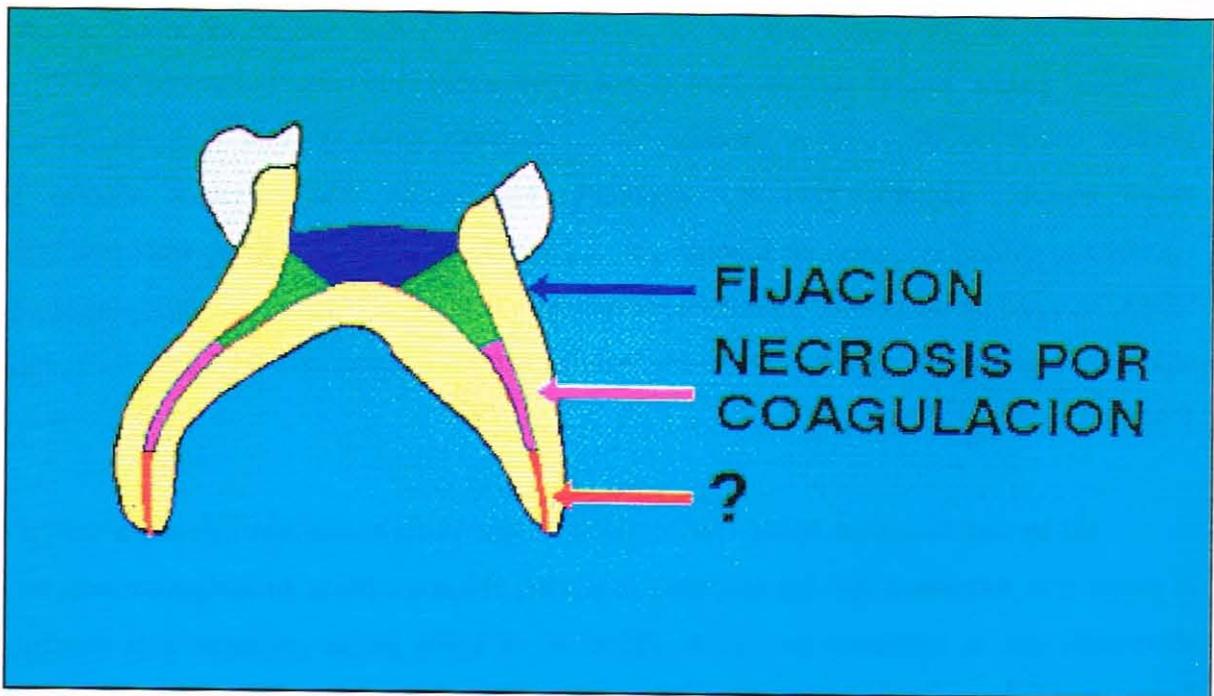
1) El tejido inmediatamente adyacente al lugar de aplicación del medicamento queda bien fijado y con la tinción hematoxilina - eosina se observa como una estrecha banda de tejido eosinófilo, adyacente a la base de cemento de óxido de zinc - eugenol.

2) En dirección más apical, la fijación puede ser incompleta, y microscópicamente se observa una banda más ancha de tejido eosinófilo, que se extiende al tercio apical del diente y llena el volumen del conducto. La pérdida del detalle celular produce una



interpretación microscópica de necrosis por coagulación.

3) El tejido del tercio apical es la fuente principal de disputa. Algunos creen que es pulpa viva,<sup>[56,68,70,170]</sup> mientras que otros lo identifican como una penetración de tejido conectivo<sup>[56,175]</sup>. Estos dos tejidos son histológicamente similares y como los tejidos periapicales podrían estar perturbados por la extracción del diente, así como por el proceso histológico, se torna imposible distinguir entre ellos (Figura 3)<sup>[78]</sup>.



Es posible que estos datos conflictivos se deban a que la reacción histológica del tejido pulpar, tras la aplicación de formocresol, depende de factores tales como el *Tiempo de exposición de este medicamento* y de la *Concentración* que se haya empleado<sup>[69,152]</sup>. De igual forma, podría estar relacionada con el material de revestimiento, es decir, con el *Cemento de Oxido de zinc - eugenol*, usado rutinariamente tras la aplicación de formocresol<sup>[75]</sup>.

Basándonos en las anteriores premisas, a continuación presentaremos una revisión cronológica detallada de los distintos estudios realizados en estos campos.

### A. INVESTIGACIONES SOBRE LA REACCIÓN PULPAR, SEGÚN EL TIEMPO DE CONTACTO CON EL FORMOCRESOL

A finales de la década de los años cincuenta, *Massler y Mansukhani*<sup>[58]</sup>, llevaron a cabo una detallada investigación histológica sobre los efectos del formocresol en 43 dientes temporales y permanentes humanos expuestos a este medicamento, en intervalos de tratamiento de 1 a 36 minutos, y de 1 a 3 años. La fijación del tejido directamente debajo del medicamento fue evidente. A poco tiempo de la aplicación (7 a 14 días), los tejidos pulpaes examinados presentaron tres zonas bien definidas:

- 1) una zona eosinófila ancha de fijación,
- 2) una zona ancha de coloración pálida con poca definición celular y donde el número de fibras estaba muy reducido y,
- 3) una zona caracterizada por una densa acumulación de células inflamatorias extendida apicalmente hacia el tejido pulpar normal.

Al cabo de 6 días, en un número limitado de cortes se consideró que el tejido remanente estaba totalmente fijado; quedaba un cordón de tejido óseo fibroso eosinófilo. Observaron que, después de 30 días de exposición al formocresol, las pulpas se fijaban y transcurrido 1 año la pulpa había sufrido una "verdadera momificación". Es de destacar que estos investigadores aplicaron el medicamento a través de la sub - base de óxido de zinc - eugenol, por considerar ésta forma de aplicación menos caústica que cuando se usaba directamente, con un algodón impregnado en formocresol.

En el mismo año, *Emmerson y cols.*<sup>[57]</sup> también indicaron que el efecto sobre la pulpa variaba según el tiempo que el formocresol estaba en contacto con este tejido. Trataron molares primarios con este medicamento durante períodos de 5 minutos a 3 semanas. La evaluación microscópica indicó que la acción del formocresol se producía dentro de los primeros 5 minutos de aplicación. Una aplicación de 5 minutos originaba

una fijación superficial del tejido normal, mientras que una aplicación sellada por 3 días producía degeneración cálcica, observándose una calcificación lineal a lo largo de las paredes de los conductos radiculares. Llegaron a la conclusión de que la pulpotomía al formocresol, en dientes temporales, puede ser clasificada como vital o no vital, según la duración de aplicación de formocresol.

*Doyle y cols.*<sup>[23]</sup>, introdujeron un algodón con formocresol en dientes primarios pulpotomizados durante intervalos de tiempo de 4 a 7 días, y en la mayoría de ellos, (extraídos en períodos de 1 semana a 1 año), se observaron las tres zonas descritas anteriormente dentro del tejido pulpar. El tercio apical se caracterizaba por tejido viable.

Lo mismo observó *Speeding*<sup>[176]</sup> en su estudio con 20 dientes temporales de monos *Rhesus*; transcurridos de 17 a 286 días, y en la mayor parte de los casos, los dientes tratados con formocresol presentaban tejido vivo normal en el tercio apical del conducto. En algunas muestras observó la presencia de infiltraciones leucocitarias y desarrollo de osteodentina en las zonas apicales. Posteriormente, *Spamer*<sup>[177]</sup>, en su estudio, con caninos temporales humanos sin caries después de pulpotomías al formocresol, también distinguió las tres zonas características, incluido el tejido del tercio apical, que era normal y sin reacción inflamatoria. Al principio, Spamer observó una reacción inflamatoria aguda, seguida por una reacción inflamatoria crónica, proliferación de odontoblastos y aumento de fibras colágenas. Transcurridos 6 meses, se vió depósito de dentina madura y tejido conectivo en todos los sectores.

Particularmente curiosa es la investigación realizada por *Berger*<sup>[56]</sup>, quien comparó los efectos de la pulpotomía al formocresol en una sesión, con los efectos de la mezcla de óxido de zinc - eugenol más formocresol, sobre tejidos pulpares amputados de dientes temporales humanos expuestos por caries. Los períodos de observación abarcaron de 3 a 38 semanas. Desde el punto de vista clínico y radiográfico, se consideró que hubo un 97% de éxito en los dientes tratados con formocresol mientras que el grupo tratado con óxido

de zinc - eugenol - formocresol, tuvo un 58% de resultados favorables. Desde el punto de vista histológico, se juzgó que el 82% del grupo tratado con formocresol presentaba resultado positivo mientras que hubo fracaso absoluto con la mezcla. El examen histológico de las muestras de tejido pulpar tratado con formocresol, de 3 semanas, reveló la existencia de tres zonas dentro de los conductos, pero sin evidencia de tejido viable. Este autor afirmó que la aplicación del formocresol en el tejido pulpar vital produce cambios necróticos que son visibles histológicamente al transcurrir 3 semanas.

Lo curioso de este estudio fue que la necrosis pulpar por coagulación originada por el medicamento se produjo a las 3 semanas, con falta total de componente celular en el tercio apical, pero a la séptima semana, penetró por el foramen apical, tejido conectivo proliferativo de tipo granular, originado posiblemente desde el ligamento periodontal, que empezaba a reemplazar a la zona apical. En muestras obtenidas, tras períodos postoperatorios prolongados (después de 35-38 semanas), se observó que el tejido de granulación reemplazaba progresivamente al tejido pulpar necrótico hasta la zona coronaria. Pequeñas zonas de resorción de las paredes dentinarias también fueron reemplazadas por osteodentina. En realidad, esta observación fue mencionada en un trabajo anterior de *Nygaard-Ostby*<sup>[178]</sup>, quien halló que había una proliferación apical de tejido de granulación hacia el interior, que se transformaba en tejido conectivo fibroso. Así pues, *Berger* sostiene que el tejido tratado no es una masa impermeable, seca e inactiva, sino que se trata de un tejido donde subyace un proceso de sustitución. Esta consideración fue observada posteriormente por otros autores<sup>[65]</sup>.

Por su parte, *Beaver y cols.*<sup>[64]</sup>, atribuyeron la aparición de ese tejido del tercio apical, a un cambio de morfología en el tejido pulpar. Notaron que el tejido tratado con formocresol era reemplazado y que su naturaleza se hacía fibrótica, pero sostenían que no se trataba de tejido de granulación que se movía a través del foramen apical, sino más bien de un cambio metaplásico del tejido original. También observaron que los resultados microscópicos eran idénticos incorporando o no, formocresol a la mezcla de óxido de zinc

- eugenol, siempre que por supuesto, los muñones pulpares fueran tratados con el medicamento durante 5 minutos al menos. De tal modo, sostenían que la omisión del fármaco de la sub - base tenía mínimas consecuencias clínicas, ya que en su estudio los cambios pulpares que acontecieron no estuvieron alterados por la inclusión del mismo en la mezcla, aunque preferían incluirlo para asegurar la fijación.

*Venham*<sup>[71]</sup>, halló imágenes microscópicas idénticas en pulpas de dientes de monos, expuestas a cinco minutos y a quince segundos de aplicación de formocresol, aunque siempre incorporando unas gotas del medicamento en la sub - base. Propuso que así se podría reducir a la cuarta parte la concentración de formocresol. Apoyando este hallazgo clínico, un estudio *in vitro* realizado por *Ranly y cols.*,<sup>[73]</sup> ha mostrado que gran parte del formaldehído se difunde desde el cemento de óxido de zinc - eugenol, durante muchas semanas al sumergir en agua este cemento que contiene formocresol. Por tanto, sugiere que la aplicación inicial de una torunda de algodón saturada de formocresol sobre la pulpa puede ser un paso superfluo.

Ya que la evaluación histológica de rutina demostró ser bastante inconclusiva, se probaron nuevos métodos para determinar la naturaleza exacta del tejido pulpar tratado y la penetración de formocresol en el mismo. Así, en 1976 *Mejare, Hasselgren y Hammarstrom*<sup>[68]</sup>, afirmaron que no se podía estudiar el efecto de las preparaciones de formocresol mediante las técnicas histológicas habituales, ya que el tejido estaba también expuesto a un fijador *in vivo*, durante la preparación histológica. Para solventar el problema, las pulpas de los dientes fueron tratadas, e incubadas para la demostración histoquímica de las enzimas oxidativas e hidrolíticas (los métodos histológicos de rutina no proporcionan información en cuanto a la penetración de formaldehído, mientras que la observación de las enzimas oxidativas establece un límite bastante diferenciado entre el tejido penetrado por el medicamento y el tejido no penetrado). Aparentemente en sus ensayos, este límite se desplazaba apicalmente de forma proporcional a la concentración de formocresol y su duración.

Continuando estos estudios, *Rölling, Hasselgren y Tronstad*<sup>[66]</sup>, estudiaron el estado pulpar de 27 dientes primarios tratados con pulpotomía al formocresol (clínica y radiográficamente exitosos), 3 y 5 años después del tratamiento. Observaron una amplia variedad en la condición pulpar, desde tejido pulpar normal hasta necrosis total. Reabsorción y aposición de tejido duro fueron resultados comunes. De los 27 dientes, 25 contenían tejido pulpar vital en el tercio apical y estos autores pensaron que se trataba del tejido pulpar original (la evidencia era la presencia de odontoblastos), más que de una proliferación desde el ligamento periodontal. Es interesante destacar, que observaron en un 10% de los dientes, que el proceso de reparación se estaba realizando adyacente a la zona de amputación. Los autores pensaron que la actividad enzimática en el tejido en contacto directo con la zona de amputación era evidencia de que algunas veces tiene lugar la regeneración del tejido pulpar desvitalizado. Concluyen indicando que, el método de formocresol sería sólo una medida para mantener el diente primario durante un período limitado de tiempo, debido a la gran variedad de respuestas histológicas pulpares.

Con este último trabajo coinciden *Rölling y Lambjerg - Hansen*<sup>[170]</sup>, quienes analizaron microscópicamente el estado pulpar de 19 dientes primarios pulpotomizados al formocresol con éxito clínico y radiográfico, en períodos de 3 a 24 meses con el fin de establecer la conexión existente entre la condición pulpar a corto plazo y la condición pulpar a largo plazo. De la totalidad de los dientes dispusieron de 40 raíces para examinarlas histológicamente. Los cambios pulpares fueron evidentes en todos los dientes. Teniendo en cuenta los hallazgos más frecuentes en las reacciones pulpares, las raíces pudieron ser clasificadas a grandes rasgos, en 5 grupos. Los tres primeros grupos incluyeron 31 de las 40 raíces y tenían tejido vital rico en células en extensiones diferentes desde la zona apical a la herida de amputación (grupos 1,2,3). La pulpa de las 9 raíces restantes se habían necrotizado parcial o totalmente (grupos 4 y 5). En todos los casos del grupo 1, se observó inflamación pulpar subyacente a la herida de amputación. Tanto la gravedad como el alcance de la reacción eran variables; sin embargo, en la mayoría de los casos, la zona coronal de la pulpa se hallaba gravemente inflamada. En la zona apical, el

tejido presentaba la morfología típica del tejido pulpar que estuvo en todo momento libre de inflamación o, en todo caso, contenía escasos linfocitos dispersos y células plasmáticas. No se observaron odontoblastos a ninguno de los niveles pulpares y las secciones coloreadas con Movat no presentaron incremento alguno de fibrosis.

En 10 conductos radiculares del grupo 2, el tejido pulpar subyacente a la herida de amputación tenía morfología normal y en la mayoría de los casos se detectó la presencia de odontoblastos. En el tejido que se encontraba en contacto con esta zona, se observó inflamación en diferentes extensiones y siempre en dirección apical. La gravedad de esta inflamación parecía ser similar a la del grupo 1, estando también en este grupo la gran parte de la zona apical de la pulpa, casi o totalmente libre de inflamación. Las secciones coloreadas con Movat no revelaron incrementos de fibras en ninguna parte del tejido pulpar.

En las raíces del Grupo 3, subyacente a la herida de amputación, la morfología del tejido pulpar tenía la misma apariencia que la del grupo 2. Sin embargo, en una dirección más apical, esta apariencia había cambiado en todos los casos. La distribución de células había desaparecido pero el tejido estaba libre de inflamación y las secciones coloreadas con Movat revelaban con gran frecuencia un incremento de fibras. Hallazgos comunes fueron vasos relativamente grandes y longitudinalmente orientados. Subyacente a esta zona, se observó tejido con algunas células inflamatorias. En la parte apical de las pulpas de este grupo, el tejido se caracterizaba por tener la misma apariencia que los grupos 1 y 2 anteriormente descritos.

La reabsorción interna, frecuentemente con células multinucleadas, se observó en 8 de los 31 conductos radiculares de estos tres primeros grupos. La aposición de tejido duro con inclusiones celulares hizo su aparición, igual que en la investigación de *Berger* en 1965<sup>[56]</sup>.

Los procesos más comunes que tuvieron lugar en el tejido vital fueron la respuesta inflamatoria y reabsorción dentinaria seguidas de la deposición de tejido duro en la pared del conducto radicular. En la mayoría de los casos, el tejido pulpar de la zona apical del diente era vital y presentaba la morfología típica del tejido pulpar con señales mínimas de inflamación. Un aspecto importante fue que el tejido de 8 conductos radiculares presentaba una zona en su parte media donde la distinción celular había desaparecido probablemente como resultado de la degeneración hialina o fibrosis. Como explicación a este fenómeno *Rölling*<sup>[66]</sup>, ya había sugerido anteriormente, que el agente desvitalizador había penetrado unos cuantos milímetros en el tejido pulpar en dirección apical, resultando una fijación parcial del tejido pulpar. Posiblemente, el tejido pulpar fijado con formocresol causa un efecto en el tejido pulpar subyacente que a su vez puede derivar en una degeneración hialina o fibrosis. Sin embargo, este efecto parecía no relacionarse con la zona apical de la pulpa, ya que en todos los casos se habían observado tejidos ricos en células en esa parte del conducto radicular. Además, este estudio demostró que la inflamación era más pronunciada en el tejido pulpar fijado que en el tejido pulpar en contacto con tejido sometido a cambios degenerativos (grupo 3). Estos autores concluyen su estudio sugiriendo que parece razonable creer que es posible que suceda la reparación completa del tejido pulpar desvitalizado, aunque no se trate de una reacción característica tras el tratamiento con formocresol. La amplia gama de condiciones pulpares observadas indicó, igual que habían concluido otros investigadores anteriormente, que no hay una reacción típica al formocresol incluso cuando el tratamiento fue clínicamente exitoso.

*Magnusson*<sup>[171]</sup>, realizó un estudio clínico e histológico sistemático de los resultados de la terapéutica de la pulpotomía al formocresol en molares primarios. De 84 molares primarios inferiores en el estudio clínico, 56 se aprovecharon para el examen histológico el cual reveló una difusión muy caprichosa del medicamento a través del tejido pulpar. La pulpa remanente en la parte apical de los conductos tratados no mostró signos de curación. Todas las pulpas presentaron un número variable de células inflamatorias en la zona adyacente a la región fijada por el formocresol. En el 80% de los conductos, la sección

histológica reveló signos de reabsorción interna con o sin formación incompleta de tejido de reparación.

Contrariamente, en las pruebas histológicas realizadas después de 16, 31 y 34 días, *Amstrong y cols.*,<sup>[179]</sup> obtuvieron resultados positivos en 20 dientes tratados con pulpotomía al formocresol. En la superficie de la pulpa, el medicamento creaba una zona superficial de fijación eosinofílica. La pulpa que se encontraba bajo esta superficie parecía ser normal y no hubo cambios patológicos en la región periapical. Después de 72 y 107 días se observó la formación de dentina reparativa en 17 de los 20 dientes, lo cual indicaba que el tratamiento había conseguido resultados positivos.

*Ozata y cols.*,<sup>[180]</sup> realizaron un estudio histológico de dientes de corderos pulpotomizados con formocresol. En las muestras de 1 día, observaron células de inflamación aguda, hiperemia y dilatación vascular en el tercio coronal de los conductos y tejido pulpar normal en los tercios medio y apical. En las de 7 días, además de los hallazgos anteriores observaron células inflamatorias crónicas y edema. Al mes, las muestras presentaron adyacente a la zona de exposición, la formación de un puente reparador de dentina. Sobre el tejido pulpar que se encontraba debajo de este puente, se encontraron unos pocos leucocitos polimorfonucleares. Al cabo de dos meses y 120 días, se habían formado en todos los dientes un puente de dentina que podía fácilmente distinguirse de la dentina primaria. En el tejido pulpar, la cantidad de células multinucleares se había reducido notablemente, y la actividad fibroblástica había descendido. En el tercio apical del tejido pulpar, las fibras de colágeno habían aumentado ligeramente. En las preparaciones de 180 días, en todos los dientes de este grupo, también se había formado un puente completo de dentina. Los tejidos pulpares restantes de estos dientes quedaron libres de inflamación. Sólo se observó un ligero aumento de fibras de colágeno. Estos autores concluyen que el formocresol, retrasa pero no impide la cicatrización potencial del tejido pulpar. En el tejido pulpar situado bajo la zona afectada por el formocresol la reacción aguda inflamatoria adoptó una naturaleza crónica y

adquiriendo algún tiempo después la apariencia de tejido pulpar normal. Este cambio tuvo lugar bajo la zona de la tan llamada "necrosis por coagulación". Se observó que no existía una línea de demarcación definida entre el tejido pulpar sano y la necrosis de coagulación. La existencia de esta línea está descrita por *Kelley y cols.*<sup>[65]</sup>, *Magnusson*<sup>[181]</sup> y *Speeding*<sup>[176]</sup>.

*Bimstein*<sup>[1]</sup> afirma que aunque ha sido demostrada la presencia de tejido vital en molares primarios pulpotomizados con formocresol, puede ocurrir una inflamación crónica y dificultad para controlar la expansión del medicamento. La respuesta histológica de la pulpa radicular al formocresol está caracterizada por una combinación irregular de respuestas incluyendo áreas de pulpa normal, fibrosis, necrosis, hiperemia, inflamación, reabsorción interna, tejido de granulación, osteodentina y una capa odontoblástica irregular esparcida sobre la pulpa sin patrón característico.

### **B. INVESTIGACIONES SOBRE LA CONCENTRACIÓN MÁS IDÓNEA DE FORMOCRESOL**

A finales de la década de los sesenta, se iniciaron una serie de estudios para observar los efectos biológicos de diferentes concentraciones de formocresol sobre las células del tejido conjuntivo y sobre cual era la dilución idónea del medicamento. Las investigaciones combinadas de *Loss, Straffon, Han y Movawa*, sobre los efectos clínicos, histológicos y bioquímicos del formocresol han abierto camino para nuevas ideas sobre este tipo de tratamiento pulpar.

*Straffon y Han*<sup>[62]</sup>, compararon la respuesta del tejido conjuntivo al formocresol a concentración total y a la dilución de 1/5 de formocresol. Empleando implantes de esponjas de alcohol polivinílico como marco para apoyar la proliferación de tejido conectivo, llegaron a la conclusión de que la fórmula diluida no interfería en la recuperación del tejido conjuntivo y que además, parecía suprimir notablemente la

reacción inflamatoria inicial.

En un trabajo posterior, estos investigadores evaluaron la síntesis del ácido ribonucleico (RNA) realizada por células del tejido conjuntivo, y concluyeron que la concentración diluída de formocresol a 1/5, puede ser tan efectiva, o incluso menos perjudicial, como la preparación tradicional<sup>[26]</sup>. *Loss* coincide con estas declaraciones en un estudio ulterior, sobre el formocresol diluído; observó una drástica reducción de la actividad de la enzima respiratoria de los fibroblastos pertenecientes a tejidos conectivos sometidos a diferentes concentraciones de formocresol; asimismo, averiguaron que el período de recuperación era directamente proporcional a la concentración de formocresol<sup>[28]</sup>.

*Morawa y cols.* en 1975 iniciaron un estudio sistemático acerca de los efectos biológicos de diferentes concentraciones de formocresol sobre las células del tejido conjuntivo, apoyándose en los anteriores estudios<sup>[28,62,182]</sup>, que evaluaron los efectos de distintas concentraciones de formocresol sobre el tejido pulpar. Partiendo de la fórmula original de *Buckley*, obtuvieron una concentración de 1/5 de formocresol diluído. Realizaron pulpotomías al 1/5 de formocresol en una sóla visita aplicándolo durante 5 minutos aproximadamente. Posteriormente, se examinaron clínica y radiográficamente todos los dientes pulpotomizados. Estos autores concluyeron que la concentración de 1/5 de formocresol resultó ser tan efectiva como la realizada con agentes totalmente concentrados, o como cualquier otra a la hora de realizar una citostásis inicial y facilitar una rápida recuperación. Los resultados de este estudio demuestran que podemos conseguir un resultado clínico efectivo similar o mejor al obtenido por el formocresol concentrado. Por tanto, recomiendan la concentración de 1/5 de formocresol en casos de pulpotomía odontopediátrica. Teniendo en cuenta el hecho de que la introducción del formocresol de *Buckley*, y más tarde, su uso en la práctica Odontopediátrica por parte de *Sweet*, se basó en criterios empíricos, los experimentos y observaciones clínicas contenidos en este estudio, proporcionaron una base racional para el empleo de la

- concentración de 1/5 de formocresol en pulpotomías en dientes primarios<sup>[31]</sup>.

Por tanto, la utilización de una concentración 1/5 de la preparación tradicional de formocresol, ha sido importante para producir los mismos resultados relacionados con la fijación tisular, con menos efectos citotóxicos y complicaciones postoperatorias. Existe pues, una evidencia creciente de que la concentración diluída es más biológica, e igualmente efectiva que la concentración total, y se recomienda que sea usada para los procedimientos de pulpotomía en los dientes primarios. La solución diluyente se prepara con una mezcla de tres partes de glicerina con una parte de agua destilada. Una parte de formocresol es entonces mezclada con cuatro partes diluyentes<sup>[31]</sup>.

### **C. EFECTO DEL CEMENTO DE ÓXIDO DE ZINC - EUGENOL COMO VEHÍCULO DEL FORMOCRESOL**

Tras la aplicación de formocresol sobre los muñones pulpares, algunos investigadores adoptaron la técnica de incorporar unas gotas del fármaco dentro del cemento de óxido de zinc - eugenol como un agregado que asegurase la fijación pulpar<sup>[58,64,71,73]</sup>. Aunque *Beaver y cols.*, encontraron que no había diferencias histológicas significativas incorporando o no el formocresol al cemento<sup>[64]</sup>, *García - Godoy*<sup>[34]</sup> y *Russo*<sup>[183]</sup> demostraron que el óxido de zinc - eugenol más formocresol, produce una reacción inflamatoria más intensa que cuando se coloca el cemento sin formocresol. Más aún, la difusión de formaldehído incorporado al cemento de óxido de zinc - eugenol, ha sido demostrada por técnicas *in vitro*<sup>[73,184]</sup> e *in vivo*<sup>[34,185]</sup>. Sorprendentemente, la literatura parece indicar que los cinco minutos de aplicación de formocresol han sido arbitrariamente determinados. *Emmerson y cols.*<sup>[57]</sup>, como parte de su estudio, ya habían comparado la respuesta pulpar al formocresol tras diferentes tiempos de aplicación en minutos. No encontraron diferencias histológicas tras 5, 10 y 15 minutos de aplicación seguida de la ubicación sobre los muñones pulpares de una base de óxido de zinc - eugenol más formocresol. Sólo usaron un diente para cada una de éstas aplicaciones. Sólo *Venham*<sup>[71]</sup>

comparó, tras el estudio de *Emmerson y cols.*, los efectos histológicos de los períodos de aplicación de formocresol menores a 5 minutos, no encontrando diferencias histológicas entre 15 segundos y 5 minutos de aplicación, tras los cuales se colocaba la pasta de óxido de zinc - eugenol - formocresol. Sin embargo, ya que el formaldehído escapa desde el cemento y por tanto, aumenta el período de contacto del medicamento con el tejido pulpar<sup>[34,73,185]</sup>, estos resultados<sup>[57,71]</sup> no muestran la verdadera respuesta pulpar a los diferentes períodos de aplicación evaluados. Por ésta razón, *García - Godoy, Novakovic y Carvajal*<sup>[75]</sup> elaboraron un estudio con el propósito de comparar las respuestas pulpares a 1, 3 y 5 minutos de aplicación del medicamento, seguidos del empleo de una base de cemento de óxido de zinc - eugenol, sin formocresol. Los resultados de su estudio demostraron que tras 1 minuto de aplicación de formocresol, produjo la menor respuesta inflamatoria y reacción tisular cuando se compararon con 3 y 5 minutos de aplicación. Estos resultados difieren de los encontrados por *Venham*, que no halló diferencias en la respuesta pulpar tras la aplicación de formocresol durante 15 segundos, 5 minutos o cuando sólo incorporaba formocresol en el cemento de revestimiento. Estos resultados diferentes pueden deberse a que *Venham* incorporó Formocresol en el cemento, y *García - Godoy* no.

Igualmente, *Bimstein*<sup>[1]</sup> ha recomendado que el formocresol sea eliminado de la mezcla de revestimiento pulpar con el fin de minimizar los efectos perjudiciales del formocresol. Afirma que la incorporación del medicamento al cemento de óxido de zinc - eugenol, produce una reacción inflamatoria más intensa que al utilizarlo sólo.

*García - Godoy y cols.*<sup>[75]</sup>, han sugerido que la diferente respuesta pulpar observada en las distintas investigaciones podría estar relacionada con el cemento de revestimiento usado rutinariamente tras la aplicación de formocresol en la pulpa. Los estudios que han evaluado la respuesta pulpar al óxido de zinc - eugenol, han informado resultados del rango de respuesta beneficiosa a bien tolerada<sup>[186,187]</sup>, a pulpitis crónica y/o necrosis pulpar<sup>[188,189]</sup>. Debido a estos últimos resultados, la conveniencia de usar este cemento, en

- las pulpotomías ha sido cuestionado<sup>[29.30.56.190]</sup>. Por tanto el revestimiento de la pulpa previamente tratada con formocresol, debería ser considerado y evaluado en futuros estudios<sup>[75]</sup>.

## **II-2.3. TOXICIDAD DEL FORMOCRESOL**

### **II-2.3.1. TOXICIDAD LOCAL DEL FORMOCRESOL**

Está suficientemente demostrado que el formocresol es tóxico cuando se aplica de forma local<sup>[12,82]</sup>. Además, a su poder destructivo hay que añadirle su alta capacidad de difusión local y sistémica, lo que aumenta su toxicidad. Por tanto, y contrariamente a la creencia popular de que el tejido pulpar puede ser momificado o fijado y no se transmiten los productos de desintegración a los tejidos adyacentes, estudios histopatológicos demuestran que el formocresol no queda necesariamente confinado en el interior del conducto radicular, sino que difunde pocos minutos después de su aplicación hacia los tejidos adyacentes<sup>[191,192]</sup>.

Los numerosos estudios en este campo indican que posteriormente a la pulpotomía, el formocresol compromete la microcirculación pulpar acumulándose en pulpa y dentina, y difunde a través de esta última y del cemento, dejando niveles detectables en el ligamento periodontal y hueso periapical<sup>[33,193]</sup>.

La aplicación de I<sup>131</sup> en el lugar de la pulpotomía ha indicado que el formocresol alcanza el árbol vascular pulpar y a través del mismo, llega hasta el ápice. Además, la autorradiografía ha revelado grandes concentraciones de C<sup>14</sup>-formaldehído en pulpa, dentina, ligamento periodontal y hueso apical. Esto puede probablemente deberse a la existencia de conductos accesorios que drenan hacia el ligamento periodontal, o por la difusión del formocresol a través de la dentina<sup>[33]</sup>. De igual modo, la utilización de técnicas radioautográficas para evaluar la difusión y acumulación de formocresol, han demostrado que a la semana del tratamiento, el formocresol marcado aparece en los núcleos odontoblasticos del suelo de la cámara pulpar y durante dos semanas progresa hasta el ápice, pudiendo verse incluso, en las células de la médula ósea y osteoclastos.

Debido por tanto a su gran poder de difusión y a su toxicidad innata, se han estudiado ampliamente los efectos tóxicos de este agente químico sobre el propio diente

pulpotomizado, sobre los tejidos adyacentes y sobre el diente permanente sucesor.

### **A. EFECTOS TÓXICOS DEL FORMOCRESOL SOBRE EL DIENTE PRIMARIO CON PULPOTOMÍA**

Estudios clínicos y radiológicos demuestran que el porcentaje de éxitos de las pulpotomías al formocresol oscila entre 70-97%<sup>[12,194]</sup>. Sin embargo, la posible acción iatrogénica del medicamento sobre el propio diente tratado ha sido un aspecto muy estudiado. Está generalmente reconocido que la fórmula de Buckley es altamente tóxica para las células pulpares<sup>[28,69]</sup> ya que produce irritación y tiene efectos tóxicos sobre las células del tejido conjuntivo. Los resultados de los estudios concernientes a los efectos biológicos del formocresol sobre las células del tejido conectivo, indican claramente que interfiere con la actividad fisiológica de supervivencia celular<sup>[28,62]</sup>. De igual forma, una reducción en la concentración de formocresol se acompaña de una reducción de sus efectos citotóxicos<sup>[26,28]</sup>.

*Torneck*, sostiene que el formocresol desnaturaliza las proteínas derivando en la necrosis de los tejidos expuestos. Ya que esto sucede frecuentemente, la inflamación y la emisión de enzimas proteolíticas no tiene lugar y los tejidos no se descomponen. Este investigador sugiere que una aparente fijación únicamente enmascara el verdadero estado necrótico del tejido, que por tanto, puede actuar como un foco de infección<sup>[195]</sup>.

Entre las posibles reacciones de toxicidad local sobre el propio diente debidas al formocresol se incluyen:

- *cambios histopatológicos y radiológicos:*
  - Alteraciones de la microcirculación pulpar.
  - Calcificación de los conductos radiculares.
  - Reabsorciones radiculares patológicas.

- *cambios clínicos:*

- alteraciones en la exfoliación de los dientes primarios pulpotomizados.
- Formaciones quísticas en dientes primarios asociadas al uso de formocresol.

### A. I. CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS Y RADIOLÓGICOS.

#### *A.I.1. Alteraciones en la microcirculación pulpar*

Aunque los resultados de las primeras investigaciones histopatológicas acerca de la acción del formocresol sobre el tejido pulpar han sido variables<sup>[23,57,58]</sup>, la mayoría de ellos afirmaron que, en general, la arquitectura de los vasos sanguíneos de la pulpa de los dientes primarios no resultaba adversamente afectada por el tratamiento<sup>[56,58]</sup>. Sólo la zona directamente adyacente al lugar de amputación y en contacto con el cemento de óxido de zinc - eugenol estaba pobremente perfundida debido a la amputación de la pulpa<sup>[56]</sup>. Aunque ninguno de estos estudios más antiguos se destinó a investigar directamente la condición de los vasos sanguíneos pulpares, la investigación en monos realizado en 1982 por *Chiniwalla y cols.*<sup>[196]</sup>, confirmó los anteriores resultados de *Berger y Massler*. Realizaron pulpotomías con formocresol en dientes primarios de monos Rhesus, aplicando el medicamento durante 5 minutos, y tras 12 semanas, se extrajeron los dientes para el estudio del estado de la arbol vascular pulpar, mediante la inyección de tinta india. De sus resultados pudieron concluir que la circulación pulpar radicular de los dientes de monos, permanece intacta tras la pulpotomía con formocresol, excepto en la zona inmediatamente adyacente al lugar de amputación donde los vasos sanguíneos estuvieron en un número muy reducido. Esta zona estuvo formada por restos necróticos y coágulos sanguíneos.

Sin embargo, otros autores como *Block y cols.*, en sus estudios han puesto de manifiesto que se producen cambios circulatorios pulpares en todos los casos, definidos por aglutinación de la sangre en los vasos, trombosis y extravasación de eritrocitos, lo que constataría los efectos tóxicos e irritantes del formocresol<sup>[197]</sup>.

También se ha señalado que la reacción inflamatoria producida por la aplicación de formocresol parece estar más relacionada con el daño vascular, que por la presencia de tejido fijado o necrótico<sup>[75,190]</sup>.

Para *Myers y cols.*, las propiedades funcionales de la microcirculación de la pulpa dental se dañan gravemente con el tratamiento con formocresol<sup>[33]</sup>. Igualmente, afirman que el daño de la microcirculación de la pulpa dental puede parcialmente explicar los diferentes resultados histológicos informados en la literatura<sup>[23,31,64,65]</sup>.

### *A.1.2. Calcificación de los conductos radiculares*

La cuestión sobre si el formocresol produce calcificación o no dentro de los conductos radiculares estrechándose el lumen de los mismos ha sido tratada por algunos autores<sup>[57,59,60,65,198]</sup> y rechazada por otros<sup>[199,200]</sup>.

*Willard* afirmó que es el fenómeno más frecuentemente observado, desde el punto de vista radiográfico, en molares primarios vitales tras ser sometidos a pulpotomía al formocresol<sup>[173]</sup>. En esto coinciden otros autores como, *Rölling y cols.*<sup>[66]</sup> y *Hicks y cols.*<sup>[201]</sup>.

Para *Willard*, y *Patterson y Mitchell*, esta metamorfosis cálcica es aparentemente, resultado de un incremento de la actividad odontoblástica tras la aplicación del fármaco, lo que indicaría que la pulpa conserva cierto grado de vitalidad y funcionamiento. Por tanto probablemente, la fijación con formocresol del tejido no produzca la pérdida total de la vitalidad pulpar del diente primario<sup>[173,202]</sup>. También sugiere *Willard* que tal alteración puede tener una influencia adversa en el proceso de reabsorción<sup>[173]</sup>.

Radiográficamente, este fenómeno aparece en forma de calcificación creciente de las paredes de los conductos radiculares, provocando una casi total obliteración de los

mismos y desarrollándose uniformemente a través del conducto.

Se ha observado que las exposiciones prolongadas al medicamento, producen mayor frecuencia de calcificaciones. Así, *Massler y Mansuhkani*<sup>[58]</sup>, estudiando molares de rata, comunicaron la presencia de calcificaciones en las paredes de los conductos a partir de los 30 días, después del tratamiento con formocresol. *Emmerson y cols.*<sup>[57]</sup> describieron que en las aplicaciones cortas con este agente, el resultado fue la fijación pulpar, en tanto que se produjo degeneración cálcica en las exposiciones prolongadas al medicamento. Así, una aplicación de formocresol sellada por 3 días producía degeneración cálcica, observándose como una calcificación lineal a lo largo de las paredes de los conductos radiculares.

La obliteración del conducto radicular tras la pulpotomía al formocresol fue observada al emplear tanto la solución convencional, como la fórmula diluída al 2%<sup>[201,203]</sup>. En el estudio radiográfico de *Willard* en la que usó la solución fuerte de formocresol (Fórmula de Buckley), encontró que los dientes tratados mostraban obliteración del conducto radicular en un 80% de los casos<sup>[173]</sup>. *Fuks y Bimstein*, usando formocresol diluído (1/5 de la fórmula de Buckley), durante 5 minutos, encontraron radiográficamente este fenómeno en el 29% de los casos<sup>[203]</sup>. Este bajo porcentaje fue atribuído al hecho de que el formocresol diluído causa menores efectos tóxicos, que la fórmula convencional. Los altos porcentajes de obliteración del conducto radicular (60%) descritos por *Hicks y cols.*, utilizando la fórmula de Buckley, pueden ser el resultado de una exagerada actividad odontoblástica, debida a su vez a la irritación provocada por los fijadores en una pulpa inflamada crónicamente<sup>[201,204]</sup>. Además *Hicks y cols.*, atribuyen este alto porcentaje al hecho de que su período de observación desde el momento de la realización de la pulpotomía fue de 24 a 87 meses, mientras que en el resto de los estudios como en el de *Fuks y Bimstein*, este tiempo abarcó sólo 24 meses. Por tanto, permitiendo períodos largos se deja tiempo para que la obliteración pulpar ocurra.

La obliteración total del conducto también ha sido investigada por *García - Godoy*, quien observó la dificultad de demostrarla radiográficamente tras el tratamiento<sup>[174]</sup>.

De acuerdo con los hallazgos de *Ranly y Fulton*, el tratamiento con formocresol retrasa pero no evita la respuesta del sistema de defensa inmunológico. En su estudio, los puentes reparadores de tejido duro se formaron después de 4 semanas, y definidos como "puentes primarios", pero no como puentes de dentina<sup>[61]</sup>.

Estos mismos autores, en un estudio radiográfico utilizando timidina tritiada, describieron la formación de un puente celular, que a las dos semanas mostraba la producción de matriz dentinaria<sup>[205]</sup>. La formación descrita por estos investigadores fue denominada posteriormente por *Ozata y cols.* como "dentina reparativa o terciaria"<sup>[180]</sup>.

La presencia de calcificaciones en la cavidad pulpar ha sido interpretada a menudo, en estudios pulpares de ratas libres de gérmenes, como un signo de salud en ausencia de infección. Una definición más precisa de éste estado es que los cambios inflamatorios no se extendieron al ápice y ocurrió una formación cálcica.

Por otro lado, *Finn*<sup>[206]</sup> y *Magnusson*<sup>[181]</sup> observaron que el formocresol no induce a la formación de puentes de dentina.

### ***A.1.3. Reabsorciones radiculares patológicas***

La reabsorción radicular patológica puede ser clasificada en Externa - Interna (Reabsorción interna de origen periférico), o Interna. La primera de ellas comienza en el ligamento periodontal, generalmente en la región cervical y perfora cemento y dentina antes de envolver la pulpa. La reabsorción interna, es mucho menos común. Comienza en la pulpa y progresa periféricamente hacia la dentina, para involucrar posteriormente al cemento y esmalte<sup>[207]</sup>.

El riesgo potencial de resorción interna aumenta en dientes que carecen de predentina<sup>[208]</sup>. El proceso fisiológico de sustitución de dientes decíduos sucede en zonas que carecen de capa odontoblástica así como de predentina debido a la actividad odontoblástica. Estos hechos y factores generales tales como la Enfermedad de Paget, pueden predisponer a la resorción interna de dientes primarios<sup>[209]</sup>.

La reabsorción interna, es considerada un fenómeno extraño en los dientes tratados con la técnica al formocresol. Sin embargo, algunos autores han señalado que puede hacer aparición en algunos casos, aunque con carácter menos agresivo y en un porcentaje muy inferior al que sucede con la pulpotomía al Hidróxido de calcio<sup>[171]</sup>.

La mayoría de los estudios radiográficos han mostrado un porcentaje muy bajo o ningún caso de reabsorción interna de las raíces de los dientes primarios tratados con formocresol (1%)<sup>[173,210,211]</sup>. De esta forma, *Doyle, McDonald y Mitchell* en un estudio comparativo entre el Hidróxido de calcio y el formocresol como agentes para las pulpotomías observaron sólo 1 caso de reabsorción interna en 28 dientes tratados con formocresol<sup>[23]</sup>. *Rölling y Thylstrup*<sup>[211]</sup> y *Rölling y Lamjberg - Hansen*<sup>[170]</sup> no evidenciaron en ninguno de sus casos reabsorción interna y *Morawa*<sup>[31]</sup>, en su estudio de 70 casos revisados en un período de 5 años, observó sólo 5 casos con reabsorción interradicular limitada. *Fuks y Bimstein*<sup>[203]</sup> observaron un pequeño porcentaje (1,4%) de resorción interna al utilizar el formocresol diluído. *Verco y Allen*<sup>[3]</sup> en su estudio de 1.243 dientes primarios pulpotomizados observaron que la resorción interna hizo su aparición sólo en 12 de los dientes sometidos a pulpotomías en una sólo fase. En la mayoría de los casos, la resorción se encontraba sólo en la zona circundante o adyacente a los puntos de amputación. Sin embargo, tres de las resorciones internas aparecieron a lo largo de todo el conducto radicular. Una posible explicación a este fenómeno localizado en la zona de amputación podría ser atribuído a un trauma causado durante la amputación pulpar o a la presión ejercida al introducir la mezcla al 50% de óxido de zinc - eugenol en su lugar. *Praskash y cols.* en un estudio comparativo entre formocresol y glutaraldehído,

observaron que de los 22 molares sometidos a pulpotomías al formocresol, tan sólo 2 presentaron reabsorción radicular interna, tras los seis meses de chequeo<sup>[212]</sup>. *Boeve y Dermaut* en su estudio de 137 dientes temporales, recogieron 18 fracasos, de las que 6 fueron por reabsorción interna de una o más raíces. Afirmaron que la resorción interna es específica para determinados pacientes<sup>[210]</sup>. *Coll y cols.*, analizaron dientes primarios no vitales tratados con formocresol, durante períodos de seis a treinta y seis meses, clínica y radiográficamente. El grado de reabsorciones radiculares observado fue similar al de los controles contralaterales en los que se hizo pulpotomía sin usar formocresol<sup>[213]</sup>.

*Hosseini* concluyó en su estudio de 120 molares tratados con formocresol, que la reabsorción interna era más frecuente, en dientes con inflamación crónica inicial, ya que ésta se veía aumentada por la inflamación crónica producida por el formocresol. De esta forma, el formocresol obtuvo mejores resultados en dientes con pulpitis aguda (92.26%), que en aquellos cuyo diagnóstico inicial era pulpitis crónica (84%)<sup>[214]</sup>.

Sin embargo, otros autores han observado un relativamente alto porcentaje de reabsorciones internas utilizando el formocresol en dientes primarios pulpotomizados. *Magnusson* observó, en su estudio de 84 molares primarios pulpotomizados al formocresol, que la radiografía reveló la reabsorción interna en un 37% de los dientes o en 1/5 de las raíces tratadas, mientras que la sección histológica reveló signos de reabsorción interna en la mayoría de las raíces tratadas (80% de las raíces). Las reabsorciones internas se localizaron principalmente en la zona media o inferior del conducto radicular, y su extensión no llegó a ser comparativamente grande. El tipo y la frecuencia de las reabsorciones internas radiculares no guardó relación con el tiempo de aplicación del formocresol (36% en las exposiciones de cinco minutos, y 38% para las exposiciones de 3-5 días)<sup>[171]</sup>.

La formación de tejido duro de reparación en áreas de reabsorción interna fue observado en 77 de las 89 raíces. El tejido duro tuvo el carácter de cemento radicular

celular o de hueso trabecular. La formación de tejido duro observado radiográficamente en uno de los conductos, fue un área extensa de reparación. Mineralizaciones amorfas fueron frecuentemente advertidas en el tejido afectado por el formocresol, pero nunca fue signo de formación de un puente en la pulpa<sup>[171]</sup>.

El tratamiento con formocresol resulta en una inflamación crónica del tejido residual. Reabsorciones internas radiculares acompañadas de inflamación crónica han sido descritas también por *Rölling, Hasselgren y Tronstad*<sup>[66]</sup>. La reabsorción activa sólo fue observada en áreas con pequeña o ninguna acumulación de células inflamatorias, pero bordeando áreas con cambios más severos. *Magnusson* afirma que obviamente la pulpa no tiene capacidad de reabsorber en aquellas áreas donde los cambios inflamatorios han llegado a manifestarse. El hecho de que la reabsorción interna permanezca pequeña en dientes primarios tratados con formocresol, es debida al severo daño del tejido pulpar residual, que interfiere con su capacidad de reabsorber.

*Hicks y cols.* incorporando formocresol únicamente al cemento de óxido de zinc - eugenol, observaron reabsorción interna en el 11% de los casos. Sin embargo, en la gran mayoría, la reabsorción interna estuvo confinada al orificio del conducto radicular, no comprometiendo la integridad de la estructura radicular. Sólo 4 dientes (2.4% de todos los dientes pulpotomizados), experimentaron reabsorción interna que comprometió la integridad de la estructura radicular<sup>[201]</sup>. El relativamente alto porcentaje de reabsorción interna adyacente a los orificios radiculares observado en esta investigación, puede ser atribuído a la reacción pulpar al trauma ejercido durante la amputación, la presión ejercida contra los muñones pulpares en la colocación del cemento y/o al efecto irritante de los medicamentos presentes en la pasta de tratamiento<sup>[3]</sup>.

## A. 2. CAMBIOS CLÍNICOS

### *A.2.1. Alteraciones en la exfoliación*

Sospechado, pero no muy bien documentado, es la aceleración del proceso exfoliativo del diente debido al estado inflamatorio de la pulpa por la acción del formocresol<sup>[67]</sup>. La aceleración del proceso de reabsorción radicular por el tratamiento de pulpotomía al formocresol ha sido un hallazgo común en los estudios clínicos de *Wright, Morawa, Hicks y cols.*, y *Fuks y Bimstein*<sup>[31,201,203,215]</sup>. El hecho de que el formocresol, procedente de los dientes pulpotomizados, difunda hacia el ligamento periodontal circundante, puede resultar en una aceleración del proceso reabsortivo debido a la inflamación crónica reactiva<sup>[31,203]</sup>. En contraposición se dice que la inclusión de formocresol en el cemento de óxido de zinc - eugenol no permite la reabsorción del cemento y retarda la exfoliación<sup>[216]</sup>.

En 1955, *Sweet* obtuvo un 97% de resultados favorables con formocresol en 16.651 casos. Señalemos sin embargo, que alrededor de la mitad de los dientes temporales de este estudio se exfoliaron de forma prematura<sup>[53]</sup>.

La exfoliación de los molares pulpotomizados sucedió más rápidamente que en sus opuestos en un 47,2% de los casos, cuando el formocresol se incorporaba únicamente al cemento<sup>[201]</sup>; un porcentaje menor (39%) se recogió cuando se utilizaba la dilución al 2% de formocresol<sup>[75]</sup>.

Un estudio particularmente interesante es el de *Van Amerongen, Mulder y Vingerling* que describieron clínica e histológicamente los efectos de la pulpotomía al formocresol sobre la vida media de los molares primarios. En su investigación, 152 dientes fueron comparados con sus homólogos contralaterales. La vida media de cada diente fue determinada por el registro del tiempo de exfoliación o extracción. Además, se

recogieron datos concernientes a factores que pueden influir sobre la vida media del diente. Las principales conclusiones de este trabajo fueron: 1) no hubo diferencia significativa en la vida media de los dientes primarios con o sin pulpotomía; 2) la pérdida prematura debida a la extracción no influye en la vida media de los dientes primarios aunque se haya hecho pulpotomía; 3) no hubo diferencia significativa en el número de extracciones de los dientes primarios con o sin pulpotomía al formocresol y, 4) no hubo diferencia en la vida media de los dientes primarios con vitalidad y estos mismos, con pulpa no vital en la pulpotomía al formocresol. Este estudio demostraba que esta técnica no afecta a la exfoliación de los dientes tratados<sup>[217]</sup>.

*Hicks, Barr y Flaitz*, en su estudio encontraron que la exfoliación de los molares pulpotomizados fue de seis meses antes que sus contralaterales en un 47.2%, mientras que hubo exfoliación retrasada en el 11.3%. En un 41.5% la exfoliación de los molares con pulpotomía ocurrió al mismo tiempo que sus contralaterales<sup>[201]</sup>. Estos hallazgos son similares a los informados por *Fuks y Bimstein*, donde el 39% de los dientes tratados tenían acelerada su reabsorción cuando se compararon con sus contralaterales<sup>[203]</sup>.

Los resultados de los estudios realizados por *Wochna Sobanska* mostraron que los patrones histológicos de reabsorción patológica acelerada por la acción del formocresol no eran diferentes de los de la reabsorción fisiológica. La reabsorción retrasada fue asociada a una evidente reacción de reparación en las zonas de reabsorción. En su estudio de 143 dientes primarios, la causa de la pérdida prematura de la mayoría de los dientes fue una aceleración en la reabsorción de las raíces de estos dientes observados por un período de 18 a 24 meses<sup>[218,219]</sup>.

**A.2.2. Formaciones quísticas en dientes primarios asociadas al tratamiento con formocresol**

La literatura revisada de los últimos años sugiere que algunos tipos de quistes dentígeros en niños podrían iniciarse por la acción de factores, más que por el desarrollo y los diferentes estados del saco dentario en crecimiento. La periodontitis y la terapéutica pulpar con formocresol se han sugerido como factores etiológicos, ya que ambos promueven la formación de quistes dentígeros, por la irritación producida en el saco dental del diente sucesor<sup>[106,220,221]</sup>. Un estudio realizado por Savage en 1986 publica que las lesiones quísticas se asocian a molares primarios tratados pulparmente y que son reacciones inmunes posibles resultado del uso de medicamentos que contienen fenol<sup>[220]</sup>.

Existe una información limitada a la hora de caracterizar la histopatología de las lesiones radiolúcidas asociadas a dientes primarios tratados con pulpotomía al formocresol. Con este propósito, *Myers y cols.*<sup>[222]</sup>, realizaron un estudio histológico en el que evaluaron 24 molares primarios tratados con pulpotomía al formocresol, que presentaron lesiones radiolúcidas en el área de furcación durante las revisiones radiográficas. Los dientes fueron extraídos y se tomaron especímenes de las lesiones para la evaluación histopatológica. El examen anatomopatológico de las muestras reveló una mezcla de reacciones inflamatorias (inflamación granulomatosa, inflamación proliferativa crónica, inflamación aguda y epitelio), siendo el tipo predominantemente observado la reacción inflamatoria crónica granulomatosa. El epitelio estratificado escamoso se observó en 21 de los 24 especímenes. Este hallazgo sugirió que la mayoría de las lesiones tenían potencial de transformación quística. El epitelio incluyó la presencia de restos de la lámina dental o de epitelio odontogénico (Restos de Serres), o epitelio introducido de la cavidad oral. Estos resultados histológicos son similares a los observados por otros autores<sup>[223,224,225]</sup> y por estos mismos investigadores en un estudio anterior<sup>[226]</sup>, donde se examinaron lesiones radiolúcidas asociadas a dientes primarios no tratados con pulpotomía al formocresol; sin embargo, el epitelio se encontró sólo en 10 de los 21 dientes que no fueron tratados. Por

tanto, como el patrón histológico observado en los especímenes de los dientes tratados fue similar al de los no tratados, no pudieron afirmar que esas lesiones radiolúcidas fueran producidas por el empleo de formocresol. Sin embargo, afirman que posiblemente el uso de formocresol pueda haber incrementado la incidencia de lesiones químicas asociadas a dientes primarios pulpotomizados, si se compara con los resultados de estudios previos de los dientes no tratados.

### **B. EFECTOS TÓXICOS DEL FORMOCRESOL SOBRE LOS TEJIDOS CIRCUNDANTES.**

Desde hace mucho tiempo se reconoce la interrelación entre la pulpa dental y el periodonto. Anatómicamente, existe una comunicación entre ambas partes anatómicas a través del foramen apical, los túbulos dentinarios y los conductos accesorios laterales. El hecho de que las preparaciones de formaldehído causen fijación tisular, inflamación y necrosis de los tejidos blandos dentro del conducto radicular, añadido a la capacidad de difusión del formocresol, nos permite predecir cuales son los efectos sobre el periodonto circundante.

Cuando se ha usado el formocresol como medicación antimicrobiana intracanal en la terapéutica endodóntica de la dentición permanente, se ha observado que produce una respuesta inflamatoria en los tejidos perirradiculares, necrosis del hueso de soporte y de los tejidos circundantes<sup>[227,228,229,230,231]</sup>. Así, la posible toxicidad tisular del formocresol fue mencionada ya en 1932 por *Coolidge* en su experiencia sobre perros<sup>[232]</sup>. Varias décadas después, *Simons y cols.*, en su estudio sobre monos, encontraron una fuerte reacción inflamatoria periapical, a los siete días postratamiento, que fue disminuyendo hasta los cuarenta y dos días, pero sin retornar a la normalidad<sup>[233]</sup>. Es de destacar que estos autores ensancharon el conducto radicular hasta 1.5 mm del ápice radiográfico.

Contrariamente, *Speeding* afirmó que los tejidos de sostén de los dientes tratados

con formocresol no resultaron influídos adversamente por el tratamiento<sup>[176]</sup>.

*Martin y cols.*, establecieron que el formocresol es capaz de difundir dentro del periodonto circundante. Informaron de una extensa inflamación del tejido periapical circundante con el uso del formocresol, incluyendo daño en el aparato de soporte como resultado de la toxicidad, del poder de penetración del formocresol<sup>[234]</sup>.

Los resultados de los estudios *in vitro* han indicado que formaldehído y cresol difunden a través del foramen apical pocos minutos después de que el formocresol es sellado en el interior del conducto radicular<sup>[151]</sup>. Si esto ocurre bajo condiciones *in vivo*, *Myers y cols.* señalan que puede ocurrir una irritación química de los tejidos adyacentes y hacen referencia a la alteración local de la membrana periodontal debido a la acumulación de formaldehído<sup>[33]</sup>.

*Cwilka*, investigando la capilaridad y la vaporización del formocresol afirmó que los vapores pasan a través del ápice radicular y afectan al área periapical<sup>[235]</sup>.

*Block y cols.*, en su estudio acerca de la distribución y almacenaje del formocresol, establecieron que la inflamación periapical era la última evidencia de que los productos de desintegración procedentes del lugar de la pulpotomía habían llegado a la región periapical, con acceso directo a la distribución sistémica. Afirmaron que la inflamación de los tejidos periapicales por el formocresol fue indicada por la presencia de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y por la inflamación crónica presente y células resortivas<sup>[197]</sup>.

En algunos estudios realizados en los países escandinavos se ha encontrado osteitis periapical en aproximadamente el 10% de los molares de leche tratados con formocresol. Asimismo, la aplicación de formocresol a la zona de bifurcación puede aumentar la frecuencia de osteitis interradicular, por lo que debe evitarse<sup>[2]</sup>.

### ***C. EFECTOS DE LA PULPOTOMÍA AL FORMOCRESOL EN DIENTES PRIMARIOS SOBRE LOS DIENTES SUCEORES PERMANENTES***

Tradicionalmente, el éxito de la terapéutica de pulpotomía al formocresol en dientes primarios está basado en un análisis clínico, radiográfico e histológico de estos dientes tras prolongados intervalos de tiempo. Sin embargo, los efectos potenciales de este tratamiento sobre la dentición permanente deberían ser considerados como un criterio más para determinar el éxito.

Escasos estudios han intentado establecer una conexión entre la pulpotomía al formocresol en dientes decíduos y sus posibles consecuencias sobre los sucesores permanentes. Los informes más antiguos se limitan a estudiar los efectos de esta técnica en el momento de la exfoliación y durante la erupción de los dientes permanentes. No obstante, al revisar la literatura sobre el tema, encontramos que hay autores que hablan de defectos en el esmalte, cambios en la erupción, rotaciones, malposiciones e incluso malformaciones, en los dientes permanentes, cuyos predecesores primarios fueron tratados con pulpotomía al formocresol<sup>6,7</sup>. Sin embargo, otros investigadores no encuentran ningún tipo de relación entre estos dos sucesos<sup>[218,236,237,238,239]</sup>.

La causa de que no esté bien documentado este tema radica en la publicación de numerosos casos, que atribuyen alteraciones en el desarrollo del diente permanente sucesor a la infección periapical o interradicular del diente primario<sup>[240,241]</sup>.

#### ***C. 1. Alteraciones en la mineralización del esmalte***

Los trastornos en la formación progresiva del esmalte pueden ser atribuidos a causas sistémicas y locales:

Causas sistémicas, tales como una alta ingestión de fluoruros, toma de

medicamentos o enfermedades generales o congénitas, provocan cambios que suelen observarse clínicamente en forma de manchas, mientras que las causas locales, producen más frecuentemente opacidades y decoloraciones del esmalte<sup>[242]</sup>.

Las causas locales que más frecuentemente producen trastornos en el desarrollo de los dientes permanentes son la infección pulpar y la periodontitis apical del diente primario<sup>[241,243,244]</sup>. Una de las posibles causas de este fenómeno podría ser la existencia de conductos radiculares accesorios en los dientes deciduos que condujeran la infección, desde la pulpa dental radicular hasta el órgano del esmalte del germen del diente permanente sucesor<sup>[245]</sup>. Por tanto, parece razonable sospechar que cualquier agente químico empleado en el tratamiento endodóntico de la dentición primaria pueda producir el mismo efecto<sup>[236,328]</sup>.

Por otro lado, los constituyentes activos del formocresol, formaldehído y cresol, son agentes tóxicos reconocidos, tal y como lo es la capacidad de destrucción local del formocresol.

La edad de los pacientes a la hora de realizar la pulpotomía puede jugar un papel importante en el desarrollo o ausencia de lesiones de esmalte de los sucesores permanentes. Las coronas de los premolares se encuentran parcialmente mineralizadas antes del sexto año de vida aproximadamente<sup>[237,246]</sup>. Una pulpotomía realizada en un molar primario antes del sexto año de vida puede, por lo tanto, tener más consecuencias sobre los sucesores permanentes que una pulpotomía realizada a una edad más avanzada.

Una considerable cantidad de informes atribuyen los defectos del esmalte de los dientes sucesores a la infección periapical o interradicular de los molares primarios<sup>[244,247,248,249,250,251,252]</sup><sup>a</sup> y hasta ahora, sólo unos cuantos estudios han intentado analizar la relación entre las pulpotomías al formocresol en dientes primarios y los defectos del esmalte en los dientes sucesores permanentes; además, los resultados de estas

investigaciones son bastante variables y han aportado resultados contradictorios.

*Prush y cols.*, indicaron que existía una relación concreta entre las pulpotomías al formocresol en dientes primarios, con éxito clínico y radiográfico, y los defectos del esmalte de sus sucesores permanentes<sup>[6]</sup>. Para realizar este estudio seleccionaron 25 pares de dientes permanentes, pertenecientes a pacientes de edades comprendidas entre los 12 y los 17 años de edad, y todos habían sido seleccionados anteriormente para la Tesis de Ludwig<sup>[253]</sup>, que comprendió la evaluación clínica de 209 dientes primarios que fueron tratados con pulpotomía al formocresol en una sola visita, utilizando la técnica de 5 minutos con la fórmula original de Buckley. Todos los dientes fueron examinados en un período de 24 meses. La cifra de pulpotomías realizadas con éxito fue de 124. El éxito de esta técnica se juzgó teniendo en cuenta la ausencia total de inflamación o infección de los tejidos adyacentes, la ausencia de historias negativas de dolor y la ausencia de evidencias radiográficas de resorción interna o de problemas apicales o de furcación. La presencia de enfermedades sistémicas que pudieran influir en el desarrollo dental fue detectada mediante el historial clínico que se le realizó a cada uno de los pacientes antes del examen.

Posteriormente, *Prush y cols.*, seleccionaron 25 pares de premolares, 25 de los cuales eran los sucesores de molares primarios tratados con pulpotomía con éxito por Ludwig, y en el ángulo o lado simétricamente opuesto, 25 dientes denominados control que se examinaron en las mismas visitas que los del lado tratado, usando los mismos métodos y criterios.

Desde el punto de vista clínico, emplearon en este estudio el método de análisis y defectos e irregularidades de esmalte recomendado por *Rule, Zacherl y Pfefferle*<sup>[254]</sup>. Este método se basa en la división de la corona dental y permite un estudio detallado de sus partes anatómicas. Las superficies labiales y linguales se dividieron en nueve segmentos y la superficie oclusal en seis. Dos examinadores independientes a este estudio analizaron

los posibles defectos del esmalte y lesiones cariosas en las superficies labiales, linguales y oclusales.

Antes de llevar a cabo un estudio clínico, los dos examinadores analizaron cinco muestras para estandarizar los criterios radiográficos que serían aplicados a los demás estudios. El índice de correlación entre los dos examinadores desde el punto de vista radiográfico fue de 0,98, siendo éste desde el punto de vista clínico de 0,96.

Los resultados de este estudio mostraron, de acuerdo con los criterios de análisis de los defectos del esmalte, que había una diferencia bastante significativa ( $p < 0.01$ ), entre los dientes del lado tratado y los dientes del lado control; en 24 de los 25 dientes del lado tratado se observaron defectos en el esmalte. Sólo un diente del lado control mostró más predominio de defectos que en el lado tratado. Asimismo, existía una diferencia importante en cuanto al predominio de defectos por superficies, entre los dientes tratados y los control (Tabla 2).

Tabla 2. Dientes permanentes con defectos en el esmalte

	Todas superficies	Superficie labial	Superficie lingual	Superficie oclusal
Lado tratado	24	16	16	11
Lado control	1	1	2	0
Sin defectos	0	8	7	14

*Prush y cols. 1977*

Por último, no hallaron diferencias notables a nivel radiográfico entre ambos grupos de dientes ( $p < 0.05$ ). Cinco de los dientes del lado de estudio mostraron más defectos de esmalte que los dientes control mientras que ningún diente control mostró más defectos de esmalte que los dientes del lado tratado.

Por tanto, los resultados de este estudio parecen indicar que el uso del formocresol en el tratamiento pulpar de molares primarios incrementa realmente el porcentaje de defectos en el esmalte en los correspondientes dientes permanentes.

Sin embargo, el estudio de estos autores no describe cuantos molares primarios predecesores de los bicúspides, eran vitales y cuantos no vitales en el momento del tratamiento. De igual forma tampoco se encuentra ninguna indicación de la edad de cada niño o del grado de desarrollo coronario en el momento de realizar la pulpotomía.

Salvando estos inconvenientes, *Messer, Cline y Kõrf* <sup>[7]</sup>, diseñaron un estudio retrospectivo para investigar el estado de la corona de los premolares sucesores, de molares primarios que habían sido tratados pulparmente y relacionaron dicha condición coronaria con:

1. el desarrollo coronario del diente permanente, en el momento en que la pulpotomía fue realizada en el molar predecesor.
2. los diagnósticos pre y postoperatorios del molar primario.
3. la condición coronal del bicúspide contralateral y adyacente.

Para ello, seleccionaron 63 dientes primarios presentes en la dentición de 34 niños caucásicos sanos, de edades comprendidas entre los 5 y los 11 años de edad cuando se trataron con pulpotomía, de los cuales 18 eran varones y 16 hembras. Todos los niños eran residentes del área de St. Paul en Minneapolis, localidad con fluorización del agua desde 1956 a un nivel de 1.2 ppm de flúor.

En cada niño se realizó una radiografía preoperatoria intraoral para observar el estado periapical e interradicular de los molares test y la posición y grado de desarrollo de los bicúspides sucesores. Cada diente fue tratado en una única visita con la fórmula de Buckley, durante cinco minutos y la aplicación de pasta de óxido de zinc - eugenol

mezclada con volúmenes iguales de formocresol y eugenol.

Como se muestra en la siguiente tabla, dos grupos de molares primarios test fueron seguidos. El primer grupo estaba formado por 43 molares primarios (28 vitales y 15 no vitales) tratados con pulpotomía de forma exitosa, y el segundo grupo formado por 20 molares primarios (10 vitales y 10 no vitales) donde la pulpotomía no fue exitosa y que requirieron extracción y colocación de un mantenedor de espacio.

Tabla 3. Diagnóstico y distribución de 63 molares primarios tratados con pulpotomía.

Molares (n°)	<u>Diagnóstico del molar primario</u>			
	<u>Pulpotomía exitosa</u>		<u>Pulpotomía no exitosa</u>	
	Vital	No vital	Vital	No vital
1° Molar Superior	5	1	4	1
2° Molar superior	5	3	2	3
1° Molar inferior	7	6	2	3
2° Molar inferior	11	5	2	3
Total	28	15	10	10

Messer y cols. 1980

El grupo control lo formaron 205 bicúspides, adyacentes y contralaterales a los premolares test. El grado de desarrollo coronario de cada premolar test, en el momento del tratamiento de pulpotomía, fue clasificado por las radiografías preoperatorias usando una modificación de los seis estadios de la clasificación de Nolla<sup>[255]</sup>.

Una vez que todos los premolares estuvieron totalmente erupcionados en la arcada, procedieron al examen clínico de los bicúspides test y control analizando: la morfología

coronal y radicular, caries, restauraciones, posición de la corona, rotación de la corona, fluorosis, hipoplasias e hipomineralizaciones.

Los resultados de este estudio relacionados con las alteraciones en el esmalte se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 4. Condición coronal de los bicúspides test tras el tratamiento de pulpotomía exitosa de los molares primarios predecesores.

Distribución y condición de los bicúspides test.	Estado de desarrollo coronario de los bicúspides según Nolla*					
	II	III	IV	V	VI	Total
n° total premolares	3	13	8	2	17	43
<b>Molares</b>						
Vitales	3	10	4	0	11	28
No vitales	0	3	4	2	6	15
Fluorosis	0	5	0	0	6	11
Hipoplasias	0	0	1	0	0	1
Hipomineralizaciones	1	6	2	1	1	11

Tabla 5. Condición coronal de los bicúspides test tras el tratamiento de pulpotomía no exitosa de los molares primarios predecesores.

Distribución y condición de los bicúspides test.	Estado de desarrollo coronario de los bicúspides según Nolla*					
	II	III	IV	V	VI	Total
n° total premolares	2	3	4	0	11	20
<b>Molares</b>						
Vitales	1	2	1	0	6	10
No vitales	1	1	0	3	5	10
Fluorosis	0	0	2	0	7	9
Hipoplasias	1	0	0	0	0	1
Hipomineralizaciones	1	3	2	0	1	7

\* Estadío II= Sólomente formadas las puntas cuspídeas; Estadío VI= Corona completamente formada.

Sus resultados indicaron que 11 bicúspides test (25% del total) sucesores de molares primarios vitales tratados exitosamente con pulpotomía, mostraron hipomineralización diagnosticada de origen fluorótico, y similar a la que apareció en el resto de dientes anteriores y posteriores de la misma dentición. La distribución de los 16 restantes bicúspides test, con defectos hipoplásicos y/o hipomineralizantes de origen presumiblemente no fluorótico, mostró tendencia a disminuir en frecuencia, con estadíos avanzados de desarrollo coronario en el momento de realización de la pulpotomía. Estos defectos aparecieron en el 68% de los bicúspides en estadíos II, III y IV, y en el 23% en estadíos V y VI. Por tanto, un total de 16 bicúspides (50%) mostraron uno ó más defectos en el esmalte no atribuibles a fluorosis. Además, el diagnóstico preoperatorio no pareció afectar la frecuencia de defectos en la superficie adamantina.

Igualmente, 9 bicúspides test (45% del total) sucesores de molares primarios tratados con pulpotomía no exitosa, mostraron hipomineralización diagnosticada como de origen fluorótico. Hubo, de la misma forma que en el primer grupo, una tendencia a que disminuyera la frecuencia de defectos en el esmalte de origen no fluorótico en los 10 restantes dientes en los que aparecieron hipoplasias e hipomineralizaciones, con estadíos avanzados de desarrollo coronario. Los defectos se observaron en todos (100%) de los siete bicúspides en estadíos II, III y IV, y en uno (25%) de los cuatro bicúspides en estadíos V y VI. Por tanto, un total de 8 premolares (73%) mostraron uno ó más defectos en su superficie adamantina no atribuibles a fluorosis. De igual forma, el diagnóstico preoperatorio del molar primario no pareció afectar a la frecuencia en general, de defectos de esmalte.

El porcentaje de defectos para los bicúspides control fueron del 43% de defectos por fluorosis y del 46% de defectos no debidos a fluorosis.

*Messer y cols.* concluyen su estudio sugiriendo que, tras el éxito de la pulpotomía al formocresol en molares primarios tanto vitales como no vitales, la comparación

realizada entre bicúspides control y bicúspides tratados, mostraba un mayor predominio de defectos hipoplásicos e hipomineralización en los bicúspides tratados. Estos autores afirmaron que los defectos de la superficie del esmalte eran más frecuentes cuando la pulpotomía se había realizado en un momento prematuro de desarrollo coronario, mientras que aquellos bicúspides cuya corona estaba parcial o totalmente formada eran mucho menos propensos a ello. Concluyeron que, aunque *Prush y cols.* no habían indicado las edades de los niños en el momento de realizarles la pulpotomía, estos debían haber sido lo suficientemente jóvenes como para que los premolares test tuvieran un desarrollo coronario prematuro, resultando todo esto en un predominio elevado de defectos.

En este estudio, un diagnóstico preoperatorio de vitalidad o no de los molares primarios no pareció afectar la frecuencia general de defectos de esmalte. Por tanto, estos autores afirman que el incremento en la prevalencia de defectos de esmalte siguiendo al tratamiento puede atribuirse al formocresol y a la técnica de pulpotomía, ya que la sustancia es citotóxica e interfiere con la recuperación de las células supervivientes<sup>[28,69]</sup>.

De acuerdo con los dos últimos trabajos, *Jeurissen y Schols*, en su estudio de 47 pares de premolares, determinaron que el riesgo de hipoplasia de esmalte aumenta de forma significativa en dientes sucesores, tras la pulpotomía al formocresol en los dientes primarios<sup>[256]</sup>.

Por su parte, *Rölling y Poulsen*, aportaron una investigación que no corrobora los informes anteriores, puesto que no muestra relación alguna entre los defectos del esmalte de dientes permanentes y las pulpotomías al formocresol, realizadas en sus antecesores primarios<sup>[236]</sup>. Estos autores, examinaron opacidades e hipoplasias de las superficies oclusales, bucales y palatinas del esmalte de 52 pares de dientes permanentes, pertenecientes a 37 niños de 8 a 16 años. De cada par de dientes permanentes, se sometió a uno sólo de sus antecesores primarios, a pulpotomía al formocresol, dejando el otro diente primario opuesto, libre de cualquier tratamiento. Se incluyeron tanto las

pulpotomías con éxito clínico y radiográfico, como aquellas que no lo obtuvieron. La edad de los niños al efectuarse el tratamiento estaba comprendida entre los 2 años y 6 meses, y los 9 años. El agua local de consumo contenía 0.1 - 0.3 partes/10<sup>6</sup> de fluoruro. En ningún caso se administraron tabletas de fluoruro. Los criterios de diagnóstico y los criterios de distribución de opacidad e hipoplasia fueron los mismos que los empleados por *Niswander* y *Sujaku*<sup>[241]</sup>.

Los resultados proporcionados en este estudio no muestran relación alguna entre las opacidades e hipoplasias del esmalte de los dientes permanentes y las pulpotomías al formocresol en sus antecesores primarios. Tan sólo se recogieron diferencias mínimas e inconsistentes al comparar dientes permanentes con sus predecesores libres de caries. De los 52 pares de dientes, el 53.8% presentaron opacidades de esmalte en el lado tratado con formocresol y el 51.9% en el ángulo control. El tamaño de las opacidades fue variable, pero en su mayoría eran reducidas y bien definidas. No se pudieron demostrar diferencias relativas al tamaño y al número de opacidades entre ambos ángulos. El predominio de opacidades en el ángulo tratado con formocresol fue del 25.0% en la superficie oclusal, 36.5% en la superficie bucal y 13.5% en la superficie palatina. En el grupo control, la proporción de opacidades representó el 21.2%, 34.6% y 13.5% en las respectivas superficies. No se registraron diferencias estadísticamente significativas.

El 9.6% de los dientes tratados sufrieron de hipoplasia en el esmalte, siendo esta cantidad en el grupo control de 19.2%. Se pudo demostrar la existencia de una a cuatro hipoplasias en cada grupo. Las variaciones de tamaño y número de los defectos fue similar en ambos grupos. El predominio de hipoplasias en el ángulo tratado con formocresol se reflejó en la superficie oclusal en un 1.9%, en la superficie bucal en un 7.7% y en la superficie palatina en un 0.0%. En el lado control, estas proporciones fueron 1.9%, 13.5% y 3.5%, respectivamente.

Las opacidades del esmalte de dientes cuyos antecesores primarios estaban libres de

caries se observó en un 36.8%. La presencia de opacidades fue de un 15.8% en la superficie oclusal, un 15.8% en la bucal y un 17.5% en la palatina. Sólo se pudo demostrar una diferencia importante en las superficies bucales, estando este parámetro de acuerdo con los estudios de *Prush y cols.* Sin embargo, esto se observaba únicamente al comparar los dientes tratados con los del ángulo control. La hipoplasia de esmalte se observó en el 14.0% de los dientes cuyos antecesores estaban libres de caries, con una proporción de 12.3%, 5.3% y 0.0% en las superficies oclusal, bucal y palatina respectivamente.

En este estudio, 30 de los dientes primarios fueron tratados con formocresol antes de los 6 años, mientras que 22 lo fueron después de los 6 años. No se comprobó ninguna diferencia entre los dos grupos de dientes en relación al predominio de opacidades. La cantidad de hipoplasias fue demasiado pequeña como para someterla a un análisis similar.

De acuerdo con los resultados de este último estudio, *Mulder, Van Amerongen y Vingerling*, dentro del contexto de un estudio sobre el desarrollo de lesiones de esmalte en dientes sucesores permanentes de molares primarios pulpotomizados con formocresol, no encuentran relación significativa al respecto<sup>[237]</sup>. Realizaron un estudio clínico comparativo de 278 premolares divididos equitativamente en lado tratado y lado control. Estos dientes fueron analizados por dos observadores independientes que, al detectar lesiones de esmalte, diferenciaron en todo momento entre opacidades e hipoplasias. Las principales conclusiones que se extraen de su estudio son las siguientes:

- no hubo diferencias significativas en cuanto a la cantidad de lesiones de esmalte entre el lado tratado y el de control;
- la cantidad observada de dientes con lesiones de esmalte no se correlaciona con la edad en el momento de llevar a cabo la pulpotomía. Siguiendo la idea de que las lesiones de esmalte de los premolares son más tendentes a desarrollarse antes del sexto

año de vida, estos autores sumaron los premolares del grupo de edad entre 4 a 5 años y los del grupo de edad de 6 a 10 años. Incluso así, la diferencia demostró ser demasiado insignificante como para corroborar esta idea;

- la comparación por separado de opacidades e hipoplasias no mostró diferencias importantes, incluso al ser relacionadas con la edad de realización de la pulpotomía;
- la pulpotomía al formocresol no influye en el tamaño de las lesiones de esmalte encontradas en los sucesores permanentes de los dientes pulpotomizados;
- la conclusión general que extraen de este estudio fue que la pulpotomía al formocresol no tiene efectos sobre la mineralización de los dientes permanentes, siendo esta técnica un tratamiento con éxito en dientes primarios, no sólo en relación con la duración de los dientes primarios, sino también en cuanto a su efecto sobre los sucesores permanentes.

*Coll y cols.*, en 1985 en su experiencia sobre dientes primarios no vitales tratados con formocresol observaron, tras el período de seguimiento total por cinco años, muy baja incidencia de hipoplasias en premolares<sup>[213]</sup>.

Corroborando los estudios que no atribuyen al formocresol relación con los defectos en la mineralización de los bicúspides, *Alacam*, tampoco encontró relación alguna entre los defectos del esmalte de los dientes permanentes y la pulpotomía al formocresol en dientes decíduos<sup>[238]</sup>. También afirma que es imposible demostrar la posibilidad de que la edad en la que se realiza la pulpotomía pueda influir en la formación del sucesor permanente.

Igualmente, *Magnusson* afirma que no hay mayor incidencia de hipoplasias, aunque la microestructura del esmalte puede estar aparentemente afectada<sup>[2]</sup>.

En otro estudio se examinaron los efectos de la pulpotomía al formocresol en 143 dientes primarios sobre la mineralización de sus homólogos dientes permanentes, observándose que no hubo acción nociva del fármaco sobre los gérmenes de los dientes sucesores<sup>[218]</sup>.

Tampoco encuentran relación entre el tratamiento en dentición primaria y la aparición de defectos en el esmalte en los dientes sucesores *Dominguez Reyes, Mendoza y Solano*. En su investigación, 40 premolares en cuyos dientes deciduos se había realizado con éxito pulpotomía al formocresol fueron examinados. No apreciaron afectación del esmalte de los dientes definitivos<sup>[239]</sup>.

### C. 2. Alteraciones en la erupción

*Lauterstein y Kluender* encontraron una erupción acelerada de los premolares bajo los dientes pulpotomizados en relación al contralateral no tratado; ellos lo atribuyeron a los cambios celulares inducidos por el formocresol, o bien por la propia inflamación, aunque no especifican si los dientes eran o no vitales<sup>[257,258]</sup>.

*Ayers y Peterson*, sugieren que las aberraciones de erupción podrían ser resultado de la técnica de la pulpotomía al formocresol en dientes primarios. Demuestran a propósito de tres casos en uno de ellos una erupción acelerada, en otro retrasada y en otro ectópica atribuyéndolo a defectos inducidos por el formaldehído, invitando en un futuro a usar soluciones más diluídas o bien otras alternativas<sup>[259]</sup>.

### C. 3. Alteraciones posicionales

Los resultados del estudio de *Messer, Cline y Korf* sugieren que la historia de una pulpotomía en un molar primario puede predisponer al bicúspide sucesor hacia alteraciones posicionales en la arcada dental, tales como malposiciones o rotaciones. En su

trabajo, los cambios posicionales afectaron al 40% de los bicúspides que sucedieron a molares primarios tratados con pulpotomía, tanto con éxito como sin el, pero sólo el 28% de los premolares control, estuvieron afectados<sup>[7]</sup>. Para ellos, estas consideraciones están de acuerdo con *Kim, Shiere y Fogels*, que informaron que existe una correlación positiva entre la rotación de bicúspides y el estado patológico de las raíces de los dientes primarios<sup>[260]</sup>. Esta idea está basada sobre la especulación de que el germen dentario puede modificar su posición para evitar influencias de cambios patológicos asociados al molar primario. Sin embargo, *Messer y cols.*, indicaron que el tamaño de la muestra test, fue demasiado pequeña para determinar si el diagnóstico preoperatorio de vitalidad o no vitalidad del molar primario, contribuyó significativamente a la alteración de la posición de los dientes afectados. Los resultados de los estudios de *Messer y cols.* se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 6. Alteraciones posicionales de los bicúspides test siguiendo el procedimiento de pulpotomía exitosa en molares primarios tanto vitales como no vitales.

Distribución y condición de los bicúspides test.	Estado de desarrollo coronario de los bicúspides según Nolla					
	II	III	IV	V	VI	Total
n° total premolares	3	13	8	2	17	43
<b>Molares</b>						
Vitales	3	10	4	0	11	28
No vitales	0	3	4	2	6	15
Malposición	0	3	0	0	1	4
Rotación ligera o moderada	2	3	3	0	5	13

Tabla 7. Alteraciones posicionales de los bicúspides test siguiendo el procedimiento de pulpotomía no exitosa en molares primarios tanto vitales como no vitales.

Distribución y condición de los bicúspides test.	Estado de desarrollo coronario de los bicúspides según Nolla					
	II	III	IV	V	VI	Total
n° total premolares	2	3	4	0	11	20
<b>Molares</b>						
Vitales	1	2	1	0	6	10
No vitales	1	1	3	0	5	10
Malposición	0	1	0	0	1	2
Rotación ligera o moderada	1	1	2	0	2	6

Messer y cols. 1980

Según sus resultados, 4 bicúspides test sucesores de molares primarios tratados exitosamente, estuvieron desplazados hacia bucal o lingual de su posición esperada dentro de la arcada y 13 bicúspides test (30%), estuvieron ligeramente o moderadamente rotados entre los dientes adyacentes. Por tanto, un total de 17 bicúspides test (40%) mostraron alteraciones de sus posiciones. En relación con el diagnóstico preoperatorio, una localización coronaria anómala, (malposición o rotación), fue vista en 12 de los 28 bicúspides test (43%) que sucedían a molares vitales, y en 15 dientes test (33%) que sucedían a molares no vitales.

Para el grupo de estudio donde la pulpotomía en los molares primarios no hubiera tenido éxito, la malposición fue observada en 2 bicúspides test. Estuvieron ligera o moderadamente rotados 6 de los mismos (30%). Por tanto, un total de 8 bicúspides test (40%) mostraron cambios en su posición y alineación esperada. Relacionando estos datos con el diagnóstico preoperatorio, se observó una localización de la corona modificada en 5 de los 10 bicúspides (50%) que sucedían a molares primarios vitales, y en 3 de los 10 dientes test (30%), sucesores de molares primarios no vitales.

*Starkey*, analizó un segundo molar primario al que se le había realizado con éxito una pulpectomía y una operación de revestimiento de los conductos radiculares. Su sucesor permanente pudo ser conservado durante más tiempo, orientándose bucalmente. Sin embargo, sugiere que el tratamiento de pulpotomía no provoca efectos desfavorables sobre los dientes permanentes subyacentes<sup>[261]</sup>.

#### **C. 4. Alteraciones en la morfología**

*Messer, Cline y Körf*, afirmaron en su estudio que el tratamiento con formocresol en molares primarios tanto vitales como no, no resulta en alteraciones de la morfología coronal y radicular del bicúspide sucesor, a pesar del hecho de que un número de molares primarios tratados pulparmente habían padecido signos y/o síntomas de patología y aproximadamente, la mitad de la muestra de los dientes sucesores estuvieron en un estadio temprano de desarrollo coronario (2/3 ó menos de desarrollo coronario)<sup>[7]</sup>.

*Jerrel y Ronk*, describieron el caso de un desarrollo atrofiado de un bicúspide tras el uso de formocresol en dientes primarios. En su estudio, realizaron una pulpectomía en un segundo molar primario mandibular de una niña de cinco años de edad, y durante el tratamiento la mezcla de cemento de óxido de zinc - eugenol y formocresol sobrepasó el ápice de la raíz mesial y se introdujo en el folículo del segundo bicúspide en desarrollo. La paciente fue seguida en el tiempo y las radiografías postoperatorias a los cinco años revelaron claramente la reducción del desarrollo del germen del bicúspide. Sugirieron que la extrusión de la mezcla selladora compuesta por medicamentos de naturaleza tóxica que había penetrado dentro del germen del diente permanente podría haber actuado como cuerpo extraño originando un fallo en el desarrollo del germen del bicúspide<sup>[262]</sup>.

### **II-2.3.2. TOXICIDAD SISTÉMICA DEL FORMOCRESOL**

La preocupación acerca de la posible toxicidad sistémica del formocresol se inició aproximadamente, hacia la mitad de la década de los setenta, a raíz de la publicación de una serie de informes que atribúan al formocresol el carácter tóxico, mutagénico, carcinógeno y alergénico. A partir de entonces, aumentó la preocupación de algunos investigadores de que dicho medicamento pudiera representar un riesgo para la salud.

#### ***A. Distribución sistémica, almacenamiento y metabolismo del formocresol, siguiendo a su aplicación tópica en dientes primarios***

Aunque se ha reconocido la capacidad de destrucción local del formocresol, fue al descubrir que el formaldehído se distribuye sistémicamente desde la pulpa tratada con formocresol cuando se empezó a pensar en los posibles daños somáticos<sup>[33]</sup>. Ya que el formaldehído es el primer componente del formocresol que ha demostrado difundirse desde el diente pulpotomizado, es natural que se convirtiera en el blanco de los estudios de toxicidad.

La distribución sistémica del formocresol siguiendo a su aplicación tópica viene establecida por estudios en animales y por estudios *in vitro*. Por esta razón, los datos obtenidos en estos estudios no siempre pueden utilizarse para alcanzar conclusiones definitivas en el hombre<sup>[8]</sup>.

#### ***A.1. Estudios animales***

Sabemos por estudios animales que el formocresol produce niveles detectables de formaldehído radiactivo en el sistema vascular sanguíneo<sup>[263,264]</sup>.

Así en 1978, *Myers, Shoaf, Dirksen, Pashley, Whitford y Reynolds*, en su

experiencia descubrieron que el formaldehído se distribuía sistémicamente desde la pulpa tratada con formocresol<sup>[33]</sup>. Realizaron pulpotomías en molares primarios y permanentes de 5 monos Rhesus usando C<sup>14</sup>-formaldehído. Los resultados de su estudio indicaron que cinco minutos de exposición al formocresol en el tejido pulpar resultaba en una absorción sistémica de aproximadamente el 1% de la cantidad aplicada al diente, y que dos horas de aplicación del formocresol marcado no incrementaba la absorción sistémica. Sin embargo, al realizar pulpotomías múltiples en el mismo animal la absorción sistémica de C<sup>14</sup>-formaldehído fue proporcionalmente mayor.

Dos años más tarde *Pashley y cols.*, iniciaron un experimento sobre la distribución sistémica del formaldehído, aplicado tópicamente en dientes durante la pulpotomía y observaron, del mismo modo que *Myers y cols.*<sup>[33]</sup> que el movimiento de dicho componente desde el diente era rápido y determinaron que, del 5% al 10% del formaldehído marcado, aplicado en la pulpotomía había sido absorbido sistémicamente. Sin embargo, no contraindicaron su uso dado que la cantidad de formocresol que puede absorberse por vía de la pulpotomía es mínima<sup>[263]</sup>.

Poco después de descubrirse que el formaldehído se distribuía sistémicamente siguiendo a la aplicación tópica de formocresol, dos estudios en perros fueron publicados en el mismo laboratorio. El primero de ellos, analizó la variedad de cambios patológicos que se desarrollaron a partir de niveles obviamente tóxicos introducidos por inyección de bolos de formocresol<sup>[83]</sup>, y en el segundo de ellos, se examinaron las respuestas observadas siguiendo una o múltiples pulpotomías<sup>[35]</sup>.

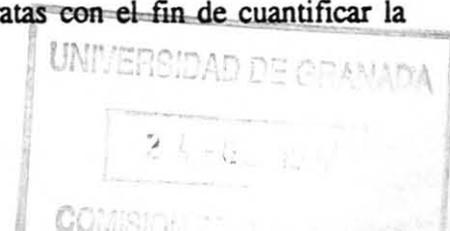
El primer estudio, realizado por *Myers y cols.*, en 1981<sup>[83]</sup>, se administró formocresol intravenoso a dos perros en dosis de 0.05 y 0.15 ml/Kg respectivamente. Se observaron agudas respuestas fisiológicas, incluyendo arritmias cardíacas transitorias y en el perro que recibió la dosis más alta, disminución de la presión arterial y ritmo cardíaco. El perfil enzimático reveló una elevación de la LDH, SGOT y fosfatasa alcalina,

detectándose sangre en la orina. Histológicamente, los riñones mostraron edema glomerular y cambios hidrónicos en el epitelio tubular. El hígado mostró la presencia de espuma extensa y citoplasmas vesiculados en las células parenquimales, y el pulmón sufrió neumonitis atípica con deposición de fibrina.

Estos datos indican claramente que el formocresol en cantidades suficientes es muy tóxico, pero sólo sirve para demostrar el escenario en el peor de los casos. Usando los valores de un estudio previo<sup>[263]</sup>, como guía de la cantidad de formaldehído que realmente puede escapar del diente pulpotomizado, *Ranly* en 1984 calculó que tendrían que hacerse unas 3.000 pulpotomías al mismo tiempo para que el formocresol alcanzara tales niveles tóxicos<sup>[4]</sup>.

Sin embargo, el infatigable estudio de *Myers, Pashley, Whitford y McKinney* reveló que tan sólo 16 pulpotomías producen fácilmente cambios en el hígado y riñón de perros<sup>[35]</sup>. El enlace C<sup>14</sup>-formaldehído se encontró principalmente en el hígado, estando el resto en el riñón, el corazón, el bazo y los pulmones. El edema en la cresta glomerular con hinchazón leve y cambios hidrónicos en los túbulos fueron encontrados en el riñón. El hígado manifestó edema con cambios en los sinusoides. Sin embargo, estos investigadores señalaron la necesidad de realizar estudios longitudinales para evaluar la posible reparación de estos tejidos, comentando que los resultados de su experiencia no pueden ser trasladados directamente a clínica, dada la metodología seguida. En efecto, se realizaron 16 pulpotomías en un solo animal, lo que representó una exposición a la droga mucho mayor que la que puede darse en un caso clínico definido. Debido a que el peso de los perros fue similar al de los niños jóvenes y ya que 16 pulpotomías pueden hacerse de una sola vez en la sala de operaciones, *Ranly* aconseja ser prudentes en cuanto a la aplicación de formocresol<sup>[4]</sup>.

Particularmente interesantes son los estudios sobre el tema efectuados por *Ranly*<sup>[84,264]</sup>. En 1985, realizó un estudio experimental en ratas con el fin de cuantificar la



distribución sistémica de formaldehído desde el lugar de la pulpotomía y con ello, con dosis similares y dosis múltiples observar la morbilidad en los órganos vitales<sup>[264]</sup>. El método de este estudio fue indirecto. Esto incluyó una determinación de la radiactividad incorporada a los tejidos sistémicos siguiendo al procedimiento de pulpotomía, así como, comparada con el almacenamiento de formaldehído marcado tras su infusión intravenosa e intraperitoneal. A 12 ratas de 150 gramos de peso cada una, se les realizó una pulpotomía con formaldehído al 19%, durante 5 minutos en los primeros molares superiores izquierdos. A las dos horas, las ratas fueron sacrificadas y se obtuvieron muestras del tejido pulmonar, hepático, renal y muscular, con el fin de valorar la incorporación de C<sup>14</sup>-formaldehído. A un grupo de ratas se les inyectó la sustancia marcada diluída en solución salina en la vena yugular. Los niveles de dosis administrados a las ratas intravenosamente fueron 10%, 20%, 30%, 40% y 50% de la cantidad de formaldehído que se liberó desde el lugar de la pulpotomía. Estos porcentajes se usaron para determinar la dosis, que afectaban a la incorporación sistémica de formaldehído comparado al que sigue a la pulpotomía. Dos horas después las ratas fueron sacrificadas y de igual forma se obtuvieron muestras de los tejidos de los órganos vitales para su estudio.

El estudio metabólico se llevó a cabo con dos grupos de ratas, cada grupo formado por tres animales, a los que se les inyectó intraperitonealmente 38  $\mu$ moles de formaldehído diluído en suero. Inmediatamente, los animales fueron trasladados a jaulas de cristal metabólicas, con el propósito de captar gases expirados y orina. Tras dos horas en las jaulas, los animales fueron sacrificados y sus productos de deshecho y tejidos se obtuvieron para su análisis.

Los resultados de este estudio se listan en los siguientes cuadros, que muestran en el primero de ellos, la radiactividad presente en cinco tejidos orgánicos dos horas después de la aplicación de formaldehído marcado en el sitio de la pulpotomía. Los resultados son muy similares a los obtenidos por *Pashley y cols.* en 1980<sup>[263]</sup>. Asimismo, se muestra la distribución de cuatro dosis de formaldehído marcado siguiendo a la inyección intravenosa

y en el segundo de los cuadros, se compara la distribución y metabolismo del isótopo a las 2 y a las 24 horas.

Tabla 8. Distribución sistémica del C<sup>14</sup>-formaldehído a las 2 horas de la administración.

Tejido	PulpotomíaA	50% dosisB	30% dosisC	20% dosisD	10% dosisE
Pulmón	447 ± 398*	2521 ± 340	2262 ± 481	2382 ± 280	881 ± 131
Hígado	6083 ± 618 <sup>1</sup>	8597 ± 447	7292 ± 851 <sup>1</sup>	3555 ± 388	1272 ± 26
Riñón	6358 ± 526 <sup>2</sup>	6540 ± 505	4853 ± 630 <sup>2</sup>	4424 ± 520	1669 ± 171
Músculo	2395 ± 159	1703 ± 105	1511 ± 162	1584 ± 114	619 ± 111
Plasma	2051 ± 692 <sup>3</sup>	2600 ± 546	2050 ± 154 <sup>3</sup>	1450 ± 106	6251 ± 78

A 1.26  $\mu$ moles de formaldehído aplicado en el lugar de la pulpotomía.

B 0.63  $\mu$  moles de formaldehído inyectado.

C 0.38  $\mu$ moles de formaldehído inyectado.

D 0.26  $\mu$ moles de formaldehído inyectado.

E 0.13  $\mu$ moles de formaldehído inyectado.

\* dpm/gr en tejidos o ml de plasma.

1,2,3 diferencias no estadísticamente significativas.

Tabla 9. Distribución sistémica y metabolismo del C<sup>14</sup>-formaldehído\* a las 2 y a las 24 horas.

Tejido	2 horas	24 Horas
Pulmón	2771 ± 415	1769 ± 226
Hígado	4824 ± 353	2759 ± 451
Riñón	5442 ± 940	3323 ± 653
Músculo	1712 ± 343	1126 ± 218
Suero	1650 ± 132	900 ± 208
Orina	24.660 ± 1648	39.000 ± 8014
CO <sub>2</sub>	550.666 ± 20.990	653.000 ± 29.000
% como CO <sub>2</sub>	50	59

\* 0.38  $\mu$ moles de formaldehído inyectados intraperitonealmente al tiempo cero.

La comparación entre las dosis aplicadas pulparmente y las infundidas sugiere que aproximadamente el 30% del formaldehído pipeteado dentro de la cámara pulpar se distribuye sistémicamente en cinco minutos. Estos valores se obtuvieron de su comparación con los valores en plasma, hígado y riñones. Los menores contenidos en pulmón y tejido muscular en los grupos de infusión, sugieren que la inyección intravenosa es menos prolongada. De igual forma, los estudios metabólicos expusieron que el metabolismo del formaldehído es muy rápido y que la mayoría de la conversión ocurre en dos horas.

En una segunda parte, *Ranly y Horn*, utilizaron la cantidad cuantificada de distribución sistémica de formaldehído procedente de una pulpotomía, obtenida en su primer estudio, como dosis basal para estudiar la toxicidad<sup>[84]</sup>. Su objetivo era administrar incrementos de formaldehído hasta demostrar la morbilidad sistémica; de este modo, el daño sufrido por el tejido podría ser equiparada a la cantidad de pulpotomías concurrentes necesarias para alcanzar una carga corporal tóxica. Los hallazgos de este estudio fueron muy tentadores por bastantes razones. Aunque las pequeñas cantidades de la sustancia demostraron ser tóxicas para muchas respuestas bioquímicas, se necesitaron niveles más altos que la dosis obtenida del tratamiento pulpar. Sin embargo, el hecho de que se necesitaran dosis relativamente altas para alcanzar niveles claramente tóxicos no es del todo alentador ya que el dolor visible que mostraron muchas de las ratas que fueron infundidas no estuvo en consonancia con los datos bioquímicos. Observaron, que muchos signos físicos de toxicidad tales como el dolor respiratorio, lacrimación y congestión nasal, o incluso el fallo respiratorio total y muerte no fueron extraños en dosis más altas. Aun así, sólo unos cuantos análisis bioquímicos sostenían que las ratas eran receptáculos de un agente extremadamente tóxico. Por otro lado, no se observaron nunca hallazgos histopatológicos en el hígado o en el riñón, incluso cuando algunos de sus ensayos demostraron claros cambios fisiológicos. Los cambios histológicos no se encontraron en consonancia con los de *Myers y cols.*, los cuales encontraron cambios en el hígado y riñones de un perro tras habersele realizado 16 pulpotomías con formocresol<sup>[35]</sup>.

Ranly sugiere que la discrepancia se deba al empleo de estos autores de formocresol más que formaldehído sólo.

Por su parte, *Block y cols.*, usando el mismo isótopo en perros, observaron su almacenamiento, transporte y distribución sistémica<sup>[197]</sup>. Demostraron que el formocresol radioactivo produce una respuesta generalizada en tejidos de distintos órganos, sangre y ganglios linfáticos regionales, riñón y pulmón, después de pulpotomías, usando la fórmula de *Buckley*. Sugieren que el formocresol no debería ponerse en contacto con el tejido humano, ya que si causa necrosis por coagulación en el tejido pulpar expuesto, y ya que es capaz de difundirse sistémicamente, podría causar necrosis en cualquier parte del organismo.

#### A. 2. Estudios *in vitro*

Igualmente es evidente en estudios *in vitro* que el formocresol se difunde desde la pulpa del diente tratado durante los días posteriores a su aplicación<sup>[151,265]</sup>.

*Ranly, Montgomery y Hope*, en 1975 demostraron, en un estudio *in vitro*, que se puede desprender hasta un 80% de H<sup>3</sup>-formaldehído del cemento de óxido de zinc - eugenol usado para obturar los conductos radiculares<sup>[73]</sup>.

*Dankert y cols.*, en 1976 trataron con formocresol premolares y dientes anteriores, ya extraídos y libres de caries, y luego los colocaron en Agar medio inoculado con *S. epidermidis*. Se observó que las zonas con inhibición de crecimiento aumentaban en cantidad proporcional conforme aumentaba el formocresol empleado. Este estudio también demostró que el fármaco no permanecía dentro del conducto radicular durante más de tres días<sup>[151]</sup>.

En 1982 *Wemes y cols.*, valoraron la difusión sistémica del formocresol marcado

con C<sup>14</sup> de dientes humanos frescos extraídos, y concluyeron que el formaldehído difunde rápidamente dentro de las setenta y dos horas de la aplicación<sup>[266]</sup>.

### ***B. Mutagenicidad, carcinogenicidad y alergenidad del formocresol***

El formaldehído es un componente aparentemente envuelto en la fabricación de casi todo y muchos trabajadores y consumidores están expuestos a este producto. La mayoría de la población ha tenido contacto con el formaldehído en la vida diaria debido a su presencia en el aire contaminado y productos de consumo tales como partículas de madera, papel, resina, cuero, productos agrícolas, preservativos, drogas y cosméticos. Al ser un metabolito normal y un componente necesario en el hombre y otros animales, no es considerado tóxico a bajo nivel de exposición<sup>[145]</sup>.

Sin embargo, el formaldehído se ha implicado en una amplia variedad de efectos agudos y crónicos de salud, incluyendo desórdenes menstruales y reproductivos, irritación de ojos, oídos y nariz, dolores de cabeza, dermatitis, asma, bronquitis, obstrucción crónica del aire, rinitis, faringitis, tos crónica, respiración entrecortada, jadeos y cáncer<sup>[267,268]</sup>. La mayoría de estas condiciones son reversibles cuando la persona afectada quita el formaldehído de su ambiente, pero, desafortunadamente, en el caso del cáncer, la solución no es tan simple. Por esta razón, el rol de ésta sustancia como agente mutagénico y carcinógeno, ha recibido particular atención.

Los agentes que tienen capacidad de dañar el DNA, conduciendo a una transformación neoplásica, se denominan "iniciadores" y los agentes no genotóxicos pero causantes de toxicidad celular y proliferación regenerativa, promocionando la cancerogénesis, se denominan "promotores". Se cree que el formaldehído es un iniciador con ligero efecto promotor<sup>[145]</sup>.

Generalmente, se entiende que un fenómeno de tipo mutagénico es el mecanismo

final de la transformación neoplásica. Desde 1946 el formaldehído fue identificado como mutagénico<sup>[269]</sup>. Las propiedades mutagénicas del formaldehído están asociadas a su habilidad para formar dímeros de adenina atravesando los puentes metileno<sup>[270]</sup>.

Se han llevado a cabo numerosos experimentos para investigar la mutagenicidad del formaldehído<sup>[267,271]</sup>. Se sabe que inhibe la catalasa, enzima involucrada en las mutaciones y rupturas cromosómicas<sup>[267,271]</sup>. Puede reaccionar con nucleósidos, nucleótidos y ácidos nucleicos, un ejemplo claro de cual sería su actividad antitumor y producción de aberraciones cromosómicas por el RNA tratado con formaldehído<sup>[272]</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que produce efectos mutagénicos en algunas bacterias<sup>[273]</sup> como *Escherichia coli*<sup>[274,275]</sup>, en *Neurospora*<sup>[276]</sup>, en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*<sup>[277]</sup>, y células cultivadas del riñón de monos<sup>[278]</sup>, produciendo todo tipo de mutaciones genéticas incluyendo mutaciones agudas y deleciones. Se observaron de un 5% a un 6% de herencias letales en *Drosophila* alimentada con una dieta que contenía formaldehído<sup>[269,277]</sup>. También se han visto rupturas cromosómicas en estudios con saltamontes<sup>[279]</sup>. Cambios en las concentraciones de la solución de formaldehído producen resultados variados. Una exposición de 24 horas en *Drosophila* incrementó la frecuencia de mutaciones<sup>[280]</sup>. Se ha visto una baja frecuencia de mutaciones con espermatozoides<sup>[281]</sup>. Los hongos han mostrado alta frecuencia de mutaciones cuando se han expuesto al formaldehído<sup>[282]</sup>, y en células de levaduras, el tratamiento con el agente induce recombinación mitótica y mutaciones nucleares<sup>[283]</sup>.

No hay datos en la literatura que demuestren daños en mamíferos *in vivo*. Los test mutagénicos citados, aunque indicativos de la mutagenicidad del formaldehído, no son conclusivos para las especies mamíferas. Sin embargo, en respuesta al formocresol, en estudios *in vitro* de células mamíferas, se ha demostrado la introducción de síntesis no previstas de DNA en células HeLa<sup>[284]</sup>. Otros estudios han referido también daños en el aparato genético de células mamíferas fibroblásticas y linfoides bajo la influencia del

medicamento<sup>[285,286]</sup>. El formaldehído ha producido también otro tipo de mutaciones en la línea linfoblastoide de la célula humana<sup>[287]</sup>.

Estudios clínicos que incluyeron aplicación crónica tópica de formalina han demostrado que tal sustancia produce leucoplasia y lesiones parecidas al carcinoma *in situ*<sup>[271]</sup>. Egle ha demostrado que más del 95% de una dosis inhalada de formaldehído es absorbida en el tracto respiratorio superior de perros<sup>[288]</sup>. La exposición dérmica muestra un almacenamiento menor<sup>[289]</sup>, y los experimentos de exposición oral muestran un temprano incremento de formaldehído en sangre<sup>[168]</sup>. Un estudio en humanos ha informado que la exposición a formaldehído en gas produce rápidos niveles en sangre y orina<sup>[290]</sup>. Aunque de forma inconclusiva, hay estudios que han mostrado que puede afectar al potencial de reproducción por afectación de los ácidos nucleicos de los testículos<sup>[267]</sup>. En trabajadoras expuestas al formaldehído se han producido desórdenes menstruales<sup>[268]</sup>.

Estudios más recientes sugieren que el tracto respiratorio es el área de mayor riesgo de desarrollo de tumores. La proliferación celular parece ser un componente esencial de la patogénesis de neoplasmas<sup>[291]</sup>. El formaldehído incrementa el índice de volumen celular en la mucosa respiratoria<sup>[292]</sup>. Por sí mismo, se ha demostrado como carcinógeno en dos especies mamíferas. Swenberg y cols.<sup>[293]</sup>, demostraron que el vapor de formaldehído producía en ratas, tumores nasales de células escamosas, cuando eran expuestas a 14 p.p.m. después de 18 meses. Menos concentraciones produjeron lesiones hiperplásicas y metaplásicas del epitelio nasal. El carcinoma *in situ* fue producido en la mucosa oral de conejos, como resultado de repetir la exposición en un período de 10 meses<sup>[271]</sup>. Parece por tanto, que es evidente que el largo contacto con esta sustancia es suficiente para transformar el epitelio en un estado precanceroso o canceroso. El mecanismo de esta inducción es desconocido. Sin embargo, es seguro que la distribución sistémica de formaldehído siguiendo a una pulpotomía es de corta duración, y en ningún caso podría exponer a efectos a largo plazo<sup>[4]</sup>.

Por tanto, aunque es imposible probar una relación causa efecto en humanos entre la pulpotomía al formocresol y el carcinoma, se ha probado la distribución sanguínea de estos productos químicos y su potencial mutagénico en seres humanos y animales<sup>[105,263]</sup>. Sin embargo, numerosos test de cancerogenicidad realizados en animales han demostrado que la naturaleza y extensión de la evidencia positiva varía ampliamente entre los diferentes productos químicos. Es más, los bioensayos en animales pueden por sí mismos establecer resultados ambiguos, especialmente relacionándolos con el análisis del riesgo para el ser humano. Los animales de laboratorio experimentan índices de tumor que exceden en mucho a los de seres humanos. La alta susceptibilidad de los roedores de laboratorio a los diferentes tipos de efectos cancerígenos es probablemente debida a su predisposición genética. La variación de la sensibilidad animal a agentes cancerígenos añade mayor incertidumbre sobre los efectos potenciales en seres humanos. Por último, los modelos animales no tienen en cuenta diferencias de especies para respuestas biológicas determinadas, ni tampoco existe una base biológica estable sobre la que poder usar esos modelos para predecir los niveles de riesgo reales en la población humana. Al igual que las cantidades desconocidas de formaldehído que se liberan en el tejido vascular sanguíneo en la pulpotomía al formocresol, hay otros muchos elementos "no científicos" en la ciencia de determinar la cancerogenicidad. A la luz de la regulación del empleo de los medicamentos, se ha planteado una revisión de los test de cancerogenicidad<sup>[169]</sup>.

El formaldehído está estrechamente vinculado a la sensibilización de la piel humana. A la vista de la gran cantidad de productos de uso común que lo contienen, se ha incluido este medicamento en el diagnóstico de pacientes con dermatitis eccematosa<sup>[294]</sup>. Se pudo demostrar que un caso de sensibilidad al papel continuo era debido a las pequeñas cantidades de la sustancia que había en éste, habiendo tenido el sujeto contacto anteriormente con la misma<sup>[295]</sup>.

Hasta ahora, el formaldehído parece ser un agente sensibilizador del pulmón bastante débil. Los pocos informes sobre asma y síntomas asmáticos de que disponemos

proceden de trabajadores de sectores de embalsamamiento y curtido, donde se exponían a cantidades importantes de formaldehído<sup>[296]</sup>.

La posible habilidad del formocresol de suscitar respuestas inmunológicas cuando se aplica tópicamente en el tratamiento de la pulpotomía, ha sido demostrada por algunos autores. *Block y cols.*, demostraron que el tejido pulpar tratado con formocresol puede suscitar una respuesta celular y humoral desde dentro del conducto radicular<sup>[165,297]</sup>. Además, tejido autólogo reimplantado fijado con formaldehído, es capaz de incitar una reacción inflamatoria mediada por una respuesta inmune efectuada principalmente por el sistema de células T<sup>[298]</sup>. Debido a la inflamación crónica típicamente observada en un gran porcentaje de dientes formocresolizados *Rölling y Lambjerg - Hansen*, sugieren que parece razonable considerar la inmunogenicidad de algún fijativo para el tratamiento pulpar, es decir que existe algún componente inmune en la respuesta pulpar<sup>[170]</sup>.

*Dilley y Courts*, han demostrado también que los productos de la reacción de proteínas autólogas con formaldehído o glutaraldehído son antigénicos cuando responden en el huesped. La antigenicidad generada por estos aldehídos podría resultar de una modificación de la estructura terciaria de la proteína<sup>[299]</sup>. De acuerdo con *Pass y Marcus*, el formaldehído reacciona con grupos aminos primarios de la proteína para formar grupos metilol o puentes metileno, y estas adiciones crean nuevos determinantes de antigenicidad como resultado de un cambio en la carga neta y conformación natural<sup>[300]</sup>.

*Judd y Kenny* sostienen que la producción de proteínas extrañas causadas por el contacto directo del formocresol con el colágeno, enzimas y componentes del sistema vascular sanguíneo, ocasionan en potencia una sensibilización de trascendencia desconocida<sup>[169]</sup>.

Un estudio realizado por *Ranly, Horn y Zilis* en 1985 con el fin de investigar la antigenicidad de los productos de la reacción de suero albuminado de conejo y tres

proteínas fijativas (glutaraldehído al 2%, formocresol al 4% y dimetilsuberimidasa al 2%) con la técnica de ELISA, demostró que la mayor respuesta fue suscitada por la dimetilsuberimidada. Los niveles de anticuerpos originados por los antígenos de formaldehído fueron inmediatos. La menor respuesta fue exhibida por los conejos inmunizados con glutaraldehído<sup>[100]</sup>.

Aunque estos estudios indican que podría resultar una sensibilización por el uso diario, la mayoría de los autores sugieren que la aplicación clínica moderada de formocresol en el tratamiento de pulpotomía no causa reacción significativa<sup>[301,302]</sup>. *Rölling* y *Thulin* realizaron test cutáneos en una muestra de niños que previamente habían sido sometidos a pulpotomías al formocresol. Sus estudios demostraron que no hubo aumentos en la reacción positiva al de los 128 niños tratados<sup>[303]</sup>.

En conclusión, el formocresol en cantidades suficientes es muy tóxico. Se distribuye sistémicamente y los cambios en los tejidos ocurren en varios órganos internos, particularmente en riñón e hígado. Sin embargo, la cantidad de formaldehído circulante se encuentra que aumenta con el número de dientes tratados. La información disponible también sugiere que el nivel de formaldehído que se distribuye sistémicamente después del tratamiento no es realmente capaz de producir respuestas mutagénicas o carcinogénicas.

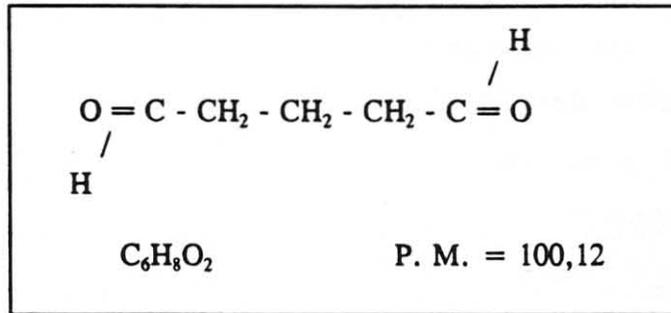
## **II-3. EL GLUTARALDEHÍDO EN ODONTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

## **II-3.1. PROPIEDADES FÍSICO - QUÍMICAS DEL GLUTARALDEHÍDO**

**II-3.1.1. FÓRMULA QUÍMICA**<sup>[146,304]</sup>

El glutaraldehído es un dialdehído saturado que tiene una justificable amplia aceptación como desinfectante de alto nivel y esterilizante químico.

Su peso molecular es 100,12 y se formula como sigue:



Sinónimos de glutaraldehído son Glutaral (DCI), Aldehído glutárico, Dialdehído glutárico y Pentanodial.

**II-3.1.2. PROPIEDADES GENERALES**<sup>[125,146,304]</sup>

1. El glutaraldehído se encuentra disponible en solución acuosa. Es un líquido incoloro, de olor penetrante y picante, soluble en agua y etanol.
  
2. El uso de soluciones de glutaraldehído tienen un amplio uso en los Hospitales ya que poseen ventajas tales como: excelentes propiedades biocidas, actividad en presencia de materia orgánica, acción no corrosiva para el instrumental metálico, goma o plástico y acción no coagulante del material proteináceo.
  
3. Las soluciones acuosas de glutaraldehído son ácidas y generalmente en este estado no son esporicidas. Sólo cuando la solución es "activada" (alcalinizada) por el uso

de agentes alcalinizantes, hasta un pH de 7.5 ó 8.5, llega a ser esporicida. La activación de estas soluciones hace que su vida media sea de 14 días debido a la polimerización de las moléculas de glutaraldehído a niveles de pH alcalino. Esta polimerización bloquea los lugares activos (grupos aldehído) de las moléculas de glutaraldehído que son los responsables de su actividad biológica.

El glutaraldehído polimeriza de forma más lenta que el formaldehído, pero el proceso se acelera cuando se alcaliniza la solución ácida a fin de activarla como desinfectante. Los preparados modernos, han superado el problema de la falta de estabilidad, mientras que mantienen una actividad antimicrobiana excelente. Así, novedosas formulaciones de glutaraldehído (e.g., glutaraldehído fenol sodio fenato, glutaraldehído ácido potenciado, glutaraldehído alcalinizado potenciado) han sido producidas en los últimos años, y han llegado a superar el problema de su rápida pérdida de actividad (v.g. vida media de 28-30 días) además de que mantienen excelentes propiedades antimicrobianas. Sin embargo, debería reconocerse que su actividad antimicrobiana depende no sólo de la vida media sino también de condiciones tales como la dilución y el stress orgánico. La literatura de los fabricantes sugiere que las soluciones de glutaraldehído neutras o alcalinas poseen propiedades microbicidas y anticorrosivas superiores que las soluciones de glutaraldehído ácidas, aunque hay pocos informes publicados que soporten esta afirmación.

4. Actividad antimicrobiana: el glutaraldehído posee un espectro de acción de los más altos que se conocen. Es capaz de inactivar bacterias, virus, hongos, bacilos ácido - alcohol resistentes y esporos<sup>[127,305,306]</sup>.

La inactivación *in vitro* de microorganismos por el glutaraldehído ha sido muy investigada y revisada. Varios investigadores han mostrado que las soluciones acuosas de glutaraldehído, tamponado hasta un pH de 7.5 u 8.5 con bicarbonato sódico son efectivas para matar bacterias vegetativas en menos de 2 minutos; el *M. tuberculosis*, hongos y

virus en menos de 10 minutos, y esporas de las especies de *Bacillus* y *Clostridium* en 3 horas. *Collins*, informó que la solución alcalina al 2% de glutaraldehído inactivó a  $10^5$  células de *M. tuberculosis* presentes en la superficies de cilindros en 5 minutos a 18°C. Sin embargo, estudios posteriores conducidos por *Rubbo* y cols. y otros investigadores, cuestionaron el poder del glutaraldehído frente a *mycobacterias*. *Rubbo* y asociados, mostraron que la solución alcalina al 2% de glutaraldehído tenía una acción lenta (entre 20, a menos de 30 minutos) contra *M. tuberculosis* y menos favorable comparada con la del formaldehído, alcoholes, iodo, y fenoles<sup>[129,146,307]</sup>.

### **II-3.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN**<sup>[126,127,134,308]</sup>

Como aldehído, su acción parece ser debida a la alquilación de los grupos sulfidrilo, hidroxilo, carboxilo y amino, lo que hace alterarse la síntesis de las proteínas y ácidos nucleicos (RNA,DNA).

- Factores que influncian su acción:

- El pH, ya que sólo actúa a pH alcalino.
- La actividad germicida disminuye a medida que se producen los procesos de polimerización normales en esta sustancia.
- Pese a que el glutaraldehído reacciona con los grupos amino de las proteínas, la mayoría de los informes indican mantiene un considerable grado de actividad en presencia de altos niveles de materia orgánica, tal como un 20% de suero. Por tanto, el depósito de materia orgánica sobre el utensilio no representa una barrera a la penetración.

### **II-3.1.4. USOS**<sup>[125,127,146,304]</sup>

- *Usos en la práctica de la desinfección y esterilización:* actualmente, el formaldehído ha sido desplazado por el glutaraldehído en la práctica de la desinfección, ya

que este último es más activo, actúa más rápidamente, es menos irritante y su olor no es tan desagradable como el del formaldehído<sup>[127]</sup>.

El glutaraldehído es un excelente desinfectante en solución acuosa al 2%. Se ofrece como solución ácida (más estable), la cual debe activarse incorporando sustancias alcalinizadoras, hasta lograr un pH entre 7.5 y 8.8, teniendo una vida activa que oscila entre 2 y 3 semanas<sup>[125]</sup>. Un preparado muy útil es la llamada «esterilización fría», que se obtiene con una solución alcalina de glutaraldehído al 2% en alcohol isopropílico al 70%<sup>[309]</sup>, alcanzándose la esterilización en un tiempo variable. Cuando se sumerge un instrumento en esta solución en 10 minutos se destruyen bacterias, virus y hongos, sin embargo, no mata a los esporos a menos que la inmersión se mantenga durante 10 horas<sup>[310]</sup>.

Puede considerarse como un desinfectante de alto nivel y esterilizante químico, por lo que en los Hospitales se ha utilizado en:

- Esterilización de objetos sensibles al calor, cuando se dispone de tiempo y no es posible utilizar un proceso gaseoso, se recomienda la inmersión durante diez horas en glutaraldehído.
- Desinfección de objetos sensibles al calor, cuando se han de reutilizar cistoscopios o laparoscopios y no se dispone de tiempo para una esterilización por vapor o química, se pueden sumergir en glutaraldehído durante 30 minutos.
- Desinfección de instrumentos manchados de sangre y potencialmente contaminados por virus de la hepatitis B, como paso previo a la limpieza del mismo, para proceder posteriormente a su esterilización física<sup>[127,311]</sup>.

- *Usos como fijador en microscopía:* por su acción precipitante de las proteínas, se

utiliza en la fijación de las muestras histológicas en microscopía electrónica<sup>[126,308]</sup>.

- *Usos en Dermatología:* las soluciones acuosas de glutaraldehído pueden ser efectivas para el tratamiento de la Hiperhidrosis plantar y palmar, Onicomycosis, y verrugas<sup>[304]</sup>.

- *Usos en el campo de la veterinaria:* el glutaraldehído se ha empleado en el campo de la veterinaria para la desinfección de utensilios y de locales<sup>[312]</sup>, pero sus efectos mutagénicos y carcinógenos en potencia, hacen estos usos peligrosos para el personal<sup>[313]</sup>.

- *Usos en odontoestomatología:* en odontoestomatología es de gran utilidad en la desinfección y esterilización química del instrumental, fundamentalmente de materiales tales como plásticos, instrumentos unidos con material adhesivo, piezas de mano, contraángulos y turbinas que no pueden ser esterilizados con calor seco o vapor. Su acción irritante para los tejidos biológicos hace recomendable que el operador utilice guantes y que se proceda a un segundo lavado con agua o alcohol al 70% para eliminar por completo el glutaraldehído<sup>[310]</sup>.

Aunque los aldehídos no deben utilizarse sobre tejidos biológicos, el glutaraldehído se emplea actualmente en el tratamiento endodóntico de dientes temporales al 2% y 5%, concretamente en las pulpotomías<sup>[9]</sup>.

**II-3.1.5. PREPARACIÓN, ALMACENAJE, PUREZA Y ESTABILIDAD DEL GLUTARALDEHÍDO COMO AGENTE PARA LAS PULPOTOMÍAS**

El glutaraldehído se encuentra en el mercado en forma de solución acuosa al 25%, a pH ácido por ser más estable, por lo que para su preparación deberá ser neutralizado con sodio bicarbonato hasta pH 7.8 aproximadamente.

Ejemplo práctico de formulación de glutaraldehído al 10%, por 100.50 ml<sup>304</sup>.

Dp/ Solución acuosa de glutaraldehído al 10%, 50ml.

1°. Tampónese a pH 7.8

2°. Para preparar esta fórmula se precisan 20 ml. de la solución de glutaraldehído al 25%, que se encuentra en el mercado y el resto, hasta 50 ml. se completa con agua destilada. Se comprueba el pH que será ácido, y se neutraliza con bicarbonato sódico, hasta pH 7.8.

El glutaraldehído puede prepararse y almacenarse como agente para la pulpotomía en diferentes formas. El glutaraldehído comercial (25%), contiene una considerable cantidad de impurezas inorgánicas, algunas de las cuales, son polímeros que favorecen la fijación. Dado que los investigadores que han empleado glutaraldehído para la fijación histológica han observado que las soluciones purificadas con este agente son inestables, derivando en una composición variable de soluciones de stock, *Ranly* inició un estudio para determinar si estas cuestiones podrían tener implicaciones de tipo clínico<sup>[314]</sup>. En concreto el informe de este investigador trató sobre la influencia de la preparación y almacenamiento, en la acumulación de impurezas químicas de las soluciones de glutaraldehído y su impacto en la fijación de pulpas bovinas. La pureza, estabilidad y eficacia del glutaraldehído al 2% y al 5%, ambas diluciones propuestas como concentraciones posibles en la práctica clínica, se evaluaron con métodos

espectrofotométricos y bioquímicos con la idea de desarrollar principios relativos a la preparación y almacenamiento de soluciones diluídas. Debido a que en ciertos entornos de tratamiento, el almacenamiento en frío, del agente para el tratamiento pulpar, pueda ser impracticable, se compararon las preparaciones refrigeradas y las no refrigeradas en cuanto al desarrollo de impurezas y posible deterioro.

Este estudio demostró que la solución de stock de glutaraldehído concentrado, que generalmente se emplea en la preparación del agente de pulpotomía, contiene una variedad de moléculas diferentes al monómero de glutaraldehído. La destilación purificó el dialdehído, pero no al enlace cruzado, y los ensayos enzimáticos revelaron que las preparaciones del monómero eran menos efectivas que las preparaciones de origen comercial. Este estudio asimismo, demostró que las soluciones amortiguadas de glutaraldehído preparadas a partir del destilado y almacenadas a temperatura ambiente, desarrollan nuevas especies moleculares. Las preparaciones diluídas no amortiguadas permanecieron estables independientemente de la temperatura, pero las soluciones diluídas amortiguadas se beneficiaron del almacenamiento en frío. Los resultados sugieren que, mientras que algunas impurezas de las soluciones de glutaraldehído en stock son polímeros que favorecen la fijación, las impurezas que aparecen en las soluciones amortiguadas almacenadas a temperatura ambiente, son especies transformadas que han perdido sus propiedades de enlace cruzado. Estudios anteriores han demostrado que las preparaciones que emplean el dialdehído puro son más efectivas al ser amortiguadas, pero estos hallazgos de *Ranly* sugieren que las preparaciones amortiguadas deben ser almacenadas en frío para retardar su deterioro. Si no se puede aplicar la refrigeración, se recomienda el uso de preparaciones amortiguadas de mayor concentración<sup>[314]</sup>.

Además, la solución debe protegerse de la luz en frasco de color topacio, que cierre herméticamente, ya que se oxida en contacto con el aire, y debe mantenerse en sitio fresco, pues el calor lo polimeriza. Hierva entre los 187-189 °C con descomposición. La solución alcalina tamponada es estable hasta las dos primeras semanas de preparada,

por lo que es necesario poner en la preparación magistral la etiqueta de caducidad<sup>[304]</sup>.

### **II-3.1.6. EFECTOS ADVERSOS**

Los vapores del glutaraldehído, aunque en menor grado que los del formaldehído, son extremadamente irritantes para los ojos y el tracto respiratorio, lo que puede constituir un riesgo profesional. Aunque el glutaraldehído es menos irritante para la piel que el formaldehído, han aparecido dermatitis de contacto por el manejo del glutaraldehído, por lo que debe evitarse el repetido contacto con la piel<sup>[146,304]</sup>.

**II-3.2. EFECTOS DEL GLUTARALDEHÍDO  
SOBRE EL TEJIDO PULPAR DEL DIENTE  
PRIMARIO**

El glutaraldehído ha generado considerable interés en años recientes como agente alternativo al formocresol, en el procedimiento de pulpotomías en dientes primarios. En 1976, *Dankert, s'Gravenmade y Wemes* observaron las ventajas del glutaraldehído como medicamento intraconducto en la terapéutica endodóntica. Este agente presentaba ventajas específicas como agente antibacteriano sobre el formocresol, entre sesiones de instrumentación. Al contrario que el formocresol, el glutaraldehído no se difundía apical o lateralmente desde el conducto<sup>[151]</sup>.

Más tarde, *Kopel y cols.*<sup>[9]</sup>, y *García - Godoy*<sup>[10]</sup> indicaron el positivo uso del glutaraldehído en las pulpotomías en dientes primarios. Las observaciones clínicas e histológicas del estudio *in vivo* de *Kopel* en molares primarios tratados con Glutaraldehído al 2% durante 5 minutos, permitieron sugerir que este agente es biológicamente más aceptable para las pulpotomías que el formocresol, desde el punto de vista de la vitalidad pulpar.

En efecto, la búsqueda de un agente ideal para el procedimiento de pulpotomía, se ha centrado principalmente en que no sea citotóxico, mutagénico o carcinógeno. Sin embargo, otro criterio importante que no ha recibido mucho énfasis, ha sido la habilidad de este agente para promover la curación. La reparación y curación, con continua viabilidad, deberían ser uno de los objetivos principales del procedimiento, especialmente desde que se ha reconocido el poder potencial de curación pulpar<sup>[315]</sup>.

El glutaraldehído ha sido estudiado en experimentos *in vitro*, y en animales de laboratorio. De igual manera, se han planeado diversos estudios clínicos para comprobar la eficacia clínica, radiológica e histológica del glutaraldehído en el procedimiento de pulpotomía de dientes primarios. De todos estos estudios podemos resumir que el efecto del glutaraldehído sobre el tejido pulpar depende de varios factores:

a) de la *concentración* de glutaraldehído utilizada y del *tiempo de exposición* de este medicamento sobre el tejido pulpar<sup>[13,14]</sup>.

b) de la *pureza, estabilidad, pH y almacenamiento* de las preparaciones de glutaraldehído<sup>[16,314,316]</sup>.

Las principales conclusiones que podemos extraer de todos estos estudios son las siguientes:

- A diferencia de lo que ocurre con formocresol, a mayor concentración y mayor tiempo de exposición con glutaraldehído mejor respuesta pulpar<sup>[13,14]</sup>.
- La concentración del 2% de glutaraldehído tamponada y refrigerada parece ser la más estable e idónea para el tratamiento pulpar de dientes primarios<sup>[314]</sup>.
- A pH básico se mejoran las propiedades fijadoras y antibacterianas del agente químico<sup>[16,316]</sup>.
- El glutaraldehído tiene dos grupos aldehídos funcionales en su estructura molecular. Esto hace que su potencia fijadora sea mayor que la del formocresol, ya que reacciona con las proteínas tisulares formando puentes muy estables; esta unión con las proteínas es irreversible. La formación de estos puentes tan fuertes, limita su difusión hacia los tejidos adyacentes, lo que lo hace menos tóxico pulpar y periapical<sup>[32]</sup>.

Estas propiedades químicas del glutaraldehído confirman los siguientes hallazgos histológicos:

- La acción inicial del Glutaraldehído sobre el tejido pulpar es la de crear una zona de fijación inmediatamente adyacente al lugar de amputación. Esta zona fijada se observa

manchada eosinofílicamente y se caracteriza por tener un pobre detalle celular. Conforme aumenta la concentración y el tiempo de aplicación del medicamento, la zona fijada es mayor.

- El tercio medio de la pulpa radicular, adyacente a esta zona de fijación, puede tener signos de inflamación moderada, pero en general no parece afectarse por el medicamento. Esto es debido al pobre poder de penetración del glutaraldehído, ya que al tener una gran estructura molecular interacciona con las proteínas formando puentes muy estables.

- El tercio apical de la pulpa radicular es vital.

- Tan pronto como a la segunda semana postratamiento, aparecen adyacentes a la zona fijada, células gigantes multinucleadas que van removiendo la zona fijada por el glutaraldehído, y a los seis meses puede haberse sustituido totalmente esta zona, por tejido fibroso. Esto indica que tiene lugar una reparación por sustitución<sup>[13,14,317]</sup>.

- No existen en ninguno de los estudios histológicos, evidencias de proliferación de tejido de granulación.

- Al tener poca capacidad de difusión se limita su acción sobre los vasos sanguíneos, creando por tanto menos isquemia pulpar.

- Algunos autores hablan de calcificación distrófica moderada<sup>[13]</sup>, y otros no evidencian en sus estudios esta alteración<sup>[317]</sup>. La reabsorción interna es mencionada a menudo como consecuencia de que las células gigantes no limitan su actividad solamente a la zona de fijación.

## A. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

En el siguiente cuadro se expone un resumen de los estudios experimentales más representativos realizados con glutaraldehído.

Tabla 10. Resumen de los estudios experimentales con Glutaraldehído.

Autor	Modelo	Resultados
Ramos y cols.(1980) <sup>[118]</sup>	Ratas	5% de glutaraldehído aumenta el volúmen respiratorio celular.
Davis y cols.(1982) <sup>[111]</sup>	Ratas	5% de glutaraldehído, causa menos inflamación y difusión apical.
Ranly y Lazzari (1983) <sup>[177]</sup>	Bovinos	2% de glutaraldehído alcalino mejor.
Ranly (1984) <sup>[114]</sup>	Laboratorio	2% de glutaraldehído tamponado más estable.
Lekka (1984) <sup>[265]</sup>	Terceros molares humanos	2% de glutaraldehído menos difusión apical.
Lloyd y cols.(1988) <sup>[141]</sup>	Monos	2% glutaraldehído, 10 minutos, respuesta pulpar más favorable
Alacam (1989) <sup>[121]</sup>	Humanos	2% glutaraldehído 5 minutos, biológicamente aceptable para mantener la vitalidad del tejido pulpar remanente
Rusmah (1992) <sup>[171]</sup>	Caninos Humanos	2% glutaraldehído tamponado, 3 minutos, efectivo clínica e histológicamente
Hill y cols.(1993) <sup>[139]</sup>	Humanos	Análisis enzimático.

### A.1. INVESTIGACIONES SOBRE LA REACCIÓN PULPAR SEGÚN LA CONCENTRACIÓN Y EL TIEMPO DE APLICACIÓN DEL GLUTARALDEHÍDO

Al principio, y dada la escasez de aplicaciones clínicas del glutaraldehído, se seleccionó un modelo animal para realizar estudios preliminares sobre su uso en tratamientos de pulpotomía vital. Según estos estudios animales, la reacción del tejido pulpar al glutaraldehído depende, al igual que ocurre con el formocresol, de la concentración y del tiempo de exposición al medicamento. Sin embargo, existe entre ambos agentes fijadores una diferencia importante, y es que mientras la reacción pulpar al formocresol es más tóxica y agresiva conforme aumentamos la concentración y el tiempo

de aplicación al medicamento, con glutaraldehído ocurre justamente lo contrario. Aplicaciones largas en el tiempo y altas concentraciones, causan una respuesta inflamatoria más leve y una zona fijada mucho más estable. Esto último puede entenderse fácilmente, si tenemos en cuenta las propiedades químicas de este agente. Se piensa que el fuerte enlace con los elementos protéicos, limita la penetración del medicamento dentro del tejido pulpar y previene la difusión del mismo hacia los tejidos adyacentes.

En efecto, en 1982 *Davis y cols.* diseñaron un estudio experimental con el propósito de comparar en un modelo animal (ratas), la efectividad clínica e histológica del formocresol (fórmula diluída a 1:5) y del glutaraldehído al 5% en el tratamiento de pulpomotía, en observaciones realizadas en intervalos de tiempo de 1, 4 y 8 semanas<sup>[13]</sup>. La comparación entre formocresol y glutaraldehído indicó que, clínicamente, no hubo diferencias ostensibles entre los dos medicamentos experimentales, en cuanto a la obtención de la superficie de fijación de los muñones pulpares. En ninguno de los dos grupos de experimento se presentaron evidencias claras de fracaso del tratamiento. Sin embargo, histológicamente, hubo diferencias visibles entre los tejidos tratados con formocresol y los tratados con glutaraldehído en los diferentes intervalos de tiempo.

La evaluación histológica de los tejidos pulpares radiculares expuestos al formocresol presentaron la siguiente secuencia de fenómenos. Durante el intervalo de 1 semana, los dientes tratados con formocresol mostraron una zona de fijación superficial cubierta por una fina capa de óxido de zinc - eugenol, con la aparición ocasional de trozos de dentina y restos necróticos identificables. La apariencia general del tejido del tercio coronal de la pulpa radicular consistía en una capa fijada de coloración oscura, con detalle celular moderadamente condensado. Se observaron vasos sanguíneos dilatados con eritrocitos en el lumen, unas cuantas células redondas, propias de la inflamación crónica, aumentando en número en dirección hacia el tercio medio del conducto. El tejido del tercio medio del conducto tenía menos coloración y era menos visible. Había muchas más células redondas y una dilatación mayor de la estructura vascular. La apariencia global, de

este tercio medio fue de inflamación de moderada a grave con necrosis en desarrollo. El tercio apical del tejido sometido a formocresol parecía vital, con sus componentes celulares intactos pero con dilatación vascular e inflamación crónica.

Las muestras de glutaraldehído de 1 semana presentaban un aspecto histológico similar a las del formocresol del mismo período. Había presentes zonas identificables, pero mucho menos visibles que en las muestras de formocresol. En concreto, el tercio coronal del tejido radicular se encontraba fijado y no era vital. Las células de esta zona se habían condensado y tenían una coloración oscura, pero no como la del formocresol. El tercio medio del tejido radicular parecía vital, con un buen detalle celular y evidencia de inflamación moderada. El tercio apical permaneció vital con células inflamatorias dispersas.

En el período de 4 semanas, el tejido pulpar sometido a formocresol mostraba la misma apariencia en el tercio coronal que el resto de las muestras de una semana. El tercio medio presentaba diferentes detalles celulares, comienzo de necrosis y también un detalle celular muy pobre, a excepción de vasos dilatados que contenían eritrocitos granulares en descomposición. El tercio apical era claramente no vital. En adición, en estas 4 semanas, se observó la calcificación distrófica a lo largo de los tercios medios y apicales de las paredes de los conductos.

En este intervalo, el tercio coronal de las pulpas fijadas con glutaraldehído, permanecía como en el período anterior. La porción media demostraba detalle celular claro y el mismo grado de inflamación. Había aparecido calcificación distrófica limitada en la pared lateral del conducto. El tercio apical parecía inalterado desde la primera semana y era aparentemente vital, con células inflamatorias ocasionales y visibles.

En el último intervalo de 8 semanas, la pulpa sometida a formocresol presentaba nuevamente un tercio coronal claramente fijado. Tanto el tercio medio como el apical

mostraban tejido necrótico de definición patológica. El detalle celular era pobre, a excepción de los vasos. En el foramen apical, había evidencia de tejido de granulación, que parecía estar iniciando su entrada desde el foramen, sustituyendo al tejido necrótico. En el aspecto posterior de este tejido de granulación en crecimiento, se observó una cantidad de células gigantes multinucleadas. Había también evidencia de dentinoclasia lateral al tejido de granulación en crecimiento.

Las muestras de glutaraldehído de 8 semanas no presentaban cambios en el tejido coronal del tejido radicular. El tercio medio del conducto parecía ser igual al de las preparaciones de 4 semanas, es decir, la calcificación distrófica era todavía visible, pero no había avanzado. El tercio apical parecía vital y mostraba un buen detalle celular, con células inflamatorias dispersas. Una observación particularmente interesante fue la aparición de células gigantes multinucleadas y de fibroblastos inmediatamente apicales a los tejidos coronales fijados con glutaraldehído. Estas células eran indicativas de reparación por sustitución.

Por tanto, había diferencias claramente visibles. En las pulpas tratadas con formocresol, la secuencia de fenómenos que se fueron produciendo aumentaron conforme pasó el tiempo hasta que todo el tejido del conducto radicular fue totalmente no vital. Entonces, aparecieron células gigantes multinucleadas en el ápice que se acompañaron por una aparente proliferación de tejido de granulación. Las células gigantes eliminaron el material necrótico del foramen apical y siguió creciendo el tejido de granulación hacia coronal, iniciándose a continuación una reparación por sustitución fibrótica.

De alguna forma, la secuencia de fenómenos que se dieron en el tejido pulpar tratado con glutaraldehído fue diferente. Una vez más, al igual que con el formocresol, se fijaba el tercio coronal del tejido. Una reacción más suave de inflamación sobrevino en el tercio medio del tejido radicular. Conforme pasó el tiempo, la inflamación permaneció, pero no disminuyó, y se observó necrosis limitada del tejido. Notablemente, la

inflamación no se extendió al tercio apical, como sucedió en las pulpas sometidas a formocresol. La profundidad aparente del glutaraldehído es significativamente menor que la del formocresol. En consecuencia, los efectos apicales vasculares estuvieron limitados y existió una menor amenaza de fluído sanguíneo e isquemia para el tejido más apical.

El tercio apical de la pulpa en las muestras tratadas con glutaraldehído se mantuvo vital, con inflamación leve, durante las 8 semanas. Además, la calcificación distrófica concomitante era menos grave y se limitaba en un primer momento al tercio medio del conducto radicular. Alrededor de la octava semana, una inflamación comparable a la de las muestras de 4 semanas permanecía en el tercio apical. Nuevamente, aparecieron células gigantes multinucleadas unidas para eliminar el tejido necrótico o fijado. Por último, otra diferencia importante fue la aparición en las muestras de 8 semanas de fibroblastos, en forma de eje, subyacentes al tercio coronal fijado de tejido pulpar.

Por tanto, aunque la comparación entre el formocresol y el glutaraldehído indica que, clínicamente, los dos son agentes fijadores adecuados, estos investigadores afirman que el glutaraldehído podría ser más beneficioso por una serie de razones. En primer lugar, es más activo químicamente, su penetración es limitada y forma rápidamente enlaces cruzados. Los hallazgos histológicos justifican estas propiedades; existe un menor daño apical y necrosis en las muestras tratadas con glutaraldehído. Las muestras de glutaraldehído presentaron menor cantidad de tejido vascular afectado. Además no hubo evidencias de proliferación de tejido de granulación dentro del ápice. Por último, en estas muestras se presenta calcificación distrófica menos intensa y limitada a la porción más coronal del conducto. La última diferencia entre los grupos experimentales fue la proliferación fibroblástica observada inmediatamente debajo del tejido fijado con glutaraldehído en el tercio coronal, lo que indicó que estaba sucediendo una reparación por sustitución.

Basándose en los resultados limitados de esta comparación de 8 semanas entre el

formocresol y el glutaraldehído, estos autores indican que puede ser que el glutaraldehído sea capaz de ofrecer ventajas concretas sobre el formocresol. Concretamente, y debido a su estructura química, el glutaraldehído es más activo en la fijación de los tejidos superficiales y limita más rápidamente, su profundidad de penetración en estos tejidos. La progresión de las pulpas tratadas con formocresol hacia una sustitución fibrótica aparente por medio de la proliferación de tejido de granulación, a través del ápice, no sucede en los dientes tratados con glutaraldehído. Puede haber, sin embargo, una lenta progresión de la sustitución fibrótica del tejido fijado con glutaraldehído en la porción coronal de la pulpa radicular.

Posteriormente, *Lloyd y cols.*, examinaron la respuesta histológica de la pulpa dental de monos, con el uso de diferentes concentraciones de glutaraldehído aplicadas en distintos intervalos de tiempo<sup>[14]</sup>. Para ello, 160 dientes primarios procedentes de 8 monos, fueron divididos en 10 grupos. Uno de ellos sirvió como control, en el que los dientes fueron tratados únicamente con óxido de zinc - eugenol. En los 9 grupos restantes, se realizaron pulpotomías con 0.5%, 1.0% y 2.0% de glutaraldehído, aplicado en 2, 5 y 10 minutos. Los grupos fueron asignados para observación de 1 día y 1, 4 y 8 semanas, y se observaron los cambios histológicos asociados a cada concentración y tiempos de aplicación. Clínicamente, todos los dientes del estudio presentaron éxito del tratamiento. Radiográficamente, de los 160 dientes, 12 mostraron reabsorción interna severa. Histológicamente, las muestras de una semana, se caracterizaron por la aparición de una zona manchada eosinofílicamente, adyacente a la zona de aplicación del glutaraldehído, representando probablemente, la fijación del tejido asociada a la aplicación del medicamento. La profundidad de la zona fijada aumentó con el incremento de la concentración y el tiempo de aplicación de glutaraldehído. En el intervalo de 1 día, el resto del tejido radicular debajo de la zona de fijación permaneció normal, sin inflamación y con un detalle celular excelente. Los dientes control (tratados solamente con óxido de zinc - eugenol), mostraron la presencia de un coágulo de sangre en el lugar de amputación y una reacción inflamatoria, de leve a moderada, justo apicalmente al coágulo. Sin

embargo, no estuvo presente la zona manchada eosinofílicamente; por ello, *Lloyd y cols.* mantienen que esta zona estuvo creada por el glutaraldehído y no fue una reacción al cemento de óxido de zinc - eugenol.

Pasado el primer día de observación, se vieron cambios definitivos en la zona fijada y en el tejido adyacente a esta. Todas las muestras de 1 semana, comenzaron a mostrar un infiltrado celular inflamatorio, de leve a moderado, directamente debajo de la zona fijada. Sin embargo, la severidad de esta respuesta estuvo definitivamente relacionada con la concentración de glutaraldehído y con el tiempo de exposición del mismo. Los dientes tratados con glutaraldehído al 2.0% mostraron una respuesta inflamatoria menos severa, que los dientes de los grupos tratados con glutaraldehído al 0.5% y al 1.0%. El resto del tejido pulpar en este intervalo de tiempo permaneció normal.

En el intervalo de 4 semanas, y en la mitad aproximadamente de los dientes de este grupo, aparecieron células gigantes que empezaron a remover la zona fijada. Tejido fibroso denso, manchado en profundidad, se observó debajo de la zona de fijación, indicando proliferación fibroblástica que reemplazaba la zona fijada. En varios dientes de este grupo apareció reabsorción interna, indicativa de que las células gigantes no limitaban su actividad al tejido fijado. De nuevo, la severidad de esta respuesta global de reemplazamiento y de reabsorción interna estuvo en relación inversamente proporcional a la concentración del medicamento y al tiempo de aplicación. Con la aplicación de la máxima concentración usada en este estudio (glutaraldehído al 2%) durante 10 minutos, se observó la menor cantidad de inflamación, y así como fue disminuyendo la concentración y el tiempo de aplicación de glutaraldehído, la inflamación fue progresando. La pulpa remanente en este período de tiempo fue normal.

En el intervalo de tiempo de 8 semanas, la zona fijada fue menos obvia o estuvo ausente. Las células gigantes estuvieron presentes en todos los dientes y fueron las responsables de la desaparición de esta zona de fijación. La proliferación fibroblástica y el

reemplazamiento o sustitución, fue evidente por la aparición de una zona fibrosa muy manchada eosinofílicamente, que fue reemplazando la zona fijada. De nuevo, la solución de glutaraldehído al 2% causó la zona más establemente fijada y los 10 minutos de aplicación causaron la respuesta pulpar más favorable.

Debido a que la penetración de glutaraldehído es limitada debido a su rápido enlace con las proteínas, un largo contacto con el tejido pulpar puede ser necesario para que sea efectivo a bajas concentraciones. Incluso con mayores aplicaciones en el tiempo, los tercios medios y apical de las pulpas tratadas no se vieron afectados. Sin embargo, estos autores afirmaron que debería observarse la condición pulpar en intervalos mayores a 8 semanas, ya que una exposición de 10 minutos de glutaraldehído al 2%, en un intervalo de observación mayor podría, eventualmente, deteriorar la condición de los dientes observados.

Las conclusiones finales de este estudio son: 1) la reacción del tejido pulpar al glutaraldehído parece estar relacionada con la concentración y el tiempo de aplicación; 2) la reacción inicial es de fijación del tejido, con mayor profundidad de fijación con el incremento de la concentración y el tiempo de aplicación; 3) la estabilidad del tejido pulpar fijado y su resistencia a ser removido y reemplazado por tejido pulpar, parece ser mayor conforme aumenta la concentración y el tiempo de aplicación; y 4) los hallazgos negativos predominantes o causas de fallo del tratamiento, parecen estar relacionados con la reabsorción interna.

El efecto del glutaraldehído sobre el tejido pulpar de dientes humanos también ha sido investigado. Así en 1989, *Alacam*, en su estudio en dientes primarios de niños, investigó la respuesta pulpar a tres agentes usados en el procedimiento de pulpotomía en dientes temporales: formocresol, cemento de óxido de zinc - glutaraldehído y cemento de hidróxido de calcio - glutaraldehído<sup>[12]</sup>. Clínicamente y radiográficamente, de los tres grupos experimentales, fue el grupo de óxido de zinc - glutaraldehído el que mostró el mayor

porcentaje de éxito clínico tras los 12 meses de seguimiento. En los siguientes cuadros se resumen los resultados clínicos e histológicos, obtenidos por *Alacam* en su experiencia.

Tabla 11. Porcentaje de éxito clínico.

	Éxito	Fracaso	Total	% Éxito
ZOE-Glutaraldehído	24	1	25	96%
Ca(OH) <sub>2</sub> -Glutaraldehído	19	2	21	90.4%
Formocresol	21	2	23	91.3%

Tabla 12. Porcentaje de éxito radiológico.

	Éxito	Fracaso	Total	% Éxito
ZOE-Glutaraldehído	23	2	25	92%
Ca(OH) <sub>2</sub> -Glutaraldehído	17	4	23	76.1%
Formocresol	19	4	23	82.6%

### *Alacam 1989*

En cuanto a los resultados histológicos, durante los diferentes períodos de observación (3, 6, 9 y 12 meses), se observó proliferación de tejido conjuntivo bajo una estrecha zona de necrosis en todas las muestras a las que se les había aplicado óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído. Se observó que el tejido pulpar vital tenía procedencia apical. No hubo reabsorción interna en este grupo. Al mismo tiempo, la zona fijada se establecía con tejido denso de colágeno, demostrando la vitalidad de todo el tejido radicular. En el grupo de formocresol, una avanzada zona de fijación se definió bajo la necrosis extendida. La acumulación de células inflamatorias, la inflamación moderada bajo el tejido fijado y el tejido pulpar vital fueron fenómenos observados. Sin embargo, no fue posible hallar en ningún diente una cicatrización perfecta sin inflamación. Además, se detectó la presencia de células gigantes y de reabsorción interna en el tercio medio de las muestras. En consecuencia, el tratamiento con formocresol provocó una inflamación crónica del tejido residual. El grupo de hidróxido cálcico - glutaraldehído provocó la peor

respuesta histológica, ya que el porcentaje de reabsorción interna fue muy alto.

Por todo lo anterior, las evaluaciones clínicas, radiográficas e histológicas de este estudio demostraron que la combinación óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído es más efectiva en las pulpotomías de dientes primarios que el hidróxido de calcio - glutaraldehído o el formocresol. Los índices de éxito clínico y radiográfico junto con los resultados histopatológicos del grupo de óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído de este estudio, se encuentran en armonía con los resultados obtenidos por *Kopel y Lloyd y cols.* [9,14]. El aspecto más destacable en las muestras del grupo de óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído fue la ausencia tras la pulpotomía de zonas múltiples en la pulpa radicular. Una zona homogénea eosinofílica condensada y coloreada, se encontraba presente bajo la superficie amputada. Durante el primer período postoperatorio, tan sólo hubo una infiltración de células redondas consistente en linfocitos, células plasmáticas y microfagocitos situados bajo la zona. El resto de la pulpa parecía no tener alteración. Resumiendo, bajo la capa fijada, comprimida y homogénea se formó tejido pulpar primario normal.

Entre sus conclusiones, *Alacam* sugiere que la aplicación de glutaraldehído al 2% durante 5 minutos tras la pulpotomía y el empleo de cemento de óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído, se considera biológicamente aceptable para mantener la vitalidad del tejido pulpar restante.

*Rusmah* confirma, en su estudio realizado en 1992, los anteriores resultados histológicos<sup>[317]</sup>. En su experiencia, llevada a cabo en 42 caninos humanos sanos, que fueron indicados para extracción por motivos ortodóncicos, pretendía observar la respuesta del tejido pulpar al glutaraldehído tamponado al 2% aplicado durante 3 minutos. Este estudio mostró que el glutaraldehído tamponado al 2% usado en la pulpotomía, es clínica e histológicamente efectivo. Una única aplicación de 3 minutos tiene la capacidad de fijar el tejido pulpar de forma efectiva. La zona de reacción apical a la zona de fijación era

estrecha y no bien delimitada de otras zonas. La inflamación era moderada y no se expandió a la región apical de la pulpa. Esto sugiere la pobre penetración del glutaraldehído tamponado. La explicación para esta pobre penetración es el gran tamaño molecular y la efectiva propiedad de enlace con las proteínas. Se observaron macrófagos y fibroblastos en la segunda semana del tratamiento. Con el tiempo, estas células se observaron más concentradas en la porción coronal a la zona de reacción. Este descubrimiento concuerda con el de *Van Velzen y cols.*, *Kopel y cols.* y *Davis y cols.*<sup>[9,13,320]</sup>. La aparición de estas células fue indicativo de una reabsorción por sustitución. Esto explica la reducción en el grosor del tejido homogéneo fijado con el tiempo. El dato más llamativo fue que el tejido pulpar apical a la zona de fijación tenía la capa de odontoblastos intacta, y la ausencia de necrosis, calcificación distrófica o formación de dentina secundaria. Esto está en contraposición a los descubrimientos de *Davis y cols.* quienes observaron calcificación distrófica concomitante en su estudio.

Aunque las observaciones indican que el glutaraldehído tamponado al 2% es biológicamente más aceptable como agente químico para las pulpotomías de dientes primarios, se debe recordar que los dientes de este estudio estaban sanos y que las exposiciones se realizaron de forma mecánica. Debe considerarse por tanto, la posibilidad de una secuencia diferente en un diente expuesto por la caries en la práctica clínica.

Debido a que en el pasado, las características de un agente ideal para la pulpotomía se han centrado fundamentalmente, en la habilidad de dicho agente para fijar los tejidos, las investigaciones que han utilizado análisis enzimáticos de los tejidos pulpaes que se han expuesto a glutaraldehído o formocresol, han evidenciado la supresión enzimática como favorable, ya que esto indicaba que una fijación tisular adecuada había ocurrido<sup>[321,322]</sup>. Sin embargo, en la actualidad se buscan agentes cuyas propiedades fundamentales sean las de promover la reparación y curación del tejido pulpar dañado, sobretodo desde que se conoce la capacidad de reparación pulpar. Es decir, un agente ideal para la pulpotomía debe ser capaz de estimular a la pulpa hacia la curación, y por tanto, el mantenimiento de

la actividad enzimática debe ser deseable. La actividad enzimática, es un conocido marcador de diversos procesos biológicos, entre los que se encuentran el desarrollo dental y los mecanismos de respuesta ante las agresiones. Las deshidrogenasas y las enzimas hidrolíticas, son dos grupos de enzimas que juegan un importante papel en estos procesos. Las enzimas hidrolíticas (por ejemplo la fosfatasa alcalina), han sido identificadas en varios estados del desarrollo dental y en la formación de tejidos duros, mientras que las deshidrogenasas, generalmente miden la actividad metabólica y la energía necesaria para la diferenciación celular y la mineralización<sup>[323,324]</sup>. Por tanto, la medición por técnicas histoquímicas de enzimas específicas, que pueden proveer información concerniente a la respuesta pulpar a procesos patológicos o injurias, a la alteración de procesos fisiológicos normales y a procesos de reparación o curación, parece importante para medir el grado de viabilidad pulpar tras la aplicación de glutaraldehído. Todas estas observaciones, se han tenido en cuenta en un estudio reciente realizado por *Hill y cols.*<sup>[319]</sup>. Demostraron mediante análisis enzimático la presencia de cuatro enzimas fundamentales en el tercio apical de pulpas de bovinos expuestas a glutaraldehído al 6%, en todos los periodos de observación (inmediatamente, a las 24 horas, a los 7 días y al mes). Pero, es de destacar, que la actividad enzimática fue disminuyendo conforme aumentó el tiempo de observación, pero no desapareció. Los resultados de este estudio son similares a los obtenidos por un estudio anterior, realizado por *Rolling y cols.* quienes determinaron mediante análisis histoquímico la actividad enzimática en dientes tratados con pulpotomía al formocresol<sup>[66]</sup>. Los patrones de distribución de las enzimas fueron similares en los dos estudios. En ambos, no hubo actividad enzimática en una zona adyacente al lugar de amputación que se extendió 1-2 mm hacia apical. Pero la diferencia entre los dos estudios, concierne al tiempo en que esta zona de supresión de la actividad enzimática fue vista en primer lugar. Con formocresol, se observó inmediatamente, pero no fue evidente en el estudio de *Hill y cols.*, hasta el séptimo día de observación. Sin embargo, tal como sugieren estos investigadores son necesarios mayores tiempos de observación para determinar la cantidad y calidad de las enzimas remanentes, para que puedan hacerse conclusiones definitivas.

A.2. EFECTO DEL pH, PUREZA, ESTABILIDAD Y ALMACENAJE DEL GLUTARALDEHÍDO COMO AGENTE QUÍMICO PARA LA PULPOTOMÍA

La realización de estudios *in vitro* se vió animada por el alto porcentaje de éxito de las investigaciones clínicas realizadas con glutaraldehído al 2% y al 5%<sup>[9,11]</sup>.

Sin embargo, aunque los resultados de estos estudios han sido muy prometedores, la concentración y el pH de glutaraldehído usado en estos estudios fueron determinados empíricamente. La concentración del 2% se basó en la concentración utilizada para estudios histológicos. El glutaraldehído en su forma acuosa es ligeramente ácido y un débil antimicrobiano<sup>[316]</sup>. El entorno básico aumenta la efectividad fijadora y antimicrobiana del glutaraldehído, encontrándose el nivel más efectivo en el pH de 8.5<sup>[16,316]</sup>.

Dado que los autores que han empleado glutaraldehído para la fijación histológica han observado que las soluciones purificadas por este agente son inestables, derivando en una composición variable de soluciones de stock, *Ranly* en 1984, inició un estudio para determinar si estas cuestiones podrían tener implicaciones de uso clínico<sup>[314]</sup>. En concreto el informe de este investigador, trataba sobre la influencia de la preparación y almacenamiento en la acumulación de impurezas químicas de las soluciones de glutaraldehído y su impacto en la fijación de pulpas bovinas. La pureza, eficacia y estabilidad del glutaraldehído se evaluaron con métodos espectrofotométricos y bioquímicos con la idea de desarrollar los principios relativos a la preparación y almacenamiento de soluciones diluídas. Se seleccionaron las diluciones de 2% y 5% porque ambas fueron propuestas como concentraciones posibles para la práctica clínica<sup>[9,11]</sup>. Debido a que, en ciertos entornos de tratamiento, el almacenamiento en frío del medicamento puede ser impracticable, se compararon las preparaciones refrigeradas y no refrigeradas en cuanto al desarrollo de impurezas y su posible deterioro durante un período de 6 meses. El glutaraldehído comercial (25%) contiene una cantidad considerable

de impurezas inorgánicas, pero las soluciones preparadas con él demostraron ser más efectivas en la fijación de proteínas que las soluciones preparadas con glutaraldehído puro. La comparación entre soluciones diluídas tamponadas y no tamponadas refrigeradas y a temperatura ambiente, demostró que las preparaciones no refrigeradas tamponadas desarrollan impurezas orgánicas, algunas de ellas diferentes desde el punto de vista cromatográfico a las observadas en la solución de stock. Además, la fijación de la proteína pulpar se ve reducida con el empleo de soluciones tamponadas realizadas tiempo antes; esta fijación estaba determinada por las mediciones de la actividad residual de la enzima. Los resultados de su estudio sugieren que, mientras que algunas de las impurezas de las soluciones de glutaraldehído en stock son polímeros que favorecen la fijación, las impurezas que aparecen en soluciones amortiguadas almacenadas a temperatura ambiente son especies transformadas que han perdido sus propiedades de enlace cruzado.

## B. ESTUDIOS CLÍNICOS

La mayoría de los estudios clínicos revisados indican que el porcentaje de éxito de las pulpotomías con glutaraldehído, es superior al 90%. En el siguiente cuadro se expone un resumen de los estudios clínicos realizados con glutaraldehído más representativos.

Tabla 13. Estudios clínicos con Glutaraldehído.

Autor	Procedimiento/tiempo de observación.	Nº de muestras	% Éxito clínico
Kopel (1980) <sup>101</sup>	2% GA, 12 meses	30	98
García - Godoy (1983) <sup>101,102</sup>	2% GA, no tamponada, 18 meses	55	96
García - Godoy (1986) <sup>111</sup>	2% GA, no tamponada, 42 meses	49	98
Fuks y cols. (1986) <sup>117</sup>	2% GA tamponado, 12 meses	50	90.4
Praakash y cols. (1989) <sup>122</sup>	2% GA, 6 meses	20	100
Fuks y cols. (1990) <sup>118</sup>	2% GA tamponado, 25 meses	50	82
Tsai y cols. (1993) <sup>123</sup>	2%-5% GA tamponado, 36 meses	258	98

Así *Kopel y cols.* en su muestra compuesta por 30 dientes primarios con pulpotomía al glutaraldehído al 2%, evidenció clínicamente el 98% de éxitos a los 12 meses postratamiento<sup>[9]</sup>. *García - Godoy*, realizó dos estudios clínicos en los pretendió analizar el resultado clínico y radiográfico de las pulpotomías con glutaraldehído al 2% durante 1 a 3 minutos. En el primero de ellos, obtuvo el 96.4% de éxitos clínicos y radiográficos, tras 18 meses de seguimiento. En el otro, obtuvo un porcentaje más elevado de éxito (98%). Según *García - Godoy*, el período de tiempo crítico para determinar el éxito o fracaso de las pulpotomías con glutaraldehído oscila entre 1 y 25 meses<sup>[10,11]</sup>. Además, sugiere que la aplicación de 5 minutos con glutaraldehído parece innecesaria ya que la aplicación única de 1 a 3 minutos, es efectiva para conseguir éxito del tratamiento. Otros autores también han evidenciado un alto porcentaje de éxito clínico con glutaraldehído. Así, *Praskah y cols.*, en su estudio comparativo entre formocresol y glutaraldehído, (aplicados ambos durante 4 ó 5 minutos), obtuvieron un porcentaje de éxito clínico y radiológico del 90% con el grupo de formocresol, mientras que con el grupo de glutaraldehído, este porcentaje fue del 100%<sup>[212]</sup>. Todos estos investigadores, sugieren que ya que el glutaraldehído es un agente fijador mejor y menos tóxico que el formocresol, debería recomendarse como sustituto al formocresol, en las pulpotomías de dientes primarios. Estas conclusiones están apoyadas por otros autores como *s'Gravenmade y cols.* y *Tagger*<sup>[5,32]</sup>.

Sin embargo, otros investigadores no apoyan las anteriores observaciones. Así, *Fuks y cols.* y *Tsai y cols.*, en sus estudios encontraron un porcentaje de fracaso relativamente alto. Por ello, no justifican que el glutaraldehído se recomiende como sustituto del formocresol<sup>[18,19]</sup>.

### **II-3.3. TOXICIDAD DEL GLUTARALDEHÍDO**

### II-3.3.1. TOXICIDAD LOCAL DEL GLUTARALDEHÍDO

Algunos estudios han demostrado que el glutaraldehído es menos citotóxico y tiene menos efectos perjudiciales que el formocresol<sup>[98,325]</sup>. La comparación entre formocresol y glutaraldehído indica que, el glutaraldehído podría ser más beneficioso por una serie de razones:

- Se considera que el glutaraldehído es un agente fijador mejor que el formocresol<sup>[37,107,326]</sup>;

- inicialmente es más activo químicamente, ya al tener una gran estructura molecular, forma rápidamente enlaces cruzados con las proteínas y por ello, su difusión desde el punto de aplicación es limitada<sup>[32,151,265,317]</sup>;

- además, no es tan volátil como el formocresol, causando menos daños periapical y menos necrosis<sup>[5]</sup>.

Por ello, y debido a que los hallazgos histológicos justifican estas propiedades, (la reacción pulpar al glutaraldehído es más favorable), los informes que han estudiado la reacción pulpar y los efectos tóxicos locales del glutaraldehído aplicado en el lugar de la pulpotomía, lo consideran como un medicamento alternativo mejor para las pulpotomías de dientes primarios<sup>[5,9,13,14]</sup>.

#### **A. EFECTOS TÓXICOS DEL GLUTARALDEHÍDO SOBRE EL DIENTE PRIMARIO CON PULPOTOMÍA**

Entre las posibles reacciones de toxicidad local del glutaraldehído sobre el propio diente se incluyen:

*\* cambios histopatológicos y radiológicos:*

- Alteraciones de la microcirculación pulpar.
- Calcificación de los conductos radiculares.
- Reabsorciones radiculares patológicas.

*\* cambios clínicos:*

- alteraciones en la exfoliación de los dientes primarios pulpotomizados.

### **A.1. CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS Y RADIOLÓGICOS**

#### ***A.1.1. Alteraciones en la microcirculación pulpar***

El formaldehído tiene la capacidad de disminuir la actividad respiratoria e inducir cambios vasculares. Por ello, la isquemia producida induce a necrosis de los tejidos que no están en contacto directo con el medicamento<sup>[62]</sup>.

A diferencia de este último, la profundidad de penetración del glutaraldehído, es significativamente menor que la del formocresol. En consecuencia, los efectos vasculares están limitados y existe una menor amenaza de flujo sanguíneo e isquemia para el tejido más apical<sup>[13,14,317]</sup>.

#### ***A.1.2. Calcificación de los conductos radiculares***

Aunque algunas investigaciones han puesto de manifiesto la aparición de calcificación distrófica de los conductos radiculares, tras la pulpotomía con glutaraldehído de dientes primarios, la mayoría de ellos afirman que este proceso concomitante fue de menor gravedad que el observado en dientes expuestos al formocresol y estuvo limitado a la porción más coronal del conducto radicular<sup>[13,317]</sup>. En el estudio histológico de *Davis y cols.*, este fenómeno fue visible desde la cuarta semana de observación, no desapareciendo

tras este período de tiempo, pero es importante señalar que no progresó<sup>[13]</sup>. Otros investigadores, como *Rusmah*, no han observado ningún indicio de calcificación distrófica concomitante en su estudio<sup>[13]</sup>, y sin embargo, *Fuks y cols.*, han recabado un relativamente alto porcentaje de ésta metamorfosis cálcica (9.4%), a los 12 meses de observación, resultado, según estos autores, de una exagerada actividad odontoblástica producida por el efecto irritante del glutaraldehído<sup>[17]</sup>.

### ***A.1.3. Reabsorciones radiculares patológicas***

Radiográfica e histológicamente, varios estudios han demostrado que la reabsorción interna puede aparecer tras las pulpotomías al glutaraldehído, siendo uno de los hallazgos negativos predominantes y causantes del fallo del tratamiento con glutaraldehído<sup>[14,18,327]</sup>. Así, *Lloyd* observó radiográficamente, que de los 160 dientes sometidos a pulpotomía al glutaraldehído, 12 mostraron reabsorción interna severa. Histológicamente, la observación de las muestras de 4 semanas, evidenció que varios dientes presentaban reabsorción interna, coincidiendo con la aparición de células gigantes que empezaban a remover la zona fijada por el glutaraldehído. Este autor indica que la aparición de este fenómeno resorptivo, fue indicativo de que las células gigantes no limitaban su actividad al tejido fijado. Además, la severidad de esta respuesta de reabsorción interna estuvo en relación inversamente proporcional a la concentración del medicamento y al tiempo de aplicación<sup>[14]</sup>.

En contraposición, *García - Godoy* en un estudio clínico utilizando glutaraldehído al 2% durante de 1 a 3 minutos en niños, no informó de ningún caso de reabsorción interna<sup>[10]</sup>. En esto coincide *Alacam* en su estudio histológico, en el que los dientes tratados con glutaraldehído - óxido de zinc eugenol no mostraron ningún signo de reabsorción interna<sup>[12]</sup>.

*Fuks y cols.*, sin embargo, observaron un porcentaje elevado de reabsorción

interna. En un estudio preliminar, encontraron que 4 de los 53 dientes de su estudio (7.3%), presentaban reabsorción interna, y sugieren que la presencia de este fenómeno puede ser un intento hacia una respuesta pulpar. En un estudio posterior, estos mismos autores, encontraron que tras 25 meses de seguimiento, el número de reabsorciones internas aumentó a 6; dos de ellas se diagnosticaron a los 6 meses después del tratamiento, otras 2 en el chequeo realizado a los 12 meses y las 2 restantes en el examen de 25 meses. Sugieren estos autores, que el alto porcentaje de este fenómeno observado (12%), puede ser atribuido a la condición histológica de la pulpa radicular, ya que la aplicación de glutaraldehído sobre la pulpa inflamada crónicamente puede haber sido la principal razón para causar la reabsorción interna de alguno de los dientes<sup>[17,18]</sup>.

## **A.2. CAMBIOS CLÍNICOS**

### ***A.2.1. Alteraciones en la exfoliación***

Se ha recogido un porcentaje de exfoliación prematura de los dientes con pulpotomía al glutaraldehído (15.2%) menor que el observado en dientes con pulpotomía al formocresol (39%-47.2%). Esto puede considerarse como una ventaja del glutaraldehído sobre el formocresol. Esta diferencia puede explicarse por la fijación limitada que produce el glutaraldehído debido a sus propiedades de enlace cruzado, mientras que el formocresol ha demostrado tener toxicidad extrapulpar<sup>[13,18,35]</sup>.

## B. EFECTOS TÓXICOS DEL GLUTARALDEHÍDO SOBRE LOS TEJIDOS CIRCUNDANTES

Existe un gran cuerpo de datos que hacen dudar de la seguridad del formaldehído en Odontología, particularmente a nivel local. Medidas de la difusión de formaldehído, muestran la penetración de este componente a través del ápice y también a través del periodonto circundante<sup>[69,328]</sup>, y su acumulación en las estructuras dentarias adyacentes<sup>[33]</sup>. Comparativamente, se ha demostrado en diferentes estudios *in vitro*, que el glutaraldehído tiene una menor capacidad de difusión. *s' Gravenmade* comprobó que sólo pequeñas cantidades de Glutaraldehído al 2% se difundían a través de dentina y cemento desde el diente tratado<sup>[329]</sup>.

*Lekka, Hume y Wolinsky*, corroboraron en 1984, la afirmación de *s'Gravenmade*. Compararon en su experiencia, la difusión de formaldehído y glutaraldehído a través de los tejidos radiculares en un modelo de pulpotomía *in vitro*. La difusión de estos aldehídos desde la raíz fue medida tras 24, 48, 72 y 96 horas. La cantidad e incrementos de los mismos fue medida espectrofotométricamente. La siguiente tabla muestra el incremento acumulado de los dos aldehídos según los resultados de *Lekka y cols.*<sup>[265]</sup>.

Tabla 14. Incremento acumulado de aldehídos en micromoles según tiempo desde el diente primario con pulpotomía.

Tratamiento	Tiempo (Horas)			
	24	48	72	96
Formaldehído 19%, 50 $\mu$ m	14.2 $\pm$ 3.3 (4.7%)	21.6 $\pm$ 5.5 (7.2%)	22.0 $\pm$ 5.5 (7.3%)	22.4 $\pm$ 5.6 (7.5%)
Formaldehído 19%, 20 $\mu$ m	0.6 $\pm$ 0.1 (0.5%)	1.2 $\pm$ 0.2 (1.0%)	1.5 $\pm$ 0.2 (1.2%)	1.6 $\pm$ 0.3 (1.3%)
Formaldehído 19%, 10 $\mu$ m	0.3 $\pm$ 0.1 (0.6%)	0.5 $\pm$ 0.1 (0.8%)	•	•
Glutaraldehído 2%, 50 $\mu$ m	0.01 $\pm$ 0.01* (0.07%)	•	•	•
Glutaraldehído 19%, 50 $\mu$ m	0.02 $\pm$ 0.1* (0.02%)	0.03 $\pm$ 0.0* (0.03%)	•	•

• No se detectaron mayores incrementos

\* Límites de detección

Por tanto, los resultados de su estudio indicaron que el glutaraldehído al 2% tenía menor capacidad de difusión extradental que el formaldehído al 19%, y que en 30 minutos se difundía más del 30% del glutaraldehído. Sugirieron que la mayor interacción entre el tejido pulpar y glutaraldehído, fue la responsable del cierre relativo de la difusión del medicamento.

A diferencia de *s'Gravenmade y cols.* y *Lekka y cols.* quienes observaron una pequeña difusión, pero menor que la del formocresol<sup>[265,329]</sup>, *Rusmah y Rahim* en un estudio reciente, no observaron difusión alguna de glutaraldehído al 2% tamponado, a través de dentina y cemento desde el lugar de aplicación<sup>[317]</sup>. Los resultados de su estudio *in vitro* demostraron claramente que el formocresol difundía a través de dentina y cemento en tan sólo 15 minutos tras la realización del tratamiento, mientras que no se observó difusión alguna con glutaraldehído tamponado.

La ausencia de difusión de glutaraldehído está en concordancia con lo informado por la mayoría de los autores citados y el mecanismo subyacente por el que ocurre este fenómeno se desconoce con exactitud. Se piensa que la posible explicación está en que, al ser el glutaraldehído un dialdehído saturado, tiene una fuerte habilidad para combinarse con los aminoácidos de las proteínas del tejido pulpar, formando puentes inter e intramoleculares de metileno, de tamaño macromolecular, y por ello su difusión y solubilidad están limitados<sup>[265,317,329]</sup>. Por el contrario, el formocresol, debido a que su tamaño molecular comparado con el del glutaraldehído es menor, reacciona lentamente con las proteínas y permite mayores facilidades para la difusión y su solubilidad. *s'Gravenmade* cree que para conseguir una fijación satisfactoria con formocresol, sería necesario aumentar la concentración del medicamento y un largo período de interacción. Desafortunadamente, estas dos condiciones sólo conseguirían aumentar los efectos secundarios indeseables. Una aplicación de formocresol en exceso saturaría el tejido pulpar remanente, permitiendo que una cantidad mayor de medicamento difunda hacia los tejidos adyacentes. Otra desventaja del formocresol es que la mayoría de sus acciones son

reversibles, y por tanto, existe la posibilidad de recurrencia de la inflamación en el tejido pulpar remanente<sup>[317]</sup>.

En todos los estudios *in vitro* anteriormente mencionados se utilizó el mismo método para medir la difusión de los aldehídos. Sin embargo, *s'Gravenmade* utilizó dientes endodonciados, y como tal no fue posible ningún tipo de reacción pulpar con el medicamento. Por otro lado, *Lekka y cols.*, dejaron una torunda de algodón empapada con glutaraldehído sobre los muñones pulpares. Estas dos variantes podrían ser factores que contribuyeran a la ligera difusión observada por estos autores en su estudio. Sin embargo, *Rusmah y Rahim*, utilizaron el glutaraldehído tamponado y sólo lo aplicaron durante 3 minutos y retirandolo despues. Por ello, puede explicarse la no difusión del glutaraldehído desde el lugar de aplicación.

Asimismo, se ha observado en estudios *in vivo* que el tratamiento con glutaraldehído no produce complicación periapical, a diferencia de lo que ocurre con los dientes tratados con formocresol. Un estudio realizado por *Tagger y Tagger*, demostró que el tejido periapical circundante a dientes de monos tratados con glutaraldehído fue normal y no hubo evidencias de infiltrado inflamatorio o de reabsorción ósea ni cementaria; en contraposición, los dientes tratados con formocresol, mostraron la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en el ligamento periodontal y hueso adyacente<sup>[51]</sup>.

La evaluación autorradiográfica de dientes tratados con Glutaraldehído marcado con C<sup>14</sup>, realizada por *Myers y cols.*, demostró una mínima difusión dentro de los tejidos circundantes<sup>[102]</sup>.

### C. EFECTOS DE LAS PULPOTOMÍAS AL GLUTARALDEHÍDO EN DIENTES PRIMARIOS SOBRE LOS DIENTES SUCEORES PERMANENTES

Hasta la actualidad, sólomente un estudio ha observado el efecto de las pulpotomías con glutaraldehído en dientes primarios sobre los dientes sucesores permanentes. Este estudio fue llevado a cabo por *Alacam* en 1989, quien comparó los efectos producidos en los por tres medicamentos usados en el procedimiento de pulpotomía de dientes temporales, sobre la aparición de defectos en el esmalte en los dientes sucesores permanentes. Los tres medicamentos comparados fueron formocresol, óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído e Hidróxido de calcio - glutaraldehído. Los defectos del esmalte de los dientes situados en el lado tratado fueron comparados clínica y radiográficamente con sus opuestos contralaterales localizados en el lado no tratado. . El siguiente cuadro muestra el predominio de defectos de esmalte de aquellos dientes permanentes cuyos antecesores primarios fueron tratados con los tres medicamentos, obtenido por *Alacam*<sup>[238]</sup>.

Tabla 15. Predominio de defectos de esmalte de dientes permanentes en relación con pulpotomías realizadas con formocresol, hidróxido de calcio - glutaraldehído y óxido de zinc - eugenol - glutaraldehído en los correspondientes dientes primarios.

	Labial	Lingual	Oclusal	Total (%)
Formocresol	8.3	0.0	16.6	24.9
Control	0.0	0.0	0.0	0.0
CaOH <sub>2</sub> -Glutaraldehído	0.0	6.2	6.2	12.4
Control	6.2	0.0	0.0	6.2
ZnOE-Glutaraldehído	6.0	0.0	0.0	6.0
Control	0.0	0.0	0.0	0.0

Alacam A, 1989

De acuerdo con los criterios de análisis de defectos de esmalte, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo control ( $p > 0.05$ ). Tampoco registró

diferencias estadísticas notables entre los grupos de tratamiento ( $p > 0.05$ ). Ningún diente control mostró más defectos de esmalte que los dientes pertenecientes al grupo tratado. El análisis de los defectos del esmalte en las superficies oclusales, labiales y linguales de los grupos de tratamiento no arrojó en absoluto ninguna diferencia importante ( $p > 0.05$ ).

### **II-3.3.2. TOXICIDAD SISTÉMICA DEL GLUTARALDEHÍDO**

Desde que se sabe que el glutaraldehído produce un porcentaje de éxito clínico similar al formocresol, ha sido importante comparar parámetros tales como toxicidad, mutagenicidad y distribución sistémica de los dos agentes.

Como se ha expuesto en el apartado de toxicidad local, la mayoría de los informes que han estudiado la reacción local al glutaraldehído propugnan su uso, como alternativa mejor al formocresol, en las pulpotomías de dientes temporales. Sin embargo, otros informes exponen que las diferencias entre estos dos agentes, en términos de distribución sistémica, citotoxicidad y mutagenicidad, no son bastante grandes como para avocar el uso de un agente sobre otro<sup>[330,331]</sup>. Así *Jeng y cols.*, publicaron que el glutaraldehído del 2-5% es de 15 a 20 veces menos tóxico que el formaldehído al 19% y que el formocresol<sup>[98]</sup>, pero trabajos posteriores del mismo laboratorio, mostraron que cuando estos resultados fueron calculados en términos de molaridad el formaldehído fue tan sólo ligeramente más tóxico que el glutaraldehído<sup>[330,331]</sup>. Adicionalmente, algunos autores, recomiendan la dilución del formocresol<sup>[31]</sup>, y el incremento de la concentración del glutaraldehído para el uso clínico<sup>[97]</sup>. Esto puede significar que la ventaja asociada del glutaraldehído de menor toxicidad puede perderse. Por tanto, parece que las razones, para considerar al glutaraldehído como una alternativa mejor al formocresol, son limitadas<sup>[114]</sup>.

#### ***A. Distribución sistémica, almacenamiento y metabolismo del glutaraldehído, siguiendo a su aplicación tópica en dientes primarios***

Se ha demostrado que el glutaraldehído se distribuye sistémicamente desde el lugar de su aplicación. Así *Myers y cols.*, determinaron que la distribución sistémica del glutaraldehído desde los dientes con pulpotomía de perros, fue del 3-5%<sup>[102]</sup>.

Posteriormente, *Ranly, Horn y Hubbard* estimaron que la distribución sistémica del

glutaraldehído al 4% desde el diente pulpotomizado de ratas, fue de 40 nanomoles. Este valor representa al 25% de la dosis aplicada, siendo considerablemente mayor que el valor obtenido por *Myers y cols.* anteriormente<sup>[102,332]</sup>. Sin embargo, el porcentaje absorbido estuvo también en función de la dosis aplicada, lo que estuvo en concordancia con los estudios de *Myers y cols.*. La tasa de aclaramiento del medicamento desde el diente tratado se estimó en 1  $\mu$ l/hr. La mayoría del glutaraldehído absorbido fue metabolizado rápidamente en CO<sub>2</sub> (y posiblemente en otras moléculas), lo que demostró el rápido metabolismo del glutaraldehído dentro del organismo, estando estos hallazgos en consonancia con los encontrados antes por *Myers y cols.* y *Karp y cols.*<sup>[99,102]</sup>.

Los estudios metabólicos en ratas, discreparon en si el glutaraldehído fue eliminado por la orina o por los gases expirados; el 90% se aclaró de los tejidos orgánicos en 3 días. Para evaluar la toxicidad del glutaraldehído, dosis de 500x la mayor que se administra en la pulpotomía, fueron inyectadas en las venas yugulares de las ratas para observar cambios en los parámetros fisiológicos y posteriormente, fueron sacrificadas para la evaluación bioquímica e histológica de los tejidos dañados. La evaluación de sangre, orina, y tejidos tras la infusión de relativamente altas dosis de glutaraldehído, demostró que no hubo efectos tóxicos. Histológicamente, no se observaron cambios anormales ni en pulmón ni riñón. Sólo en 1 de los ensayos un parámetro fisiológico estuvo alterado por la dosis de 500x. Considerando la gran dosis administrada, y los efectos limitados de glutaraldehído, *Ranly y cols.* concluyen que el uso del glutaraldehído como agente de la pulpotomía en humanos no debería producir efectos tóxicos<sup>[332]</sup>.

### ***B. Mutagenicidad, carcinogenicidad y alergenicidad del glutaraldehído***

El glutaraldehído como agente alquilante que es, debe considerarse potencialmente carcinógeno y mutagénico<sup>[127]</sup>.

Los productos de reacción de proteínas autólogas y el glutaraldehído son

### **III. CAPITULO SEGUNDO APORTACION PERSONAL**

antigénicas cuando responden en el huesped<sup>[299]</sup>. Aunque el glutaraldehído es más activo químicamente que el formaldehído, ya que forma puentes más estables con las proteínas, exhibe también similares propiedades de desnaturalización<sup>[333]</sup>. Por tanto, la antigenicidad engendrada por este aldehído podría ser el resultado de una modificación de la estructura terciaria de la proteína.

Sin embargo, los productos de la reacción del glutaraldehído con las proteínas son menos antigénicos que los del formaldehído, por lo que la respuesta inmune engendrada por el glutaraldehído es menor. Así, un estudio realizado por *Ranly, Horn y Zilis* en 1985 con el fin de investigar la antigenicidad de los productos de la reacción de suero albuminado de conejo y tres proteínas fijativas (Glutaraldehído al 2%, formocresol al 4% y dimetilsuberimidasa al 2%) con la técnica de ELISA, demostró que la mayor respuesta inmunológica fue suscitada por la dimetilsuberimidada. Los niveles de anticuerpos originados por los antígenos de formaldehído fueron inmediatos. La menor respuesta inmune, fue exhibida por los conejos inmunizados con glutaraldehído<sup>[100]</sup>.

### **III-1. OBJETIVOS**



A la vista de lo anteriormente expuesto en el capítulo de Revisión Doctrinal, el estado actual de los conocimientos sobre la eficacia clínica y radiológica del medicamento más idóneo para las pulpotomías en dientes primarios, está aún en controversia.

Por ello, los objetivos del presente estudio consistieron en:

1º. Comparar, durante un período de 24 meses, la efectividad clínica y radiográfica del formocresol y del glutaraldehído, empleados como fármacos en las pulpotomías en dientes primarios (1ª fase).

2º. Valorar los efectos de la terapéutica de pulpotomía en dientes primarios sobre los dientes permanentes sucesores (2ª fase), comprobando:

- si existen diferencias entre la frecuencia de lesiones de esmalte o alteraciones en la posición en los dientes sucesores permanentes a dientes primarios tratados con pulpotomía y, la frecuencia del mismo fenómeno en un grupo de dientes permanentes control, cuyos antecesores primarios no fueron sometidos a tratamiento endodóntico.

- si efectivamente, hay diferencias entre la frecuencia de lesiones en el esmalte o alteraciones en la posición en los dientes permanentes sucesores a dientes primarios tratados con formocresol y la frecuencia del mismo fenómeno en dientes sucesores a dientes primarios tratados con glutaraldehído.

- si se observa alguna relación entre la edad en la que se realizó la pulpotomía y la aparición de defectos en el esmalte o en la posición de los dientes sucesores permanentes.

## **III-2. MATERIAL Y MÉTODOS**

A continuación se recoge un sumario del capítulo de material y métodos.

III-2.1. Diseño del estudio.

III-2.1.1. Predeterminación del tamaño muestral.

III-2.1.2. Características muestrales.

III-2.1.3. Criterios de selección muestral.

III-2.1.4. Cálculo del tamaño muestral por grupos de estudio.

III-2.1.5. Fases del estudio.

III-2.2. Método odontopediátrico.

III-2.3. Análisis estadístico de los datos.

III-2.4. Soporte informático.



### **III-2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un ensayo clínico que cumple los siguientes requisitos:

#### **III-2.1.1. PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Se partió de la necesidad de un tamaño muestral muy elevado ( $n=726$ ) a fin de posibilitar la creación de grupos dentro de la muestra atendiendo a diferentes parámetros, sin que la fragmentación conllevase pérdida de valor en el estudio estadístico. Finalmente, y debido a la exclusión de 166 casos por diferentes criterios, la muestra final estuvo constituida por 560 casos.

#### **III-2.1.2. CARACTERÍSTICAS MUESTRALES**

En este estudio participaron 560 niños granadinos sanos, que acudieron a Clínicas de Odontopediatría privadas, de los cuales 270 eran niños y 290 niñas. Las edades de los niños en el momento del tratamiento estaban comprendidas entre los 3 y los 12 años de edad.

#### **III-2.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN MUESTRAL**

##### ***1.- Criterios de selección de los niños participantes en este estudio:***

- Se descartó cualquier niño con antecedentes de enfermedades sistémicas, congénitas o genéticas que contraindicaran el tratamiento pulpar y/o afectaran a la formación dentaria.

- Todos los niños eran residentes en Granada, en la que la concentración de flúor del agua de bebida es de 0.07 ppm.

- Ninguno de ellos había recibido anteriormente, aportes fluorados, de forma tópica o sistémica, ni lo recibió durante el período de estudio.

### **2.- Criterios de selección de los dientes sometidos a pulpotomías:**

Cada uno de estos 560 niños tenía un sólo diente temporal por arcada, susceptible de recibir tratamiento de pulpotomía según los siguientes criterios de selección:

- Exposición pulpar asintomática (bien por caries, traumatismos o por procedimientos odontológicos iatrogénicos).

- Ausencia de evidencias clínicas de degeneración pulpar: dolor espontáneo o provocado, tumefacción, trayecto fistuloso, movilidad patológica, etc.

- Ausencia de evidencias radiográficas de degeneración pulpar: radiolucidez periapical o interradicular, pérdida de la lámina dura atribuible a reabsorción patológica, reabsorciones internas y/o externas, y formaciones cálcicas.

- Posibilidad de realizar una hemostasia normal al aplicar ligeramente un algodón seco sobre los tejidos pulpares residuales del conducto radicular.

- Posibilidad de realizar una restauración adecuada y duradera tras el tratamiento.

- Edad dental lejana a la exfoliación (diente temporal con más de 2/3 de raíz).

### **3.- Criterios especiales de exclusión:**

- El número de pulpotomías realizadas en cada niño fue de una por arcada, por lo que los niños se seleccionaron teniendo en cuenta que no necesitaran más de un

tratamiento pulpar en la misma arcada.

- Se excluyeron todos aquellos niños en los que el diente temporal contralateral al diente tratado estuviese gravemente cariado necesitando por tanto, tratamiento pulpar o extracción.

- Todos los niños fueron revisados clínicamente, a los 3, 6, 12 y 24 meses postratamiento. Se excluyeron del estudio todos aquellos niños que no acudieron a alguna de las revisiones clínicas. Por tanto, y aunque se partió de una muestra inicial constituida por 726 niños, la muestra final se redujo a 560 casos, debido a la pérdida durante el período de estudio de 166 niños que no acudieron a las revisiones efectuadas.

#### ***4.- Criterios de selección de los dientes permanentes sucesores a los dientes primarios con pulpotomía:***

Se seleccionaron, para la segunda fase de este estudio, aquellos dientes permanentes sucesores a los dientes temporales incluidos en la primera fase del estudio, en los que el tratamiento de pulpotomía tuvo éxito clínico (ausencia de dolor, fístula, movilidad patológica, tumefacción, etc.).

### **III-2.1.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL POR GRUPOS DE ESTUDIO**

En los estudios epidemiológicos hay distintas formas de cálculo de tamaño de muestra. Para el caso de estudios de cohortes o experimentales, se relaciona el tamaño del estudio con las siguientes variables [adaptado de Rothman <sup>334</sup>]:

- error  $\alpha$  o probabilidad de equivocarse al rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto en la cohorte tratada.

- error  $\beta$  o probabilidad de equivocarse al no rechazar la hipótesis nula de ausencia de efecto en la cohorte tratada. Su complementario  $1-\beta$  es la potencia del test.

- razón de tamaños cohorte tratada/cohorte no tratada.

- error máximo dispuesto a admitir en la estimación del efecto.

- incidencia de enfermedad en la cohorte no expuesta.

Según *Fleiss* <sup>[335]</sup> para muestras independientes el valor  $n$  de cada cohorte viene dado por la expresión:

$$n = \left( \frac{z_{\alpha/2} \sqrt{2I(1-I)} + z_{\beta} \sqrt{I_1(1-I_1) + I_2(1-I_2)}}{I_2 - I_1} \right)^2$$

en donde:

- $z_{\alpha/2}$  es el valor de la normal típica para un error  $\alpha$  determinado (2 colas).

- $z_{\beta}$  idem. (1 cola).

- $I_2 - I_1$  es el error máximo admitido para la diferencia de las incidencias de fracasos en los grupos tratado/no tratado (riesgo atribuible). Es un valor que debe decidir el investigador.

- $I_1$  = incidencia de fracasos en controles.

- $I_2$  = incidencia de fracasos en tratados.

- $I = (I_1 + I_2)/2$

Para poder aplicar la fórmula es necesario conocer los valores  $I_1$  e  $I_2$ . Precisamente éste es el objetivo del estudio. Para obviar este problema, en función de la literatura se decidió asignar un 15% de fracaso a los 24 meses en el grupo formocresol, ya que en la

literatura este porcentaje difiere del 70% al 100% [23,56,64,211].

Para el diseño del actual estudio sólo se consideró la variable fracaso clínico a los 24 meses. Si bien se van a medir otras variables, aquella es la más importante para los objetivos planteados.

**Valores elegidos:**

Confianza: 95%

Potencia: 80%

Incidencia de fracaso en los controles (formocresol): 15%

Diferencia en la estimación de fracaso con el grupo de glutaraldehído: 5%

Relación de muestreo formocresol/glutaraldehído : 3/1.

**Resultado:**

Tamaño necesario: Grupo formocresol: 339

Grupo glutaraldehído: 113.

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa de Estadística y Epidemiología, EPINFO. Se decidió una relación de muestra 3/1 (formocresol/glutaraldehído) dado que el formocresol es el tratamiento habitual y más aceptado. Por tanto, con el fin de no necesitar aumentar el tamaño del grupo test (glutaraldehído), dado que no está totalmente aceptado como tratamiento alternativo, se decidió incrementar el tamaño del grupo control (formocresol), tratamiento si claramente aceptado, para obtener una adecuada potencia estadística.

**III-2.1.5. FASES DEL ESTUDIO**

• La totalidad de la muestra, para una primera fase del estudio, fue dividida en dos grupos: el grupo de estudio, estuvo constituido por 145 dientes temporales, que fueron

tratados con pulpotomía al glutaraldehído. El grupo control lo formaron 415 dientes temporales tratados con pulpotomía al formocresol.

- Para la segunda fase del estudio dispusimos de todos los dientes permanentes, sucesores de aquellos dientes temporales sometidos a pulpotomía, y en el lado simétricamente opuesto, los dientes denominados control, en los que su antecesor primario no había recibido tratamiento pulpar.

### ***III-2.2. MÉTODO ODONTOPEDIÁTRICO***

#### ***II-2.2.1. MÉTODO DE LA PRIMERA FASE: ESTUDIO DE LAS PULPOTOMÍAS EN DIENTES TEMPORALES.***

A cada niño se le realizó una historia clínica general para descartar problemas generales que pudieran influir o que contraindicaran el tratamiento convencional (ej. cardiopatías, fiebre reumática, etc.).

Asimismo, se les realizó una anamnesis y exámen bucodental completo, para averiguar todo signo o síntoma que sugiriera que la inflamación se hubiera extendido más allá de la pulpa coronaria hacia los conductos radiculares. Se tuvo en cuenta, que los pacientes no padecieran o hubiesen padecido historias de dolor espontáneo o provocado, sensibilidad a la percusión, movilidad patológica del diente a tratar, tumefacción, abscesos, fístulas o flemones que contraindicaran el tratamiento de pulpotomía. Todo signo o síntoma que sugiriera que la inflamación se había extendido más allá de la pulpa coronaria a los conductos radiculares fue una contraindicación para el tratamiento.

Igualmente, se realizó una radiografía preoperatoria periapical con el fin de observar signos de degeneración pulpar, el estado del diente primario y posición y grado de desarrollo de los dientes permanentes sucesores. Contraindicaron el tratamiento de

pulpotomía la presencia radiográfica de reabsorciones radiculares patológicas (externas o internas), radiolucidez periapical o interradicular, ensanchamiento del ligamento periodontal y de calcificaciones pulpares.

Durante el procedimiento, también contraindicaron el tratamiento la existencia de hemorragia profusa, de pus o exudado en el punto de exposición o de hemorragia profusa de los muñones radiculares amputados.

La mayor indicación para el tratamiento de pulpotomía fue la exposición cariosa o traumática asintomática del diente temporal.

Todas las pulpotomías fueron realizadas por cuatro profesionales en Odontopediatría, que supervisaron asimismo, durante un período de tiempo de cinco años, todos los tratamientos realizados, siguiendo el mismo protocolo que puede observarse en el Anexo I.

**- Técnica:**

La pulpotomía consistió en la eliminación de la pulpa cameral vital pero inflamada e infectada, seguida de la fijación química con un medicamento de la pulpa radicular vital no afectada. La técnica empleada se describe a continuación:

Tras realizar una correcta anestesia, se aisló el campo operatorio mediante la colocación del dique de goma. Seguidamente, se procedió antes de exponer la pulpa, a la eliminación de toda la caries superficial y periférica, así como de la dentina cariada, utilizando para ello una cucharilla afilada o fresa redonda a baja velocidad (este procedimiento reduce al máximo la contaminación bacteriana de la pulpa consecutiva a la exposición y permitió observar el color y el volumen de la sangre en el punto de exposición). A continuación, se lavó la cavidad con hipoclorito sódico y se preparó un

amplio acceso cameral, para después proceder al destechamiento de la cámara pulpar con alta velocidad y buena refrigeración. Se extirpó después el tejido pulpar cameral inflamado, con una cucharilla bien afilada o con fresa redonda grande (nº 4-6), girando a baja revolución, hasta la entrada de los conductos radiculares, con cuidado de no lesionar el tejido pulpar remanente. Luego, la cámara pulpar se limpió de restos y trozos de pulpa con ayuda de una jeringuilla de agua destilada o de solución salina. Seguidamente, se comenzó a secar la cámara pulpar con torundas de algodón secas, no impregnadas en ningún tipo de agente hemostático, que pudiera enmascarar el verdadero estado pulpar. Tras la amputación de la pulpa coronaria, a nivel de la unión con los conductos radiculares se produjo una leve hemorragia que cedió en breves minutos (*figuras 4a, 4b, 4c, 4d*).

Posteriormente, se procedió a la fijación química de la pulpa radicular vital:

- Para ello, en el grupo de dientes control se usó como agente fijador el formocresol (*Tiffel*®. Composición cuantitativa: *Tricresol 20 c.c.*; *Formol 20 c.c.*; *Eugenol 20 c.c.*; *Eucaliptol 6 c.c.*; *Excipiente 100 c.c.*; *Laboratorios Bucca*). Se utilizó esta concentración, porque la mayoría de los profesionales en nuestro entorno utilizan dicha composición. Sobre los muñones pulpares amputados se colocó una bolita de algodón esterilizada y humedecida con formocresol, durante 5 minutos, evitando el exceso del medicamento para reducir al mínimo el daño sobre los tejidos, por lo que se exprimió la sustancia sobrante con una gasa estéril. Una vez retirada la bolita de algodón con formocresol, los muñones pulpares se observaron de un color más oscuro, y se procedió a limpiar los posibles coágulos de la cámara pulpar. Finalmente, se elaboró una mezcla de cemento de óxido de zinc - eugenol (*IRM*®:L.D. *Caulk, Milford, DE 19963*), con la que se recubrió la cámara pulpar, insertándola con la mínima presión posible y procurando que quedara bien adaptada a la entrada de los conductos radiculares. La restauración final fue hecha con material de obturación definitivo y en la mayoría de los casos, consistió en una corona preformada de cromo niquel.

• En el grupo de estudio, los dientes fueron fijados con *Glutaraldehído al 2%*, tamponado y aplicado durante 5 minutos, elaborado a partir de la solución stock (*Glutaraldehído sódico al 25%. B. Merck. Darmstadt*) según las indicaciones de Ranly<sup>[314]</sup>. Para ello, se siguieron los mismos pasos que con la técnica al formocresol. Se impregnó una bolita de algodón estéril con glutaraldehído, secando posteriormente el sobrante. Tras los dos minutos se colocó el revestimiento de cemento de óxido de zinc - eugenol y se preparó el diente para la colocación de una corona preformada, o restauración definitiva (*Figuras 4e y 4f*).

#### **- Seguimiento postoperatorio.**

Todos niños fueron citados posteriormente, para revisión clínica de los dientes con pulpotomía, en intervalos de 3, 6, 12 y 24 meses, comprobando la presencia o ausencia de sintomatología clínica. Asimismo, se realizó una radiografía de control postratamiento en los intervalos de 6, 12 y 24 meses (*Figuras 5a,5b y 5c*).

Se determinó el éxito del tratamiento cuando:

• Clínicamente, el diente temporal y sus estructuras adyacentes no mostraron signos patológicos de alteración: dolor, fístula, inflamación, tumefacción y/o movilidad patológica.

• Radiográficamente, el diente temporal con pulpotomía y sus estructuras adyacentes, no presentaron signos de alteración: patología periapical o de furca, pérdida de la lámina dura, reabsorciones radiculares internas, reabsorciones radiculares externas, calcificaciones pulpares y/o ensanchamiento del ligamento periodontal.

Todos los dientes primarios con pulpotomía en los que se obtuvo éxito clínico del tratamiento, fueron seguidos anualmente, hasta su exfoliación y ulterior erupción de los correspondientes sucesores permanentes.

**II-2.2.2. MÉTODO DE LA SEGUNDA FASE: EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA PULPOTOMÍA EN DIENTES PRIMARIOS SOBRE SUS SUCESORES PERMANENTES.**

Todos los pacientes incluídos en la primera fase de este ensayo clínico, en los que el tratamiento de pulpotomía concluyó de forma exitosa, fueron citados anualmente para seguimiento, hasta la completa erupción de los dientes sucesores permanentes.

Se excluyeron de la muestra inicial todos aquellos dientes temporales con pulpotomía en los que no se obtuvo éxito en el tratamiento, así como los posibles casos de agenesia de dientes permanentes.

En el lado simétricamente opuesto o contralateral al lado tratado (o hemiarcada donde se encontraba el diente permanente sucesor al diente primario con pulpotomía), se encontraban los dientes permanentes, denominados control, en los que su antecesor primario no había sido sometido a tratamiento de pulpotomía. Estos dientes se examinaban en las mismas visitas que los del lado tratado, usando los mismos métodos y criterios.

Todos los dientes permanentes fueron examinados clínica y radiográficamente, para detectar defectos en el esmalte y alteraciones en la posición.

• ***Presencia de defectos en el esmalte:***

Todos los dientes permanentes se sometieron a un cuidadoso exámen realizado por el mismo observador que realizó el tratamiento. A lo largo del análisis, no tuvo conocimiento de si los dientes examinados pertenecían al grupo tratado o al grupo control.

Desde el punto de vista clínico, se empleó en este estudio el método de análisis de defectos e irregularidades de esmalte recomendado por *Rule, Zacherl y Pfefferle*<sup>[254]</sup>. Este

método se basa en la división de la corona dental y permite un estudio detallado de sus partes anatómicas. Las superficies labiales y linguales se dividieron en nueve segmentos y la superficie oclusal en seis.

Se definió como defecto de esmalte a cualquier anomalía en la morfología o en el color de la superficie del esmalte. Se clasificaron en opacidades e hipoplasias:

- Una *opacidad* es una lesión cualitativa del esmalte, visible a simple vista como una transparencia anormal del esmalte, caracterizada por ser una zona ovalada o redonda, más o menos extensa, de color blanco, crema, marrón o amarillenta, que no desaparece tras un raspado o una limpieza de la misma. La superficie del esmalte es suave y su espesor es normal. Sin embargo, es posible que, sobre todo en superficies bastante suaves, las opacidades se encuentren en forma de lesiones iniciales de caries y viceversa. Para evitar este problema, se aceptó la idea de que, al contrario que las opacidades, las lesiones de caries siempre siguen los contornos gingivales<sup>[336,337]</sup>.

- Una *hipoplasia* es una lesión cuantitativa del esmalte, que es visible a simple vista y que morfológicamente se manifiesta como una cavitación teñida, donde existe un reducido espesor de esmalte. Radiográficamente, las hipoplasias pueden ser detectadas antes de la erupción del diente<sup>[337]</sup>.

Antes de realizar el estudio clínico, se secaron los dientes con aire comprimido, durante un minuto y medio para conseguir una máxima visibilidad. Los defectos morfológicos además de visualizarlos, se detectaron mediante el uso de una sonda del número 6 pasándola sobre toda la superficie del esmalte dental. Las anomalías de color se detectaron visualmente.

Las opacidades e hipoplasias se clasificaron por su tamaño en los siguientes grupos:<sup>[237]</sup>

- ninguna
- menor de 1.5 mm.
- mayor de 1.5 mm.

Tanto en el grupo tratado como en el grupo control se examinaron las superficies oclusales, bucales y linguales para detectar defectos en el esmalte.

Todos los niños del estudio gozaron de buena salud durante la investigación y ninguno de ellos presentaba historias de trastornos congénitos, genéticos o sistémicos que pudieran afectar a la formación o mineralización dental. Tampoco recibieron suplementos de flúor tópico o sistémico, durante el período que duró el estudio.

- ***Alteraciones en la posición:***

Tanto los dientes del lado tratado como los del lado control fueron examinados para detectar la existencia de malposiciones y de rotaciones.

- Un diente se encuentra *malposicionado* cuando la corona del mismo está desplazada hacia vestibular o hacia lingual de la posición normal que debería tener el diente dentro de la arcada<sup>[7]</sup>.

- Un diente se encuentra *rotado* cuando su borde marginal mesial se encuentra desviado hacia bucal o lingual, desde su posición normal entre los dos dientes adyacentes.

Un diente diagnosticado como malposicionado, no fue contado también como rotado.

### III-2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los métodos estadísticos utilizados han sido:

a) **Estadística descriptiva:** Media aritmética, desviación estándar, error estándar y distribución porcentual.

b) **Estadística analítica:**

- Test de homogeneidad de dos medias de muestras independientes: *Test de student* para muestras independientes

- *Test* $\chi^2$  para comparación de varias distribuciones independientes cualitativas. Con *corrección de Yates* ( $\chi^2_c$ ) en todas las tablas  $2 \times 2$ . Si más del 20% de las cantidades esperadas en las celdillas de las tablas de contingencia son menores de 5, se colapsan categorías en las tablas  $r \times s$  (con  $r$  ó  $s > 2$ ), y en caso de tablas  $2 \times 2$  se aplica *test exacto de Fisher* (de dos colas).

- *Test de Cochran* para la comparación de más de dos proporciones de muestras apareadas.

- *Test de McNemar* (o distribución binomial) para la comparación de dos proporciones de muestras apareadas.

- *Coefficiente de concordancia Kappa*.

• Se considerará una asociación estadísticamente significativa cuando la probabilidad de rechazar erróneamente la hipótesis nula de no asociación sea inferior al 5% ( $p < 0.05$ ).

• A partir de Kappa de 0.80 se considera que la concordancia es muy alta<sup>[338]</sup>.

### **III-2.4. SOPORTE INFORMÁTICO**

Para el tratamiento de los datos se utilizó un ordenador personal PC, Procesador Intel 486-DX, con memoria RAM de 8 MBytes.

Los datos fueron tratados con los siguientes programas:

- Programa de Estadística *SPSS-PC+*, versión 4.0. ( SPSS Inc. Chicago, Illinois)<sup>[339]</sup>.
- Programa de Estadística *CIA* (Confidence Interval Analysis), para el cálculo de intervalos de confianza exactos<sup>[340]</sup>. Este programa se corresponde con el libro: Gardner MJ, Altman DG. *Statistics with confidence*<sup>[341]</sup>.
- Programa de Estadística y Epidemiología *EPINFO* (OMS y CDC) (USD, Incorporated, GA 30087).
- Programas Word-Perfect 5.1, Word - Perfect para Windows y Harvard-Graphics 3.0.

### **III-3. RESULTADOS**

Para la exposición de los resultados vamos a seguir el siguiente esquema.

*III-3.1. Resultados de la primera fase: Estudio clínico radiográfico de las pulpotomías en dientes primarios.*

III-3.1.1. Distribución, según grupos de estudio, de los dientes sometidos a pulpotomía.

III-3.1.2. Presentación de las características de edad y sexo.

III-3.1.3. Descripción detallada de los resultados clínicos.

- Análisis de los resultados de la variable edad.
- Análisis de los resultados de la variable sector dentario.

III-3.1.4. Descripción detallada de los resultados radiográficos.

- Análisis de los resultados de la variable edad.
- Análisis de los resultados de la variable sector dentario.
- Descripción según categorías de la situación radiológica.

III-3.1.5. Análisis de concordancia entre los resultados clínicos y los resultados radiográficos.

*III-3.2. Resultados de la segunda fase del estudio. Efecto de las pulpotomías en dientes primarios sobre los dientes sucesores permanentes.*

III-3.2.1. Distribución, según grupos de estudio, de los dientes permanentes seguidos.

III-3.2.2. Presentación de las características de edad y sexo.

III-3.2.3. Descripción detallada de los resultados clínicos.

- A. Lesiones en el esmalte.
- B. Alteraciones de la posición.

---

**III-3.1. RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE: ESTUDIO CLÍNICO -  
RADIOGRÁFICO DE LAS PULPOTOMÍAS EN DIENTES PRIMARIOS.**

***III-3.1.1. Distribución, según grupos de estudio, de los dientes sometidos a pulpotomías.***

Para la primera fase de este ensayo clínico se dispusieron de 560 dientes a los que se les realizó pulpotomía para examinarlos, clínica y radiográficamente, durante un período de 3 a 24 meses.

Estos 560 dientes fueron divididos en dos grupos, según el agente fijador utilizado en el procedimiento de la pulpotomía (*Figura 6*):

- ***El grupo control*** estuvo constituido por 415 dientes temporales que fueron tratados con formocresol, de los cuales 16 (3.9%) pertenecían al sector anterior, 218 (52.5%) eran primeros molares, y 181 (43.6%) segundos molares temporales.
- ***El grupo de estudio***, en el que se usó glutaraldehído como agente fijador, estuvo formado por 145 dientes temporales. Seis de los mismos (4.1%) pertenecían al sector anterior, 63 (43.4%) eran primeros molares y 76 (52.4%) segundos molares temporales.

En la *tabla 16*, exponemos la distribución de los dientes sometidos a pulpotomía y su localización en las arcadas, según grupos de estudio.

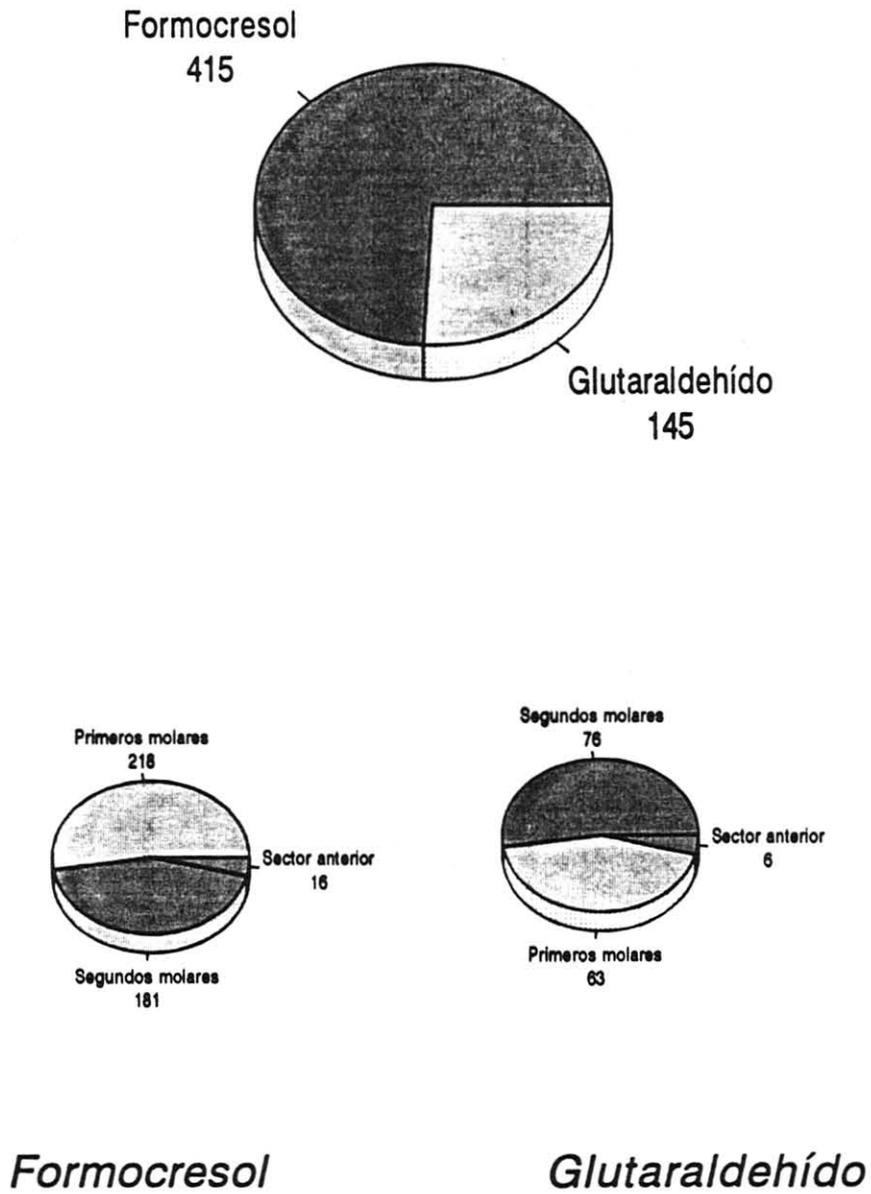


Fig. 6.

Tabla 16. Descripción, según grupos de estudio, de los dientes que fueron sometidos a pulpotomía.

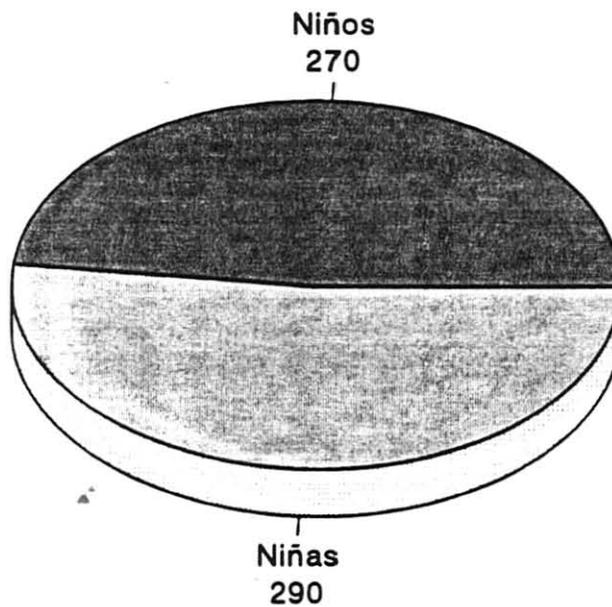
Variable	Formocresol n = 415 n(%)	Glutaraldehído n = 145 n(%)	Total n = 560 n(%)
<b>Dientes</b>			
51	5 (1.2%)	2 (1.4%)	7 (1.3%)
52	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
61	3 (0.7%)	3 (2.06%)	6 (1.1%)
62	2 (0.5%)	1 (0.7%)	3 (0.5%)
63	3 (0.7%)	0	3 (0.5%)
73	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
83	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
54	51 (12.3%)	11 (7.6%)	62 (11.1%)
64	56 (13.5%)	17 (11.7%)	73 (13.0%)
74	59 (14.2%)	26 (17.9%)	85 (15.2%)
84	52 (12.5%)	9 (6.2%)	61 (10.9%)
55	45 (10.8%)	21 (14.5%)	66 (11.8%)
65	36 (8.7%)	10 (6.9%)	46 (8.2%)
75	49 (11.8%)	25 (17.2%)	74 (13.2%)
85	51 (12.3%)	20 (13.8%)	71 (12.7%)
<b>Sector</b>			
Anterior	16 (3.9%)	6 (4.1%)	22 (3.9%)
1° Molar	218 (52.5%)	63 (43.4%)	281 (50.2%)
2° Molar	181 (43.6%)	76 (52.4%)	257 (45.9%)

a comparación  $\chi^2 = 3.60$  (2gl)  $p = 0.165$  (NS)

### III-3.1.2. Presentación de las características de edad y sexo.

De los 560 niños participantes en el estudio, 270 (48.2%) eran niños y 290 (51.8%) niñas (*Figura 7*).

La edad de los pacientes, en el momento de realizar el tratamiento, estuvo comprendida entre los 3 y los 11 años para el grupo de formocresol, y entre los 5 y los 12 años para el grupo de glutaraldehído, siendo la edad media para cada grupo de  $7.09 \pm 1.48$  y de  $7.33 \pm 1.49$ , respectivamente (*Tabla 17*).



*Fig.7*

Tabla 17. Descripción, según grupos, de la edad a la que fueron realizadas las pulpotomías en los 560 dientes temporales.

Edad (años)	Formocresol (n = 415) n(%)	Glutaraldehído (n = 145) n(%)	Total (n = 560) n(%)
3	3 (0.7%)	0	3 (0.5%)
4	12 (2.9%)	0	12 (2.1%)
5	44 (10.6%)	19 (13.1%)	63 (11.3%)
6	91 (21.9%)	22 (15.2%)	113 (20.2%)
7	95 (22.9%)	42 (28.9%)	137 (24.5%)
8	97 (23.4%)	30 (20.7%)	127 (22.7%)
9	54 (13.0%)	21 (14.5%)	75 (13.4%)
10	18 (4.3%)	9 (6.2%)	27 (4.8%)
11	1 (0.2%)	1 (0.7%)	2 (0.4%)
12	0	1 (0.7%)	1 (0.2%)
Edad media ± D.E.	7.09 ± 1.48	7.33 ± 1.49	7.15 ± 1.49

a Comparación  $t_{exp} = 1.71$   $p = 0.089$  (NS)

### ***III-3.1.3. Descripción detallada de los resultados clínicos.***

Todos los dientes temporales tratados fueron examinados clínicamente, en intervalos posteriores de 3, 6, 12 y 24 meses, valorando la presencia o ausencia de sintomatología clínica (dolor, fístula, movilidad, inflamación, etc.) (*Figura 8*).

Durante el seguimiento, se recogió un porcentaje de éxito clínico, en el grupo tratado con formocresol, del 98.6% a los 3 meses, del 96.9% a los 6 meses, del 95.2% a los 12 meses y del 94.2% a los 24 meses de seguimiento postoperatorio. En el grupo de dientes tratados con glutaraldehído, estos porcentajes fueron del 97.9%, 96.6%, 95.9% y del 93.1%, respectivamente.

El 5.8% de los dientes del grupo control (formocresol) fracasaron clínicamente a los 24 meses postratamiento (un total de 24 casos). En el grupo de estudio, fueron 10, los dientes con pulpotomía, que fracasaron clínicamente en el último período de observación (6.9%) (*tabla 18*).

El estudio estadístico no arrojó diferencias significativas, en cuanto a los porcentajes de éxitos o fracasos, con formocresol ni con glutaraldehído a los 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento (*tablas 18 y 19*).

No obstante, tal y como se observa en la *figura 9*, el porcentaje de fracasos fue acumulativo y estadísticamente significativo, ya que, en el conjunto de dientes tratados con formocresol, hubo un 1.4% de fracasos clínicos a los 3 meses, obteniéndose un porcentaje almacenado de fracasos del 5.8% a los 24 meses; y en el grupo de dientes fijados con glutaraldehído, se pasó de un 2.1% de fracasos inicial, a un porcentaje acumulado de fallos del 6.9% (*Test de Cochran*). Del mismo modo, el porcentaje acumulado de éxitos

RESULTADOS

---

clínicos en ambos grupos, descendió conforme aumentó el tiempo de observación (98.4% - 93.9%) (tabla 18).

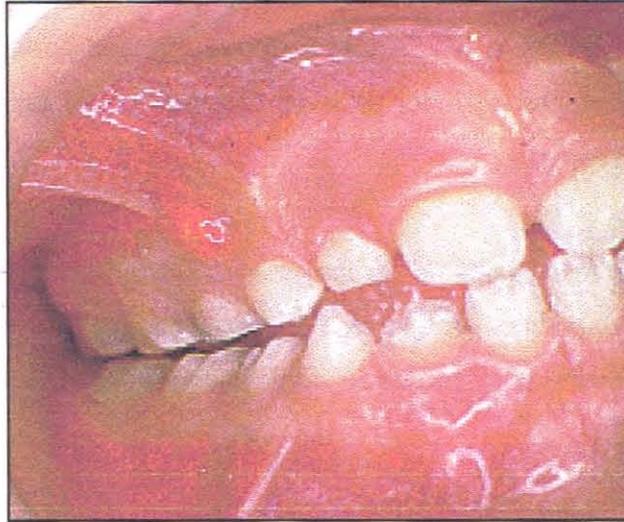


Fig. 8

Tabla 18. Situación clínica a distintos momentos del tiempo, según el grupo de estudio.

Tiempo	Formocresol n = 415 n(%)	Glutaraldehído n = 145 n(%)	Total n = 560 n(%)	Comparación
3 meses				
Fracaso	6 (1.4%)	3 (2.1%)	9 (1.6%)	Test Exacto de Fisher(2 colas) p=0.701 (NS)
Exito	409 (98.6%)	142 (97.9%)	551 (98.4%)	
6 meses				
Fracaso	13 (3.1%)	5 (3.4%)	18 (3.2%)	Test exacto de Fisher(2 colas) p=0.790 (NS)
Exito	402 (96.9%)	140 (96.6%)	542 (96.8%)	
12 meses				
Fracaso	20 (4.8%)	6 (4.1%)	26 (4.6%)	$\chi^2_c = 0.01(1gl)$ p=0.915 (NS)
Exito	395 (95.2%)	139 (95.9%)	534 (95.4%)	
24 meses				
Fracaso	24 (5.8%)	10 (6.9%)	34 (6.1%)	$\chi^2_c = 0.08(1gl)$ p=0.778 (NS)
Exito	391 (94.2%)	135 (93.1%)	526 (93.9%)	
Comparación (Test de Cochram)	Q = 49.84 (3gl) p < 0.001	Q = 37.13 (3gl) p < 0.001	Q = 14.18 (3gl) p < 0.01	

Tabla 19. Diferencia de éxito clínico entre grupos de estudio a distintos momentos del tiempo.

Tiempo	Formocresol	Glutaraldehído	Diferencia con IC-95% <sup>a</sup>
3 meses	98.6%	97.9%	0.6% (-2.0 a 3.2%)
6 meses	96.9%	96.6%	0.3% (-3.1 a 3.7%)
12 meses	95.2%	95.9%	-0.7% (-4.5 a 3.2%)
24 meses	94.2%	93.1%	1.1% (-3.6 a 5.8%)

Nota: Una descripción detallada de los porcentajes se encuentra en la tabla 18.

a IC-95% exacto

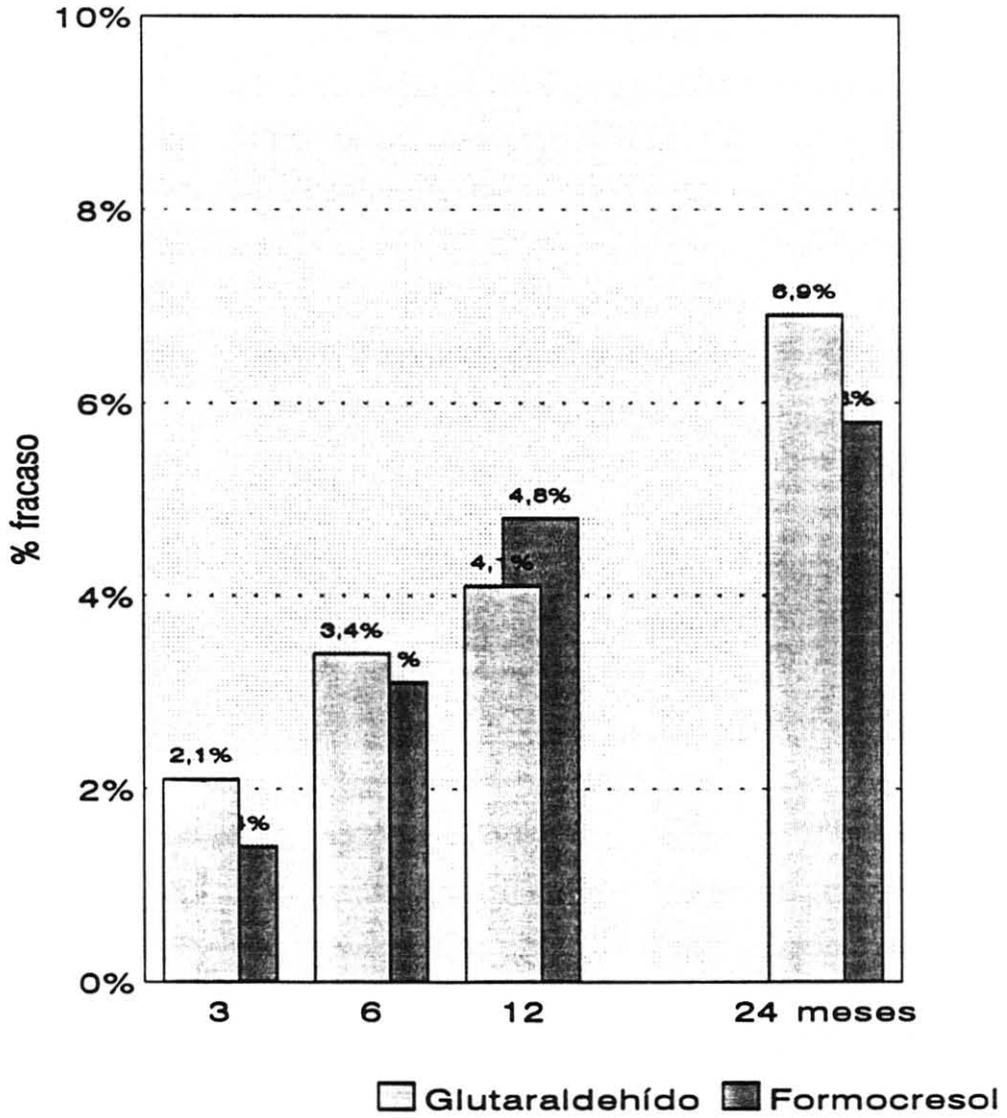


Fig. 9

- **Análisis de los resultados de la variable edad.**

Para la totalidad de la muestra, la edad media de los niños a los que se aplicó esta técnica fue de  $7.15 \pm 1.49$  años. Según nuestros resultados, la edad media de los niños en los que el tratamiento pulpar fracasó clínicamente fué de  $6.65 \pm 1.50$  años, siendo de  $7.18 \pm 1.48$  la edad media de los niños en los que se obtuvo éxito clínico de los tratamientos. La comparación de ambas edades medias fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), es decir, en nuestra muestra existió una ligera tendencia a que el tratamiento concluyera con éxito cuando la pulpotomía se hizo a una edad más avanzada, y a que fallara cuando el tratamiento se realizó a una edad más corta (*tabla 20*).

- **Análisis de los resultados de la variable sector dentario.**

De los 560 dientes temporales tratados con pulpotomía, 22 pertenecían al sector anterior, 281 eran primeros molares temporales y 257 segundos molares temporales. Se obtuvo un porcentaje de éxito clínico, a los 24 meses de seguimiento, del 3.6% en el sector anterior y del 49.6% y 46.8% en los primeros y segundos molares, respectivamente. De la totalidad de dientes que fracasaron en el último período de observación, un 8.8% pertenecían al sector anterior, el 58.8% eran primeros molares y el 32.4% segundos molares. La interacción grupo de estudio - sector dentario, no fue estadísticamente significativa. Asimismo, la diferencia entre el porcentaje de éxitos o fracasos clínicos por sectores de dientes, tampoco lo fue (*tabla 20*).

Tabla 20. Asociación de éxito y fracaso clínico, de 560 dientes primarios con pulpotomía a los 24 meses, con grupos de edad y sector dentario.

Variable	Exito (n = 526)	Fracaso (n = 34)	Comparación
Edad ( $\bar{x} \pm D.E.$ )	7.18 $\pm$ 1.48	6.65 $\pm$ 1.50	$t_{exp} = 2.04$  $p < 0.05$
Sector, n(%)			
Anterior	19 (3.6%)	3 (8.8%)	$\chi^2 = 4.19(2gl).$ $p = 0.123(NS)$
1° Molar	261 (49.6%)	20 (58.8%)	
2° Molar	246 (46.8%)	11 (32.4%)	

#### ***III-3.1.4. Descripción detallada de los resultados radiológicos.***

Todos los niños fueron citados para revisión radiológica postratamiento en intervalos posteriores de 6, 12 y 24 meses, valorando la presencia o ausencia de signos radiológicos patológicos.

Para la totalidad de la muestra, se obtuvo un porcentaje de éxito radiológico, del 93.2% y un porcentaje de fracaso del 6.8%, a los 24 meses postratamiento.

En el grupo tratado con formocresol, se recogió un porcentaje de éxito del 96.9% a los 6 meses de seguimiento, valor que fue disminuyendo progresivamente del 95.2% a los 12 meses, hasta el 94.2% a los 24 meses postratamiento. En el grupo de estudio, tratado con glutaraldehído, estos porcentajes fueron 94.5%, 93.1% y 90.3%, respectivamente. Estos valores fueron ligeramente inferiores a los obtenidos en el grupo control. Sin embargo, la comparación estadística, de dichos porcentajes entre los grupos de estudio, no fue estadísticamente significativa (*tablas 21 y 22*).

El 5.8% de los dientes del grupo de formocresol y el 9.7% de los dientes fijados con glutaraldehído, fracasaron a los 24 meses postratamiento.

Asimismo, igual que ocurrió con los resultados clínicos, el *test de Cochran* evidenció que el porcentaje acumulado de éxitos y fracasos fue acumulativo y estadísticamente significativo (*tabla 21 y figura 10*).

Tabla 21. Situación radiológica a distintos momentos del tiempo, según el grupo de estudio.

Tiempo	Formocresol n = 415 n(%)	Glutaraldehído n = 145 n(%)	Total n = 560 n(%)	Comparación
6 meses				
Fracaso	13 (3.1%)	8 (5.5%)	21 (3.8%)	$\chi^2_c = 1.10(1gl)$
Exito	402 (96.9%)	137 (94.5%)	539 (96.3%)	$p = 0.295 (NS)$
12 meses				
Fracaso	20 (4.8%)	10 (6.9%)	30 (5.4%)	$\chi^2_c = 0.551(1gl)$
Exito	395 (95.2%)	135 (93.1%)	530 (94.6%)	$p = 0.458 (NS)$
24 meses				
Fracaso	24 (5.8%)	14 (9.7%)	38 (6.8%)	$\chi^2_c = 1.97(1gl)$
Exito	391 (94.2%)	131 (90.3%)	522 (93.2%)	$p = 0.160 (NS)$
Comparación (Test de Cochram)	Q = 16.91 (2gl) p < 0.001	Q = 9.33 (2gl) p < 0.01	Q = 25.53 (2gl) p < 0.001	

Tabla 22. Diferencia de éxito radiográfico entre grupos de estudio a distintos momentos del tiempo.

Tiempo	Formocresol	Glutaraldehído	Diferencia con IC-95% <sup>a</sup>
6 meses	96.9%	94.5%	2.4% (-1.7 a 6.5%)
12 meses	95.2%	93.1%	2.1% (-2.5 a 6.7%)
24 meses	94.2%	90.3%	3.9% (-1.4 a 9.2%)

Nota: Una descripción detallada de los porcentajes se encuentra en la tabla 6.  
a IC-95% exacto

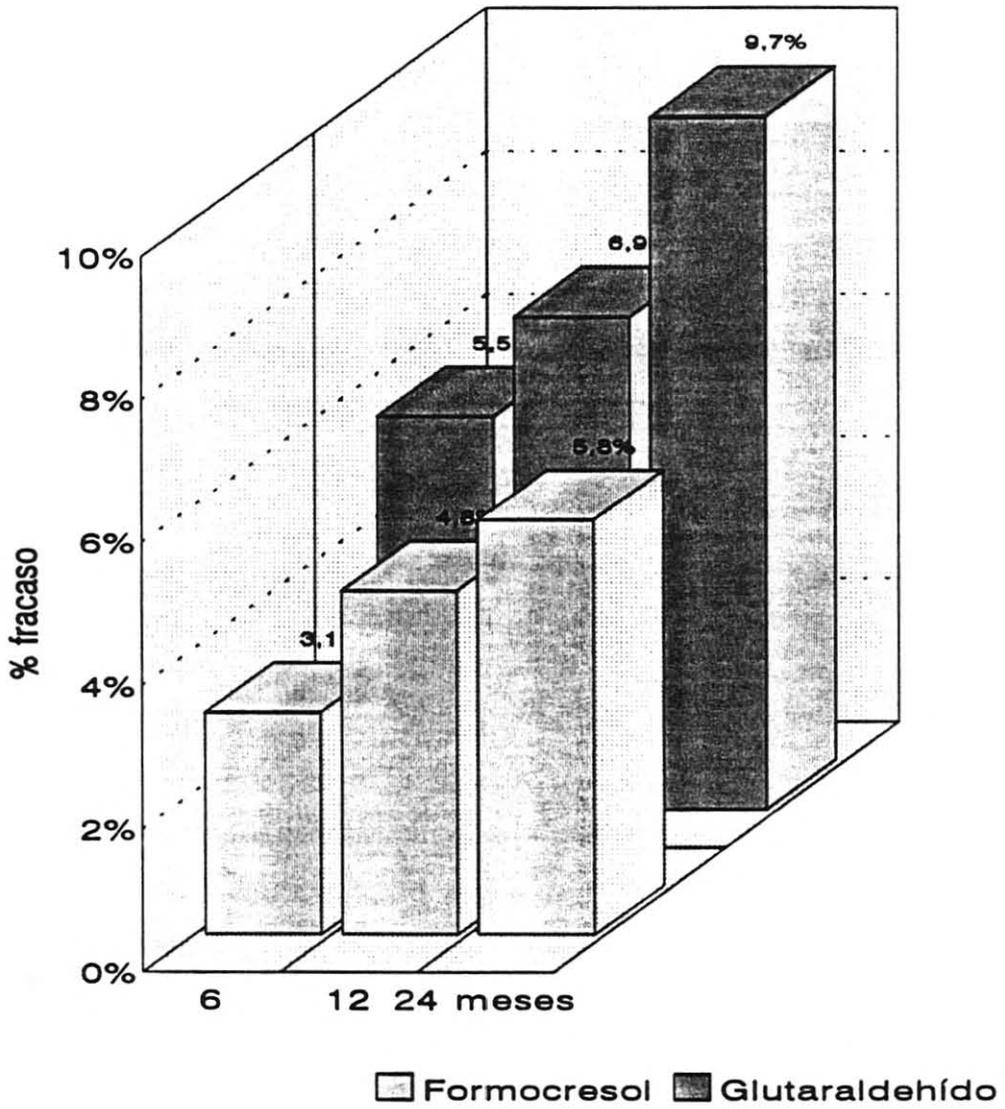


Fig. 10

---

- **Análisis de los resultados de la variable edad.**

Según nuestros resultados la edad media de los niños con fracaso radiográfico del tratamiento fue de  $6.82 \pm 1.52$  años, siendo la edad media de los niños en los que se obtuvo éxito de la pulpotomía, de  $7.17 \pm 1.48$  años. La comparación entre ambas no fue estadísticamente significativa ( $p=0.151$ ), pero análogamente a los resultados clínicos, en nuestra muestra existió una leve inclinación al logro del tratamiento cuando la pulpotomía se realizó a una edad más avanzada y al fracaso, cuando se practicó a una edad más precoz (*tabla 23*).

- **Resultados de la variable sector dentario.**

Se obtuvo un porcentaje acumulado de éxito, a nivel radiográfico, del 3.6% de los dientes del sector anterior. Para los primeros molares, este porcentaje fue del 49.8% y para los segundos molares del 46.6%, a los 24 meses de seguimiento. De la totalidad de dientes con pulpotomía que fracasaron, el 7.9% pertenecían al sector anterior. El 55.3% eran primeros molares y el 36.8% segundos molares (fracaso en el último período de observación). La interacción grupo de estudio - sector dentario, no fue estadísticamente significativa. Asimismo, la diferencia entre el porcentaje de éxitos o fracasos radiográficos por sectores de dientes tampoco lo fue (*tabla 23*).

Tabla 23. Asociación de éxito radiográfico, en 560 dientes primarios con pulpotomía a los 24 meses, con grupos de edad y sector dentario.

Variable	Exito (n = 522)	Fracaso (n = 38)	Comparación
Edad ( $\bar{x} \pm D.E.$ )	7.17 $\pm$ 1.48	6.82 $\pm$ 1.52	$t_{exp} = 1.44$  $p = 0.151$ (NS)
Sector, n(%)			
Anterior	19 (3.6%)	3 (7.9%)	$\chi^2 = 2.57$ (2gl). $p = 0.277$ (NS)
1° Molar	260 (49.8%)	21 (55.3%)	
2° Molar	243 (46.6%)	14 (36.8%)	

● *Descripción por categorías de la situación radiográfica a distintos momentos del tiempo.*

El análisis radiográfico a los 24 meses de seguimiento, reveló que 38 de los 560 dientes sometidos a pulpotomía, presentaban algún cambio patológico observable desde el punto de vista radiográfico.

- En el grupo control (formocresol), se recogieron un total de 24 fracasos radiográficos, coincidiendo con los 24 fracasos contabilizados desde el punto de vista clínico.

- En el grupo de estudio (glutaraldehído), fueron 14 los dientes tratados que presentaron signos de alteración radiográfica, 4 más que los recogidos clínicamente.

La inspección realizada a los 6 meses postratamiento manifestó que, en el conjunto de dientes fijados con formocresol, el único cambio observable desde el punto de vista radiográfico, fue la patología de furca o periapical, que se manifestó en el global de los dientes malogrados clínicamente (*Figura 11*). Sin embargo, en el grupo de estudio (glutaraldehído), se equipararon la reabsorción interna, (que se encontró, de forma aislada y asintomática en un total de 3 dientes y combinada con pérdida ósea interradicular en otro de los casos), con la pérdida ósea interradicular (que se reveló en 4 casos) (*figura 12*).

A los 12 meses, las imágenes radiolúcidas en el área de furcación, siguieron siendo el trastorno predominante encontrado en los dientes malogrados del grupo control, aumentando en 8 casos más (7 casos más en el grupo control y 1 caso en el grupo de glutaraldehído). En el grupo de glutaraldehído, el número de reabsorciones internas se incrementó en un caso más (*figura 13*). Estas reabsorciones aisladas, se encontraron en la zona coronal de la pulpa del conducto radicular, adyacentes al lugar de aplicación de



Fig. 11a



Fig. 11b

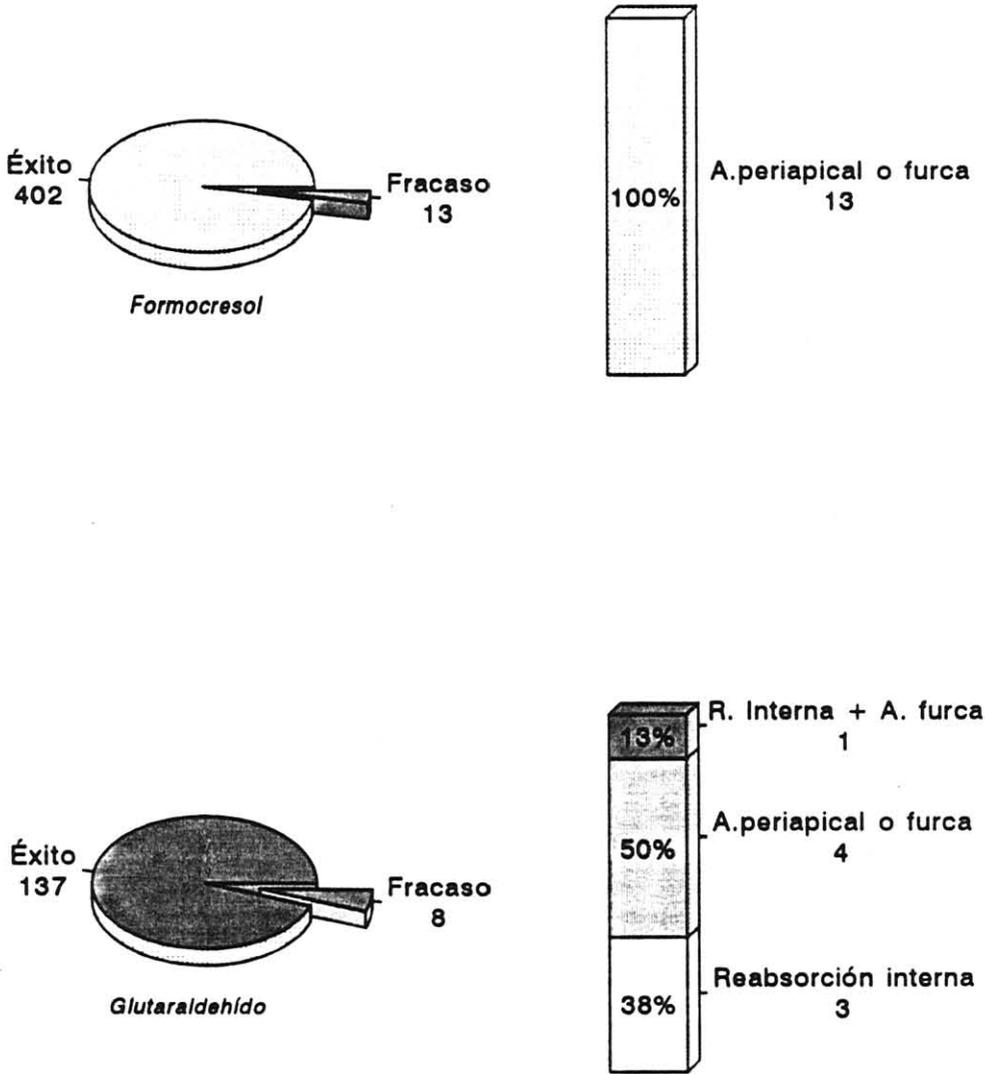


Fig.12

## RESULTADOS

---

glutaraldehído, en tres de los casos, y en otro caso en la parte media del conducto radicular, no dando sintomatología clínica en ningún caso. Desde su aparición no aumentaron de tamaño en las siguientes observaciones radiográficas, pero no desaparecieron (*figuras 14,15,16,17*). En ningún caso, la reabsorción interna aislada hizo su aparición en el grupo de dientes tratados con formocresol.

En el último examen radiográfico, realizado a los 24 meses postratamiento, otros cambios patológicos observados incluyeron imágenes de pérdidas óseas interradiculares combinadas con reabsorciones internas y externas (*figuras 18, 19 y 20*). En la *tabla 24* se describe la situación radiográfica según categorías, a distintos momentos del tiempo y según grupos de estudio.

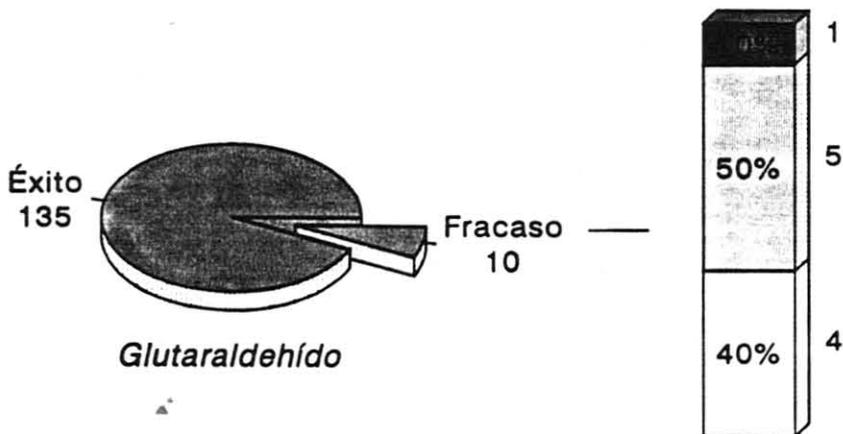
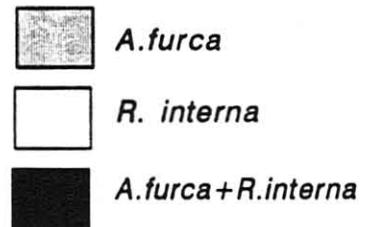
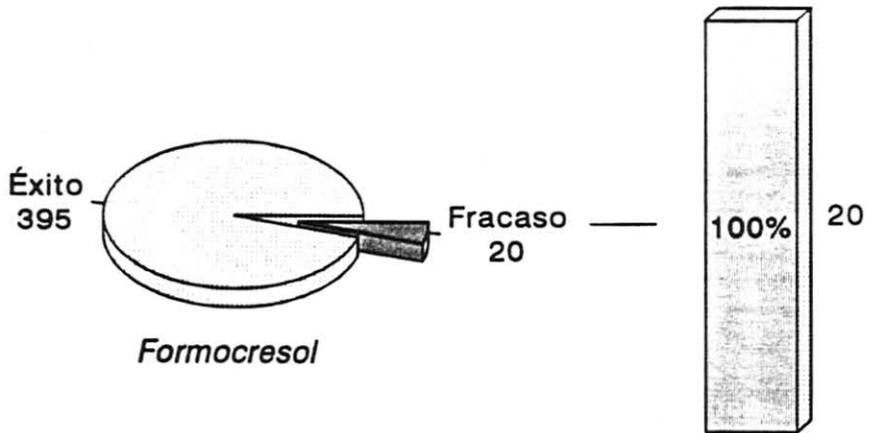


Fig. 13



Fig. 14a



Fig. 14b



Fig. 14c



Fig. 14d



Fig. 15a



Fig. 15b



Fig. 15c



Fig. 15d



Fig. 16a

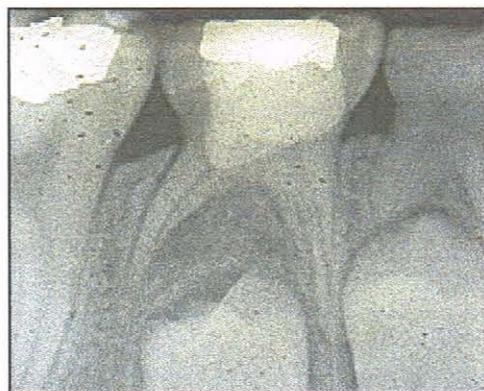


Fig. 16b



Fig. 16c



Fig. 16d

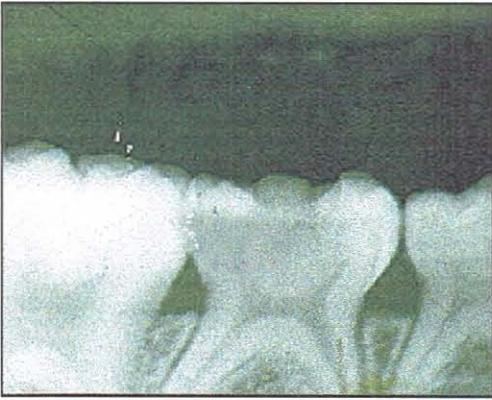


Fig. 17a

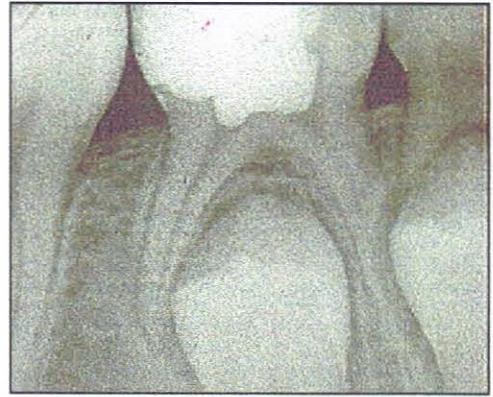


Fig. 17b



Fig. 17c



Fig. 17d

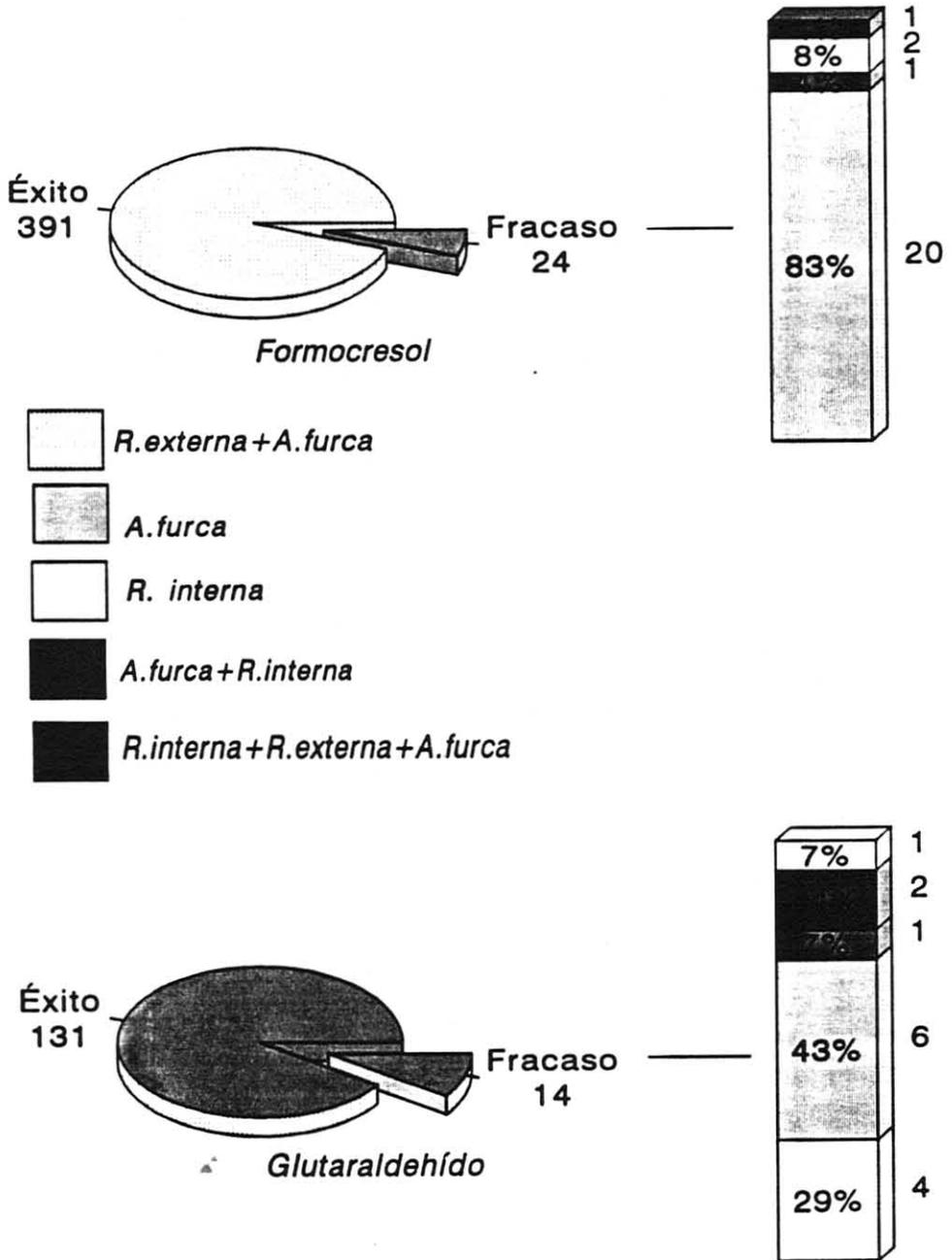


Fig. 18

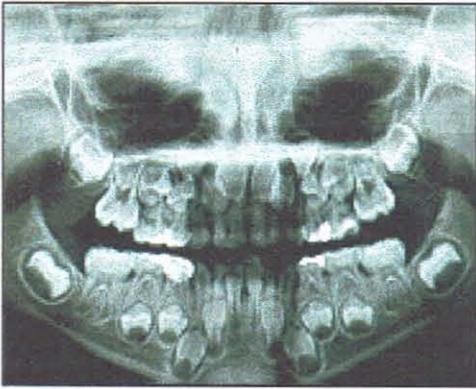


Fig. 19a



Fig. 19b



Fig. 19c

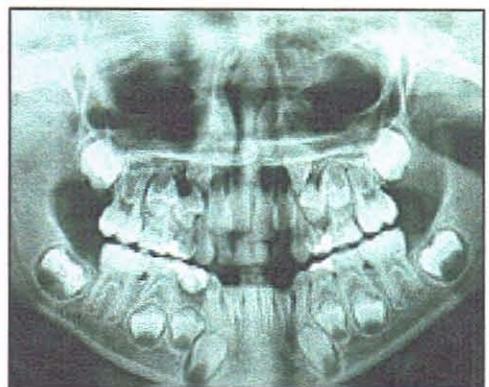


Fig. 19d



Fig. 20a



Fig. 20b



Fig. 20c

Tabla 24. Descripción de la situación radiográfica según categorías y grupos de estudio, a diferentes momentos del tiempo, en 560 dientes primarios sometidos a pulpotomía.

Tiempo	Categoría	Formocresol n = 415	Glutaraldehído n = 145	Total n = 560
6 meses	Éxito	402	137	539
	Fracaso	13	8	21
	● <i>Afectación periapical o de furca</i>	13	4	17
	● <i>Reabsorción interna</i>	0	3	3
	● <i>Reabsorción Interna + Afectación periapical o de furca</i>	0	1	1
<hr/>				
12 meses	Éxito*	395	135	530
	Fracaso*	20	10	30
	● <i>Afectación Periapical o de furca</i>	20	5	25
	● <i>Reabsorción interna</i>	0	4	4
	● <i>Reabsorción interna + A. periapical o de furca</i>	0	1	1
<hr/>				
24 meses	Éxito*	391	131	522
	Fracaso*	24	14	38
	● <i>Afectación periapical o de furca</i>	20	6	26
	● <i>Reabsorción interna</i>	0	4	4
	● <i>Reabsorción Interna + Afectación periapical o de Furca</i>	1	1	2
	● <i>Reabsorción Externa + Afectación Periapical o de Furca</i>	2	1	3
	● <i>Reabsorción Interna + Reabsorción Externa + Afectación Periapical o de furca</i>	1	2	3

♣, ♦ éxito y fracaso acumulado

---

### ***III-3.1.5. Análisis de concordancia de los resultados clínico - radiográficos.***

Como se muestra en la *tabla 25*, el porcentaje de éxito radiográfico obtenido en el grupo control, fue el mismo que el recogido clínicamente en todos los períodos de tiempo. Sin embargo, y aunque la comparación según la distribución binomial no fue significativa, el porcentaje de éxito radiográfico en el grupo de estudio (glutaraldehído) fue sensiblemente menor que el recogido clínicamente.

Al analizar los datos, se obtuvo una gran concordancia (Índice de concordancia Kappa > 0.80) entre el éxito clínico y el éxito radiográfico (96.3% a los 6 meses de seguimiento, el 94.6% a los 12 meses, y del 93.2% a los 24 meses). Por otro lado, siempre que se observaron signos o síntomas de fracaso clínico, la radiografía reveló signos de alteración radiológica. Sin embargo, la relación inversa no ocurrió en todos los casos, ya que en 4 casos se obtuvo éxito clínico del tratamiento, pero no radiográfico (*tabla 26*). Esto explica que el porcentaje de éxito clínico en el grupo de glutaraldehído fuera ligeramente mayor que el porcentaje de éxito radiográfico.

Tabla 25. Comparación de Éxito clínico y radiográfico, en 560 dientes primarios sometidos a pulpotomía, a distintos momentos del tiempo y según grupo de estudio.

Tiempo	Formocresol			Glutaraldehído		
	% Éxito Clínico	% Éxito Radiográfico	Comparación <sup>a</sup>	% Éxito Clínico	% Éxito Radiográfico	Comparación <sup>a</sup>
6 meses	96.9%	96.9%	p = 1	96.6%	94.5%	p = 0.250
12 meses	95.2%	95.2%	p = 1	95.9%	93.1%	p = 0.125
24 meses	94.2%	94.2%	p = 1	93.1%	90.3%	p = 0.125

a Comparación según distribución binomial

Tabla 26. Concordancia entre éxito clínico y radiográfico en 560 dientes primarios sometidos a pulpotomía según distintos momentos del tiempo.

Tiempo	Éxito CL/ Éxito RX	Éxito CL/ Fracaso RX	Fracaso CL/ Éxito RX	Fracaso CL/ Fracaso RX	% Concordancia	Kappa $\pm$ ee
6 meses	539 (96.3%)	3 (0.5%)	0	18 (3.2%)	99.5%	0.92 $\pm$ 0.05
12 meses	530 (94.6%)	4 (0.7%)	0	26 (4.6%)	99.3%	0.92 $\pm$ 0.04
24 meses	522 (93.2%)	4 (0.7%)	0	34 (6.1%)	99.3%	0.94 $\pm$ 0.03

CL      Clínico  
RX      Radiográfico

---

### **III-3.2. RESULTADOS DE LA SEGUNDA FASE: EFECTOS DE LAS PULPOTOMÍAS EN DIENTES PRIMARIOS SOBRE LOS DIENTES PERMANENTES**

En una segunda fase de este ensayo clínico, se pretendió valorar el efecto de las pulpotomías al formocresol y al glutaraldehído clínicamente exitosas, sobre los dientes permanentes sucesores.

#### ***III-3.2.1. Distribución, por grupos estudio, de los dientes permanentes seguidos.***

De los 560 pacientes incluidos en la primera parte de este estudio, en 526 se obtuvo éxito clínico del tratamiento y fueron citados para seguimiento tras la erupción completa de los dientes permanentes sucesores. De estos 526 pacientes, 51 no acudieron a las revisiones, y 2 de ellos no tenían sucesor permanente, con lo cual quedaron 473 niños en los que se evaluaron un total de 473 dientes permanentes, sucesores de los dientes temporales sometidos a pulpotomía, en los que se basará el análisis posterior.

En la *tabla 27* se presenta la distribución de dientes permanentes test que sucedieron a los dientes temporales con pulpotomía, según grupos de estudio. La distribución de los correspondientes dientes del lado contralateral sucesores de dientes temporales sanos a los que no se le realizó ningún tratamiento (dientes control), se puede determinar fácilmente por medio de la *tabla 27*.

Los dientes permanentes del lado tratado (dientes test), se clasificaron en los siguientes grupos: 376 (79.5%) dientes permanentes sucesores en el grupo con formocresol, y 97 (20.5%) dientes permanentes en el grupo de glutaraldehído (*figura 21*).

Tabla 27. Distribución de los dientes permanentes sucesores a los dientes primarios pulpotomizados, según grupo de estudio.

Diente test/control	Formocresol n=376	Glutaraldehído n=97	Total n=473
11 / 21	5	2	7
12 / 22	1	0	1
14 / 24	45	8	53
15 / 25	43	14	57
21 / 11	1	2	3
22 / 12	2	1	3
23 / 13	3	0	3
24 / 14	53	15	68
25 / 15	35	6	41
33 / 43	1	0	1
34 / 44	55	17	72
35 / 45	44	16	60
43 / 33	1	0	1
44 / 34	39	6	45
45 / 35	48	10	58

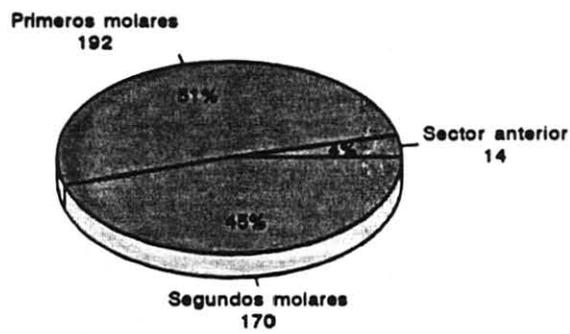
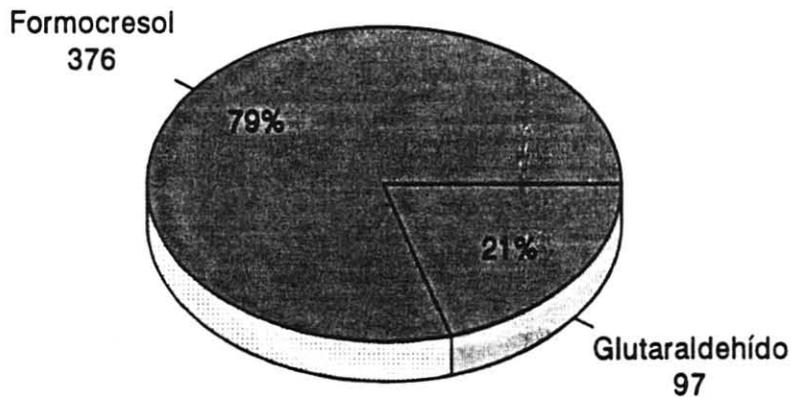


Fig. 21

### III-3.2.2. Distribución por edad y sexo.

Del total de dientes permanentes seguidos, 227 pertenecían a varones y 246 a hembras (*figura 22*).

Como se observa en la *figura 23*, las edades de los 473 niños seguidos a la hora de realizar la pulpotomía, oscilaron entre los 4 y los 12 años de edad, y durante el período de revisión clínica de los dientes sucesores permanentes, osciló entre los 8 y los 14 años.

El tiempo transcurrido desde la realización de la pulpotomía y la erupción del diente permanente sucesor, osciló entre 2 y 5 años, siendo la edad media de 3.3 años. Así, en 141 casos el tiempo transcurrido fue de 2 años, en 127 casos de 3 años, en 115 casos fue de 4 años y en 90 casos de 5 años (*figura 23*).

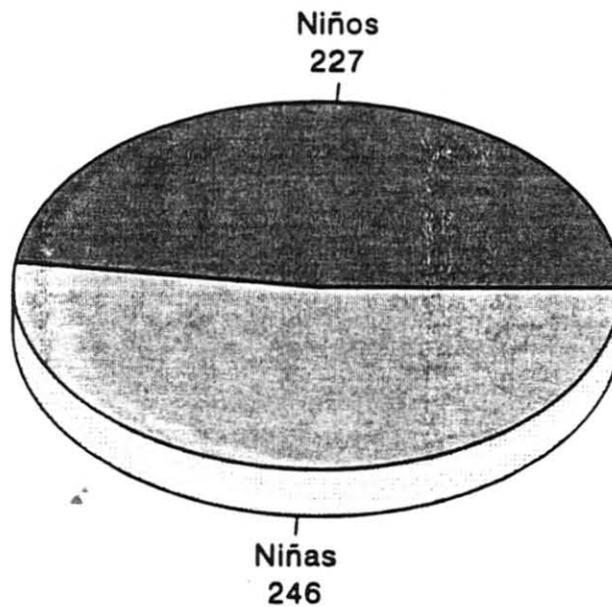


Fig. 22  
267

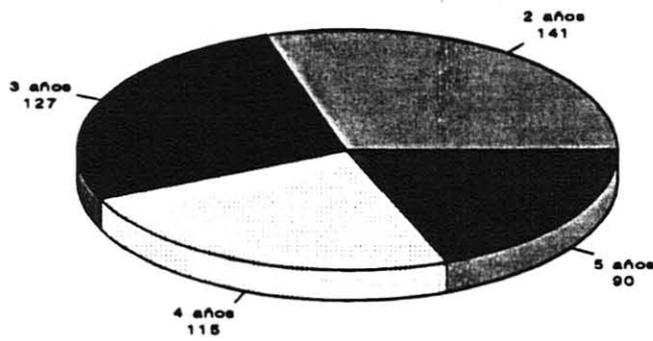
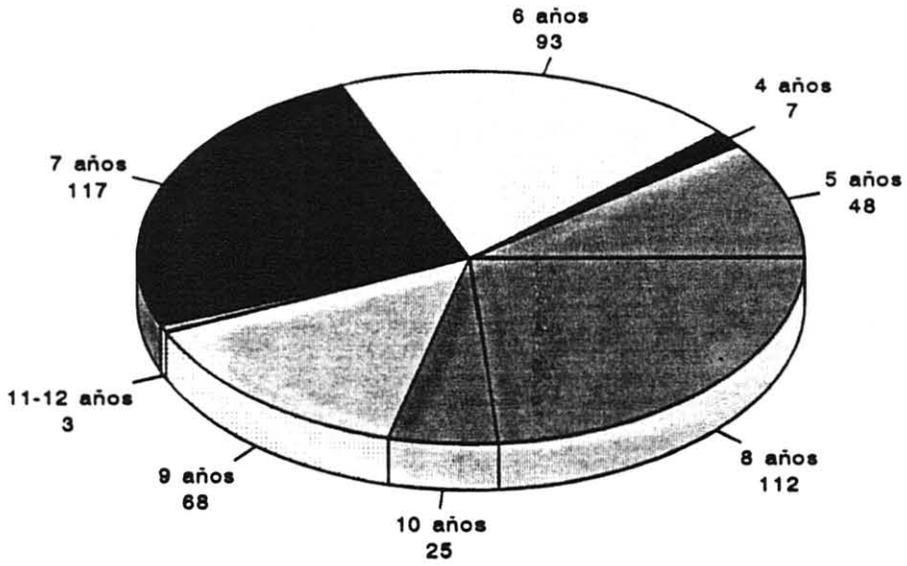


Fig.23

### *III-3.2.3. Descripción detallada de los resultados clínicos.*

Todos los dientes se sometieron a un cuidadoso análisis realizado por el mismo observador que había realizado los tratamientos pulpares. La finalidad del examen fue determinar la presencia o ausencia de lesiones en el esmalte y alteraciones en la posición tanto en los dientes permanentes test, como en los dientes control. Se examinaron un total de 946 dientes permanentes, la mitad de ellos pertenecían al lado tratado (dientes test) y la otra mitad al lado contralateral no tratado (dientes control).

#### *A. Lesiones en el esmalte.*

Los defectos de esmalte de los dientes permanentes test situados en el lado tratado, fueron comparados clínicamente con sus opuestos (dientes del lado control). Las alteraciones en la superficie del esmalte se diferenciaron en opacidades e hipoplasias.

Las *tablas 28 y 29* muestran el predominio de opacidades e hipoplasias en los dientes permanentes, cuyos antecesores primarios fueron tratados con pulpotomía al formocresol y al glutaraldehído, y el predominio de las mismas en el lado no tratado.

Se registraron un total de 27 *opacidades* en los 946 dientes permanentes examinados. El 3.4% de los dientes del lado tratado (dientes test) sufrieron de opacidades en el esmalte, siendo esta cantidad en el grupo control del 2.3% (se detectaron 9 opacidades en los dientes permanentes test, mientras que sólo fueron 4 las encontradas en los dientes del lado control; en 7 de los casos, el defecto se encontró tanto en el diente del lado tratado como en el diente del lado control) (*tabla 28*).

Un total de 11 *hipoplasias* fueron encontradas en los dientes permanentes examinados. Diez de las mismas (2.1%), se encontraron en los dientes del lado tratado (9

en el grupo de formocresol y 1 en el grupo de glutaraldehído), mientras que sólo se encontró 1 hipoplasia (0.2%) en un diente del lado control. No se observó ningún caso en el que la hipoplasia de esmalte afectara a ambos lados (*tabla 29*).

De acuerdo con los criterios de análisis estadístico se pudo comprobar que hubo diferencias significativas ( $p < 0.05$ ), en cuanto al predominio de hipoplasias, entre los dientes test del grupo de formocresol y los dientes control. Es decir, los dientes sucesores a aquellos con pulpotomía al formocresol, presentaron más predominio de defectos hipoplásicos del esmalte, que los dientes permanentes del lado no tratado. No obstante, y aunque el análisis estadístico resultó significativo, el número de defectos de esmalte fue tan reducido, que podríamos considerarlo con poca relevancia clínica.

No se pudieron demostrar diferencias significativas, en cuanto al predominio de hipoplasias de esmalte, entre los dientes test, sucesores de los tratados con glutaraldehído, y los dientes control ( $p > 0.05$ ).

Por otro lado, tampoco se registraron diferencias significativas, en cuanto al predominio de opacidades, en ninguno de los grupos de tratamiento.

● *Distribución de los dientes test con defectos de esmalte.*

La distribución de los dientes permanentes test, con defectos en el esmalte se muestra en la *tabla 30*. No se observó un marcado predominio de lesiones de esmalte entre los grupos de dientes.

● *Descripción del tamaño y predominio por superficies de los defectos del esmalte.*

El tamaño de las hipoplasias y de las opacidades era variable, pero en su mayoría

eran muy reducidas, puntuales y bien definidas (menores de 1.5 mm), salvo en tres casos, donde la alteración fue de mayor extensión (una opacidad y dos hipoplasias mayores de 1.5 mm) (*Figuras 24,25,26,27,28,29,30,31*).

Del total de *opacidades* observadas en el grupo de dientes del lado tratado (16), 12 fueron halladas en la superficie oclusal, 2 en la superficie vestibular y 1 en la superficie lingual. En 1 caso, la opacidad se encontró afectando a dos superficies: oclusal y vestibular. Del total de opacidades encontradas en los dientes control (11), 10 fueron halladas en la superficie oclusal y 1 en la superficie lingual.

Del total de *hipoplasias* observadas en el grupo de dientes test (10), 5 fueron halladas en la superficie oclusal, 2 en la superficie vestibular y 1 en la superficie lingual. En un caso la hipoplasia afectó a las superficies oclusal y vestibular y en otro caso, a las superficies oclusal, vestibular y lingual. La única hipoplasia encontrada en el lado control, fue hallada en la superficie oclusal.

● *Cantidad total de lesiones de esmalte relacionadas con la edad en que se realizó la pulpotomía.*

La *tabla 31* presenta los resultados obtenidos al relacionar la presencia de lesiones de esmalte en los dientes tratados con la edad de los pacientes en el momento de realizar la pulpotomía en el diente primario. Los datos de esta tabla muestran que la cantidad observada de dientes con lesiones de esmalte no se relacionó con la edad en el momento de llevar a cabo la pulpotomía.

### ***B. Alteraciones de la posición***

La distribución de la presencia de malposiciones y de rotaciones de los dientes del lado tratado y del lado control se exponen en las *tablas 32 y 33*.

Según nuestros resultados, 17 dientes sucesores de los dientes primarios tratados con formocresol estuvieron desplazados hacia bucal o lingual de su posición esperada dentro de la arcada. Sólo 3 dientes del lado contralateral, al lado tratado con formocresol estuvieron malposicionados. Sólo en 1 caso, la malposición afectó tanto al diente tratado como al diente contralateral.

Sólo encontramos 5 dientes que estuvieron malposicionados, en el grupo de dientes permanentes sucesores a los dientes temporales tratados con glutaraldehído,; no hubo malposiciones de los dientes del lado no tratado.

En el grupo de dientes test, sucesores a los temporales tratados con formocresol, encontramos 23 dientes que estuvieron rotados, frente a 6 en el lado contralateral. Se recogieron 4 casos en los que la rotación afectó tanto al diente test como al diente contralateral. En el grupo de dientes sucesores a los dientes tratados con glutaraldehído, hubo 2 dientes que estuvieron rotados y ninguna rotación en el lado contralateral.

El análisis de los resultados indicó que hubo diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) en cuanto a la presencia de malposiciones y rotaciones entre los dientes del lado tratado con formocresol y los del no tratado, ya que encontramos más rotaciones y malposiciones en el grupo de dientes permanentes sucesores a los dientes primarios con pulpotomía al formocresol, que en los sucesores de aquellos que no habían recibido el tratamiento. No ocurrió así en el grupo de dientes del grupo de glutaraldehído, donde el número de malposiciones y rotaciones no fue significativo, entre los dientes del lado tratado y los del no tratado.

- ***Distribución de los dientes test con alteraciones en su posición.***

La *tabla 34* describe la distribución de los dientes test malposicionados y rotados. Como se puede observar en dicha tabla no se pudo comprobar un predominio de defectos en la posición en ninguno de los grupos de dientes.

- ***Cantidad total de dientes test con posiciones alteradas relacionadas con la edad en que se realizó la pulpotomía.***

Como se muestra la *tabla 35*, la edad en el momento de realizar el tratamiento pulpar en el diente temporal, no jugó papel alguno en la posición de los dientes sucesores permanentes.

Tabla 28. Comparación de la presencia de opacidades en dientes permanentes.

Grupo	t1 + c1	t1 + c2	t2 + c1	t2 + c2	%t2	%c2	Diferencia con IC.-95%	Comparación	
Formocresol	360	4	8	4	3.2%	2.1%	1.1% (-1.0 - 2.6%)	binomial p=0.388	
Glutaraldehído	93	0	1	3	4.1%	3.1%	1.0% (-1.0 - 1.0%)	binomial p=1	
Total	453	4	9	7	3.4%	2.3%	1.1% (-1.0 - 2.3%)	binomial p=0.267	
Comparación					Fisher (2colas) p=0.752	Fisher (2 colas) p=0.704			

t1 + c1 Normal test + normal control  
t1 + c2 Normal test + Opacidad control  
t2 + c1 Opacidad test + Normal control  
t2 + c2 Opacidad test + Opacidad control

Tabla 29. Comparación de la presencia de Hipoplasias en dientes permanentes.

Grupo	t1 + c1	t1 + c2	t2 + c1	t2 + c2	% t2	% c2	Diferencia con IC. 95%	Comparación	
Formocresol	366	1	9	0	2.4%	0.3%	2.1%(0.3 - 2.7%)	binomial p < 0.05	
Glutaraldehído	96	0	1	0	1.0%	0	1.0%(-1.0 - 1.0%)	binomial p = 1	
Total	462	1	10	0	2.1%	0.2%	1.9%(0.4 - 2.3%)	binomial p < 0.05	
Comparación					Fisher (2colas) p=0.695	Fisher (2colas) p = 1			

t1 + c1 Normal test + normal control  
t1 + c2 Normal test + Hipoplasia control  
t2 + c1 Hipoplasia test + Normal control  
t2 + c2 Hipoplasia test + Hipoplasia control

Tabla 30. Distribución de los defectos de esmalte observados en los dientes test (lado tratado).

Diente test	Opacidades (n=9)	Hipoplasias (n=10)	Total (n=19)
Primer premolar superior derecho	1	1	2
Segundo premolar superior derecho	---	1	1
Primer premolar superior izquierdo	2	1	3
Segundo premolar superior izquierdo	1	1	2
Primer premolar inferior derecho	---	2	2
Segundo premolar inferior derecho	4	1	5
Primer premolar inferior izquierdo	---	2	2
Segundo premolar inferior izquierdo	1	---	1
Incisivo Central superior derecho	---	1	1

Tabla 31. Edad de realización de la pulpotomía en el diente temporal - aparición de defectos en dientes permanentes.

Edad (dientes temporales)	Opacidades (dientes permanentes)	Hipoplasias (dientes permanentes)	Total
5 años (64)	1 (24)	---	1
6 años (51/85)	2 (45/45)	1 (11)	3
7 años (55/64/64/74/74)	1 (24)	4 (15/24/34/34)	5
8 años (54/65/65/84/85/85)	4 (14/25/45/45)	2 (25/44)	6
9 años (54/84)	---	2 (14/44)	2
10 años (54/85)	1 (14)	1 (45)	2

Tabla 32. Comparación de la presencia de malposiciones en dientes permanentes.

Grupo	t1 + c1	t1 + c2	t2 + c1	t2 + c2	% t2	% c2	Diferencia con IC.-95%	Comparación	
Formocresol	355	3	17	1	4.8%	1.1%	3.7(1.3-5.0)	binomial p < 0.01	
Glutaraldehído	92	0	5	0	5.2%	0.0%	5.2 (0 - 5.2)	binomial p = 0.062	
Total	447	3	22	1	4.9%	0.8%	4.1 (2.0-5.0)	binomial p < 0.001	
Comparación					Fisher p = 0.796	Fisher p = 0.586			

t1 + c1 Normal test normal control  
t1 + c2 Normal test Malposición control  
t2 + c1 Malposición test + Normal control  
t2 + c2 Malposición test + Malposición control

Tabla 33. Comparación de la presencia de rotaciones en dientes permanentes.

Grupo	t1 + c1	t1 + c2	t2 + c1	t2 + c2	% t2	% c2	Diferencia con IC.-95%	Comparación
Formocresol	343	6	23	4	7.2%	2.7%	4.5(1.6-6.5)	binomial p<0.01
Glutaraldehido	95	0	2	0	2.1%	0.2%	2.1(-1.4-2.1)	binomial p=0.500
Total	438	6	25	4	6.1%	2.1%	4.0 (1.6-5.6)	$\chi^2_c = 10.45$ p<0.01
Comparación					$\chi^2_c = 2.68$ (1 gl) p=0.102 (NS)	Fisher (2colas) p=0.226		

t1 + c1 Normal test + normal control  
t1 + c2 Normal test + Rotación control  
t2 + c1 Rotación test + Normal control  
t2 + c2 Rotación test + Rotación control

Tabla 34. Distribución de los dientes test con posición alterada.

Diente test	Malposiciones (n = 22)	Rotaciones (n = 25)	Total (n = 47)
Primer premolar superior derecho	1	3	4
Segundo premolar superior derecho	2	2	4
Primer premolar superior izquierdo	2	4	6
Segundo premolar superior izquierdo	1	3	4
Primer premolar inferior derecho	4	2	6
Segundo premolar inferior derecho	4	3	7
Primer premolar inferior izquierdo	2	4	6
Segundo premolar inferior izquierdo	2	4	6
Incisivo central superior derecho	2	---	2
Canino central inferior izquierdo	1	---	1
Incisivo Lateral superior izquierdo	1	---	1

Tabla 35. Edad de realización de la pulpotomía en el diente temporal - posición alterada del diente sucesor permanente (lado tratado).

Edad (dientes temporales)	Malposiciones (dientes permanentes)	Rotaciones (dientes permanentes)	Total
5 años (51/54/62/64)	3 (11/22/24)	1 (14)	4
6 años (51/54/64/65/74/75/84/84/85/85)	6 (11/14/25/34/44/45)	4 (24/35/44/45)	10
7 años (54/55/64/64/65/75/75/75/84)	4 (24/35/35/44)	5 (14/15/24/25/35)	9
8 años (54/55/55/55/64/64/65/74/74/74/75/83/84/85)	4 (15/15/43/44)	10 (14/15/24/24/25/34/34/ 34/35/45)	14
9 años (65/74/74/75/84/84/85/85/85)	4 (34/44/45/45)	5 (25/34/35/44/45)	9
10 años (85)	1 (45)	---	1



Fig. 24a



Fig. 24b

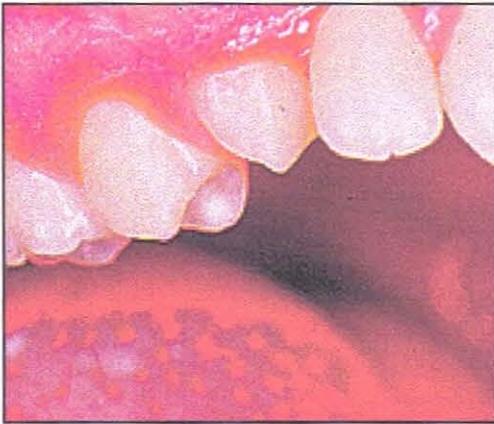


Fig. 25

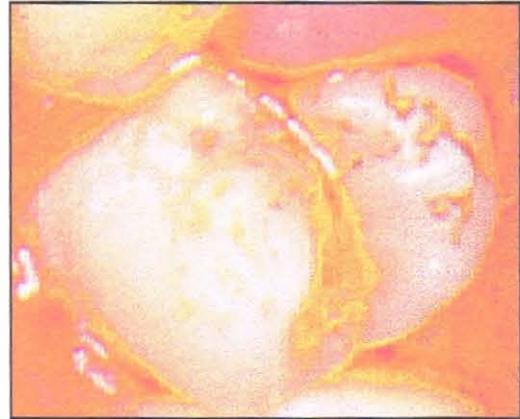


Fig. 26

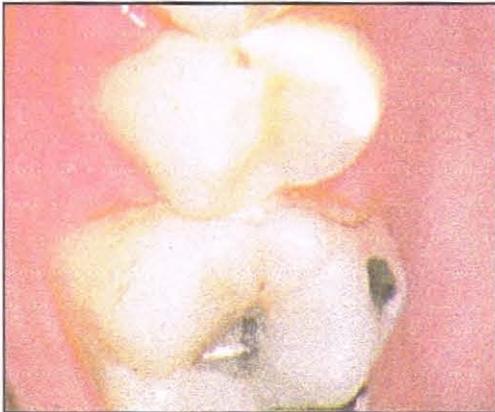


Fig. 27



Fig. 28

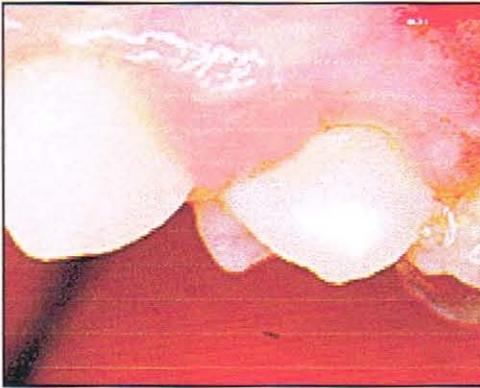


Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

## **III-4. DISCUSION**

Con la finalidad de facilitar la Discusión se atenderá al orden de presentación de los siguientes apartados, basados en los objetivos iniciales de la presente investigación:

I. Estudio de la efectividad clínico - radiográfica de las pulpotomías al formocresol y al glutaraldehído, en dientes primarios.

II. Efectos de las pulpotomías al formocresol y al glutaraldehído en dientes primarios sobre los dientes permanentes.

### ***I. ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD CLÍNICO - RADIOGRÁFICA DE LAS PULPOTOMÍAS AL FORMOCRESOL Y AL GLUTARALDEHÍDO, EN DIENTES PRIMARIOS.***

#### ***I. 1. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS***

Desde que apareciera el formocresol de Buckley se han obtenido, a través de una serie de estudios clínicos, diferentes grados de éxito y opinión en relación a la efectividad de este medicamento. El porcentaje comunicado de éxitos de las pulpotomías al formocresol, ha oscilado entre el 70% y el 100%, según las diversas publicaciones revisadas en la literatura<sup>[12,23,25,31,56,64,170,171,203,211,215,342]</sup>. Los resultados obtenidos por los estudios clínicos de los diferentes autores sobre la acción del formocresol, no son siempre comparables. Esto puede explicarse por la gran variedad de métodos, afecciones o condiciones preoperatorias de los dientes a tratar, diferentes poblaciones estudiadas, y a diferentes períodos de observación.

En 1955, *Sweet* obtuvo un 97% de resultados favorables con formocresol en 16.651 casos. Señalemos sin embargo, que los criterios preoperatorios de este autor eran menos rígidos que los actuales, incluyendo dientes no vitales y la aplicación de

formocresol en múltiples visitas<sup>[53]</sup>. Con ligeras modificaciones en la metodología, *Doyle y cols.*, *Berger y Beaver* obtuvieron índices de éxito del orden del 100%<sup>[23,56,64]</sup>. Fue *Redig*, quien en 1968 observó que no existían diferencias significativas en la pulpa de dientes primarios expuestos a formocresol durante 5 minutos o durante 7 días. A partir de los resultados de este investigador (índices de éxito del 85-90%), la técnica de múltiples visitas de *Sweet* quedó relegada a la aplicación de formocresol en 5 minutos<sup>[25]</sup>. Más tarde, y gracias a los estudios histológicos realizados sobre la concentración más idónea de formocresol, la fórmula concentrada del medicamento, propuesta por *Buckley*, empezó a ser reemplazada por la fórmula diluída, sugerida por *Morawa*, biológicamente más aceptable a la hora de facilitar una rápida recuperación y capaz de ser tan efectiva clínicamente como la realizada con el agente totalmente concentrado. Este último investigador, de 125 pulpotomías realizadas con el medicamento diluído, obtuvo una tasa de éxito del 98%, tras 5 años de seguimiento<sup>[31]</sup>.

Estos estudios iniciales, además de permitir la modificación de la metodología original de *Sweet*, impulsaron la realización de otras investigaciones posteriores, que han ido afinando en la evaluación de los resultados clínicos obtenidos con formocresol. La mayoría de ellos han obtenido resultados bastante favorables a largo plazo (porcentajes de éxito del 70-97%) (*Tabla 36*). Los resultados de nuestra investigación en la que hemos utilizado formocresol diluído y aplicado durante 5 minutos, están en concordancia con los anteriores estudios, ya que hemos obtenido un elevado porcentaje de éxito clínico tras 24 meses de seguimiento (94.2%).

Por otro lado, el glutaraldehído, propuesto como una alternativa mejor al formocresol para el tratamiento de pulpotomía en dientes primarios, ha generado el interés de los investigadores durante los últimos años. La mayoría de los estudios han informado de un porcentaje de éxito clínico superior al 90% cuando se utilizó glutaraldehído como agente para la pulpotomía (*tabla 37*). Así, *Kopel* utilizando concentraciones de glutaraldehído al 2% y al 5%, manifestó un 98% de resultados exitosos tras 1 año de

seguimiento<sup>[9]</sup>. *García - Godoy*, en su estudio con 55 dientes primarios que fueron tratados con glutaraldehído al 2% aplicándolo de 1 a 3 minutos, tras 42 meses de seguimiento obtuvo un 98% de éxitos clínicos<sup>[10,11]</sup>. *Alacam y Giulliana*, observaron tras 1 año de seguimiento un 96% de resultados favorables<sup>[12,104]</sup>. *Praskah y cols.*, usando la concentración del medicamento al 2% durante 4-5 minutos, lograron el 100% de resultados positivos, tras seis meses de observación<sup>[212]</sup>. *Tsai* en 1993, tras 36 meses de seguimiento, comunicó un 98% de éxitos clínicos<sup>[19]</sup>. En nuestra investigación en la que utilizamos una concentración del 2% de glutaraldehído tamponado y aplicado durante 5 minutos, hemos obtenido un índice de éxito clínico similar al publicado por la mayoría de los autores, que ha sido del 93.1%, tras 24 meses de seguimiento.

El tiempo de seguimiento, tras la realización de las pulpotomías, es esencial a la hora de emitir conclusiones fiables. Un examen pormenorizado de los diferentes estudios, muestra que las investigaciones que han abarcado relativamente pequeños períodos de observación de los dientes con pulpotomía al formocresol y al glutaraldehído, han informado de elevados porcentajes de éxito<sup>[23,56,212]</sup>. Es decir, existe cierta controversia en cuanto a la efectividad de estos medicamentos conforme se incrementa el período de observación. *Magnusson* en 1978, de 84 molares primarios con pulpotomía al formocresol, y tras 36 meses de observación, obtuvo un 100% de éxitos clínicos<sup>[171]</sup> y *Verco y Allen*, de 1.246 dientes primarios sometidos a pulpotomía al formocresol, informaron del 97.8% de resultados positivos, 5 años después del tratamiento<sup>[3]</sup>. *García - Godoy* en su estudio con glutaraldehído publicó un porcentaje de éxito clínico tras 18 meses del 96.4%, porcentaje que curiosamente aumentó al 98.0% después de 42 meses<sup>[10,11]</sup>. Sin embargo, también hay estudios retrospectivos a largo plazo, que han mostrado que la efectividad de estos medicamentos disminuye conforme aumenta el período de observación. *Rolling y Thystrup* en 1975, evaluaron 98 dientes temporales con pulpotomía al formocresol, observándolos clínicamente a los 3, 12, 24 y 36 meses postratamiento. El índice de supervivencia a los 3 meses fue del 91%, disminuyendo al 70% tras 36 meses de observación<sup>[211]</sup>. Un descenso similar en la tasa de éxito

(aproximadamente del 18%) fue descrito por *Rolling y Lambjerg - Hansen* utilizando formocresol como agente de revestimiento pulpar<sup>[170]</sup>, y por *Fuks y cols.*<sup>90</sup> utilizando glutaraldehído, con la misma concentración y técnica que hemos utilizado nosotros y durante el mismo período de seguimiento<sup>[17,18]</sup>. Estos últimos estudios sugieren que el uso de materiales fijadores como el formocresol y el glutaraldehído no facilitan la cicatrización pulpar.

En nuestro estudio, el 1.4% de los dientes tratados con formocresol y el 2.1% de los dientes tratados con glutaraldehído se consideraron fracasos a los 3 meses tras la realización de las pulpotomías. Sin embargo, el índice de fracasos acumulados aumentó, tras 24 meses de observación, al 5.8% en el grupo de formocresol y al 6.9% en el grupo de glutaraldehído. Coincidimos con *Rolling y Thystrup*, *Rolling y Lambjerg - Hansen* y con *Fuks y cols.* en que se produce un descenso en el porcentaje de supervivencia conforme aumenta el período de observación. No obstante, nuestro trabajo refleja que, el porcentaje acumulado de fracasos, aunque significativo estadísticamente, no fue tan marcado como en las investigaciones de los autores anteriores. Esto puede atribuirse a las diferentes concentraciones y tiempos de aplicación del medicamento, amortiguación de la solución, así como de las condiciones preoperatorias y metodología usada.

La mayoría de los estudios clínicos que se han realizado con glutaraldehído, salvo algunas excepciones<sup>[17,18,19]</sup>, avocan la sustitución del formocresol por el glutaraldehído, para los tratamientos de pulpotomía en dientes temporales, bien porque han obtenido porcentajes de éxito similares con ambos medicamentos, o bien superiores con glutaraldehído, a lo que le añaden también que el glutaraldehído es biológicamente más aceptable que el formocresol, en cuanto a la respuesta pulpar y toxicidad. En nuestro estudio, hemos obtenido un porcentaje de éxito ligeramente superior con formocresol diluído aplicado durante 5 minutos, que con glutaraldehído al 2% amortiguado y aplicado durante el mismo tiempo. Sin embargo, esta superioridad no fue significativa cuando se sometió al análisis estadístico. Por lo tanto consideramos que con ambos agentes se puede

---

conseguir un elevado porcentaje de éxito clínico.

Otros estudios, sin embargo, no están de acuerdo en que el glutaraldehído sea una mejor alternativa al formocresol para esta terapéutica. *Fuks y cols.*, realizaron un total de 53 pulpotomías usando 2% de glutaraldehído amortigado, y aplicándolo durante 5 minutos. Observaron tras 6 meses, el 94.3% de éxitos clínicos. Sin embargo, el índice de supervivencia descendió al 90.4% a los 12 meses de seguimiento, y al 82% a los 25 meses postratamiento. El elevado porcentaje de descenso en la tasa de éxito (18%) encontrado por estos investigadores, no justifica que el glutaraldehído sea recomendado como sustituto del formocresol<sup>[17,18]</sup>.

Nosotros coincidimos con estos últimos investigadores en que se produce una disminución en la tasa de éxito, pero en nuestra muestra fue similar con ambos medicamentos. Por lo tanto, y dado que el glutaraldehído es mejor alternativa por cuestiones biológicas y de toxicidad, nos parece justificado recomendar su utilización.

Tabla 36. Porcentaje de éxito clínico de las pulpotomías al formocresol según la literatura.

Autor	Procedimiento	Seguimiento	Nº dientes	% Éxito
Doyle y cols. (1962) <sup>[23]</sup>	Formocresol	1-18 meses	28	100
Berger (1965) <sup>[56]</sup>	Formocresol	3-38 semanas	30	100
Beaver y cols. (1966) <sup>[64]</sup>	Formocresol		60	100
Redig (1968) <sup>[25]</sup>	Formocresol, 5 - minutos	1-18 meses	20	85
	Formocresol, 7 - días		20	90
Rolling y Thilstrup (1975) <sup>[211]</sup>	Formocresol	1-36 meses	98	
	3 meses			91
	12 meses			83
	24 meses			78
	36 meses			70
Morawa y cols. (1975) <sup>[51]</sup>	Formocresol 20%	6 meses - 5 años	125	98
Magnusson (1978) <sup>[171]</sup>	Formocresol	6 - 36 meses	84	100
Rolling y Lambjerg- Hansen (1978) <sup>[170]</sup>	Formocresol	3-24 meses	19	100
Wright y Widmer (1979) <sup>[215]</sup>	Formocresol		184	80
Fuks y Bimstein (1981) <sup>[203]</sup>	Formocresol 20%		70	94
García - Godoy (1984) <sup>[542]</sup>	Formocresol 20%	6-18 meses	45	96
Verco y Allen (1984) <sup>[5]</sup>	Formocresol	5 años	1.246	97.8
Alacam (1989) <sup>[12]</sup>	Formocresol 5 minutos + formocresol en ZOE	12 meses	23	91.3
Presente estudio (1996)	Formocresol 5 minutos	3 meses	415	98.6
		6 meses		96.9
		12 meses		95.2
		24 meses		94.2

Tabla 37. Porcentaje de éxito clínico de las pulpotomías al glutaraldehído según la literatura.

Autor	Procedimiento	Seguimiento	Nº Dientes	% Éxito
Kopel (1980) <sup>101</sup>	Glutaraldehído 2% Glutaraldehído 5% 5 minutos	12 meses	30	98
García - Godoy (1983) <sup>102</sup>	Glutaraldehído 2% 1-3 minutos	18 meses	55	96.4
García - Godoy (1986) <sup>111</sup>	Glutaraldehído 2% 1-3 minutos	42 meses	49	98.0
Fuks y bimstein (1986) <sup>117</sup>	glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	6 meses 12 meses	53 50	94.3 90.4
Alacam (1989) <sup>121</sup>	Glutaraldehído 2% 5 minutos + glutaraldehído en ZOE	3 meses 1 año	25	96
Quiliana (1988) <sup>104</sup>	Glutaraldehído 2% 5 minutos	12		96
Prakash y cols. (1989) <sup>121</sup>	Glutaraldehído 2% 4-5 minutos	6 meses	20	100
Fuks y cols. (1990) <sup>118</sup>	glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	25 meses	50	82
Tsai (1993) <sup>109</sup>	Glutaraldehído 2%-5% Tamponado y no tamponado 5 minutos	36 meses	258	98
Presente estudio (1996)	Glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	3 meses 6 meses 12 meses 24 meses	145	97.9 96.6 95.9 93.1

### 1.1.1. Discusión de la variable edad

La edad de los niños en el momento de realizar el tratamiento, en nuestra investigación osciló entre los 3 y los 12 años. Según nuestros resultados en nuestra muestra existió una ligera tendencia a que el tratamiento concluyera con éxito cuando la pulpotomía se había realizado a una edad más avanzada ( $7.18 \pm 1.48$ ) y a que fallara cuando el tratamiento se realizó a una edad más precoz ( $6.65 \pm 1.50$ ). Similares resultados observaron *Boeve* y *Dermaut* en su estudio donde curiosamente, la mayoría de

los fracasos, se dieron en los casos en los que la pulpotomía se había realizado antes de los 5 años y después de los 9. Esto quiere decir que la gran parte de los fracasos ocurrieron cuando la formación de la raíz no era aún completa o cuando la reabsorción radicular ya había comenzado. En su investigación, a la edad de 3 años se produjo el fracaso del 38% de las pulpotomías. A los 4 años el índice de fracasos descendió al 3%; en niños de 5 años y en niños de 6, se dieron fracasos en un porcentaje del 6%; y en niños de 8 años no se observó ningún fracaso. En los niños de 9 años, justamente antes de la exfoliación, los fracasos aumentaron al 30%<sup>[210]</sup>.

En nuestro caso, el éxito y el fracaso clínico del tratamiento se produjeron a edades muy próximas entre sí, y aunque el análisis estadístico resultó significativo, la diferencia real entre ambas edades medias, podríamos considerarla como poco marcada, y sin relevancia clínica. Además, la cantidad de pulpotomías realizadas en pacientes menores de 5 años y mayores de 9 fue demasiado pequeña como para establecer más análisis estadísticos.

### ***1.1.2. Discusión de los resultados de la variable sector dentario.***

En este estudio dispusimos de 560 dientes temporales, con pulpotomía, de los cuales 22 pertenecían al sector anterior, 281 eran primeros molares temporales, y 257 segundos molares temporales. Aunque algunos autores afirman que la necesidad de tratamiento pulpar es predominante en determinados grupos dentarios<sup>[3]</sup>, nosotros no hemos detectado diferencias significativas a este respecto.

Asimismo, no pudimos detectar diferencias significativas entre los porcentajes de éxitos o de fracasos clínicos por grupos de dientes. Así, de los 22 dientes pertenecientes al sector anterior que fueron sometidos a pulpotomía, sólo fracasaron 3 en el último período de observación. De los 281 primeros molares que fueron tratados, fracasaron 20, y de los 257 segundos molares fracasaron sólo 11, tras 24 meses. Realmente, se produjeron mayor

número de fracasos en los primeros molares temporales (20 en primeros molares y 11 en segundos molares); sin embargo, la diferencia no fue significativa.

Los estudios de *Boeve y Dermaut* sugirieron que el mayor número de fracasos apareció en dientes mandibulares. En su investigación el 18% de las pulpotomías realizadas en dientes mandibulares fracasaron (n=19). De las pulpotomías realizadas en dientes maxilares, sólo fracasó el 4%. Ninguna de las 32 pulpotomías llevadas a cabo en segundos molares superiores primarios representó un fracaso. La diferencia de éxito, entre los dientes superiores e inferiores fue significativa<sup>[210]</sup>. En nuestro estudio no se detectaron diferencias significativas entre dientes mandibulares y maxilares, ni entre sectores de dientes.

Por otro lado, la opinión de algunos odontopediatras, es que el pronóstico de los dientes anteriores tratados con pulpotomía no es tan bueno como el de los posteriores tratados. Sin embargo, esta observación no ha recibido un apoyo evidentemente masivo. En nuestra investigación sólo 3 de los 22 dientes anteriores tratados con pulpotomía, fracasaron tras los 24 meses de observación. Por tanto nuestros resultados no se encuentran en armonía con algunos estudios que afirman que el porcentaje de éxitos en los dientes anteriores pulpotomizados es menos favorable que el de los molares<sup>[343]</sup>. Estas investigaciones apoyan el sustituir el tratamiento de pulpotomía por pulpectomía, para los dientes pertenecientes al sector anterior, independientemente de la afectación pulpar ya que el pronóstico es más favorable. Parece haber dos explicaciones para la diferencia de índices de éxito entre los distintos sectores dentarios. Una consideración importante es el diagnóstico erróneo, al interpretar los hallazgos radiográficos de la zona incisiva, debido a la gran proximidad entre el germen del diente y su folículo. Los cambios patológicos sutiles, evidencia de pulpa no vital, pueden verse distorsionados por la superposición de entidades anatómicas colindantes. Otra razón puede ser el resultado de una serie de traumas subsecuentes en los niños tratados. Se ha estimado que hasta un tercio de los niños menores de 7 años sufrían algún trauma en sus incisivos primarios<sup>[344,345]</sup>. En nuestra

investigación, sólo recibieron el tratamiento aquellos dientes temporales que por procesos cariosos, por procedimientos iatrogénicos en la preparación de cavidades, o bien por procesos traumáticos recientes tuvieran la pulpa afectada pero de forma asintomática. Esto puede ser la explicación para que el porcentaje de éxito fuese elevado en este grupo de dientes.

Por otro lado, no encontramos diferencias significativas en cuanto a los porcentajes de éxito o fracaso en los diferentes sectores dentarios, y grupos de medicamentos. Así, tanto el formocresol como el glutaraldehído producen similares niveles de éxito clínico entre los distintos grupos de dientes.

## ***1. 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS RADIOGRÁFICOS.***

El índice de éxito radiográfico de las pulpotomías al formocresol varía según los distintos estudios revisados, entre el 62% y el 100%. Este porcentaje para las pulpotomías al glutaraldehído varía entre el 78.7 y el 100% (*tablas 38 y 39*).

Nosotros hemos obtenido elevados porcentajes de éxito tanto en el grupo de formocresol como en el grupo de glutaraldehído, al aplicar criterios radiográficos. A los 6 meses postratamiento, se obtuvo un 96.9% de éxitos con formocresol, y un 94.5% con glutaraldehído. Sin embargo, en el último exámen radiológico realizado, la tasa de supervivencia descendió hasta el 94.2% y 90.3% respectivamente.

Aún así, estos porcentajes fueron elevados, si los comparamos con los obtenidos por autores como *Redig, Magnusson, Rolling y Thystrup, Rolling y Lambjerg - Hansen, Willard, Fuks y Bimstein y Alacam*<sup>[12,25,170,171,173,203,211]</sup> y similares a los obtenidos por *Doyle, Berger, Beaver, Morawa, Boeve y Dermaut, García - Godoy, Verco y Allen y Hicks y cols.*<sup>[3,23,31,56,64,201,210,342]</sup>, empleando formocresol (*tabla 38*). Del mismo modo son superiores a los obtenidos por *Fuks y cols. y Tsai*<sup>[17,18,19]</sup> y similares a los de *García -*

Godoy, Alacam y Giuliana, empleando glutaraldehído <sup>[10,11,12,104]</sup>(tabla 39) . Estas diferencias entre los resultados obtenidos por los diferentes autores pueden deberse a diferentes interpretaciones radiográficas.

Tabla 38. Porcentaje de éxito radiográfico de las pulpotomías al formocresol, según la literatura.

Autor	Procedimiento	Seguimiento	Nº dicitos	% Éxito
Doyle y cols. (1962) <sup>[23]</sup>	Formocresol	1 - 18 meses	28	93
Berger (1965) <sup>[24]</sup>	Formocresol	3-38 semanas	30	97
Beaver y cols. (1966) <sup>[25]</sup>	Formocresol		60	97
Redig (1968) <sup>[26]</sup>	Formocresol, 5 - minutos	1 - 18 meses	20	85
	Formocresol, 7 - días		20	90
Rolling y Thilstrup (1975) <sup>[11]</sup>	Formocresol	1 - 36 meses	98	
	3 meses			91
	12 meses			83
	24 meses			78
	36 meses			70
Morawa y cols. (1975) <sup>[11]</sup>	Formocresol 20%	6 meses - 5 años	125	98
Magnusson (1978) <sup>[17]</sup>	Formocresol 5 minutos	6 - 36 meses	84	62
Rolling y Lambjerg-Hansen (1978) <sup>[17]</sup>	Formocresol 5 minutos	3 - 24 meses	19	100
Fuks y Bimstein (1981) <sup>[20]</sup>	Formocresol 20%		70	65
Boeve y Dermaut (1982) <sup>[21]</sup>	Formocresol 5 minutos	1 - 36 meses	137	87
García - Godoy (1984) <sup>[22]</sup>	Formocresol 20%	6 - 18 meses	45	96
Verco y Allen (1984) <sup>[23]</sup>	Formocresol	5 años	1.246	92.7
Hicks y cols. (1986) <sup>[28]</sup>	Formocresol 5 minutos + formocresol en ZOE	43.3 meses	164	93.8
Alacam (1989) <sup>[23]</sup>	Formocresol 5 minutos + formocresol en ZOE	12 meses	23	82.6
Presente estudio (1996)	Formocresol 5 minutos	6 meses	415	96.9
		12 meses		95.2
		24 meses		94.2

Tabla 39. Porcentaje de éxito radiográfico de las pulpotomías al glutaraldehído, según la literatura

Autor	Procedimiento	Seguimiento	Nº de dicates	% Éxito
García - Godoy (1983) <sup>[109]</sup>	Glutaraldehído 2% 1-3 minutos	18 meses	55	96.4
García - Godoy (1986) <sup>[111]</sup>	Glutaraldehído 2% 1-3 minutos	42 meses	49	98.0
Fuks y cols. (1986) <sup>[117]</sup>	Glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	6 meses 12 meses	53 50	94.3 90.4
Alacam (1989) <sup>[123]</sup>	Glutaraldehído 2% 5 minutos + glutaraldehído en ZOE	12 meses	25	92
Guilliana (1988) <sup>[104]</sup>		12 meses		96
Praskash (1989) <sup>[121]</sup>	Glutaraldehído 2% 4-5 minutos	6 meses	20	100
Fuks y cols. (1990) <sup>[117]</sup>	Glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	25 meses	50	82
Tsai (1993) <sup>[109]</sup>	Glutaraldehído	36 meses		78.7
Presente estudio (1996)	Glutaraldehído 2% tamponado 5 minutos	6 meses 12 meses 24 meses	145	94.5 93.1 90.3

### *1.2.1. Discusión de la situación radiográfica según categorías*

Los cambios radiográficos que puedan darse tras el procedimiento pueden sernos de gran utilidad a la hora de analizar dientes tratados con pulpotomías. A continuación discutiremos los diversos cambios radiográficos que se observaron en nuestro estudio.

#### *• calcificaciones de los conductos radiculares*

Con respecto a la calcificación de los conductos radiculares, hay algunos autores que afirman, que es el fenómeno más frecuentemente observado desde el punto de vista radiográfico en las revisiones de los dientes con pulpotomía al formocresol<sup>[66,173,201]</sup>. Sugieren que esta metamorfosis cálcica es aparentemente, resultado de una exagerada

actividad odontoblástica tras la aplicación del medicamento, lo que indicaría que la pulpa conserva cierto grado de vitalidad y funcionamiento. También sugieren que este hecho puede tener una influencia adversa en el proceso de reabsorción<sup>[173]</sup>. En nuestro estudio, no pudimos observar ningún caso de este tipo de metamorfosis cálcica. Esto puede deberse a que o bien hemos utilizado formocresol diluído aplicandolo durante 5 minutos<sup>[201,203]</sup>(ya que el mayor porcentaje de calcificaciones se ha observado en exposiciones prolongadas al medicamento<sup>[57,58]</sup> y cuando se ha utilizado la fórmula de Buckley, es decir el formocresol sin diluir<sup>[173]</sup> o bien como opinan algunos autores como *García - Godoy* a que las radiografías por sí solas no son demasiado fiables para analizar esta condición<sup>[174]</sup>.

Aunque algunos informes han puesto de manifiesto la aparición de calcificaciones distróficas en los conductos radiculares tras pulpotomías al glutaraldehído, la mayoría de ellos afirman que el proceso concomitante fue de menor gravedad que cuando se utilizó formocresol<sup>[320,322]</sup>. Tampoco nosotros hemos hallado en nuestra muestra calcificaciones radiculares en los dientes tratados con glutaraldehído.

#### • *Reabsorciones internas*

La observación radiográfica de reabsorción radicular interna implica la existencia de inflamación en la pulpa residual. Por el contrario, si no hay reabsorción interna visible en las radiografías significa que o bien el proceso se ha curado o existen alteraciones inflamatorias graves, posiblemente necrosis en la pulpa remanente<sup>[2,171]</sup>.

La reabsorción interna es considerada un fenómeno extraño en los dientes tratados con pulpotomía al formocresol. La mayoría de los estudios han observado ningún caso o muy bajo porcentaje (1%) de reabsorciones internas en las revisiones radiográficas de los dientes tratados con esta técnica<sup>[3,23,31,170,173,203,210,211,212]</sup>. Contrariamente, otros autores, como *Magnusson* y *Hicks* y cols. si observaron un alto porcentaje de reabsorciones internas al utilizar formocresol. *Magnusson* en su estudio realizó 84 pulpotomías al

formocresol, en 84 molares primarios inferiores, usando la fórmula de Buckley, y aplicándolo durante 5 minutos en un grupo de dientes y durante 3-5 días en otro; observó radiográficamente, reabsorción interna en un 37% de los dientes (1/5 de las raíces tratadas), mientras que la sección histológica reveló signos de reabsorción interna en la mayoría de las raíces tratadas (80%). Gran parte de las mismas se encontraron en el tercio medio o inferior del conducto radicular, apareciendo en su mayoría, a los 6 meses del tratamiento. La distribución de esta alteración fue igual en los grupos con cortas y largas aplicaciones de formocresol<sup>[171]</sup>. Por su parte, *Hicks y cols*, observaron un menor porcentaje que *Magnusson* de este fenómeno (11%), incluyendo, tras los 5 minutos de aplicación de formocresol, unas gotas del medicamento en el cemento de revestimiento. En la mayoría de los casos este fenómeno fue observado en la zona adyacente al lugar de amputación, y los autores atribuyen este hecho al trauma ejercido durante la amputación de la pulpa, al colocar la pasta de óxido de zinc- eugenol en su lugar, y/o al efecto irritante de los medicamentos utilizados<sup>[201]</sup>.

Nosotros solamente hemos encontrado un diente que presentó reabsorción interna y asociada a pérdida de hueso interradicular, tras 24 meses de observación. Creemos que los resultados de nuestro estudio están condicionados por el efecto del formocresol sobre el tejido pulpar residual. Las observaciones clínicas realizadas sobre los distintos métodos de pulpotomía confirman la impresión de que las reabsorciones radiculares internas son menos frecuentes y menos llamativas en las revisiones radiográficas de pulpotomías realizadas con la técnica del formocresol. Para el clínico que busca suprimir los signos y síntomas, el formocresol puede parecer muy atractivo. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, la conclusión no es tan clara. El formocresol no produce curación en el sentido estricto del término. El tratamiento provoca una inflamación crónica del tejido pulpar residual y no hay signos de crecimiento de nuevo tejido, como se indicó en las primeras comunicaciones. La dilución del formocresol, u otras variantes en la técnica pueden reducir la inflamación crónica, lo que no significa que ocurra una verdadera curación. La pulpa no tiene capacidad de reabsorber en áreas donde los cambios

inflamatorios han llegado a manifestarse y el hecho de que la reabsorción interna siga siendo poco extensa es debida al severo daño del tejido residual que produce este compuesto, con la consiguiente destrucción de su capacidad de reabsorción<sup>[171]</sup>.

En cuanto al glutaraldehído, estudios radiográficos e histológicos han demostrado que la reabsorción interna puede aparecer tras las pulpotomías con este medicamento, siendo uno de los hallazgos negativos o predominantes y causantes del fallo del tratamiento con glutaraldehído. Así *Lloyd* observó radiográficamente, que de 160 dientes tratados con este procedimiento, 12 mostraron reabsorción interna severa. Histológicamente, la observación de las muestras histológicas de 4 semanas, mostró que varios dientes presentaron reabsorción interna, coincidiendo con la aparición de células gigantes que empezaban a remover la zona fijada por el glutaraldehído. Este investigador indicó que la aparición de este fenómeno reabsortivo, fue indicativo de que las células gigantes no limitaban su actividad al tejido fijado. Además la severidad de esta respuesta de reabsorción estuvo en relación inversamente proporcional a la concentración y tiempo de aplicación del medicamento<sup>[14]</sup>.

En contraposición *García - Godoy y Alacam*, usando glutaraldehído al 2%, no informan en sus investigaciones de ningún caso de reabsorción interna, tras 42 meses y 12 meses de observación respectivamente<sup>[10,11,12]</sup>.

*Fuks y cols.*, sin embargo, observaron en sus estudios, un alto porcentaje de reabsorciones internas al utilizar glutaraldehído al 2% amortiguado y aplicado durante 5 minutos. En su estudio preliminar, a 12 meses de seguimiento, encontraron que 4 de los 53 dientes que formaron la muestra global (7.3%), presentaban reabsorción interna, sugiriendo que este fenómeno podría ser un intento hacia una respuesta pulpar. En un estudio posterior, tras 25 meses de seguimiento, el número de reabsorciones internas aumentó a 6 casos (12%). Dos de las mismas se diagnosticaron a los 6 meses del tratamiento, dos más en el chequeo realizado a los 12 meses y las dos restantes en el

examen realizado a los 25 meses. Sugieren el elevado porcentaje de este fenómeno observado en sus estudios puede atribuirse a la condición histológica de la pulpa radicular tratada con glutaraldehído, ya que la aplicación de este medicamento, sobre una pulpa crónicamente inflamada puede haber sido la principal razón o causa de reabsorción interna en determinados casos<sup>[17,18]</sup>.

Nosotros, a diferencia de lo observado en los dientes tratados con formocresol, hemos encontrado que este fenómeno hizo su aparición en el grupo de dientes tratados con glutaraldehído, de forma aislada y asintomática, en 4 casos. En otro caso la reabsorción interna apareció asociada a afectación de furca y en dos casos más combinada con afectación del área de furcación y a reabsorción externa. De las 4 reabsorciones internas que aparecieron de forma aislada y asintomática, 3 fueron diagnosticadas en el examen radiográfico realizado a los 6 meses tras la pulpotomía y otra a los 12 meses de seguimiento. En todos los casos, la reabsorción interna, se encontró adyacente o circundante a los puntos de aplicación del medicamento. Los 3 casos restantes, que estuvieron asociados a otras patologías, se diagnosticaron tras 24 meses de observación.

Varias razones han sido aducidas para explicar la aparición de esta reacción pulpar en dientes primarios sometidos a pulpotomía:

1. En primer lugar, la dificultad para diagnosticar clínicamente, el estado de la pulpa radicular; se conoce bien que cualquier medicamento reacciona pobremente en un tejido pulpar inflamado<sup>[204]</sup>. A parte de la alta correlación entre el tipo de sangrado de los muñones pulpares (se ha demostrado que existe una correlación clínica e histológica del 81-87% de que la inflamación se limite a la pulpa coronal cuando hay fluído de sangre de color claro fácilmente controlado después de la exposición pulpar<sup>[204,346]</sup>) y el estado de la pulpa radicular, y la indicación de exposición asintomática de la pulpa sin signos radiográficos de degeneración pulpar, no existe clínicamente, ninguna manera de saber el estado verdadero de los tejidos radiculares.

2. La presencia de un coágulo de sangre extrapulpar que podría impedir el contacto del medicamento sobre los muñones pulpaes<sup>[347]</sup>.

3. La existencia de células indiferenciadas que podrían diferenciarse hacia osteoclastos, como parte del proceso fisiológico de reabsorción<sup>[208]</sup>.

4. Una técnica de pulpotomía traumática<sup>[209]</sup>.

5. El tipo de concentración, forma de preparación y tiempo de exposición del medicamento sobre la pulpa, así como la técnica empleada durante el procedimiento<sup>[28,31,314]</sup>.

6. El tipo de efecto, sobre el tejido pulpar, de los medicamentos empleados<sup>[13,14,15,171]</sup>.

En nuestra investigación los criterios de selección de los dientes sometidos a pulpotomía incluyeron exposiciones pulpaes asintomáticas, bien por caries, procedimientos iatrogénicos o traumatismos, así como un sangrado fácilmente controlable tras la amputación del tejido pulpar coronal.

Por otro lado, la técnica empleada durante el procedimiento fue muy conservadora: la pulpa coronal fue rápidamente amputada con alta velocidad, no ejerciendo presión sobre los muñones pulpaes amputados a la hora de introducir el cemento de óxido de zinc - eugenol en su lugar. Además, la solución de glutaraldehído estuvo preparada y guardada en condiciones refrigeradas. Tampoco podemos atribuir este hecho al cemento de óxido de zinc - eugenol, con el que se han comunicado relativamente altos porcentajes de reabsorciones internas<sup>[29]</sup>, ya que tanto en los dientes tratados con formocresol, como en los tratados con glutaraldehído se utilizó este mismo cemento.

Creemos que los resultados de nuestro estudio están condicionados por el efecto del glutaraldehído sobre el tejido pulpar residual. La respuesta pulpar de los dientes tratados con glutaraldehído es biológicamente más aceptable, ya que se produce una zona de fijación adyacente al lugar de amputación, seguida de una zona de inflamación de leve a moderada, con pulpa normal en el resto del conducto. Esto puede explicar que el porcentaje de reabsorciones internas sea mayor, ya que parte de la pulpa permanece vital. Además varios estudios histológicos han mostrado que la zona fijada por el glutaraldehído, es reemplazada por tejido pulpar normal, tras 4 semanas de observación, indicando esto una posible reacción de "reparación por sustitución"<sup>[13,14,15]</sup>. Este fenómeno es llevado a cabo por células gigantes multinucleadas, que pueden no limitar su acción al tejido pulpar fijado, sino que pueden a su vez, reabsorber otras estructuras. Asimismo, coincidimos con *Magnusson* en que las reabsorciones internas son predominantemente visibles a partir de los 6 meses, cuando la pulpa ya ha podido generar cierta respuesta y la mayoría absoluta, al cabo de un año<sup>[17]</sup>.

Otras explicaciones sugeridas para explicar la aparición de este fenómeno, están en relación con la humedad de la bolita de algodón impregnada con glutaraldehído, así como la amortiguación de la solución. Estudios en los que el glutaraldehído no ha sido exprimido de la bolita de algodón, han informado de altos porcentajes de éxito<sup>[11,212]</sup>. *Ranly* afirma, que exprimir el glutaraldehído de la bolita de algodón, crea una zona de fijación inadecuada, originando una barrera deficiente que permite el paso del efecto irritativo de la sub-base, resultando en reabsorción interna<sup>[20]</sup>. Nosotros hemos secado (y no exprimido) el glutaraldehído del algodón, a la hora de aplicarlo sobre los muñones pulpares, con el fin de reducir posibles efectos tóxicos concomitantes. Sin embargo nuestro porcentaje de éxito ha sido superior a los de otros estudios que lo han exprimido, y comparable con los de los estudios que no lo han secado<sup>[14,327]</sup>. En cuanto a la amortiguación de la solución, *Ranly* comunicó en su estudio que el pH alcalino mejoraba las propiedades de enlace cruzado del glutaraldehído y que las diferencias entre el uso de soluciones al 2% y al 5% no fueron lo suficientemente destacadas como para recomendar el empleo de soluciones

más concentradas<sup>[314]</sup>. Por ello, *Fuks* y *cols*, siguiendo las indicaciones de este último investigador, utilizaron como agente químico para las pulpotomías, una solución de glutaraldehído al 2% tamponada, aplicándola durante 5 minutos; el porcentaje de éxito obtenido por ellos (82%), no fue tan elevado como en anteriores investigaciones<sup>[17,18]</sup>. Además, observaron un alto porcentaje de reabsorción interna (11%). Nosotros hemos encontrado menos reabsorciones internas que *Fuks* y *cols*, utilizando la misma solución. Lo que no nos explicamos es la diferencia de resultados entre nuestra investigación y la de estos investigadores. Posteriormente, *Tsai* no encontró diferencias significativas en los porcentajes de éxito utilizando soluciones al 2% y al 5%, tamponadas y sin tamponar<sup>[19]</sup>.

• *Pérdida ósea periapical o interradicular*

Desde el punto de vista radiográfico, la aparición de una zona radiolúcida interradicular o perirradicular en un diente con pulpotomía indica el fallo del tratamiento. La anatomía de los molares primarios incluye la presencia de una fina capa de dentina en la zona de bifurcación y esto condiciona que la inflamación pulpar tenga características específicas. Al existir numerosos conductos radiculares supernumerarios y al ser la dentina en la zona de bifurcación bastante permeable, la osteítis interradicular, es más frecuente que la perirradicular. Asimismo, el efecto irritante de los materiales utilizados en la terapéutica de la pulpotomía, se manifiesta predominantemente en la zona de furcación.

Se han observado porcentajes relativamente altos de imágenes radiolúcidas periapicales y de furca al emplear la solución convencional de Buckley. Así *Magnusson*, en su estudio, de 84 molares primarios inferiores sometidos a pulpotomía al formocresol utilizando la fórmula de Buckley durante 5 minutos, 8 presentaron procesos osteíticos interradiculares<sup>[171]</sup>. *Fuks* y *Bimstein* detectaron porcentajes más bajos al emplear la solución diluída del 20% de formocresol<sup>[203]</sup>. También *Garcta - Godoy*<sup>[10]</sup> y el estudio de *Fuks* y *cols*.<sup>[18]</sup> con glutaraldehído observaron menores porcentajes.

En nuestra investigación, todos los fracasos, al aplicar criterios radiográficos en el grupo de formocresol (formocresol diluído), se debieron a osteítis interradicular, que apareció de forma aislada en 20 casos y combinada con reabsorciones patológicas en otros 4 casos más. De los 20 casos que aparecieron aisladamente, 13 aparecieron tras 6 meses de seguimiento, aumentando en 8 casos más a los 12 meses. Por lo tanto, el fracaso radiográfico del tratamiento, atribuible a este fenómeno apareció fundamentalmente en el intervalo de 12 meses tras la pulpotomía. En esto coincidimos con *Magnusson* quien observó que este fenómeno apareció fundamentalmente a los 12 meses de observación<sup>[171]</sup>.

En nuestra muestra, y en el grupo de dientes tratados con glutaraldehído, se equipararon los procesos reabsortivos con la presencia de áreas radiolúcidas interradiculares, ya que encontramos 6 casos de afectación de furca, 4 de reabsorción interna aislada y 4 casos más donde se combinaron ambas situaciones.

Una posible explicación a estos fenómenos, puede estar relacionada con la toxicidad de los medicamentos utilizados. El formaldehído, componente del formocresol, es capaz de difundirse rápidamente tras su aplicación, por lo que sus efectos irritantes pueden manifestarse a distancia. Además, el formocresol, en su composición incluye un derivado fenólico. Un estudio realizado por *Savage* en 1986, publica que este tipo de lesiones asociadas a dientes primarios tratados pulparmente, son posibles reacciones inmunes resultado del empleo de medicamentos que contienen derivados fenólicos<sup>[220]</sup>.

El glutaraldehído por su parte, tiene mayor capacidad de reacción con las proteínas que el formocresol, lo que hace que su capacidad de difusión y penetración en el tejido pulpar sea limitada. Además mientras que la reacción formocresol - proteína es reversible, pudiendo ser hidrolizada por acción enzimática, esta reacción con el glutaraldehído es irreversible<sup>[265,317,329]</sup>. Esto puede explicar el mayor número de zonas radiolúcidas encontradas en los dientes tratados con formocresol.

### ***1.2.2. Discusión de la variable edad***

No se pudieron detectar diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes a la hora del éxito o fracaso radiográfico del tratamiento. Sin embargo, análogamente a lo ocurrido en los resultados clínicos, existió en nuestra muestra, una ligera tendencia a que el tratamiento fracasara cuando la pulpotomía se realizó a edad precoz (edad  $\bar{x} = 6.82 \pm 1.52$  años), y a que se obtuviera éxito del tratamiento, cuando la pulpotomía se realizó a una edad más avanzada (edad  $\bar{x} = 7.17 \pm 1.48$ ). Pero igualmente, no podemos decir este resultado pueda tener algún significado clínico.

### ***1.2.3. Discusión de la variable sector dentario.***

En nuestra muestra, se obtuvo un porcentaje de éxito, según criterios radiográficos, del 3.6% de los dientes del sector anterior. Para los primeros molares, este porcentaje fue del 49.8% y para los segundos molares, del 46.6% a los 24 meses de seguimiento. La interacción grupo de estudio - sector dentario no fue estadísticamente significativa. Asimismo, la diferencia entre el porcentaje de éxitos o fracasos radiográficos por sectores de dientes tampoco lo fue. Algunos autores sin embargo, han encontrado que las manifestaciones radiográficas son más frecuentes en dientes mandibulares, quizás por el hecho de la interpretación radiográfica es más fácil en el área mandibular<sup>(171)</sup>.

## ***1. 3. DISCUSION DE LA CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS CLINICOS Y RADIOGRAFICOS***

Los estudios histológicos realizados que han comparado la acción del formocresol y del glutaraldehído sobre el tejido pulpar han manifestado que clínicamente, no hay diferencias ostensibles en cuanto a la obtención de la superficie de fijación. Sin embargo, histológicamente, mientras que con formocresol, existieron una gran variedad de respuestas tisulares, y en su mayoría provocaron necrosis diseminada del tejido pulpar

radicular, con glutaraldehído la respuesta pulpar fue menos agresiva, lo que permite que la pulpa mantenga cierto grado de vitalidad y funcionamiento<sup>[13,14,15]</sup>.

Diversos estudios clínicorradiográficos han mostrado que el porcentaje de éxito clínico obtenido con las pulpotomías al formocresol, es superior al porcentaje de éxito radiográfico<sup>[3,12,23,56,64,171,203]</sup>. Así, *Magnusson* encontró usando la concentración fuerte de formocresol, encontró un porcentaje de éxito clínico del 100%. Sin embargo, al aplicar criterios radiográficos, este porcentaje descendió al 62%. Esta diferencia puede atribuirse al alto número de reabsorciones internas que encontró en su investigación<sup>[171]</sup>. Lo mismo encontraron *Fuks* y *Bimstein* en su investigación, en la que obtuvieron una tasa de éxito clínico del 94%, utilizando formocresol diluido, mientras que radiográficamente este porcentaje fue del 65%. El alto porcentaje de reabsorción interna y de obliteración de los conductos radiculares tras la aplicación de formocresol, hicieron descender el porcentaje de éxito radiográfico que obtuvieron estos autores<sup>[203]</sup>. También autores como *Verco* y *Allen* y *Alacam* observaron esta desproporción entre los resultados clínicos y los radiográficos<sup>[3,12]</sup>.

Contrariamente, otros investigadores como *Morawa*, *Rolling* y *Thystrup*, *Rolling* y *Lambjerg - Hansen* y *García - Godoy* utilizando tanto el formocresol de Buckley, como su fórmula diluida, no han demostrado diferencias entre el éxito clínico y el éxito radiográfico del tratamiento<sup>[31,170,211,342]</sup>. De acuerdo con ellos, en nuestra muestra, el porcentaje de éxito radiográfico obtenido en el grupo de formocresol, fue el mismo que el obtenido clínicamente en todos los períodos del tiempo. Es decir, siempre que existió fracaso clínico del tratamiento, también se observó alguna alteración radiográfica. Además, estos investigadores, al igual que nosotros, no detectaron elevados porcentajes de reabsorciones internas y de obliteraciones de los conductos radiculares.

Por otro lado, en nuestro estudio, el porcentaje de éxito clínico obtenido con glutaraldehído, fue mayor que el recogido radiográficamente. Cuatro dientes de este

último grupo presentaron signos de fracaso radiográfico del tratamiento, pero no clínico. Estos casos coincidieron con las 4 reabsorciones internas diagnosticadas de forma aislada y que en ningún caso dieron sintomatología alguna. Esto explica que el porcentaje de éxito clínico en el grupo de glutaraldehído fuera ligeramente mayor que el porcentaje de éxito radiográfico. Estamos de acuerdo, con autores como *Alacam* y *Tsai* que encontraron mayores porcentajes de éxito clínico que radiográfico utilizando glutaraldehído<sup>[12,19]</sup>. Sin embargo, en el estudio de *Tsai*, la diferencia entre el porcentaje de éxito clínico y radiográfico, fue más acentuada que en nuestro trabajo, ya que mientras que clínicamente se obtuvo éxito en el 98%, radiográficamente este porcentaje fue del 78.7%. En su investigación además de reabsorciones internas, reabsorciones externas, aumento de la anchura del ligamento periodontal y osteítis interradicular, encontró un alto porcentaje de calcificación de los conductos radiculares<sup>[19]</sup>. Nosotros no hemos encontrado ningún caso de este fenómeno, por lo que la diferencia entre los porcentajes de éxito no ha sido muy marcada. Estamos más de acuerdo con *Alacam*<sup>[12]</sup>, quien obtuvo porcentajes de éxitos clínicos y radiográficos (96% y 92% respectivamente tras 12 meses de seguimiento), más similares a nuestros resultados.

Sin embargo, aunque los porcentajes de éxito clínico y radiográfico obtenidos con formocresol fueron iguales y con glutaraldehído fueron ligeramente diferentes, no se pudieron detectar diferencias significativas en cuanto al éxito o fracaso de los dos tratamientos.

Igualmente, al analizar los datos estadísticamente, se obtuvo una alta concordancia entre los resultados clínicos y radiográficos (Índice de concordancia Kappa > 0.80), en ambos grupos de tratamiento. Esto significa que una situación clínica alterada se va a corresponder, en la mayoría de los casos, con una situación radiográfica de alteración.

De aquí se desprende que aunque pueden ser de gran utilidad las revisiones radiográficas de control, para valorar el verdadero estado del diente con pulpotomía,

podríamos pensar, sin embargo, en disminuir el número de exámenes radiográficos realizados a nuestros pacientes infantiles tras nuestro tratamiento.

## **II. EFECTOS DE LAS PULPOTOMÍAS AL FORMOCRESOL Y AL GLUTARALDEHÍDO EN DIENTES PRIMARIOS SOBRE LOS DIENTES SUCESORES PERMANENTES.**

Tradicionalmente, el éxito de la terapéutica de pulpotomía en dientes temporales, está basado en un análisis clínico, radiológico e histológico de estos dientes tras prolongados intervalos de tiempo. Sin embargo, los efectos potenciales de este tratamiento sobre la dentición permanente, deberían ser considerados como un criterio más para determinar el éxito. Por ello, en una segunda fase de este ensayo clínico, intentamos valorar el efecto de las pulpotomías al formocresol y al glutaraldehído, realizadas en dientes temporales, sobre los dientes sucesores permanentes. Todos los dientes primarios, sometidos a pulpotomía y en los que el tratamiento tuvo éxito clínico, incluídos en la primera fase de este estudio, fueron revisados clínicamente todos los años hasta su exfoliación y posterior erupción de sus sucesores permanentes. De nuestra muestra inicial, dispusimos en esta segunda fase de 473 niños en los que se evaluaron un total de 473 dientes permanentes, sucesores de aquellos temporales que fueron sometidos a pulpotomía (el éxito se obtuvo en 526, pero 51 no acudieron y 2 no tenían sucesor). En el lado simétricamente opuesto o contralateral, examinamos paralelamente, otros 473 dientes permanentes, denominados control, cuyos antecesores primarios no fueron sometidos a tratamiento pulpar.

### **II. 1. RESULTADOS CLÍNICOS**

#### **II. 1.1. Alteraciones en la mineralización del esmalte**

Escasos estudios han intentado establecer una conexión entre los tratamientos pulpares en dientes primarios y los defectos en el esmalte en los dientes sucesores permanentes. Además, los resultados de estos estudios han sido variables y han aportado resultados contradictorios (*tabla 40*). Previa publicaciones habían sugerido, que las

infecciones pulpares, interradiculares y periapicales, de los dientes temporales eran causas locales frecuentes de hipoplasias y decoloraciones en el esmalte de los dientes permanentes<sup>[244,247,248,249,250]</sup>. La posible conexión se debe a la existencia, en los dientes primarios, de numerosos conductos supernumerarios y accesorios, que podrían conducir la infección hacia el órgano del esmalte del diente permanente. Basándose en esta última hipótesis, las investigaciones que analizaron el efecto del tratamiento pulpar sobre la dentición permanente, argumentaban que igual que la infección, cualquier agente químico tóxico, que se empleara en el tratamiento endodóntico en dientes primarios podría ejercer el mismo efecto. El formocresol, al poseer una elevada capacidad de toxicidad local y al ser capaz de difundirse a distancia desde el diente tratado, fue el blanco de estos estudios.

Así, los primeros en investigar esta posible relación fueron *Prush y cols.*, quienes encontraron que había una relación bastante significativa entre el predominio de defectos de esmalte en los dientes permanentes sucesores de aquellos tratados con pulpotomía al formocresol<sup>[6]</sup>. Sin embargo, el estudio de estos autores no se describía cuantos dientes primarios predecesores de los dientes permanentes, eran vitales y cuantos no vitales en el momento de realizar el tratamiento. Así, los defectos hipoplásicos podrían haberse debido a la infección del diente primario, antes de realizar el tratamiento pulpar. Tampoco indicaron las edades de los niños o el grado de desarrollo coronario de los dientes sucesores, a la hora de realizar la pulpotomía. Por ello y salvando estos inconvenientes, *Messer, Clive y Korf* diseñaron un estudio retrospectivo que si tuvo en cuenta las anteriores premisas<sup>[7]</sup>. Sugirieron que, tras el éxito de la pulpotomía al formocresol en dientes primarios, la comparación realizada entre los dientes permanentes del lado tratado y del lado control, mostraba un mayor predominio de defectos hipoplásicos y de hipomineralización en los dientes del lado tratado (46%). Además en este estudio, el diagnóstico preoperatorio del diente primario, no pareció afectar a la frecuencia de defectos en la superficie adamantina de los sucesores permanentes. Por tanto, estos autores sugirieron que el incremento en la prevalencia de defectos en el esmalte en los dientes definitivos, siguiendo al tratamiento de pulpotomía realizado en sus antecesores primarios,

podría atribuirse al formocresol y a la técnica de pulpotomía, ya que el formocresol es citotóxico e interfiere con la recuperación de las células supervivientes<sup>[28,69]</sup>. De acuerdo con estos últimos trabajos, los estudios de *Jeurissen y Schols* determinan que el riesgo de hipoplasias e hipomineralizaciones en el esmalte de los dientes permanentes, aumenta de forma significativa, tras los tratamientos pulpares al formocresol, en los dientes temporales<sup>[256]</sup>.

Contrariamente, los resultados de las investigaciones de otros autores como *Rolling y Poulsen*, no corroboran las anteriores afirmaciones<sup>[236]</sup>. En su estudio se incluyeron tanto los dientes temporales en los que el tratamiento había tenido éxito, como aquellos que no lo obtuvieron. Tanto los dientes permanentes del lado tratado como los del no tratado, experimentaron un alto predominio de defectos en el esmalte. En su muestra constituída por 52 pares de dientes permanentes, observaron que el 53.8% de los dientes del lado tratado y el 51.9% de los dientes del lado control, sufrieron de opacidades en el esmalte; asimismo, el 9.6% de los dientes del lado tratado y el 19.2% de los del lado control, experimentaron defectos hipoplásicos. Por tanto no pudieron detectar diferencias significativas en cuanto al número de defectos entre ambos lados.

Con estos últimos investigadores coinciden *Wright* <sup>[215]</sup>, *Fuks* <sup>[203]</sup>, *Mulder y cols.* <sup>[237]</sup>, *Alacam* <sup>[238]</sup>, *Wochna - Sobanska* <sup>[218]</sup> y *Dominguez Reyes y cols.* <sup>[239]</sup> quienes no encontraron tampoco relación entre las pulpotomías al formocresol en dientes primarios y los posibles defectos en la superficie adamantina de sus sucesores permanentes. Por tanto, la pulpotomía al formocresol, no tiene efectos sobre la mineralización de los dientes permanentes, siendo esta técnica un tratamiento con éxito en dientes primarios, no sólo en relación con la duración de los mismos, sino también en cuanto a su efecto sobre los sucesores permanentes.

Tabla 40. Investigaciones sobre el efecto de las pulpotomías al formocresol en dientes primarios, sobre los dientes sucesores permanentes.

Autor	Conclusión
Prush y cols. (1977) <sup>[6]</sup>	Si
Rolling y Poulsen (1978) <sup>[236]</sup>	No
Wright (1979) <sup>[215]</sup>	No
Messer y cols. (1980) <sup>[7]</sup>	Si
Fuks (1981) <sup>[203]</sup>	No
Mulder y cols. (1987) <sup>[237]</sup>	no
Craig y cols. (1987) <sup>[251]</sup>	no
Alacam (1989) <sup>[238]</sup>	no
Wochna - Sobanska (1989) <sup>[218]</sup>	no
Dominguez Reyes y cols. (1993) <sup>[239]</sup>	no

Otros informes como el de *Coll y cols.*<sup>[213]</sup>, encuentran muy baja incidencia de estas alteraciones y *Magnusson* afirma que aunque no existe mayor incidencia de hipoplasias, la microestructura del esmalte puede estar aparentemente afectada<sup>[2]</sup>.

Sólamamente hemos encontrado una publicación en la literatura, sobre el efecto de la pulpotomía al glutaraldehído en dientes primarios y los posibles defectos en el esmalte de los dientes permanentes. Está realizada por *Alacam* en 1989, quien concluye que no se observa ningún tipo de relación entre estos dos sucesos<sup>[238]</sup>.

En nuestra investigación examinamos 376 dientes permanentes sucesores de dientes primarios tratados con pulpotomía al formocresol y 97 dientes permanentes sucesores a dientes primarios tratados pulparmente con glutaraldehído. Todos estos dientes formaron el grupo test. Los defectos en el esmalte de estos dientes fueron comparados clínicamente con sus homólogos opuestos (dientes control), sucesores de dientes temporales que no habían sido sometidos a ningún tipo de tratamiento pulpar. En todo momento, se

diferenciaron entre opacidades e hipoplasias.

Se contabilizaron un total de 9 opacidades en los dientes permanentes test (8 en el grupo de formocresol, y 1 en el grupo de glutaraldehído), siendo esta cantidad en el grupo control de 4 opacidades. En 7 casos el defecto se encontró tanto en el diente tratado como en diente control. No se pudieron demostrar diferencias significativas en cuanto al predominio opacidades entre los dientes del lado tratado y los dientes del lado control. Tampoco se pudieron detectar diferencias significativas en cuanto al predominio de opacidades entre grupos de medicamentos. Por tanto, podemos afirmar que el tratamiento de pulpotomía al formocresol y al glutaraldehído no incrementa el predominio de opacidades en los dientes permanentes sucesores.

Sin embargo, se encontraron un total de 10 hipoplasias en los dientes permanentes del lado tratado, frente a sólo 1 hipoplasia en el grupo control. Nueve de los diez defectos encontrados en los dientes permanentes test, se encontraron en el grupo de dientes tratados con formocresol, y sólo 1 en el grupo de dientes sucesores a dientes primarios tratados con glutaraldehído. El análisis de los resultados indicó que los dientes permanentes sucesores de los dientes deciduos tratados con pulpotomía al formocresol, presentaron más predominio de hipoplasias que los dientes del lado control. Sin embargo, no se detectaron diferencias en cuanto a este predominio entre los dientes test del grupo de glutaraldehído y los dientes control. Por tanto, podemos sugerir que la pulpotomía al formocresol en dientes primarios incrementa el predominio de hipoplasias en los dientes sucesores, y que la pulpotomía al glutaraldehído realizada en dientes primarios no tiene efectos en cuanto a la prevalencia de defectos hipoplásicos en los dientes permanentes. Esto podría explicarse teniendo en cuenta que mientras el formocresol es capaz de difundirse rápidamente desde el lugar de aplicación y por tanto sus efectos tóxicos se pueden manifestar a distancia, el glutaraldehído tiene una capacidad de difusión limitada, debido a que su enlace con las proteínas es más fuerte por tener una gran estructura molecular y por tanto su capacidad de interacción con los elementos protéicos es mayor. Esto significa que la capacidad de

destrucción local del glutaraldehído es menor que la del formocresol.

Sin embargo, el número de hipoplasias encontradas fue tan reducido que a efectos clínicos, podemos decir que no tiene o tiene muy poca, relevancia clínica.

#### ***II.1.1.A. Discusión de la cantidad de lesiones de esmalte - edad en la que se realizó la pulpotomía***

La edad de los pacientes a la hora de realizar el tratamiento de pulpotomía, puede jugar un papel importante en el desarrollo o ausencia de lesiones en el esmalte de los dientes sucesores permanentes. Las coronas de los premolares, se encuentran mineralizadas parcialmente antes del sexto año de vida aproximadamente. Una pulpotomía realizada en un molar primario antes del sexto año puede por tanto, tener más consecuencias sobre los sucesores permanentes que una pulpotomía realizada a una edad más avanzada.

*Messer y cols.* determinaron que los defectos en la superficie adamantina, en los dientes permanentes sucesores a dientes temporales tratados con pulpotomía al formocresol, eran más frecuentes cuando la pulpotomía se había realizado en un momento prematuro de desarrollo coronario, mientras que aquellos dientes permanentes cuya corona se hallaba parcial o totalmente formada eran mucho menos propensos a ello<sup>[7]</sup>.

Sin embargo, *Rolling y Poulsen* en su estudio de los 52 dientes temporales que fueron sometidos a pulpotomía, 30 fueron tratados antes de los 6 años, mientras que 22 después de esta edad. No comprobaron diferencias en cuanto al predominio de defectos relacionado con la edad de realización de la pulpotomía<sup>[236]</sup>. *Mulder y Van Amerongen y Alacam* tampoco encontraron correlación entre la cantidad observada de dientes permanentes con lesiones de esmalte y la edad en el momento de realizar el tratamiento pulpar en el diente primario<sup>[237]</sup>.

En nuestra muestra las edades de los 473 niños en los que se revisaron los dientes sucesores permanentes a los dientes primarios con pulpotomía oscilaron entre los 4 y los 12 años de edad. Todos los defectos hipoplásicos observados se encontraron en niños, cuya edad en el momento de realizar la pulpotomía fue superior a los 6 años. Sólo se encontraron 3 opacidades en dientes permanentes de niños cuya edad en el momento del tratamiento fue menor de 6 años. Por lo tanto, nuestros datos muestran que la cantidad observada de dientes con lesiones en el esmalte no se relacionó con la edad en el momento de llevar a cabo la pulpotomía.

### ***II. 1.1.B. Discusión del tamaño y predominio por superficies de los defectos de esmalte***

Las hipoplasias y las opacidades observadas en nuestro estudio, tuvieron un tamaño variable, pero en su mayoría fueron reducidas y bien definidas (menores de 1.5 mm), salvo en dos casos, donde la alteración fue de mayor extensión. En esto coincidimos con autores como *Rolling y Poulsen y Mulder y Van Amerongen* quienes encontraron que la pulpotomía al formocresol no influía en el tamaño de las lesiones de esmalte encontradas<sup>[236,237]</sup>.

En cuanto a la localización, discrepamos con autores como *Prush y cols. y Rolling y Poulsen* quienes encontraron que los defectos de esmalte se encontraron proporcionalmente repartidos entre las distintas superficies dentarias, no registrándose diferencias significativas<sup>[6,236]</sup>. En nuestro estudio, del total de opacidades observadas en el lado tratado (16), 12 se hallaron en la superficie oclusal, 2 en la superficie vestibular, y 1 en la superficie lingual. En cuanto a los defectos hipoplásicos, del total observados (10), 6 se hallaron en la superficie oclusal, 2 en la superficie vestibular y 1 en la superficie lingual. Aún así, la cantidad total de defectos de esmalte fue tan reducido que no fue sometido a análisis estadístico.

### II.1.2. Alteraciones en la posición

Ciertos estudios han sugerido que la historia de una pulpotomía en un diente primario, puede predisponer al diente sucesor hacia alteraciones posicionales en la arcada dental. Esta hipótesis está basada en que el germen del diente permanente puede modificar su vía de erupción normal para evitar influencias patológicas (tales como procesos infecciosos y materiales tóxicos) asociadas a un diente primario<sup>[7,260]</sup>.

El análisis de nuestros resultados mostró que hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de malposiciones y rotaciones entre los dientes del lado tratado con formocresol y los dientes del lado no tratado, ya que encontramos más rotaciones en el grupo de dientes permanentes sucesores a los dientes primarios tratados con pulpotomía al formocresol, que en los dientes sucesores de aquellos temporales que no habían recibido el tratamiento. Por tanto, coincidimos con *Messer y cols.* quienes encontraron que el 40% de los dientes permanentes sucesores a dientes tratados con pulpotomía, mostraron alteraciones en sus posiciones. Sin embargo, en nuestro estudio los dientes permanentes sucesores de los dientes temporales tratados con glutaraldehído no mostraron más defectos posicionales que los del lado control<sup>[7]</sup>.

Podemos sugerir por tanto, que el tratamiento de pulpotomía al formocresol, tiene efectos sobre la posición de los dientes sucesores permanentes, sin embargo, la pulpotomía al glutaraldehído no tiene efectos sobre la posición de los dientes permanentes.

En nuestra muestra la edad a la que se realizó la pulpotomía no jugó papel alguno en la posición de los dientes sucesores permanentes. Asimismo, no se pudieron detectar diferencias entre las prevalencia de defectos en la posición entre grupos dentarios.

## **III-5. CONCLUSIONES**

A la vista de los resultados obtenidos, y tras el análisis de los mismos, podemos formular las siguientes conclusiones:

1ª. Los tratamientos pulpares en dientes primarios proporcionan elevados porcentajes de éxito clínico.

2ª. El formocresol y el glutaraldehído utilizados en el tratamiento de pulpotomía en dientes primarios, proporcionan similares porcentajes de éxito clínico y radiográfico, tras 24 meses de seguimiento. Por lo tanto, la decisión o indicación para usar un medicamento u otro, deberá estar basada en otros criterios, tales como la toxicidad.

3ª. Debido al elevado índice de concordancia entre los resultados clínicos y radiográficos obtenidos, estaría indicado disminuir el número de controles radiográficos para el seguimiento de los dientes tratados con pulpotomía.

4ª. Las pulpotomías al formocresol en dientes temporales producen sobre los dientes sucesores permanentes un bajo porcentaje de defectos hipoplásicos y alteraciones en la posición. Sin embargo, cuando se utiliza el glutaraldehído para este procedimiento, no se observan tales efectos en los dientes permanentes.

5ª. La edad en el momento de realización de las pulpotomías no influye en la aparición de defectos en el esmalte o alteraciones en la posición de los dientes sucesores permanentes.

6ª. De acuerdo con las anteriores conclusiones, y dado que histológicamente la respuesta pulpar al tratamiento con glutaraldehído es biológicamente más aceptable que con el formocresol, y teniendo en cuenta la menor capacidad de difusión local y sistémica del glutaraldehído, consideramos beneficioso que el formocresol sea sustituido por el glutaraldehído en la terapéutica pulpar en dientes temporales.

**IV. CAPITULO TERCERO**  
**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**



- 1- BIMSTEIN E. Pulpotomy treatment in primary teeth. *The Compendium of Continuing Education* 1985; 6:585-591
  
- 2- MAGNUSSON BO, SCHRODER U. Tratamiento pulpar. En Magnusson BO, Koch G, Poulsen S. eds. *Odontopediatría. Enfoque sistemático*. Ed. Salvat, Barcelona 1985, pp. 219-236
  
- 3- VERCO PJ, ALLEN KR. Formocresol pulpotomies in primary teeth. *J Int Assoc Dent Child* 1984; 15:51-55
  
- 4- RANLY DM. Formocresol toxicity: current knowledge. *Acta Odontol Pediatr* 1984; 5:93-98
  
- 5- TAGGER E, TAGGER M. Pulpal and periapical reactions to glutaraldehyde and paraformaldehyde pulpotomy dressing in monkeys. *J Endodont* 1984; 10:364-371
  
- 6- PRUSH RJ, OLEN GA, SHARMA PS. Relationship between formocresol pulpotomies on primary teeth and enamel defects on their permanent successors. *J Am Dent Assoc* 1977; 94:698-700
  
- 7- MESSER LB, CLINE JT, KORF NW. Long term effects of primary molars pulpotomies on succedaneous bicupids. *J Dent Res* 1980; 59:116-123
  
- 8- KEZLER A, DOMINGUEZ FV. Estado actual del tratamiento pulpar con formocresol. *Rev Esp Endodoncia* 1987; 5:63-70
  
- 9- KOPEL HM, BERNICK S, ZACHRISSON E, DE ROMERO SA. The effects of glutaraldehyde on primary pulp tissue following coronal amputation: an in vivo histologic study. *ASDC J Dent Child* 1980; 47:425-30
  
- 10- GARCIA - GODOY F. Clinical evaluation of glutaraldehyde pulpotomies in primary teeth. *Acta Odontol Pediatr* 1983; 4:41-44
  
- 11- GARCIA - GODOY F. A 42-month clinical evaluation of glutaraldehyde pulpotomies in

primary teeth. *J Pedod* 1986; 10:148-55

12- ALACAM A. Pulpal tissue changes following pulpotomies with formocresol, glutaraldehyde - calcium hydroxide, glutaraldehyde - zinc oxide eugenol pastes in primary teeth. *J Pedod* 1989; 13:123-132

13- DAVIS MJ, MYERS S, SWITKES MD. Glutaraldehyde: an alternative to formocresol for vital pulp therapy. *ASDC J Dent Child* 1982; 49:176-80

14- LLOYD JM, SEALE NS, WILSON CF. The effects of various concentrations and lengths of application of glutaraldehyde on monkey pulp tissue. *Pediatr Dent* 1988; 10:115-120

15- RUSHMAH M. Pulpal tissue reaction to buffered glutaraldehyde. *J Clin Pediatr Dent* 1992; 16:101-106

16- RANLY DM. The effect of pH and concentration on the glutaraldehyde fixation of bovine pulp. An *in vitro* study. *Acta Odontol Pediatr* 1983; 4:45-47

17- FUKS AB, BIMSTEIN E, KLEIN H. Assessment of a 2% buffered glutaraldehyde solution as a pulp dressing in pulpotomized human primary teeth. *J Pedod* 1986; 10:323-30

18- FUKS AB, BIMSTEIN E, GUELMAN M, KLEIN H. Assessment of a 2 per cent buffered glutaraldehyde solution in pulpotomized primary teeth of school children. *J Dent Child* 1990; 57:371-75

19- TSAI TP, SU HL, TSENG LH. Glutaraldehyde preparations and pulpotomy in primary molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 346-350

20- RANLY DM. Pulpotomy therapy in primary teeth: new modalities for old rationales. *Pediatr Dent* 1994; 16:403-409

21- SWEET CA. Procedure for treatment of exposed and pulpless deciduous teeth. *J Am Dent Assoc* 1930; 17:1150-53

- 22- ZANDER HA. Reaction of the pulp to calcium hydroxide. *J Dent Res* 1939; 18:373-79
- 23- DOYLE WA, McDONALS RE, MITCHELL DF. Formocresol versus calcium hydroxide in pulpotomy. *ASDC J Dent Child* 1962; 29:86-97
- 24- SPEEDING RH, MITCHELL DF, McDONALD RE. Formocresol and calcium hydroxide therapy. *J Dent Res* 1965; 44:1023-34
- 25- REDIG DF. A comparison and evaluation of two formocresol pulpotomy technics utilizing "Buckley's formocresol". *ASDC J Dent Child* 1968; 35:22-30
- 26- STRAFFON LH, HAN SS. Effects of varying concentrations of formocresol on RNA synthesis of connective tissue in sponge implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29:915-25
- 27- MAGNUSSON BO. Therapeutic pulpotomy in primary molars with formocresol technique - clinical and histological follow - up. I. Calcium Hydroxide paste as a wound dressing. *Odont Revy* 1970; 21:415-31
- 28- LOSS PJ, HAN SS. An enzyme histochemical study of the effect of various concentrations of formocresol on connective tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971; 31:571-85
- 29- MAGNUSSON BO. Therapeutic pulpotomy in primary molars: clinical and histological follow - up. II. Zinc oxide - eugenol as a wound dressing. *Odont Revy* 1971; 22:45-54
- 30- HANSEN HP, RAVN JJ, ULRICH D. Vital pulpotomy in primary molars. A clinical and histologic investigation of the effect of zinc oxide - eugenol and Ledermix<sub>R</sub>. *Scand J Dent Res* 1971; 79:13-25
- 31- MORAWA AP, STRAFFON LH, HAN SS, CORPRON RE. Clinical evaluation of pulpotomies using diluted formocresol. *J Dent Child* 1975; 42:360-363
- 32- s'GRAVENMADE EJ. Some biochemical considerations of fixation in endodontics. *J Endodont* 1975; 1:233-37

- 33- MYERS DR, SHOAF HK, DIRKSEN TR, PASHLEY DH, WITHFORD GM, REYNOLDS KE. Distribution of <sup>14</sup>C-formaldehyde after pulpotomy with formocresol. *J Am Dent Assoc* 1978; 96:805-13
- 34- GARCIA - GODOY F. Penetration and pulpal response by two concentrations of formocresol using two methods of application. *J Pedod* 1981; 5:102-135
- 35- MYERS DR, PASHLEY DH, WHITFORD GM, MCKINNEY RV . Tissue changes induced by the absorption of formocresol from pulpotomy sites in dogs. *Pediatr Dent* 1983; 5:6-8
- 36- RUEMPING DR, MORTON TH, ANDERSON MW. Electrosurgical pulpotomy in primates: a comparison with formocresol pulpotomy. *Pediatr Dent* 1983; 5:14-18
- 37- RANLY DM, LAZZARI EP. A biochemical study of two bifunctional reagents as alternatives to formocresol. *J Dent Res* 1983; 62:1054-1057
- 38- FUKS AB. Enriched collagen solution as a pulp dressing in pulpotomized teeth in monkeys. *Pediatr Dent* 1984; 6:243-247
- 39- HEILIG J, YATES J, SISKIN M, McNIGHT J, TURNER J. Calcium Hydroxide pulpotomy for primary teeth: a clinical study. *J Am Dent Assoc* 1984;108:775-78
- 40- FADAVI S, ANDERSON AW, PUNWANI IC. Freeze - dried bone in pulpotomy procedures in monkeys. *J Pedod* 1989; 13:108-22
- 41- NAKASHIMA M. Dentin induction by implants of autolyzed antigen - extracted allogeneic dentin on amputated pulps of dogs. *Endod Dent Traumatol* 1989; 5:279-86
- 42- JUDD P, KENNY D. Non - aldehyde pulpectomy technique for primary teeth: a formocresol pulpotomy alternative. *Ont Dent* 1991; 68:25-28
- 43- FEI A, UDIN RD, JONHSON R. A clinical study of ferric sulfate as a pulpotomy agent in primary teeth. *Pediatr Dent* 1991; 13:327-32

- 44- NAKASHIMA M. The induction of reparative dentine in the amputated dental pulp of the dog by bone morphogenetic protein. *Arch Oral Biol* 1990; 35:493-97
- 45- MACK RB, DEAN JA. Electrosurgical pulpotomy: a retrospective human study. *ASDC J Dent Child* 1993; 60:107-14
- 46- RUTHERFORD RB, WAHLE J, TUCKER M, RUEGER D, CHARETTE M. Induction of reparative dentine formation in monkeys by recombinant human osteogenic protein - 1. *Arch Oral Biol* 1993; 38:571-76
- 47- LUTZ K. Histological and bacteriological investigations on the action of trio paste after pulp amputation and fixation. *Dent. Cosmos.* 1924; 66:1320-22
- 48- HESS W. Pulp amputation as a method of treating roots canals. *Dent Items Int.* 1929;51:596-31
- 49- LEPKOWSKI K. New inventions. *J. Brit. Dent. Assoc.* 1897; 18:525
- 50- BUCKLEY JP. The chemistry of pulp decomposition with a rational treatment for this condition and its sequelae. *Am Dent J* 1904; 3:764-771
- 51- BUCKLEY JP. The rational treatment of putrescent pulps and their sequelae. *Dent Cosmos* 1906; 48:537-44
- 52- SWEET CA. Treatment for deciduous teeth with exposed pulp. *Washington Univ. Dent. J.* 1936; 3:78
- 53- SWEET CA. Treatment of vital primary teeth with pulpal involvement - therapeutic pulpotomy. *Col State Dent Assoc J* 1955; 33:10-14
- 54- VIA WF. Evaluation of deciduous molars treated by pulpotomy and calcium hydroxide. *J Am Dent Assoc* 1955;50:34-

- 55- SCHRODER U. A 2 year follow - up of primary molar pulpotomies with a gentle technique and capped with calcium hidroxyde. *Scand J Dent Res* 1978; 86:173-178
- 56- BERGER JE. Pulp tissue reaction in formocresol and zinc oxide-eugenol. *J Dent Child* 1965; 32:13-28
- 57- EMMERSON CC, MIYAMOTO O, SWEET CA, BHATIA HL. Pulpal changes following formocresol applications on rat molars and human primary teeth. *S J California Dent Assoc* 1959; 27:309-323
- 58- MASSLER M, MANSUKKANI N. Effects of formocresol on the dental pulp. *J Dent Child* 1959; 26:277-297
- 59- WONG K. Effect of paraformaldehyde preparation on the periapical tissues in non vital pulpotomy procedures. *North W Univers Bull Dent Res* 1959; 59:13
- 60- IBRAHINI SM, MITCHELL DF, HEABY HC. A histopathological study of the effects of formocresol in pulp capping of permanent teeth. *Egypt Dent J* 1970; 16:219-234
- 61- RANLY DM, FULTON R. The reaction of rat molar pulp tissue to formocresol, formaldehyde and cresol. *J Endodont* 1976; 2:176-181
- 62- STRAFFON LH, HAN SS. The effect of formocresol on hamster connective tissue cells, a histological and quantitative radiographic study with Proline - H<sup>3</sup>. *Arch Oral Biol* 1968; 13:271-288
- 63- BERGER JD. A review of the erroneously labelled mummification techniques of pulp therapy. *Oral Surg* 1972; 34:131-144
- 64- BEAVER HA, KOPEL HM, SABES WR. The effect of zinc - oxide eugenol cement on a formocresolized pulp. *J Dent Child* 1966; 33:381-396
- 65- KELLY MA, BUGG JL, SKJUNSBY HS. Histologic evaluation of formocresol and oxpara pulpotomies in Rhesus monkeys. *J Am Dent Assoc* 1973; 86:123-127

66- ROLLING I, HASSELGREN G, TRONSTAD L. Morphological and enzyme histochemical observations on the pulp of human primary molars to 3 to 5 years after formocresol treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42:518-528

67- NACHT M. Devitalizing technique for pulpotomy in primary molars. *J Dent Child* 1956; 23:45-48

68- MEJARE I, HASSELGREN G, HAMMARSTROM L . Effect of formaldehyde containing drugs on human dental pulp evaluated by enzyme histochemical technique. *Scand J Dent Res* 1976; 84:29-39

69- LOSS PJ, STRAFFON LL, HAN SS. Biological effects of formocresol. *J Dent Child* 1973; 40:193-197

70- DOYLE WA. A comparison of the formocresol pulpotomy technique with the calcium hidroxide pulpotomy technique. *Thesis, 1961*. Indiana University.

71- VENHAM LL. Pulpal response to variation in the formocresol pulpotomy technic: a histological study. *Thesis, 1967*; Ohio State University.

72- MATHEWSON RJ, PRIMOSCH RE, ROBERTSON D. Pulp treatment for children. En Mathewson RJ, Primosch RE, Robertson D eds. *Fundamentals of Pediatric Dentistry*. 2º edición. Ed. Quintessence.Co., Inc., Chicago, Illinois. 1987, pp.268-293

73- RANLY DM, MONTGOMERY EG, POPE HO. The loss of 3H-Formaldehyde from zinc oxide-eugenol cement: an in vitro study. *J Dent Child* 1975; 42:48-52

74- COX ST, HEMBREE Jr. JH, McKNIGHT JP. The bactericidal potential of various endodontic materials for primary teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45:947-954

75- GARCIA - GODOY F, NOVAKOVIC DP, CARVAJAL IN. Pulpal response to different application times of formocresol. *J Pedod* 1982; 6:176-193

- 76- Mc DONALD RE, AVERY DR. Tratamiento de la caries profunda, de la exposición pulpar y de la necrosis. En Mc Donald RE, Avery DR eds. Odontología Pediátrica y del adolescente. 6ª ed. Ed. Mosby -Doyma 1995, pp. 409-433
- 77- KENNEDY DB. Paediatric operative dentistry. John Wright, Bristol, England, 1976, p. 215
- 78- KENNEDY DB, KAPALA JT. Pulpa dental: consideraciones biológicas de protección y tratamiento. En Braham RL, Morris ME eds. Odontología Pediátrica. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1987, pp.283-311
- 79- BELANGER GK. Pulp therapy for the primary dentition. En Pinkham JR ed. Pediatric dentistry. Infancy through adolescence. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988, pp. 257-267
- 80- BARBERÍA LEACHE E. Terapéutica Pulpar. En BARBERÍA LEACHE E, BOJ QUESADA JR, CATALÁ PIZARRO M, GARCÍA BALLESTA C, MENDOZA MENDOZA A eds. Odontopediatría. Ed. Masson, S.A., Barcelona, 1995, pp.253-266
- 81- AVRAM DC, PULVER F. Pulpotomy medicaments for vital primary teeth. Surveys to determine use and attitudes in pediatric dental practice and in dental schools throughout the world. *J Dent Child* 1989; 56: 426-434
- 82- Merck Index. 10th Ed. Merck and Co., Inc.
- 83- MYERS DR, PASHLEY DH, WHITFORD GM, SOBEL RE, MCKINNEY RV. The acute toxicity of systemically administered formocresol in dogs. *Pediatr Dent* 1981; 3:37-41
- 84- RANLY DM, HORN D. Assessement of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: part two. *J Dent Child* 1987; 54:40-44
- 85- SCHRODER U, SZPRINGER M, JANICHA J. A one year follow - up of partial pulpotomy and calcium hidroxyde capping in primary molars. *Endod Dent Traumatol* 1978; 3:304-306
- 86- BOJ QUESADA JR, GARCIA BALLESTA C, CORTES LILLO O, CANALDA SALHI C. Estado

- actual de las pulpotomias con electrocoagulación. *Avances en Odontoestomatología* 1995; 11:305-312
- 87- SHULMAN ER, McIVER FT, BURKES EJ. Comparison of electrosurgery and formocresol as pulpotomy techniques in monkey primary teeth. *Pediatr Dent* 1987; 9:189-94
- 88- SHAW DW, SHELLER B, BARRUS BD, MORTON TH. Electrosurgical pulpotomy: a 6-month study in primates. *J. Endod* 1987; 13:500-505
- 89- LAWS AJ. Pulpotomy by electro-coagulation. *New Zeland Dent J.* 1957; 53:68-70
- 90- YAKUSHIJI J. Pulpotomy of primary teeth by means of electrosurgery. *Shoni Shikagaku Zasshi* 1975; 13:213-219
- 91- ANDERMAN I. Indications for use of electrosurgery in pedodontics, Symposium on Electrosurgery. *Dent Clin N Am* 1982; 26:711-728
- 92- SHELLER B, MORTON TH. Electrosurgical pulpotomy: a pilot study in human. *J Endodont* 1987; 13:69-76
- 93- LÓPEZ NICOLÁS M, GARCÍA BALLESTA C, CABREDIZO MERINO M, ROMERO GARCIA A. Pulpotomía con electrobisturí. Alternativa a la pulpotomía clásica. *Odontología Pediátrica* 1993; 2:9-13
- 94- ÖZTAS N, ULUSU T, OYGUR T, COKPEKIN F. Comparison of electrosurgery and formocresol as pulpotomy techniques in dog primary teeth. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18: 58-289
- 95- SHOJI S, NAKAMURA M, HORIUCHI H. Histopathological changes in dental pulps irradiated by CO<sub>2</sub> laser: a preliminary report on laser pulpotomy. *J Endodont* 1985; 11:379-84
- 96- KURUMADA F. A study on the application of Ga-As semiconductor laser to endodontics. The effects of laser irradiation on the activation of inflammatory cells and the vital pulpotomy. *Ohu Daigaku Shigakushi* 1990; 17:233-44

- 97- RANLY DM, GARCIA - GODOY F, HORN D. Time, concentration, and pH parameters for the use of glutaraldehyde as a pulpotomy agent: an in vitro study. *Pediatr Dent* 1987; 9:199-203
- 98- JENG H, FEIGAL RJ, MESSER HH. Comparison of the cytotoxicity of formocresol, formaldehyde, cresol and glutaraldehyde using human pulp fibroblast cultures. *Pediatr Dent* 1987; 9:295-300
- 99- KARP WB, KORB P, PASHLEY DH. The oxidation of glutaraldehyde by rat tissues. *Pediatr Dent* 1987; 9:301-3
- 100- RANLY DM, HORN D, ZISLIS T. The effect of alternatives to formocresol on antigenicity of proteins. *J Dent Res* 1985; 64:1225-1228
- 101- FUKS AB, BIMSTEIN E, MICHAELI Y. Glutaraldehyde as a pulp dressing after pulpotomy in primary teeth of baboon monkeys. *Pediatr Dent* 1986; 8:32-36
- 102- MYERS DR, PASHLEY DH, LAKE FT, BURNHAM D, KALATHOURS S, WATER R. Systemic absorption of <sup>14</sup>C-Glutaraldehyde from glutaraldehyde - treated pulpotomy sites. *Pediatr Dent* 1986; 8:134-38
- 103- HERNANDEZ PEREIRA JR, TELLO de H, CALAFELL CR. Clinical and radiographic evaluation of formocresol and glutaraldehyde pulpotomies in permanent teeth. *Acta Odontol Pediatr* 1987; 8:59-63
- 104- GIULIANA G. Use of glutaraldehyde in pulpotomy of deciduous teeth. *Stomatol Mediterr* 1988; 8:251-255
- 105- LEWIS BB, CHESTNER SB. Formaldehyde in dentistry: a review of mutagenic and carcinogenic potential. *J Am Dent Assoc* 1981; 103:429-34
- 106- GRUNDY GE, ADKINS KF. Cyst associated with deciduous molars following pulp therapy. *Aust Dent J* 1984; 29:249-56
- 107- KIM SEOW W, THONG YH. Modulation of polymorphonuclear leukocyte adherence by

pulpotomy medicaments; effects of formocresol, glutaraldehyde, eugenol and calcium hydroxide. *Pediatr Dent* 1986; 8:16-21

108- RANLY DM, GARCIA - GODOY F, HORN D. A comparison of the effects of cresol and eugenol on bovine pulp. *Endod Dent Traumatol* 1988; 4:70-5

109- MARTIN BRAMNSTROM. Dentin and Pulp. En: Restorative Dentistry. Ed. Wolfe Medica Publications. 1981. Castelmuro (TAT). Italy.

110- GARCIA - GODOY F. A comparison between zinc oxide-eugenol and polycarboxylate cements on formocresol pulpotomies. *J Pedod* 1982; 6:203-17

111- LANDAU MJ, JOHNSEN DC. Pulpal responses to ferric sulfate in monkeys. *J Dent Res* 1988; 67:215

112- FISCHER DE. Tissue management for making impressions in Restorative Techniques for individual teeth., Baum L, ed. New York: Masson, 1981, pp.247-65

113- FUKS A, HOLAN G, DAVIS J, EIDELMAN E. Ferric sulfate versus diluted formocresol in pulpotomized primary molars: preliminary report. Abstract presented at the American Academy of Pediatric Dentistry Annual Session, Orlando, USA, 1994.

114- KETLEY CE, GOODMAN JR. Formocresol toxicity: is there a suitable alternative for pulpotomy of primary molars?. *Int J Paediatr Dent* 1991; 2:67-72

115- Dental Therapeutics, ed. 35. Chicago, American Dental Association, 1973, p 217.

116- TEPLITSKY PE, GRIEMAN R. History of formocresol pulpotomy. *J Canad Dent Assoc* 1984; 8:629-634

117- SPANGBERG L, ENGSTROM B. Studies on root canal medicaments. Antimicrobial effect of root canal medicaments. *Odontol Revy* 1968; 19:187-92

- 118- SCHWARTZ EA. Formocresol vital pulpotomy on permanent dentition. *J Canad Dent Assoc* 1980; 46:570 -74
- 119- FRIEDMAN CE. Formaldehyde pastes. *Dent Clin North Am* 1979; 23:705 -10
- 120- HOLVER DM. Merck manual of diagnosis and therapy. Rahway, NJ, Merck, Sharp, and Dohme Research Laboratories, 1974, pp 1710
- 121- LITTER M. Farmacología experimental y clínica. 7ª Ed. Buenos Aires. Ed. Ateneo. 1986; pp. 1414
- 122- GOODMAN A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª Ed. Buenos Aires: Panamericana. 1986; pp 917-18 y 1544-45
- 123- SIR COLLINS DOLLERY. Therapeutic Drugs. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1991; F 110-F112
- 124- REYNOLDS J, MARTINDALE. The extra Pharmacopoeia. 27ª Ed. London. The Pharmaceutical Press; 1977: 519-21
- 125- ESPIGARES GARCIA M, FERNANDEZ - CREHUET NAVAJAS J, PEREZ LOPEZ JA. Asepsia y Antisepsia. En Galvez R, Delgado M, Guillén JF eds. Infección Hospitalaria. Granada: Universidad de Granada, 1993; 349-71
- 126- RUSSEL AD, HUGO WB, AYLIFFE GAJ. Principles and practice of disinfection, preservation and sterilisation. 2ªed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992
- 127- BACA GARCIA P, LLODRA CALVO JC, JUNCO LAFUENTE P. Antisépticos y desinfectantes en Odontoestomatología. En Liébana J, Bagán JV ed. Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología. Madrid, 1995, 175-187
- 128- SMITH DT, CONANT NF, OVERMAN JR, BEARD JW, WILLETT HP, LARSH JE, AMOS DB, ZMIJEWSKI CM, GLASSMAN E, OSTERHOUT S, SHARP DG. Microbiología de Zinser. 13ª Ed. Trad. Cast. Uthea, Mejico, 1967

- 129- RUBBO SD, GARDNER JF, WEBB RL. Biocidal activities of glutaraldehyde and related compounds. *Journal of Applied Bacteriology* 1967; 30:78-87
- 130- FRAENKEL - CONRAT H. The reaction of formaldehyde with proteins. V. Cross - Linking between amino and primary amide or granidyl group. *J Amer Chem Soc* 1974; 70: 2673-2684
- 131- FRENCH D, EDSALL TJ. The reaction of formaldehyde with amino acids and proteins. En Anson ML, Edsall TJ, ed.. *Advances in protein chemistry*, vol. 2, New York, Academic Press, Inc., pp. 278-336, 1945
- 132- FELDMAN MY. Reaction of nucleic acids and nucleoproteins with formaldehyde. En Davison JN, Cohn WE.; ed. *Progress in nucleic acid research and molecular biology*; vol. 13, NY, Academic Press, Inc., pp. 1-49, 1973
- 133- DOERGE RF. En Wilson CO, Gisvold O, Doerge RF. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*. 5ª ed. J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1966; p 179
- 134- RUTALA WA. Disinfection, sterilization and waste disposal. En Wenzel RP ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993; 406-92
- 135- STANHELIN M. Reaction of tobacco mosaic virus nucleic acid with formaldehyde. *Biochimica et Biophysica Acta* 1958; 29:410-417
- 136- ALDER VG. Disinfection of heat - sensitive material by low - temperature steam and formaldehyde. *J Clin Pathol* 1966; 19:83-89
- 137- ALDER VG, GINGELL JC, MITCHELL JP. Disinfection of cystoscopes by subatmospheric steam and formaldehyde at 80°C. *Brit Med J* 1971; 3: 677-680
- 138- BAIRDMANN HJ, CALNAN CD, CRONIN E. Dermatitis from applied medicaments. *Archives of Dermatology* 1972; 106:335-337
- 139- RUDZKI E, KLENIEWSKA D. The epidemiology of contact dermatitis in Poland. *British J*

*Dermatol* 1970; 83:543-549

140- SIPES R, BINKLEY. The use of formocresol in dentistry: a review of the literature. *Quintessence Int.* 1986; 17: 415-417

141- MADDOX DL, WALTON RE, DAVIS CO. Incidence of post-treatment endodontic pain related to medicaments and other factors. *J Endod* 1977; 3: 447-452

142- ELLERBRUCH ES, MURPHY RA. Antimicrobial activity of root canal medicaments vapor. *J Endod* 1977;3:189-92

143- SCHILDER H. Cleaning and shaping the root canal. *Dent Clin North Am* 1974; 18: 269-296

144- TULIS JJ. Formaldehyde gas as a sterilant. En *Industrial Sterilization: International Symposium, Amsterdam, 1972* (eds Philips, GB & Miller WS) pp.209-238. Durham, North Carolina: Duke University Press.

145- SQUIRE RA, CAMERON LL. An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 1984; 4: 107-129

146- WENZEL RP. Prevention and control of nosocomial infections. 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993

147- DAVIS BD, DULBECCO R, GINSBERG HS. Microbiology. 1ª ed. New York, Harper and Row, 1967, pp 335 - 353

148- GADUMM JH. Pharmacology. 5ª ed. Oxford University Press, London, 1959.

149- SOLLMANN T: A manual of Pharmacology. 8ª Ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1957

150- LEWIS JJ. An introduction to Pharmacology. 3ª ed. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1965

151- DANKERT J, s'GRAVENMADE EJ, WEMES JC. Diffusion of formocresol and

glutaraldehyde trough dentin and cementum. *J Endodont* 1976; 2:42-46

152- VERCO PJW. Microbiological effectiveness of a reduced concentration of Buckley's formocresol. *Pediatr Dent* 1985; 7:130-133

153- TRONSTAD L, WENBERG A, HASSELGREN G. Screening test for dental materials. *J Endod* 1978; 4:304-307

154- WENBERG A, HASSELGREN G, TRONSTAD L. Method for evaluation of initial tissue response to biomaterials. *Acta Odontol Scand* 1978; 36:67-73

155- BARNETT F, DURAN C, HASSELGREN G, TRONSTAD L. Tissue response to anodyne medicaments. *Oral Surg* 1984; 58:605-609

156- BRIKEDAL - HANSEN A. Effect of fixation on detention of carbohydrates in demineralized parafin sections of the rat jaw. *Scand J Dent Res* 1974; 82:112-339

157- RANLY DM, LAZZARI EP. The formocresol pulpotomy. The past, the present and the future. *J Pedodontics* 1978; 2:115-127

158- FRANKEL - CONRAT H, COOPER M, ALCOTT HS. The reaction of formaldehyde with proteins. *J Am Chem Soc* 1945; 67: 950-954

159- FRANKEL - CONRAT H, ALCOOT HS. Reaction of formaldehyde with proteins VI, cross-linking of amino groups with phenol, imidazole or indole groups. *J Biol Chem* 1948; 174:827-843

160- Accepted Dental Therapeutics. Council on Dental Therapeutics of the A.D.A. 36<sup>a</sup> Ed. p.238, 1975

161- NELSON A. A biochemical study of the effects of formocresol, formaldehyde, cresol and glutaraldehyde on bovine pulp tissue. Unpublished thesis, The University of Texas Dental Branch, Houston, 1977

- 162- ENGSTROM B, SPANGBERG L. Studies on root canal medicaments. I. Cytotoxic effect of root canal antiseptics. *Acta Odontol Scand* 1967; 25:77-84
- 163- SPANGBERG L. Cellular reaction to intracanal medicaments. En Grossman LI ed: Transactions of the fifth international conference on endodontics. Philadelphia, 1973, p 108
- 164- SPANGBERG L, RUTBERG M, RYDINGE E. Biological effects of endodontic antimicrobial agents. *J Endod* 1979; 5:166-175
- 165- BLOCK RM, LEWIS RD, SHEATS JB, BURKE SG. Antibody formation to dog pulp tissue altered by formocresol within the root canal. *J Endod* 1978; 3:282-292
- 166- MASILLAMONI CR, KETTERING JD, TORABINEJAD M. The biocompatibility of some root canal medicaments as irrigants. *Int Endod J* 1981; 14:115-120
- 167- HECK H. A biochemical toxicology of inhaled formaldehyde. *Chem Ind Inst Tox Act* 1982; 2:3-7
- 168- MALORNY G, RIETBROCK N, SCHNEIDER M. *Arch. Exper. Path. Pharmacol*, 1965, p. 250-419.
- 169- JUDD P, KENNY D. Formocresol concerns. A review. *J Can Dent Assoc* 1987; 53:401-404
- 170- ROLLING I, LAMBJERG - HANSEN H. Pulp condition of successfully formocresol - treated primary molars. *Scand J Dent Res* 1978; 86:267-272
- 171- MAGNUSSON BO. Therapeutic pulpotomies in primary molars with the formocresol technique. A clinical and histological follow - up. *Acta Odontol Scand* 1978; 36:157-165
- 172- VAN MULLEM PJ, WIJNBERGEN M. The pulpal effects of medicaments containing formaldehyde following pulpotomy in monkeys. *Int Dent* 1983; 16:3-10
- 173- WILLARD RM. Radiographic changes following formocresol pulpotomy in primary molars. *J*

*Dent Child* 1976; 43:34-45

- 174- GARCIA - GODOY F. Radiographic evaluation of root canal calcification following formocresol pulpotomy. *J Dent Child* 1983; 50:430-439
- 175- HANNAH DR, ROVE AH. Vital pulpotomy on deciduous molars using N<sub>2</sub> and other materials. *Br Dent J* 1971; 130: 99-107
- 176- SPEEDING RH. The effect of formocresol and calcium hidroxyde on the dental pulps of rhesus monkeys. Thesis, Indiana University, 1963
- 177- SPAMER RG. The formocresol pulpotomy: a histologic study of a single application of formocresol on the dental pulp of human primary teeth. Thesis, University of Washington, School of Dentistry, Seattle 1965
- 178- KOPEL HM. Endodoncia Pediátrica. En Ingle B ed.: Endodoncia. 2ªed. Interamericana. 1987
- 179- AMSTRONG RL, PATTERSON SS, KAFRAWY Y, FELTMAN EM. Comparison of Dycal and formocresol pulpotomies in young permanent teeth in monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979, 48:160-168
- 180- OZATA F, PISKIN B, ERDILEK N, AKTENER O, TUNCER A. Comparison of calcium hidroxyde and formocresol pulpotomies in primary teeth in lambs: preliminary study. *J Endod* 1987; 13:328-335
- 181- MAGNUSSON BO. Pulpotomy in primary molars: long - term clinical and histologic evaluation. *Int Endodont J* 1980; 13:143-55
- 182- ESCOBAR RF. Effects of diluted formocresol on monkey primary molars. Thesis, Universidad de Michigan, 1972, p. 54
- 183- RUSSO P. Verificacao da ocorrencia de fixacao in vivo do tecido pulpar apos pulpotomia e tratamento con formocresol. Estudo histologico em dentes deciduos de caes. Tesis, Facultad de

Odontología de Aracatuba, Sao Paulo, Brasil, 1975

184- MEJARE I, MEJARE H. An in vitro study with various vehicles of diffusion of formocresol and its components. *Scand J Dent Res* 1978; 86:259-266

185- FULTON R, RANLY DM. An autoradiographic study of formocresol pulpotomies in rat molars using  $^3\text{H}$ -formaldehyde. *J Endod* 1979; 5:71-78

186- BERMAN C, MASSLER M. Experimental pulpotomies in rat molars. *J Dent Res* 1958; 3:229

187- WEISS M, BJORVATN JR. Pulp capping in deciduous and newly erupted permanent teeth of monkeys. *Oral Surg* 1970; 29:769-775

188- GLASS RL, ZANDER HA. Pulp healing. *J Dent Res* 1949; 28:97-107

189- GOERIG A, PAYNE C, DEL RIO M. The pulpal response to ZOE with stock eugenol versus ZOE with purified eugenol. *Oral Surg* 1980; 50:557-562

190- MEJARE I. Pulpotomy of primary molars with coronal or total pulpitis using formocresol technique. *Scand J Dent Res* 1979; 87:208-216

191- LANGELAND K, DOWDEN WE, TRONSTAD L, LANGELAND LK. Human pulp changes of iatrogenic origin. *Oral Surg* 1971; 32:943-980

192- LANGELAND K, LANGELAND LK. Capping exposed pulpal tissue. *Clin Dent* 1974; 2:1-5

193- CAMP JH. Pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Dent Clin North Am* 1984; 28:651-668

194- FUKS AB, BIMSTEIN E, BRUCHIM A. Radiographic and histologic evaluation of the effect of two concentrations of formocresol on pulpotomized primary and young permanent teeth in monkeys. *Pediatr Dent* 1983; 5:9-13



- 195- TORNECK E. Pedodontic - Endodontic practices: a synthesis. *Oral Surg* 1972; 34:310-313
- 196- CHINIWALLA P, RAPP R. The effect of pulpotomy using formocresol on blood vessels architecture in primary anterior teeth of macaca rhesus monkeys. *J Endod* 1982; 8:205-207
- 197- BLOCK R, LEWIS D, HIRSCH J, COFFEY J, LANGELAND K. Systemic distribution of <sup>14</sup>C-labeled Paraformaldehyde incorporated within Formocresol following pulpotomies in dogs. *J Endod* 1983; 9:176-189
- 198- OSETEK EM, TENCA JI. An annotated glossary of terms used in endodontics. *J Endod* 1981; 7:190 -
- 199- FISKIO MH. Pulpotomies in vital and non-vital permanent teeth. *J Acad Gen Dent* 1974; 22:27-32
- 200- ROTHMAN MS. Formocresol pulpotomy : a partial procedure for permanent teeth. *Gen Dent* 1977; 25:29-33
- 201- HICKS MJ, BARR ES, FLAITSZ CM. Formocresol pulpotomies in primary molars: a radiographic study in a pediatric dentistry practice. *J Pedod* 1986; 10:331-339
- 202- PATTERSON SS, MITCHELL DF. Calcific metamorphosis of the dental pulp. *Oral Surg* 1965; 20:94-101
- 203- FUKS AB, BIMSTEIN E. Clinical evaluation of diluted formocresol pulpotomies in primary teeth of school children. *Pediatr Dent* 1981; 3:321-324
- 204- KOCH G, NYBORG H. Correlation between clinical and histological indications for pulpotomy for deciduous teeth. *J Int Assoc Dent Child* 1970; 1:3-10
- 205- RANLY DM, FULTON R. An autoradiographic study of the response of rat molar pulp to formocresol using <sup>3</sup>H thymidine. *Pediatr Dent* 1983; 5:20-24

- 206- FINN SB. Odontología Pediátrica. 4ª ed. Nueva Editorial Interamericana. México, 1980, pp. 181-194
- 207- Badene environmental pathology of teeth. En Gorlin RJ, Goldman HM. eds. Thoma's pathology. 6ª ed., St Louis, C.W. Mosby, pp 201-211, 1970
- 208- MJOR IA. Dentin and pulp reaction patterns in human teeth. Ed. Boca Ratón, Florida: CRC Press, Inc. 1983, pp.101
- 209- SOSKOLNE WA, BIMSTEIN E. A histomorphological study of the shedding process of human deciduous teeth at various chronological stages. *Arch Oral Biol* 1977; 22:331-335
- 210- BOEVE CM, DERMAUT LR. Radiographic follow - up of primary molars following sclerosing amputation. *Rev Belge Med Dent* 1982; 37:9-15
- 211- ROLLING I, THYLSTRUP A. A 3 - years clinical follow - up study of pulpotomized primary molars treated with formocresol technique. *Scand J Dent Res* 1975; 83:47-53
- 212- PRAKASH C, CHANDRA S, JAISWAL JN. Formocresol and glutaraldehyde pulpotomies in primary teeth. *J Pedod* 1989; 13:314-322
- 213- COLL JA, JOSELL S, CASPER JS. Evaluation of a one -appointment formocresol pulpectomy technique for primary molars. *Pediatr Dent* 1985; 7:123-129
- 214- HOSSEINI A. A clinical evaluation of root resorption by formocresol treatment in 120 cases of pulpotomy in permanent molars. *J Clin Pediatr Dent* 1992; 17:11-13
- 215- WRIGHT FAC, WIDMER RP. Pulpal therapy in primary molar teeth: a retrospective study. *J Pedod* 1979; 3:195-206
- 216- STARKEY PE. Management of deep caries of pulpally involved teeth. En Goldman, HM. ed.: Current therapy in Dentistry, Vol. III, St. Louis. C.V. Mosby, 1968
- 217- VAN AMEROGEN WE, MULDER GR, VINGERLING PA. Consequences of endodontic

treatment in primary teeth. Part I. A clinical and radiographic study of the influence of formocresol pulpotomy on the life-span of primary molars. *ASDC J Dent Child* 1986; 53:364-70

218- WOCHNA - SOBANSKA M. Results of treatment of milk teeth pulp by modified formocresol method. *Czad - Stomatol* 1989; 42:446-450

219- WOCHNA - SOBANSKA M. Resorption of root of milk teeth treated by pulp amputation using formocresol. *Czad - Stomatol* 1990; 43:144-147

220- SAVAGE NW, ADKINS KF, WEIR AV, GRUNDY GE. An histological study of cystic lesions following pulp therapy in primary molars. *J Oral Pathol* 1986; 15:209-212

221- FERMIN ALVAREZ A, FURER DE FLIGER HS, TORRES MD. Quistes inflamatorios y dentígeros relacionados con dientes primarios tratados con formocresol. *Rev Ateneo Argent Odontol* 1988; 23:9-14

222- MYERS DR, DURHAM LC, HANES CM, BARENIE JT, McKINNEY RV. Histopathology of radiolucent furcation lesions associated with pulpotomy - treated primary molars. *Pediatr Dent* 1988; 10: 291-294

223- BLOCK RM, BUSHELL A, RODRIGUES H, LANGELAND K. A histologic, histobacteriologic, and radiographic study of periapical endodontic surgical specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 656-678

224- LANGELAND K, BLOCK RM, GROSSMAN LI, LANGELAND LK. A histopathological and histobacteriologic study of 35 periapical endodontic surgical specimens. *J Endod* 1977; 3:8-23

225- WEINER S, McKINNEY RV, WALTON RE. Characterization of the periapical surgical specimens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 293-302

226- MYERS DR, BATTENHOUSE MR, BARENIE JT, McKINNEY RV, SINGH B. Histopathology of furcation lesions associated with pulp degeneration in primary molars. *Pediatr Dent* 1987; 9:279-282

- 227- MORSE DR. Immunologic aspects of pulpal-periapical diseases. *Oral Surg* 1977; 43: 436-51
- 228- RANLY DM, BOYAN BD. The effect of formocresol on lipid of bovine pulp. *J Endod* 1986; 12: 559-63
- 229- CAMBREUZZI JV, GREENFIELD RS. Necrosis of crestal bone related to the use of excessive formocresol medication during endodontic treatment. *J Endod* 1983; 9:565-567
- 230- KOPCZYK RA, CUNNINGHAM CJ, ABRAMS H. Periodontal implications of formocresol medication. *J Endod* 1986; 12:567-569
- 231- ABRAMS H, CUNNINGHAM CJ, LEE S. Periodontal changes following coronal/root perforation and formocresol pulpotomy. *J Endod* 1992; 18:399-402
- 232- COOLIDGE ED. Reaction of dog tissue to drugs used in root canal treatment. *J Am Dent Assoc* 1932; 19:747-759
- 233- SIMONS M, VAN MULLEN PJ, LAMERS AC. Periapical tissue reaction in monkeys to endodontic treatment using formocresol as a disinfectant. *J Endod* 1979; 5:239-241
- 234- MARTIN H, LASALA A, MICHANOWICZ A. Permeability of the apical third of the root to drugs used in endodontic therapy: an in vitro study. *J Oral Ther Pharm* 1968; 4:453-454
- 235- CWILKA JR. The vaporization and capillarity effect of endodontic medicaments. *Oral Surg* 1972; 34:117-121
- 236- ROLLING I, POULSEN S. Formocresol pulpotomy of primary teeth and occurrence of enamel defects on the permanent sucesors. *Acta Odontol Scand* 1978; 36:243-247
- 237- MULDER GP, VAN AMERONGEN WE, VINGERLING PA. Consequences of endodontic treatment of primary teeth. Part II. A clinical investigation into the influence of formocresol pulpotomy on the permanent successor. *J Dent Child* 1987; 54:35-39

238- ALACAM A. Long term effects of primary teeth pulpotomies with formocresol, glutaraldehyde - calcium hidroxyde and glutaraldehyde - zinc oxide eugenol on succedaneous teeth. *J Pedod* 1989; 13:307-13

239- DOMINGUEZ REYES A, MENDOZA MENDOZA A, SOLANO REINA E. Repercusión del tratamiento con pulpotomía al formocresol - molares temporales vitales- en sus correspondientes piezas permanentes. *Avances en Odontoestomatología* 1993; 9:121-124

240- TURNER JG. Two cases of hypoplasia of enamel. *Brit J Dent Sc* 1912; 55:227-228

241- NISWANDER JD, SUJAKU C. Relationship of enamel defects of permanent teeth to retention of deciduous tooth fragments. *J Dent Res* 1962; 41:808-814

242- CURZON MEJ, SPECTOR PC. Enamel mottling in a high strontium area of the U.S.A. *Community Dent Oral Epidemiol* 1977; 5:243-247

243- BAUER W. Effect of periapical processes of deciduous teeth. *Am J Orthod* 1946; 32: 232-241

244- BINNS Jr. WH, ESCOBAR A. Defects in permanent teeth following pulp exposure of primary teeth. *J Dent Child* 1967; 34:4-14

245- WINTER GB. Abscess formation in connexion with deciduous molars teeth. *Arch Oral Biol* 1962; 7:373-379

246- NIELSEN HG, RAUN JJ. A radiographic study of the mineralization of permanent teeth in a group of children aged 3 - 7 years. *Scand J Dent Res* 1976; 84: 109-118

247- SHIERE FR, FRANKL SN. The effect of deciduous tooth infection on permanent teeth. *J Dent Prog* 1961; 2:59-64

248- KAPLAN NL, ZACH L, GOLDSMITH ED. Effects of pulpal exposure in the primary dentition on the succedaneous teeth. *J Dent Child* 1967; 34:237-242

- 249- MATSUMIYA S. Experimental pathological study on the effect of treatment of infected root canals in deciduous teeth on the growth of the permanent tooth germ. *Int Dent J* 1968; 18:546-549
- 250- BERSON C, GOOD N. Pulpotomy and pulpectomy for primary teeth in pediatric dentistry. Stewart et. al. eds. St. Louis. C.V. Mosby. 1982. 917-926 pp.
- 251- CRAIG GG, POWELL KR, COOPER MH. Clinical appearance of permanent successors after non extraction treatment of grossly carious primary molars in highly anxious children. *ASDC J Dent Child* 1987; 54:170-175
- 252- WEILANDER GH. Clinical effect of formaldehyde preparations in pulpotomy for primary molars. *J Can Dent Assoc* 1971; 37: 154-159
- 253- LUDWIG RJ. A formocresol pulpotomy technique for the primary dentition. Thesis. Marquette University. Milwaukee, 1968
- 254- RULE JT, ZACHERL WA, PFEFFERLE AM. The relationship between ankylosed primary molars and multiple enamel defects. *J Dent Child* 1972; 39:29-42
- 255- NOLLA CM. The development of the permanent teeth. *J Dent Child* 1960; 27:254-266
- 256- JEURISSEN A, SCHOLS J. De relatie tussen formocresol pulpotomieën op melkelementen en glazuurdefecten op hun blijvende opvolgers. Tesis 1981
- 257- LAUTERSTEIN . Effects of deciduous mandibular molar pulpotomy on the eruption of succedaneous premolar. *J Dent Res* 1962; 41: 1366-1372
- 258- KLUENDER E. The effect of mandibular partial pulpectomies on the eruption of the permanent premolar. Master Thesis school of dentistry university of Nebraska. 1979
- 259- AYERS FJ, PETERSON DS. The effect of pulpotomies in primary molars on the eruption of succedaneous teeth. *J Pedod* 1981; 5:315-322

- 260- KIM YH, SHIERE FR, FOGELS HR. Preruptive factors of tooth rotation and axial inclination. *J Dent Res* 1961; 40:548-557
- 261- STARKEY PE. Pulpectomy and root canal filling in a primary molar: report of a case. *J Dent Child* 1973; 40:213-217
- 262- JERREL RG, RONK SL. Developmental arrest of succedaneous tooth following pulpectomy in a primary tooth. *J Pedod* 1982; 6:337-342
- 263- PASHLEY EL, MYERS DR, PASHLEY DH, WITHFORD GM. Systemic distribution of <sup>14</sup>C-Formaldehyde from formocresol - treated pulpotomy sites. *J Dent Res* 1980; 59:603-608
- 264- RANLY DM. Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: part one. *J Dent Child* 1985; 52:431-434
- 265- LEKKA M, HUME WR, WOLINSKY LE. Comparison between formaldehyde and glutaraldehyde diffusion through the root tissues of pulpotomy-treated teeth. *J Pedodont* 1984; 8:185-190
- 266- WEMES JC, PURDELL LEWIS D, JONGEVLOED W, VAALBURG W. Diffusion of carbon-14 labelled formocresol and glutaraldehyde in tooth structures. *Oral Surg* 1982; 54:341-346
- 267- GRIESEMER R.A. Report of the Federal Panel on Formaldehyde. *Environ Health Perspect* 1982; 43:139-168
- 268- SHUMILING AV. Menstrual and reproductive functions in workers with occupational exposure to formaldehyde. *Craig Prof Zabol* 1975; 12:18-21
- 269- RAPOPORT IA. Carbonyl compounds and the chemical mechanism of mutation. *Compt Rend Acad Sci* 1946; 54:65-67
- 270- AUERBACH C, MOUTSCHEN - DAHMEN M, MOUTSCHEN J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res* 1977; 39:317-362

- 271- MULLER P, RAABE G, SCHUMANN D. Leukoplasia induced by repeated deposition of formalin in rabbit oral mucosa. *Exp Pathol Bd* 1978; 16:36-42
- 272- FELDMAN MY, BALANOVA H. Cytotoxic activity of methylene bio-nucleotides. *JNCI* 1978; 60:789-791
- 273- ORSTAVIK D, HONGSLO JK. Mutagenicity of endodontic sealers. *Biomaterials* 1985; 6:129-132
- 274- WILKINS RJ, MacLEOD HD. Formaldehyde induced DNA-crosslinks in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 1976; 36:11-16
- 275- NISHIOKA H. Lethal and mutagenic action of formaldehyde in HCR+ and HCR-, strains of *Escherichia coli*. *Mutat Res* 1973; 17:261-265
- 276- JENSEN KA, KIRK I, KOLMARK G. Chemically induced mutations in *Neurospora*. *Col Spring Harbor Symp Quant Biol* 1951; 16:245-261
- 277- KAPLAN WD. Formaldehyde as a mutagen in *Drosophila*. *Science* 1948; 108:3-7
- 278- NOCENTINI S, MORENO G, COPPEY J. Survival, DNA synthesis and ribosomal RNA transcription in monkey kidney cells treated by formaldehyde. *Mutat Res* 1980; 70:231-240
- 279- MANNA GK, PARIDA BB. Formalin-induced sex chromosome breakage in the spermatocyte cells of the grasshopper *tristria pulvinata*. *J Cytol Genet* 1967; 1:88-91
- 280- SOBELS FH. Mutation test with a formaldehyde - hydrogen peroxide mixture in *drosophila*. *Am Naturalist* 1954; 88:109-112
- 281- HERSKOWITZ IH. The induction of mutations in *drosophila melanogaster* with chemical substances administered in sperm baths and vaginal douches. *Genetics* 1955; 40:76-88
- 282- DAS A. Analysis of induced mutants in *aspergillus niger*. *Mycopathol Mycol Appl* 1973; 49:205-207

- 283- CHANET R, VON BORSTEL RC. Genetic effects of formaldehyde in yeast III. Nuclear and cytoplasmic mutagenic effects. *Mutat Res* 1979; 62:239-253
- 284- BERSTEIN RS. Inhalation exposure to formaldehyde: an overview of its toxicology, epidemiology, monitoring and control. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984; 45:778-785
- 285- KRIEGER RA, GARRY VF. Formaldehyde-induced cytotoxicity and sister chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutat Res* 1983; 120:51-55
- 286- LEVY S, NOCENTINI S, BILLARDON C. Induction of cytogenetic effects in human fibroblast culture after exposure to formaldehyde or X-rays. *Mutat Res* 1983; 119:309-317
- 287- GOLDMACHER VS, THILLEY WG. Formaldehyde is mutagenic for cultured human cells. *Mutat Res* 1983; 116:417-422
- 288- EGLE JL. Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde and acrolein in the dog. *Arch Environ Health* 1972; 25:119-124
- 289- USDIN UR, ARNOLD GB. Transfer of formaldehyde to guinea pigs skin. *Gillette Research Inst Resport* 1979; 78-391
- 290- EINBRODT JJ, PROJSNER D, ESGENBECK J. Der formaldehyd und ameisensaewespiegel in blut and urin beim menscher nach formaldehyde - exposition. *Zentralbl. Arbeitsmed Prophyl* 1976; 26:154-158
- 291- FARBER E. Chemical carcinogenesis: a biologic perspective. *Amer J Pathol* 1982; 106:272-296
- 292- SWENBERB JA. The effect of formaldehyde exposure on cytotoxicity and cell proliferation. En Clary, J.J. ed. *Formaldehyde: Toxicology, Epidemiology and Mechanisms*. New York, Dekker, 1983, pp.225-236
- 293- SWENBERG JA, KERNS WD, MITCHEL RJ, GRALLA EJ, PAVKOW KL. Induction of

- squamous cell carcinoma of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Res* 1980; 40:3398-3402
- 294- HOVDING G. Contact eczema due to formaldehyde in resin-finished textiles. *Acta Dermatovener* 1961;41;194-200
- 295- BLACK H. Contact dermatitis from formaldehyde in newsprint. *Contact Dermatitis Newsletter*. 1971;10:162
- 296- Formaldehyde, in Toxicology Review. London, Her Majesty's Stationery Office, 1981.pp10
- 297- BLOCK RM, LEWIS RD, SHEATS JB, FAWLEY J. Cell-mediated immune response to dog pulp tissue altered by formocresol within the root canal. *J Endod* 1977;3:424-430
- 298- MAKKES PC, THODEN VAN VELZEN SK, Wesseling PR. Reaction of the living organism to dead and fixed dead tissue. *J Endod* 1978; 4:17-21
- 299- DILLEY GJ, COURTS FJ. Immunologic response to four pulpal medicaments. *Pediatr Dent* 1981; 3:179-183
- 300- PASS R, MARCUS DM. Specificity of rabbit antibody to formaldehyde - treated rabbit serum albumin. *J Invest Dermatol* 1970; 54:34-36
- 301- VAN MULLEN PJ, SIMON M, LAMERS AC. Formocresol: a root canal disinfectant provoking allergic skin reactions in presensitized guinea pigs. *J Endodont* 1983; 9:25-29\*
- 302- LONGWILL DG, MARSHALL FJ, CREAMER HR. Reactivity of human lymphocytes to pulp antigens. *J Endod* 1982; 8:27-32
- 303- ROLLING I, THULLIN H. Allergy test against formaldehyde, cresol, and eugenol in children with pulpotomized primary teeth. *Scand J Dent Res* 1976;84:345-347
- 304- Guía práctica de formulación magistral del glutaraldehído. *Acofar* 1988; 255:40

- 305- BORICK PM. Chemical sterilizers (Chemosterilizers). *Advances in Applied Microbiology* 1968; 10:291-312
- 306- BORICK PM, PEPPER RE. The spore problem. En *Disinfection* Ed. Benarde M., New York: Marcell Dekker, 1970, pp. 85-102
- 307- COLLINS J. The use of glutaraldehyde in Laboratory discard jars. *Letters in Applied Microbiology* 1986; 2:103-105
- 308- RUSSEL AD, HOPWOOD D. The biological uses and importance of glutaraldehyde. In *Progress in Medicine Chemistry* Vol. 13, 1976. Eds. Ellis GP & West GB. Amsterdam: North - Holland Publishing Company.
- 309- CAWSON RA, SPECTOR RG. *Farmacología Odontológica*. Barcelona: Labor, 1991
- 310- CIANCO SG, BOURGAULT PC. *Farmacología clínica para odontoestomatólogos*. 2ª.ed. México: El Manual Moderno, 1987
- 311- BADD JR, BRADLEY CR, AYLIFFE GAJ. Sporicidal activity of glutaraldehyde and hypochlorites and other factors influencing their selection for the treatment of medical equipment. *Journal of Hospital Infection* 1980; 1:63-75
- 312- RUSSEL AD, HUGGO WB. Chemical disinfectants. En *Disinfection in veterinary and Farm animal practice*, 1987. Ed. Linton AH, Hugo WB, Russel AD., Oxford: Blackwell Scientific Publications, pp. 12-42
- 313- QUINN PJ. Evaluation of veterinary disinfectants and disinfection processes. En *Disinfection in Veterinary and Farm Animal Practice*. Linton AH, Hugo WB, Russell AD eds. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987. pp 66-116.
- 314- RANLY DM. Glutaraldehyde purity and stability: implications for preparation, storage, and use as a pulpotomy agent. *Pediatr Dent* 1984;6:83-87\*

- 315- SVEEN OB, HAWES RR. Differentiation of new odontoblasts and dentine bridge formation in rat molar teeth after tooth grinding. *Arch Oral Biol* 1968; 13:1399-1412
- 316- SPAULDING EH. Chemical disinfection of medical and surgical materials. En Lawrence CA & Block SS. eds. Disinfection, sterilization and preservation. Philadelphia. Lea & Febiger. Capítulo 32. 1968
- 317- RUSHMAH M, RAHIM A. Diffusion of buffered glutaraldehyde and formocresol from pulpotomized primary teeth. *J Dent Child*. 1992; 59:108-110
- 318- RAMOS DL, SULIVAN RE, TAINTOR JF, MARSH CL. The effects of formocresol and glutaraldehyde on rat pulp respiration. *J Dent Child* 1980;34:114-118
- 319- HILL SD, SEALE NS, QUINTERO EM, GUO IY. The effect of glutaraldehyde pulpotomy treatment on pulpal enzymes. *Pediatr Dent*. 1993; 15:337-342
- 320- VAN VELZEN THODEN SK, VAN DER HOFF A. A long term result of the implantations of glutaraldehyde fixed tissues. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44: 792-798
- 321- CUNNINGHAM KW, LAZZARI EP, RANLY DM. The effect of formocresol and glutaraldehyde on certain enzymes in bovine dental pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; 54:100-103
- 322- RANLY DM. A comparative study of the effects of formaldehyde, glutaraldehyde and dimethylsuberimidate on enzyme activity in the bovine dental pulp. *Acta Odontol Pediatr*. 1984; 5:5-8
- 323- MATTHIENSEN ME. Enzyme histochemistry of the prenatal development of human deciduous teeth. I. Alkaline phosphatase, acid phosphatase and unspecific AS-Esterase. *Acta Anat*. 1966; 63:523-544
- 324- LARMAS L, LARMAS M. A histochemical study of various dehydrogenases in human tooth ontogeny. *Arch Oral Biol*. 1976; 21:371-77



- 325- HILL SD, BERRY CW, SEALE NS, KAGA M. Comparison of antimicrobial and cytotoxic effects of glutaraldehyde and formocresol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:89-95
- 326- NELSON JR, LAZZARI EP, RANLY DM. Biochemical effects of tissue fixatives on bovine pulp. *J Endodont* 1979; 5:139-144
- 327- GARCIA - GODOY F, RANLY DM. Clinical evaluation of pulpotomies with ZOE as a vehicle for glutaraldehyde. *Pediatr Dent* 1987; 9:144-146
- 328- STEWART ER, BARBER TK, TROUTMAN KC, WEI S. Pediatric Dentistry Pulp medicaments. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1982, p.923-926
- 329- s'GRAVENMADE EJ, WEMES JC, DANKERT J. Quantitative measurements of the diffusion in vitro of some aldehydes in root canals of human teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 52:97-100
- 330- SUN HW, FEIGAL RJ, MESSER HH. Cytotoxicity of glutaraldehyde and formaldehyde in relation to time of exposure and concentration. *Pediatr Dent* 1990; 12:303-307
- 331- FEIGAL RJ, MESSER HH. A critical look at glutaraldehyde. *Pediatr Dent* 1990; 12:69-71
- 332- RANLY DM, HORN D, HUBBARD G. Assesment of the systemic distribution and toxicity of glutaraldehyde as a pulpotomy agent. *Pediatr Dent* 1989; 11:8-13
- 333- HABBED A. Study of antigenicity of formaldehyde and glutaraldehyde - treated bovine serum albumin and ovalbumin - bovine serum albumin conjugate. *J Immunol* 1969; 102:457-465
- 334- ROTHMAN KJ. *Epidemiología moderna*. Madrid, Ediciones Díaz de Santos S.A., 1987, 397 pp.
- 335- FLEISS JL. *Statistical Methods for rates and proportions*. New York, John Wiley & Sons, 1981, 321 pp.

- 336- RUSSELL AL. The differential diagnosis of fluoride and non-fluoride enamel opacities. *J Pub Health Dent* 1961; 21:143-146
- 337- GARCIA BALLESTA C. Lesiones del ligamento periodontal. Complicaciones de los traumatismos. En Barbería Leache E, Boj Quesada JR, Catalá Pizarro M, García Ballesta C, Mendoza Mendoza A eds. *Odontopediatría*. Ed. Masson S.A., Barcelona, 1995, pp.295-317
- 338- LANDIS JR, KOCH GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-174
- 339- Norusis MJ. *SPSS/PC+ Statistics 4.0*. Chicago: SPSS Inc,1991.
- 340- CIA (Confidence Interval Analysis) (Gardner & British Medical Journal, London).
- 341- CIA (Confidence Interval Analysis). London: British Medical Journal, 1989.
- 342- GARCIA - GODOY F. Direct pulp capping and partial pulpotomy with diluted formocresol in primary teeth. *Acta Odontol Pediatr* 1984; 5:57-61
- 343- FLAITZ C, BARR E, HICKS MJ. Radiographic evaluation of pulpal therapy for primary anterior teeth. *J Dent Child* 1989; 56:182-185
- 344- FERGUSON FS, RIPA LW. Prevalence and type of traumatic injuries to the anterior teeth of preschool children. *J Pedod* 1979; 4:3-8
- 345- ANDREASEN JO, RAVN JJ. Epidemiology of traumatic dental injuries to primary and permanent teeth in a Danish population sample. *Int J Oral Surg* 1972;1:235-239
- 346- SCHRODER U. Agreement between clinical and histological findings in chronic coronal pulpitis in primary teeth. *Scand J Dent Res* 1977; 85:583-587
- 347- GRANATH LE, HAGMAN G. Experimental pulpotomy in human bicuspid with reference to cutting technique. *Acta Odontol Scand* 1971; 29:155-163