

Eficacia de la aplicación local de minociclina para el tratamiento de necrosis pulpar in vivo

Effectiveness of local application of minocycline for the treatment of pulp necrosis in vivo

Recibido: Marzo, 2012. Aceptado: Julio, 2012

CDEE Liliana Patricia De la Fuente Cabrera*

CD PHD Yolanda Bojórquez Anaya**

CD PHD Raúl Uriel Medina Martínez***

Descriptor: necrosis, minociclina, hipoclorito de sodio, hidróxido de calcio

Keyword: necrosis, minocycline, sodium hypochlorite, calcium hydroxide

*Coordinadora de clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón. Autora responsable

**Coordinadora de Doctorado de la Universidad Autónoma de Baja California Mexicali

***Director de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón

● De la Fuente, C.L.P., Bojórquez, A.Y., Medina, M.R.U. Eficacia de la aplicación local de minociclina para el tratamiento de necrosis pulpar in vivo. Oral Año 13. Núm. 42. 2012. 888-893

resumen

La necrosis pulpar es un padecimiento frecuente en los pacientes que acuden a la clínica de Endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón, el tratamiento es endodoncia, en ocasiones la lesión continua, se propone que el uso de medicamentos locales previo a la endodoncia, nos permitan reducir la cantidad de bacterias elevando así el porcentaje de éxito. El propósito es determinar la eficacia de Minociclina, Hidróxido de calcio o instrumentación e irrigación con hipoclorito de sodio aplicados de manera local; se tomaron 75 muestras divididas en tres grupos, se incubo, sembro y realizo recuento de unidades formadoras de colonias (UFC). En el primer grupo se colocó minociclina dejándola actuar 24 horas, el segundo grupo instrumentación e irrigación con hipoclorito de sodio a cinco días, tercer grupo se colocó hidróxido de calcio a cinco días, pasado este tiempo se realizó la segunda muestra se incubo, sembro y realizo recuento de UFC para establecer la eficacia. Resultados obtenidos: los porcentajes de eficacia arrojados fue minociclina 84.31% elevado y satisfactorio, el hidróxido de calcio 51.0%, hipoclorito de sodio presento 76.56% sin embargo requiere de cinco días para lograr el efecto que minociclina logra en 24 horas.

abstract

Pulp necrosis is common in patients who come to the clinic at Endodoncia de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón, the treatment is root canal sealer, however, in some cases the injury continued, thus proposing the use of drugs that applied via local prior to treatment reduce the amount of bacteria raising the percentage of treatment success. The main purpose is to determine the efficacy of minocycline, calcium hydroxide applied locally, and instrumentation and irrigation with sodium hypochlorite. These samples were taken from 75 patients divided into three groups of 25; samples were initially taken from each of the groups, were incubated, seeded and the units forming colonies counted (UFC). Minocycline was placed on the first group and left for 24 hours; the second group instrumented and irrigated with sodium hypochlorite for five days and calcium hydroxide was put on the third group for five days. A second sample, it was incubated, seeded and the UFCs counted to establish the efficacy. Results: Minocycline rates of 84.31%, calcium hydroxide 51.0%, sodium hypochlorite 76.56%, however requires five days to achieve the effect that minocycline achieved within 24 hours.

Introducción

La periodontitis apical crónica es la inflamación del periodonto causada por irritantes generalmente de origen endodóntico. Durante las últimas décadas se ha obtenido información sobre la fisiopatología de la periodontitis apical crónica, aunque la base de todos estos estudios inició hace un siglo cuando se demostró que en la pulpa dental necrótica existen distintos tipos de bacterias, sin embargo se dedujo que las bacterias no siempre eran las causantes de dicha inflamación por si solas; sino que la periodontitis apical crónica era el resultado de: dientes con necrosis pulpar, estancamiento de fluido tisular y la obturación de conductos radiculares.¹

Actualmente se encuentra bien documentado que en pulpas estériles de ratas expuestas a cavidad oral no se desarrolla periodontitis apical crónica a diferencia de aquellas en las que si hay contaminación; lo que demues-

tra que estás bacterias son principalmente anaerobias. Por lo que se establece claramente que en el desarrollo de la periodontitis apical crónica uno de los factores causales son los microorganismos, sin olvidar que la destrucción ósea y la inflamación son el resultado de la respuesta inmunológica que activa las defensas del huésped destruyendo el periapice.²

Takehashi y cols, 1996 han demostrado que las bacterias son el factor causal más importante en las enfermedades pulpares y perirradiculares; otros agentes nocivos son toxinas bacterianas, fragmentos de bacterias y tejido del huésped alterado. Estos irritantes salen por el ápice hacia los tejidos perirradiculares iniciando la inflamación y las alteraciones hísticas.³

Al inicio de la lesión la flora autógena normal descompone e infecta la pulpa radicular expuesta.⁴ El ambiente endodóntico provee un hábitat selectivo para el establecimiento de una flora mixta, predominantemente

anaeróbica.

Colectivamente, esta comunidad polimicrobial adaptada al hábitat, que reside en la raíz tiene propiedades biológicas y patógenas severas, tales como la antigenicidad, actividad mitogénica, quimiotaxis, histólisis enzimática, y la activación de células huésped saliendo hacia el periápice a lo que el huésped responde y en conjunto con los factores microbianos combaten y destruyen a los tejidos periapicales, a pesar de que la respuesta del huésped es excelente los factores microbianos no ceden, la solución sería realizar el tratamiento instrumentando de manera efectiva los conductos radiculares y sellándolos herméticamente.⁵ Los estudios realizados se han enfocado principalmente en pulpas dentales no tratadas que en investigar la flora microbiana de conductos ya sellados, esto posiblemente se deba a la búsqueda de otras causas no microbianas de fallas en tratamientos ya realizados;⁶ sin embargo al estudiarse dientes previamente tratados se encontro que aquellos dientes en que el tratamiento se encuentra en malas condiciones veremos los mismos microorganismos que comúnmente encontramos en pulpas necróticas de dientes no obturados⁷ como son *Streptococcus* sp, *Eikenella* ssp, *Veillonella* ssp, *Actinomyces* sssp, *Porphyromonas* sssp, *Fusobacterium* ssp y *Staphylococcus*⁸, debido a la deficiencia en la realización del procedimiento operatorio.

Se ha observado que en tratamientos bien realizados son pocas las bacterias encontradas por lo que durante el seguimiento del tratamiento encontramos lesiones radiolúcidas que no ceden y normalmente son asintomáticas.⁹

Material y método

El estudio fue experimental, prospectivo y descriptivo, se realizó en las clínicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila, Unidad Torreón, en la clínica de Especialidad de Endodoncia. Realizado por la CDEE Liliana Patricia de la Fuente Cabrera catedrática de endodoncia.

De 299 pacientes que fueron diagnosticados con necrosis pulpar se seleccionó aleatoriamente un grupo de 75 pacientes, a los que se les dividió en tres grupos de 25 cada uno para realizar una toma de muestra microbiológica antes de la aplicación del medicamento y después del mismo.

Descripción de la población:

1.-Los pacientes fueron incluidos en el estudio previa autorización y firma de consentimiento informándoles las características del estudio.

1.-75 pacientes que acudieron a la clínica de Endodoncia de la Facultad de Odontología y que fueron diagnosticados con necrosis pulpar indicándose tratamiento endodóntico.

2.-Estos pacientes fueron seleccionados mediante la revisión de la historia clínica general, para verificar el estado sistémico del paciente en relación a presencia de

diabetes, hipertensión o padecimientos hormonales, así como la utilización de antibióticos previos al estudio.

La ficha de recolección de datos incluía folio, edad del paciente, sexo, teléfono y diagnóstico.

3.-Los pacientes fueron distribuidos en cada grupo independientemente del tipo de diente afectado, ni extensión de la lesión.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de 25, identificándose cada uno como A, B y C.

- Grupo A instrumentación e irrigación a base de hipoclorito de sodio.
- Grupo B recibió tratamiento con polvo Hidróxido de calcio.
- Grupo C recibió tratamiento con gel de minociclina. Los medicamentos se aplicaron intraconducto en los pacientes.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con necrosis pulpar.
- Pacientes atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que se encuentren en tratamiento a base de antibióticos.
- Paciente diabético.
- Paciente hipertenso.

Variables independientes:

- Minociclina a 24 horas.
- Hidróxido de calcio a cinco días.
- Hipoclorito a cinco días.

Variables dependientes:

- Periodontitis apical crónica.
- UFC por campo en los tres grupos (minociclina, hidróxido de calcio, hipoclorito) antes y después del procedimiento.

Toma de muestra

El estudio se dividió en dos fases

Fase I

1.-Para la toma de la muestra se colocó dique de hule en el diente afectado, se realizó el acceso con fresa de bola de carburo tallo corto número 2 previamente esterilizada, se tomó la muestra por duplicado con puntas de papel esterilizadas número 30 para molares y 25 para anteriores introduciéndola por un periodo de 20 segundos al conducto distal en molares y único en anteriores, y fue transportada en un tubo de ensayo con 10ml de caldo de soya tripticasa para su incubación.

Posteriormente; se aplicó en cada grupo los siguientes medicamentos:

Minociclina en gel fue aplicada una cantidad de 0.0925, (tres líneas marcadas en la jeringa) mediante una jeringa de polipropileno milimetrada dentro del conducto, se colocó óxido de zinc y eugenol para tapar la cavidad

manteniendo el gel durante 24 horas.

Hipoclorito de Sodio solución al 5.25%,¹⁰ previo a la irrigación de la solución el conducto fue instrumentado con limas 15 y 20, posteriormente se irrigaron 6ml de la solución, con jeringa hipodérmica de 3ml con aguja de 27 en tres tiempos de 2ml cada uno, se colocó óxido de zinc y eugenol para tapar la cavidad, cinco días.

Hidróxido de Calcio (0.036 gramos) puro de presentación en polvo, combinado con 1.75ml de propilenglicol para la aplicación de este material se utilizó una jeringa de polipropileno milimetrada, se colocó óxido de zinc y eugenol para tapar la cavidad manteniéndolo durante cinco días.

Fase II

Durante la fase II se citaron a cada uno de los pacientes a cinco días o 24 horas según el caso, se aisló con dique de hule, procedió a la apertura de la cavidad y se tomó una nueva muestra con punta de papel 30 para molares y 25 para anteriores se llevó a un tubo de ensayo con 10ml de caldo de soya tripticasa y se incubó por cinco días a 37 grados centígrados $\pm$ 1.

Procedimiento de laboratorio

a) CRECIMIENTO BACTERIANO

La punta de papel usada en el muestreo fue sumergida tubo de ensayo con 10ml de caldo de soya tripticasa para la proliferación bacteriana. Se colocó junto con la muestras un tubo control en el que no se inoculó ninguna muestra bacteriana, con el fin de garantizar que la turbidez que se presentara en el medio de cultivo fuera producto de la inoculación con la muestra patológica, y no producto de algún tipo de contaminante, se llevó a la incubadora por cinco días a 37 grados centígrados $\pm$ 1 (Figura 1).



Figura 1.
Incubadora con muestra patológicas.

b) SIEMBRA EN MEDIOS DE CULTIVO

A los cinco días se realizaron diluciones de:

1:10,
1:100,
1:1000.

De la muestra inoculada en el tubo de ensayo se tomó 1 ml y se depositó en un tubo de ensayo que contiene 9.0 ml de agua tridestilada estéril (1:10).

De la dilución de 1:10 se toman 1 ml y se deposita en un tubo de ensayo que contiene 9.9 ml de agua tridestilada estéril (1:100).

De la dilución 1:100 se toman 1 ml y se deposita en un tubo de ensayo que contiene 9.9 ml de agua tridestilada estéril (1:1000).

Se tomó 1 ml de cada una, se incorporó a una caja petri, agregándosele 10 ml de agar estándar con sangre¹⁰ y al solidificar se agregó una bicapa¹⁰ de 5 ml para garantizar un estado libre de oxígeno (figura 2) se incubó cinco días a 37 grados centígrados.



Figura 2.
Tubos de ensayo con caldo de soya tripticasa inoculados con muestra patológica, se incubo por 5 días .

Conteo de UFC

Pasados los cinco días de incubación, se realizó el recuento de las unidades formadoras de colonias a la -1, -2 y -3, presentes en la caja de petri, colocándola sobre un negatoscopio para su observación y conteo de las colonias desarrolladas, el número obtenido se multiplicó por cien y se registró para calcular la eficacia (figuras 3 y 4).



Figura 3.
Recuento de unidades formadoras de colonias.



Figura 4.
Recuento de unidades formadoras de colonias.

La eficacia fue calculada de la siguiente manera: resultado del recuento de las UFC de la primer muestra menos el resultado de la segunda el total por cien entre el resultado de la primera:

$$X1-X2 = X3 * 100 / X1$$

Resultados

Descriptiva de la muestra

Se seleccionaron 75 pacientes que acudieron a la Facultad de Odontología la clínica Especializada en Endodoncia, con diagnóstico de Necrosis pulpar y se dividieron en tres grupos aleatoriamente de 25 pacientes (A, B, C). Las edades oscilaron entre los 12 y 70 años, de los cuales el 64.4% fueron mujeres y el 35.5% hombres.

- El grupo A instrumentación e irrigación a base de hipoclorito.
- El grupo B recibió tratamiento con Hidróxido de calcio.
- El grupo C recibió tratamiento con Minociclina.

Los medicamentos se aplicaron intraconducto todos los pacientes fueron atendidos en la clínica especializada en Endodoncia en la Facultad de Odontología por la CDEE Liliana de la Fuente Cabrera.

Se aplicó la prueba estadística "t por pares" y estos fueron los resultados:

Los resultados obtenidos en esta investigación arrojaron que el porcentaje de eficacia obtenido utilizando minociclina fue 84.39% el uso de hipoclorito 76.56% y el uso de hidróxido de calcio 51.03%, si además se considera que la minociclina fue utilizada a 24 horas, que evita efectos secundarios del medicamento administrado vía oral, que reduce la aparición de resistencia bacteriana debido a que es un medicamento en gel de liberación prolongada, se sugiere el uso local de minociclina en gel por su alta eficacia para el tratamiento de necrosis pulpar y lesiones periapicales crónicas.

No se encontraron estudios sobre el uso de minociclina vía conducto, se encontró un estudio del uso de minociclina aplicada vía fístula el cual reporta cierre de la fístula en un periodo muy corto.¹²

Discusión

La periodontitis apical crónica como resultado de necrosis pulpar es un padecimiento común en la población que acude a la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Coahuila Unidad Torreón, determinar la eficacia de los medicamentos utilizados en el presente estudio permite la confianza en la aplicación de cada uno de ellos conociendo la farmacodinamia del mismo al ser aplicado en el tratamiento de necrosis pulpar lo que aporta el beneficio de incrementar el porcentaje de éxito en el tratamiento de conductos y la eficacia a corto plazo reducirá el número de citas para concluir dicho tratamiento. Silva-Herzog en un estudio realizado in vitro encontró que al combinar Hidróxido de calcio con propilenglicol, presentó una liberación mayor de iones calcio de 580ppm lo que da un mejor comportamiento del material aplicado intraconducto para la disminución de bacterias, sin embargo en nuestro estudio la eliminación de bacterias fue deficiente con Hidróxido de Calcio mostrando porcentajes que oscilan entre el 10 al 50%. Pinehiro IVA, realizó un estudio in vivo del uso de hidróxido de calcio para la disminución de bacterias previo a la obturación de cavidades y no encontró una disminución significativa de las unidades formadoras de colonias. Lo que coincide con nuestro estudio. Debido a que el objetivo primordial del tratamiento de conductos es preservar los órganos dentales se presentó la necesidad de investigar por qué algunos tratamientos de Endodoncia que reúnen los requisitos para considerarse como exitosos llegan a tener signos y/o síntomas que indican que la lesión aun no se resuelve, y que radiográficamente podemos corroborarlo, en el estudio realizado por Cardoso A, Mitchell y Cedeño Vitteri se demuestra que las lesiones periapicales pueden persistir como entidades independientes, que la lesión periapical es el resultado de necrosis y por lo tanto son las bacterias las causantes de dicha enfermedad, por tal motivo es necesario recurrir a antibióticos que administrados vía sistémica no nos dan el efecto deseado y exponen al paciente a reacciones secundarias, por tal motivo se inició la búsqueda de medicamentos que aplicados de manera local, nos proporcionen un mayor efecto sin las reacciones adversas de los medicamentos aplicados vía sistémica.

Se eligió trabajar con estos medicamentos, debido a que Hipoclorito de Sodio e hidróxido de Calcio están reportados en la literatura desde tiempo atrás como medicamentos comunmente usados en endodoncia, Barzuna y González Muñoz realizaron un estudio comparativo entre el comportamiento de clorhexidina al 2% como irrigante y medicamento intraconducto hipoclorito

de sodio al 2% como irrigante no encontrando diferencias significativas sobre la eliminación de bacterias entre hipoclorito de sodio y clorhexidina.

Por otro lado, en la investigación realizada por González Amparo et al, se puede observar que afirman que cuando el lavado final se realiza con NaOCl, los resultados en cuanto a la remoción de la capa de desecho fueron demostrablemente más efectivos hasta en un 81% y en nuestro estudio la eficacia obtenida fue de 76.5%.

Se ha demostrado que el Hidróxido de Calcio $\text{Ca}(\text{OH})_2$ actúa por disociación iónica y que su efecto antimicrobiano se debe a su elevado pH (12.8) y a la liberación de iones hidroxilo. Así mismo, su capacidad inductora en la formación de tejidos calcificados, se ha atribuido a la liberación de iones calcio. Según Silva Herzog, Andrade Velásquez en un estudio realizado en 2003 sobre los vehículos para mantener el hidróxido de calcio por más tiempo lograron al igual que en nuestro estudio combinarlo con propilenglicol para mantener su pH alcalino y liberación de iones.

La Minociclina, ha demostrado actuar contra bacterias que no son lábiles a la tetraciclinas, su presentación en gel permite evitar los efectos secundarios al no ser administrado vía sistémica, en el estudio realizado por Castillo Camacho al combinar el uso de minociclina con la terapia periodontal encontraron numerosos beneficios tales como reducción de índices de placa dentobacteriana y sangrado, fue aplicado al igual que en nuestro estudio en presentación en gel y no se observaron reacciones adversas de ningún tipo. La aplicación local del medicamento de elección en cada uno de los grupos reportó cambios en la cantidad de bacterias sin embargo en el caso de minociclina e hipoclorito de sodio la disminución de bacterias presentes fue elevada, con la diferencia de que la toma de muestra posterior al hipoclorito fue 76.56% a los cinco días, y el efecto antibacteriano con minociclina superó al hipoclorito en un periodo de 24 horas fue de 84.31% siendo nuestro resultado mucho mayor que el de Castillo Camacho esto puede deberse a que en el estudio de Castillo Camacho solo se dejó actuar por unos minutos. Si a esto agregamos que el hipoclorito de sodio es corrosivo para las mangueras de las unidades dentales, mangueras de drenaje y la complicación que pudiera surgir en caso de filtrarse por presión a tejidos periapicales consideró que el margen de seguridad es alto al aplicar minociclina, la cual si por algún motivo llegara a sobrepasar el periápice el efectos beneficiaría al paciente y no lo dañaría como sucedería con hipoclorito.

Es importante considerar que la minociclina es un gel de liberación prolongada y dosis sostenida con ello se reduce el riesgo de resistencia bacteriana y consideramos que a ello debemos el incremento de su efectividad sobre el hipoclorito lo que se puede demostrar con los resultados obtenidos en este estudio.

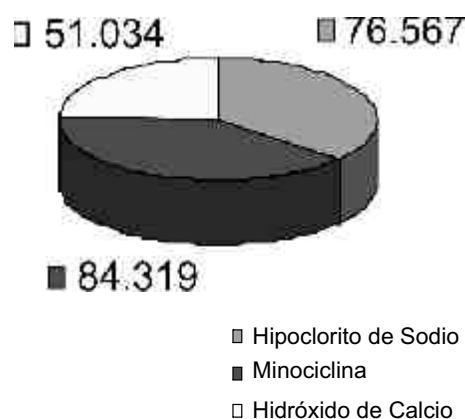


Figura 5.
Porcentaje de eficacia obtenido utilizando minociclina fue 84.39% el uso de hipoclorito 76.56% y el uso de hidróxido de calcio 51.03%.

Tablas

Se aplicó la prueba estadística "t por pares" obteniendo los siguientes resultados:

En la tabla 1 podemos observar los resultados iniciales sin haber recibido medicamento, así como la evolución después de aplicado el medicamento (minociclina), el cambio que ocurrió con el tratamiento es mayor que el esperado; existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$).

Grupo	Mediana	25%	75%
Muestra Inicial	450500.000	177500.000	690000.000
Minociclina	38000.000	12750.000	147250.000
W=300.000 T+=300.000 T-=300.000 ($P < 0.001$)			

Tabla 1.
Grupo de pacientes atendidos con Minociclina.

En la tabla 2 podemos observar los resultados iniciales y su evolución después de la aplicación del medicamento (hidróxido de Calcio), existe diferencia significativa. ($P < 0.001$).

Grupo	Mediana	25%	75%
Inicial	350000.000	177500.000	690000.000
CaOH-2	190000.000	12750.000	147250.000
W=276.000	T+=0.000	T-= -276.000	($P < 0.001$)

Tabla 2.
Grupo de pacientes atendidos con Hidróxido de Calcio.

En la tabla 3 se observa los resultados antes y después de aplicado el medicamento (NaOCl). Encontrando diferencias significativas después de aplicado el tratamiento ($P= <0.001$).

Grupo	Media	Desviación estándar	Error estándar SEM
Inicial	452322.581	177500.000	65347.086
NaOCl-2	191161.290	12750.000	33258.554
Diferencia	261161.290	T=-276.000	64206.239

Tabla 3.

Grupo de pacientes atendidos con Hipoclorito de Sodio.

$T=4.068$ con 30 grados de libertad. ($P= <0.001$).

95 por ciento de intervalo de confianza por diferencia de medias: 130034.657 a 392287.924.

Potencia de prueba realizada con $\alpha=0.050$: 0.979.

MUESTRA INICIAL POR GRUPO

Final	N=25
CaOH	11,593,000 UFC
NaOCl	12,525,000 UFC
Minociclina	13,166,000 UFC

Tabla 4.

Podemos observar el estado en el que los pacientes diagnosticados con necrosis eran recibidos y los datos son muy similares en cantidad de bacterias para cada grupo.

MUESTRA FINAL POR GRUPO

Final	N=25
CaOH	6,609,000 UFC
NaOCl	3,840,000 UFC
Minociclina	2,578,000 UFC

Tabla 5.

Podemos observar la reducción bacteriana generada por cada uno de los medicamentos utilizados por grupo de pacientes.

Tabla 6.

Factores	Grupos evaluados		
	CaOH	NaOCl	Minociclina
Promedio en eficacia (%)	43.90+-24.13 ^b	65.31+-25.03 ^c	80.00+-26.40 ^a
Eficiencia (%)	22.9	34.70	42.55

Análisis de varianza en eficiencia por grupos evaluados DHS ($P=0.0001$). En esta tabla se pueden observar los resultados de la eficacia de los tratamientos evaluados, representativos, aleatorizados por grupos, los cuales al someterlos a un análisis de varianza multivariado y la comparación de medias por medio de la prueba de Tukey o Diferencia Honesta Significativa (DHS) nos arroja que la aplicación de Minociclina fué superior a los grupos de Hidróxido de Calcio e Hipoclorito de Sodio con valores significativos que van desde un 22% como valor mínimo observado y un valor máximo del 42% lo cual efectivamente se confirma el supuesto de investigación el cual indica que es posible evaluar la eficacia de la aplicación local de minociclina en el tratamiento de necrosis pulpar con respecto a la utilización de Hidróxido de calcio e irrigación con Hipoclorito de sodio. Por otro lado estas diferencias conllevan a rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa la cual nos indica que la eficacia de la aplicación local de minociclina en el tratamiento de necrosis pulpar es superior a la utilización de Hidróxido de calcio y con Hipoclorito de sodio.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Baja California Facultad de Odontología Mexicali, por su hospitalidad y por permitirme participar en su programa de Doctorado. A la Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Odontología Unidad Torreón, mi facultad, mi alma mater, mi orgullo. A mi tutora C.D.Ph.D. Yolanda Bojórquez, por su apoyo incondicional y dirección en la realización de este trabajo Doctoral. A mi asesor y Director de esta Facultad, C.D.Ph.D. Raúl Uriel Medina Martínez, por inspirar el deseo de progreso en quienes lo conocemos, por ser una persona íntegra y digna de admiración.

Bibliografía

- 1.-J.Craig Baumgartner. DDS, Ph D, AND Williams A. Falker, Jr. MS, PhD Bacteria in the apical 5mm of infected Root Canals, J. Endodontics 1991 Vol. 17 No.8 August.
- 2.-Stephen Cohen, Richard C., Burns. Vías de la pulpa Octava edición, Mosby 2002, p.449-450.
- 3.-Ingle Backland. Endodoncia cuarta edición Mc GRAW-HILL 1996 p. 460-482.
- 4.-Arguella Regalado Gustavo F. Odontología clínica, Diagnóstico pulpar, septum diagnose ed. 2009.
- 5.-López Martínez Fanny E.E., Guerra Rodríguez Miriam, E.E. ,Oliveras Ponce Patricia E.E., Jiménez Cortez Marco Antonio Lesión periapical persistente: caso clínico, Oral Año 12. Num: 37. 2011p. 716-718.
- 6.-López Martínez Fanny E.E., Guerra Rodríguez Miriam, E.E. ,Oliveras Ponce Patricia E.E., Jiménez Cortez Marco Antonio Lesión periapical persistente: caso clínico, Oral Año 12. Num: 37. 2011p. 716-718.
- 7.-J.Craig Baumgartner. DDS, Ph D, AND Williams A. Falker, Jr. MS, PhD Bacteria in the apical 5mm of infected Root Canals, J. Endodontics 1991 Vol. 17 No.8 August.
- 8.-Becerra Rojas M, Garzón Prieto, Reyna Duarte, Mayorga de Fayad, Lancheros Bonilla, Polo Rodríguez, Delgado Trancoso, Presence of microorganisms producing b-lactamases in teeth of patients with suppurative chronic apical periodontitis. Rev. Fed. Odontol. Colomb (25). Nov. 2005p. 15-22.
- 9.-J.Craig Baumgartner. DDS, Ph D, AND Williams A. Falker, Jr. MS, PhD Bacteria in the apical 5mm of infected Root Canals, J. Endodontics 1991 Vol. 17 No.8 August.
- 10.-Maiquez Silvia, Premoli Gloria, Gonzalez Ana Julia, Rev Cubana Estomatol. Evaluación de Hidróxido de Calcio en la prevención del dolor endodóntico-intercitas, 2001 (38):1.
- 11.-Alpha 95 Standard methods for the examination of water and was water, Washington, D. C. American Public Health Association.
- 12.- Medina, R.U., Alvarado Berenice. Eficacia de la minociclina en el tratamiento de la peridontitis apical supurativa.