

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA
PROFESIONAL DE ODONTOLOGIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ODONTOPEDIATRIA**



**“3 MIXTATIN UN NUEVO BIOMATERIAL PARA TERAPIAS
PULPARES EN DIENTES PRIMARIOS”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ODONTOPEDIATRIA**

PRESENTADA POR:

C.D. SHEILA TRIGO CANO

TACNA – PERU

2019

INDICE

Contenido	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
1. Recubrimiento pulpar versus pulpotomía en dientes primarios	3
2. 3 Mixtatin	4
2.1. Preparación de 3mixtatin	6
2.2. Pasta triple antibiótica (3mix)	6
2.3. Simvastatina	7
• Propiedades antiinflamatorias	7
• Propiedades regenerativas	7
• Dosis sugerida	8
• Usos en odontología	8
3. Aplicaciones de 3mixtatin en odontopediatría	10
III. DISCUSIÓN	17
IV. CONCLUSIÓN	20
V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

RESUMEN

La presente revisión de literatura tuvo como objetivo revisar las propiedades y usos de la pasta 3mixtatin como un nuevo biomaterial para terapias pulpares en dientes primarios y proponer investigaciones a partir de la presente revisión.

La metodología consistió en una búsqueda de información científica en diferentes bases de datos como la biblioteca Cochrane, Pubmed y Google Académico, se seleccionaron 21 artículos científicos tales como revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, artículos originales y artículos de revisión.

Después de la revisión detallada de dichos artículos se concluye que 3mixtatin, requiere más estudios para corroborar los efectos prometedores que ha demostrado en RPD, pulpotomias y pulpectomias de molares primarios con mal pronóstico, por el costo accesible que representa y que por las características que tiene podría convertirse en un material idóneo y de fácil acceso para apicoformaciones.

CAPÍTULO I

INTRODUCCION

El éxito de las terapias pulpares en dientes primarios y permanentes jóvenes, representa un desafío en Odontopediatria, en cuanto al material utilizado, desde los recubrimientos pulpares directos (RPD) hasta las apexificaciones en dientes permanentes inmaduros. Los RPD hace un tiempo no eran recomendados para dientes primarios por la Asociación Americana de Odontología Pediátrica, debido a la falta de evidencia científica en cuanto a la tasa de éxito.

En lo que concierne a las pulpotomias, la misma entidad ha recomendado hace varios años suspender el uso de formocresol por sus efectos carcinogénicos y mutagénicos; a partir de entonces, distintos materiales han sido estudiados con efectos prometedores, uno de ellos considerado actualmente como el Gold estándar para recubrimientos pulpares directos y pulpotomias es el Mineral de Trióxido Agregado (MTA) y recientemente biodentine se ha introducido con óptimos resultados y ventajas sobre el MTA, sin embargo, ambos materiales son aun costosos.

En cuanto a las pulpectomias, la última revisión publicada por Cochrane reconoce como materiales de obturación al Oxido de Zinc eugenol y pastas a base de hidróxido de calcio y yodoformo, sin embargo, dicho tratamiento está contraindicado en dientes con reabsorción radicular interna o externa o aquellos que tengan lesiones periapicales o a nivel de la furca, por lo que se indica su extracción.

Finalmente, para las apexificaciones, además del hidróxido de calcio y MTA, se han probado pastas antibióticas como 3mix, compuesta por metronidazol, ciprofloxacino y minociclina, 3mix modificada, que cambia la minociclina por

cefaclor y augmentin, a base de amoxicilina y ácido clavulámico, con resultados menos satisfactorios que hidróxido de calcio.

Las nuevas tendencias en materiales para terapias pulpares, exploran los materiales bioactivos, entre ellos poco estudiado está el 3mixtatin, una pasta que es la mezcla del ya conocido 3mix y simvastatina, una estatina que se usa para el tratamiento de aterosclerosis y que posee además efectos antiinflamatorios y regenerativos. Esta podría ser considerada como una opción accesible por el costo reducido que tiene.

El presente trabajo de investigación, tiene como objetivos: revisar las propiedades y usos de la pasta 3mixtatin como un nuevo biomaterial para terapias pulpares en dientes primarios, recomendar el mejor criterio para el uso de 3mixtatin en terapias pulpares de dientes primarios y proponer investigaciones a partir de la presente revisión.

La búsqueda de la información fue motivada a partir de la revisión sistemática sobre tratamiento pulpar en dientes primarios con caries extensa, publicada en el año 2018 por la biblioteca Cochrane, debido a la importancia del tema, en la que hace referencia de forma indirecta a un biomaterial conocido como 3mixtatin; del cual se conoce poco, es así que se inicia la búsqueda de información científica en la base de datos de Pubmed y google académico con las palabras clave 3mixtatin, simvastatina, recubrimiento pupar y agentes de pulpectomia. Se obtuvieron 3 artículos en pubmed, que trataban específicamente de 3mixtatin, 2 revisiones recientes de literatura sobre 3mix, la guía de la asociación americana de odontología pediátrica para terapias pulpares en dientes primarios y permanentes inmaduros, 3 artículos actuales que hablan sobre el éxito de los recubrimientos pulpares directos en dientes primarios y las nuevas tendencias y perspectivas futuras de los biomateriales para terapias pulpares en dientes primarios. Además, se encontraron 161 artículos en google académico que hacían referencia a simvastatina, de estos últimos, se seleccionaron 11 que explicaban las propiedades antiinflamatorias y regenerativas de dicho medicamento aplicadas en odontología, haciendo un total de 21 artículos revisados.

CAPÍTULO II

MARCO TEORICO

1. Recubrimiento pulpar versus pulpotomía en dientes primarios

La guía de terapia pulpar para dientes primarios y permanentes inmaduros presentada por la Asociación Americana de Odontología Pediátrica en 2016, no recomienda el Recubrimiento Pulpar Directo (RPD) en dientes primarios por la elevada tasa de fracasos (1), sin embargo, una revisión reciente publicada en Cochrane (2) , sugiere comparar la efectividad entre el recubrimiento pulpar directo y la pulpotomía en dientes primarios, puesto que existe escasa evidencia científica que permita recomendar un tratamiento sobre el otro.

Al respecto un ensayo clínico aleatorizado actual, comparó los resultados del RPD versus la pulpotomía, ambos con MTA (Mineral de Trióxido Agregado) en molares primarios cariados, participaron 74 niños cooperadores entre 3 y 9 años, se asignaron al azar en dos grupos: grupo A (35 niños, 40 dientes, que recibieron RPD), grupo B (39 niños, 57 dientes que recibieron pulpotomía), el seguimiento se realizó a los 12, 24 y 36 meses, tiempo durante el cual se realizaron evaluaciones ciegas para registrar el éxito clínico y radiográfico, los resultados mostraron 79.7%, 66.0% y 66.0% de supervivencia o éxito clínico y radiográfico a los 12, 24 y 36 meses respectivamente, no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de supervivencia de los dos grupos, por lo que el autor concluye que ambos tratamientos son confiables para molares primarios con caries profundas en niños colaboradores (3).

Actualmente el MTA es el material considerado Gold Standard para terapias pulpares de dientes con vitalidad pulpar, tales como el RPD y pulpotomía, debido a que cuenta con la mayor evidencia científica además del Hidróxido de Calcio (HC), al cual ha superado en sus desventajas, no obstante existen otras alternativas que fueron investigadas en menor número, por lo que se requieren estudios adicionales (4).

Una revisión sistemática reciente habla sobre las tendencias actuales y perspectivas futuras de los materiales de recubrimiento pulpar, donde señala que el material más estudiado ha sido el HC seguido del MTA, mientras que durante los años 1998 hasta 2008 la tendencia fueron los materiales adhesivos como las resinas y recientemente se investigan los materiales bioactivos (que contienen proteínas bioactivas) y derivados del MTA (silicato de calcio, fosfato de calcio y cementos a base de aluminato de calcio), los cuales han mostrado resultados prometedores para tratamientos pulpares en dientes vitales (5).

2.3 MIXTATIN

La odontología pediátrica moderna explora nuevos métodos para estimular la capacidad regenerativa de los tejidos pulpares con el fin de mantener un diente primario en boca hasta su exfoliación normal, entre estos encontramos el MTA, que estimula significativamente la formación de dentina, pero tiene ciertas desventajas como su manejo deficiente, tiempo de fraguado prolongado, decoloración y costo elevado (6–8).

La pasta 3mixtatin, ha sido denominada así por Aminabadi N; porque está conformada por la ya conocida pasta triple antibiótica (3mix), que posee propiedades antimicrobianas, a la cual se le agregó simvastatina, que destaca por tener propiedades antiinflamatorias y regenerativas, es por eso que el objetivo de combinarlas fue reducir la carga bacteriana, prevenir la inflamación de la pulpa e inducir la formación de dentina dura (6–8).

Carvalho J.(9), realizó un estudio en 2016 titulado: Efecto de la combinación de antibióticos y simvastatina sobre microorganismos de interés endodónico y en la expresión de marcadores odontoblasticos, cuyo objetivo fue evaluar la actividad antimicrobiana y antibiofilm de algunas combinaciones de antibióticos sobre microorganismos de interés endodónico y analizar el efecto de la combinación de antibióticos con mejor acción antimicrobiana asociada a simvastatina en la expresión de marcadores odontoblasticos en Células de la Pulpa Dental Humana (CPDH) como actividad de la fosfatasa alcalina (ALP), deposición de nódulos de mineralización y expresión de sialofosfoproteína dentinaria (DSPP) importante marcador odontoblastico de mineralización dentinaria.

Se evaluaron las actividades antimicrobianas de Metronidazol (ME), ciprofloxacino (CI), Minociclina (MI), Doxiciclina (DO) y Fosfomicina (FO), aislados y en combinaciones dobles y triples contra *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Actinomyces israelii* y *Candida albicans* en condiciones planctónicas y biofilme.

Los resultados mostraron que CI y ME+CI+FO afectaron la viabilidad de las células pulpares en 1 y 7 días, reduciendo la ALP, asimismo, los grupos con simvastatina mostraron mayor deposición de nódulos de mineralización y expresión de DSPP que los grupos sin simvastatina.

Se concluyó que de todas las combinaciones ME+CI+FO tuvo el mejor efecto contra los microorganismos endodónicos, en condiciones planctónicas y biofilme. La simvastatina estimulo la expresión de marcadores odontoblasticos de mineralización dentinaria por las CDPH, mientras que su efecto fue reducido por la presencia de CI (9).

2.1. Preparación de 3mixtatin

La técnica descrita por Aminabadi mezcla 100mg de metronidazol, 100mg de ciprofloxacino, 100mg de minociclina que en algunos estudios fue reemplazada por 100mg de cefixima y 2 mg de simvastatina, pulverizadas con pilón y mortero de porcelana, el polvo se almacena en un recipiente de porcelana cerrado herméticamente con una bolsa de sílice para mantener los niveles de humedad reducidos. El polvo se mezcló con solución salina para formar una pasta cremosa de 3mixtatin, este procedimiento fue supervisado por un químico farmacéutico en todos los estudios revisados (6–8). A continuación, se detallarán las propiedades de cada uno de estos compuestos.

2.2. Pasta triple antibiótica (3mix)

La pasta triantibiótica fue introducida por Sato y Hoshino entre 1993 y 1996, compuesta por metronidazol, ciprofloxacino y minociclina, dichos autores comprobaron que estos antibióticos por separado no eran del todo efectivos sobre las bacterias de la dentina infectada, pulpas infectadas y periodontitis apical, sin embargo, en combinación eran lo suficientemente potentes para eliminar todas las bacterias de las muestras estudiadas; dando origen a diversos estudios en su mayoría de carácter clínico, que alcanzaron buenos resultados en la eliminación de bacterias y reparación de tejidos periapicales, éxito que los investigadores atribuyen a su poder de penetración y desinfección del conducto radicular; cabe señalar que dichos estudios se han llevado a cabo tanto en dientes permanente como deciduos (6–10).

El metronidazol es un nitroimidazol, que tiene amplia actividad antiprotozoaria y antibacteriana contra bacilos y cocos anaerobios (9), presenta efecto bactericida inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos en los microorganismos anaerobios obligados, independientemente de la fase de crecimiento bacteriano (11).

El ciprofloxacino, es una fluorquinolona que presenta acción bactericida contra gramnegativos, inhibe selectivamente la síntesis de

ADN- girasa, una enzima necesaria para la replicación del ADN (9–11).

La minociclina es un derivado semi-sintético de la tetraciclina con amplio espectro de acción, similar al metronidazol, actúa contra bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias como Actinomyces (9,11). Este fármaco ha sido sustituido en algunos estudios por cefixima, doxiciclina y fosfomicina, debido a que produce una decoloración del diente tratado, al parecer porque actúa a través de la quelación de los iones de calcio, formando aglomerados insolubles enriquecidos de calcio sobre la superficie de la dentina (9)

La fosfomicina, es un potente inhibidor de la proteína murA, envuelta en la biogénesis de la pared celular, con amplio espectro de acción contra bacterias Gram positivas y Gram negativas (9).

2.3. Simvastatina

La simvastatina, es un inhibidor específico de la reductasa de coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril, ampliamente utilizada como agente reductor de colesterol en la prevención de tratamiento de aterosclerosis, presenta además, efectos antiinflamatorios y regenerativos, que se exponen a continuación (9).

- **Propiedades Antiinflamatorias**

La simvastatina tiene propiedades antiinflamatorias ya que suprime la respuesta inflamatoria inducida por lipopolisacáridos (LPS), inhibiendo la expresión de mediadores proinflamatorios como las citoquinas, sin afectar la activación de plaquetas (12,13), por lo que podría ser un candidato útil como agente de recubrimiento de la pulpa vital (14).

- **Propiedades Regenerativas**

Los dientes primarios presentan un mayor contenido de células madre mesenquimales indiferenciadas, motivo por el cual los recubrimientos pulpares directos suelen fracasar, puesto que dichas células pueden diferenciarse en odontoclastos como

resultado de una respuesta inflamatoria, los cuales conducen a una reabsorción interna y fracaso del tratamiento (6).

Estudios anteriores han demostrado que la simvastatina estimula la expresión de la proteína morfogenética ósea, promoviendo la formación de hueso por parte de las células madre. Asimismo, se ha comprobado que estimula el fenotipo mineralizante en las células madre de la pulpa dental (DPSC), es decir que promueve la odontogénesis, cuyo marcador es conocido como sialofosfoproteína dentinaria. En otras palabras, la simvastatina estimula la regeneración de la pulpa y promueve la mineralización (15).

Para prolongar el efecto de la simvastatina sobre la pulpa, algunos investigadores le han incorporado hidrogeles, para obtener una liberación controlada, concluyendo que es posible lograr una diferenciación odontoblastica de células madre de la pulpa dental a través de la liberación controlada de simvastatina con ayuda de hidrogeles (16).

- Dosis Sugerida

Al margen de los beneficios que nos ofrece la simvastatina, no debemos olvidar que sus efectos positivos dependen mucho de la dosis. Por un lado, algunos autores señalan que a altas concentraciones (10 – 50 μ M, equivalentes a 10 -50mg/ml), produce muerte celular, inhibición de la diferenciación de las células madre mesenquimales y angiogénesis. Por otro lado, investigadores han demostrado que a bajas concentraciones (0.01-1 μ g), disminuye la expresión de mediadores proinflamatorios y se asocia con la regulación positiva de los marcadores odontoblasticos, ejerciendo un efecto proangiogénico sobre las células endoteliales in vitro e in vivo (13,17).

- Usos de la simvastatina en Odontología

En endodoncia se comparó la simvastatina a diferentes concentraciones (1,5 y 10 μ g), frente al hidróxido de calcio, para

recubrimientos pulpares directos en molares primarios, cuyos resultados no fueron alentadores, puesto que la curación sin inflamación y la formación de tejido duro después del tratamiento es menor con simvastatina que con hidróxido de calcio (18).

Por otro lado, la simvastatina fue investigada en gel a diferentes concentraciones (0,5%, 1,5% y 3%) y aplicada para RPD debajo de MTA, concluyeron que el gel de simvastatina a una concentración de 1,5% bajo MTA, podría promover pulpa activa y estimular la producción de dentina de buena calidad, sin embargo sugieren más estudios con muestras mayores para confirmar estos resultados (19). Otros estudios reportan que la simvastatina promueve mayor proliferación y diferenciación celular que el MTA (9).

Aún dentro de la especialidad de endodoncia, la simvastatina también fue comparada con biodentine para evaluar la capacidad de sellado en la reparación de perforaciones de furca, donde biodentine fue superior a la simvastatina (20).

La simvastatina también fue utilizada en otras especialidades como periodoncia y ortodoncia, donde destacan sus propiedades que inducen la remodelación ósea, así en ortodoncia fue investigada para reducir la recidiva postratamiento y en periodoncia para reducir la pérdida ósea alveolar y movilidad dentaria en periodontitis crónica (9,21).

3. Aplicaciones de 3mixtatin en Odontopediatría

3.1. Recubrimiento pulpar directo (RPD):

Sólo un estudio reportó el uso de 3mixtatin para recubrimiento pulpar directo en molares primarios, se trató de un ensayo clínico aleatorizado, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de 3mixtatin como un nuevo biomaterial en RPD.

Se asignaron 160 molares primarios de 83 niños sanos de 3 a 6 años en 4 grupos: 3mixtatin, MTA, 3mix y simvastatina, los criterios de inclusión fueron: pacientes sanos, sin alergias, sin administración de medicamentos locales o sistémicos, tener al menos un molar primario vital con caries profunda que pueda ser restaurado por una amalgama, sin antecedentes de dolor espontáneo, movilidad patológica, enrojecimiento e hinchazón del vestíbulo, sin fístula, sin sensibilidad a la palpación, sin signos radiográficos de reabsorción patológica interna o externa, sin patología del diente permanente sucedáneo, padres dispuestos a participar en el estudio y disponibilidad durante 12 meses de seguimiento.

La preparación de 3mixtatin se realizó bajo la supervisión de un farmacéutico experto, como se indica líneas arriba. La distribución de pacientes a cada grupo fue aleatoriamente mediante un software de aleatorización. Todos los procedimientos fueron realizados por un odontopediatra experto, que no estuvo cegado al estudio por la diferencia en la manipulación de los materiales, sin embargo, todos los demás contribuyentes sí estuvieron cegados. Después de anestésiar al paciente con lidocaína al 2% con epinefrina 1/80000, se colocó aislamiento absoluto, el esmalte se eliminó con fresas redondas diamantadas y alta velocidad con abundante refrigeración, la caries de dentina se eliminó con fresas redondas de carburo tungsteno y baja velocidad. Se lavó la cavidad con hipoclorito de sodio al 1%, para eliminar restos de dentina. Sólo las exposiciones pulpares menores a 1mm de diámetro rodeadas

por dentina sana se consideraron para realizar RPD, las exposiciones mayores a 1mm fueron pulpotomizadas y excluidas de la muestra.

Se aplicó 1,5 a 2mm de grosor del material de recubrimiento, extendiéndose 2mm más allá de los márgenes del sitio de exposición, a continuación, se colocó cemento de óxido de zinc eugenol y amalgama como material definitivo de obturación, todos los procedimientos se realizaron en una sola sesión y las radiografías periapicales fueron tomadas inmediatamente después del tratamiento.

Los seguimientos se realizaron cada 2, 6 y 12 meses después del tratamiento, por dos odontopediatras cegados al estudio, el éxito del tratamiento se determinó clínica y radiográficamente, se consideró fracaso del tratamiento la presencia de dolor, sensibilidad a la palpación y percusión, fístula e hinchazón, reabsorción radicular interna o externa, radiolucidez interradicular y periapical.

El seguimiento completo sólo fue posible para 129 molares primarias, distribuidas de la siguiente manera: 37 en el grupo de 3mixtatin, 32 para MTA, 32 para 3mix y 28 para simvastatina, las tasas de éxito clínico y radiográfico fueron: 91,9% (34), 93,8% (30), 62,5% (20) y 57,1% (16) respectivamente. Las causas de fracaso para 3mixtatin fueron dolor y sensibilidad a la percusión, para MTA dolor y fístula, para 3mix fístula y dolor espontáneo, y para simvastatina dolor, sensibilidad a la percusión y fístula.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de éxito de 3mixtatin y MTA (6).

3.2. Pulpotomía

Un solo estudio reportó el uso de 3mixtatin para pulpotomias en molares primarias, se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado, cuyo objetivo fue comparar la eficacia de 3mixtatin con MTA y formocresol para pulpotomias en molares primarias.

Participaron 150 molares de 114 niños que cumplieron con los mismos criterios de inclusión que el estudio anterior, con la única diferencia de que el seguimiento se realizó por 24 meses.

Estos fueron distribuidos aleatoriamente en cada grupo, quedando 50 en el grupo de 3mixtatin, 50 en el de MTA y 50 en el de formocresol.

El estudio fue realizado en dos etapas, en la primera los niños fueron familiarizados con el entorno dental y los procedimientos; en la segunda sesión un odontopediatra experto realizó la pulpotomía, este no fue cegado por la diferencia que existe en la manipulación de los materiales estudiados.

3 mixtatin fue preparado como está descrito anteriormente, todos los procedimientos fueron similares al estudio anterior hasta la remoción de la caries, después se realizó el acceso a la cámara pulpar, con pieza de alta velocidad, la pulpa fue retirada con fresas redondas de carburo tungsteno a baja velocidad, se lavó la cámara, seguidamente se presionó la entrada de los conductos con bolitas de algodón empapadas en solución salina estéril por 5 min, después de la hemostasia los materiales se aplicaron según el grupo de estudio; se excluyeron los casos en los que la hemorragia no se controló después de 5 min de presión, para el grupo de 3mixtatin se colocó un espesor de 2mm de material seguido de cemento de óxido de zinc eugenol y amalgama, estos procedimientos se realizaron en una misma sesión y la radiografía fue tomada inmediatamente después del tratamiento.

Se realizaron seguimientos a los 6, 12 y 24 meses, dos odontopediatras expertos cegados al estudio, evaluaron síntomas y signos clínicos y radiográficos, se consideraron como fracaso del tratamiento, la presencia de fístula, sensibilidad a la palpación y percusión, dolor espontáneo o de larga duración, hinchazón, reabsorción radicular externa o interna, radiolucidez interradicular y periapical.

Finalmente, a los 24 meses 122 dientes estuvieron disponibles para ser evaluados, en el grupo de 3mixtatin, 4 presentaron signos y

síntomas de fracaso clínico, 5 en el grupo de MTA y 8 en el grupo de formocresol, para 3mixtatin el signo de fracaso fue el dolor, para MTA los signos de fracaso fueron el dolor y fistula y para el grupo de formocresol, se reportó, dolor, sensibilidad a la percusión y reabsorción interna.

Las tasas de éxito general fueron de 90.5% para 3mixtatin, 88.1% para MTA y 78.9% para formocresol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados, por lo que se concluye que 3mixtatin puede ser usado para recubrimiento pulpar en pulpotomias, por el éxito clínico y radiográfico demostrado (7).

3.3. Pulpectomia

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado usando 3 mixtatin en comparación con MTA en molares primarios con reabsorción radicular inflamatoria, con el objetivo de evaluar el éxito de la reparación de defectos óseos, causados por perforaciones antes del tratamiento, usando 3mixtatin en comparación con MTA en molares primarios con mal pronóstico.

Los criterios de inclusión para la muestra fueron similares a los estudios anteriores, con la diferencia de que los participantes debían tener al menos un molar primario restaurable con soporte óseo adecuado y sin patología del folículo dental permanente, indicado para la extracción debido a la reabsorción radicular o perforación interradicular o periapical en el tercio coronal de la raíz como resultado de condiciones infecciosas o inflamatorias, basado en el examen radiográfico.

Se asignaron 80 molares aleatoriamente, 40 en cada grupo de estudio, todos los procedimientos y seguimientos fueron realizados por odontopediatras con 12 años de experiencia. Los signos y síntomas de fallas clínicas fueron: fístula, dolor provocado o espontáneo, movilidad patológica, expansión de la radiolucencia interadicular o periapical, los seguimientos se realizaron a los 4,6, 12 y 24 meses por dos odontólogos experimentados calibrados

previamente, sin incluir al investigador, cegados al estudio. 3 mixtatin fue preparado tal como se describe líneas arriba.

Los procedimientos paso a paso fueron similares a los descritos en los estudios anteriores, con la diferencia de que la extirpación de la pulpa radicular se realizó con limas Hedstrom # 15 – 30, el lavado se realizó con clorhexidina al 2% y posteriormente se aplicó una bolita empapada con hipoclorito de sodio al 1%, después de producir la hemostasia, lo canales se lavaron con solución salina normal y se secaron con conos de papel, si el sangrado no podía ser controlado, se dejó una torunda de algodón y se programó una segunda cita para concluir el tratamiento.

Se colocó 3mixtatin en el sitio de la perforación o reabsorción, con ayuda de un instrumento de obturación, a continuación, se cubrió con ionómero de vidrio hasta alcanzar un espesor de 2mm aproximadamente, finalmente los molares fueron restaurados definitivamente con coronas de acero inoxidable, ionómero de vidrio restaurador, amalgama o resina. La radiografía fue tomada inmediatamente después del tratamiento.

Los hallazgos patológicos registrados antes del tratamiento fueron: dolor, movilidad, fístula, reabsorción radicular y perforación de furca. A cabo de 24 meses, MTA mostró los siguientes resultados: 18 (48,6%), se consideraron como fracasos del tratamiento endodóncico, de los cuales 9 fueron extraídos por dolor y fístula, uno por reabsorción prematura de la raíz, los otros 9 presentaron fístula, no obstante, no fueron extraídos porque los padres no lo autorizaron debido a la ausencia de dolor.

En el grupo de 3mixtatin, 31 (96,8%) molares tratados no presentaron signos ni síntomas clínicos, el progreso de reabsorción se detuvo y se detectó reparación ósea evidenciada radiográficamente, solo un diente permaneció sintomático y fue considerado como fracaso (8).

3.4. Apexificación

El tratamiento de daños pulpares irreversibles en dientes permanentes inmaduros o con rizogénesis incompleta, es considerado un desafío clínico, puesto que las paredes radiculares son delgadas, frágiles y divergentes, actualmente existen dos formas de tratarlas; la primera utiliza un tope apical de MTA y la segunda más utilizada consiste en rellenar el conducto con hidróxido de calcio cambiándolo periódicamente hasta lograr el cierre apical. Ambas técnicas requieren una instrumentación vigorosa e irrigación con hipoclorito de sodio o clorhexidina, eliminando cualquier remanente celular en el ápice radicular y la posibilidad de revascularización y por tanto de formación radicular. Actualmente se utilizan técnicas de revascularización, las cuales utilizan una irrigación pasiva con hipoclorito de sodio asociada a medicación intracanal con una pasta triantibiótica, el objetivo de este tratamiento es crear un ambiente apropiado dentro del canal, que promueva la regeneración del tejido pulpar y la formación del ápice radicular.

Aunque la acción antimicrobiana sea un requisito primordial de una medicación intracanal, sería interesante que, en los dientes permanentes inmaduros, esa medicación también tenga una capacidad de inducir a las células remanentes a diferenciarse en odontoblastos y a producir dentina para lograr el término de la formación radicular, propiedades que han sido demostradas por la simvastatina.

Al respecto, Carvalho J; realizó un estudio reciente para evaluar la actividad antimicrobiana de algunas combinaciones de antibióticos sobre microorganismos de interés endodóncico y analizar el efecto de la combinación de antibióticos con mejor acción antimicrobiana asociada a simvastatina en la expresión de marcadores odontoblasticos como la silalofosfoproteína dentinaria, en células de la pulpa dental humana. Donde concluyó que la combinación con mejor efecto antimicrobiano fue la de metronidazol, ciprofloxacino y fosfomicina, además la simvastatina estimuló la

expresión de marcadores odontoblasticos de mineralización dentinaria, sin embargo, su efecto fue reducido en presencia de ciprofloxacino (9).

CAPITULO III

DISCUSIÓN

3 mixtatin ha sido estudiado como un biomaterial para terapias pulpares en dientes deciduos, tales como recubrimientos pulpares directos, pulpotomias y pulpectomias, dichos estudios tuvieron ciertas semejanzas y diferencias por la naturaleza de los mismos, que detallaremos a continuación para poder establecer un criterio de aplicación (6–8). Se trataron de ensayos clínicos aleatorizados, cuyas muestras oscilaron entre 80 y 160 molares primarios en niños entre 3 a 6 años de edad. Los grupos de comparación fueron MTA, 3mix y simvastatina para el estudio de recubrimiento pulpar directo, MTA y formocresol para pulpotomias y sólo MTA para pulpectomias.

Los criterios de inclusión fueron los mismos para las tres investigaciones, con algunas variaciones por la naturaleza de los tratamientos, entre estos los más relevantes fueron que los participantes se encuentren sistémicamente sanos, que tengan por lo menos un molar con caries profunda que sea restaurable con amalgama, sin historia de dolor espontáneo, no explican a cerca del dolor provocado, sin lesión periapical o reabsorción, excepto para el articulo que investigó el 3mixtatin en pulpectomias, puesto que su indicación fue justamente para ese tipo de lesiones en molares que estuvieran indicadas para exodoncia (6–8).

En cuanto a la preparación de la pasta 3mixtatin los tres estudios señalan que utilizaron los siguientes antibióticos: metronidazol (100mg), ciprofloxacino (100mg) y cefixima (100mg) en lugar de minociclina, a los cuales después de retirarles la cubierta de protección, fueron pulverizados en mortero de porcelana, a esta preparación se le agregó 2mg de simvastatina en polvo, todas las mediciones fueron realizadas con una balanza analítica. Dicha preparación fue conservada en un frasco de vidrio herméticamente cerrado con una cantidad de gel de sílice para reducir la

humedad, el polvo fue mezclado con solución salina normal en relación de 1:1 para formar una pasta de fácil aplicación.

La cantidad de simvastatina empleada, concuerda con las recomendaciones de otros autores, que sugieren utilizar una dosis de 0.1 a 10mg/ml para recubrimientos pulpaes, puesto que entre estas cantidades, la simvastatina produce efectos antiinflamatorios y regenerativos comprobados (9,13,17).

El procedimiento en los tres estudios fue realizado por un odontopediatra experto, siguiendo los protocolos recomendados, así todos los molares fueron anestesiados y aislados con dique de goma, después de la remoción de tejido cariado, el estudio de RPD, aplico 3mixtatin en comunicaciones menores a 1mm de diámetro, el de pulpotomias después de remover a caries y comunicar accidentalmente realizo la apertura y extirpación de la pulpa cameral, ambos lavaron las cavidades con hipoclorito de sodio al 1%, realizaron la hemostasia con torunda empapada con solución salina por 5 minutos para el caso de pulpotomias, después ambos aplicaron un grosor de 2mm de pasta 3mixtatin, seguido de óxido de zinc eugenol y amalgama, los tratamientos fueron concluidos en una cita (6,7).

Para el caso del artículo que hace referencia al uso de 3mixtatin en pulpectomias, este realizó la extirpación de la pulpa radicular con limas hedstrom 15-30, lavó con clorhexidicina al 2% y obturó definitivamente con coronas preformadas, ionmeros de restauración, resinas o amalgamas (8).

Los seguimientos se realizaron por dos odontopediatras expertos cegados al estudio por un periodo de 2 a 12 meses para los RPD y 6,12 y 24 meses para los estudios de pulpotomias y pulpectomias.

Los resultados de dichos estudios muestran que no existe diferencia significativa entre el éxito clínico y radiográfico de RPD y pulpotomia, al usar 3mixtatin y MTA; sin embargo, para el caso de 3mixtatin el principal síntoma de fracaso fue el dolor y la sensibilidad a la percusión, mientras que MTA reporto casos de dolor y presencia de fístula, sólo el grupo de formocresol presento reabsorción interna además de dolor y sensibilidad

a la percusión; bajo estos resultados los autores recomiendan que 3mixtatin puede usarse para RPD y pulpotomias (6,7).

Este resultado podría explicarse porque 3mixtatin ofrece efectos antimicrobianos, antiinflamatorios y regenerativos, mientras que MTA no tiene efecto antimicrobiano además de la alcalinidad que produce en el medio donde actúa.

Esta misma explicación sería válida para los resultados que mostraron los investigadores que probaron 3mixtatin para pulpectomias de molares con reabsorción radicular inflamatoria, donde 3mixtatin tuvo un éxito clínico y radiográfico en el 96.8% de la muestra y MTA solo el 51.4%, aunque si hay que resaltar que MTA detuvo la reabsorción radicular, mas no promovió regeneración ósea ni dentinaria que sea perceptible radiográficamente.

Al tratarse solamente de tres estudios sobre 3mixtatin, se podría recomendar realizar más investigaciones para fortalecer la evidencia que se tiene sobre este biomaterial que es de costo accesible en comparación con el MTA, considerado en nuestros días como el gold estándar para RPD y pulpotomias; dichos estudios podrían considerar además muestras mayores y tiempos de seguimiento hasta la exfoliación de la pieza dentaria, puesto que no se sabe hasta qué grado de regeneración dentinaria y ósea se alcanza con simvastatina en las concentraciones que fue aplicada en 3mixtatin.

Más relevante aún sería indagar sobre el éxito de 3mixtatin en apicoformaciones de dientes permanentes jóvenes con daño pulpar irreversible, puesto que 3mix y otras combinaciones antibióticas han sido estudiadas para estos tratamientos sin resultados prometedores, sin embargo, 3mixtatin podría cambiar esto debido a que contiene simvastatina y podría ofrecer no solo efectos antimicrobianos exitosos sino también estimular la regeneración dentinaria y ósea, que contribuirían a cerrar el ápice en dientes permanentes jóvenes con lesión periapical.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

PRIMERA:

3mixtatin, requiere más estudios para corroborar los efectos prometedores que ha demostrado en RPD, pulpotomias y pulpectomias de molares primarios con mal pronóstico, por el costo accesible que representa.

SEGUNDA:

3mixtatin, aún no ha sido estudiado en apicoformaciones de dientes permanente con daño pulpar irreversible, sin embargo, por las características antimicrobianas y regenerativas que posee, podría convertirse en un material idóneo y de fácil acceso.

CAPÍTULO V

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subcommittee CAC-PT. Guideline on Pulp Therapy for Primary and Immature Permanent Teeth. *Pediatr Dent* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Mar 17];38(6):280–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931467>
2. Smail-Faugeron V, Courson F, Durieux P, Muller-Bolla M, Glenny A-M, Fron Chabouis H. Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 6;2018(8).
3. Dimitraki D, Papageorgiou SN, Kotsanos N. Direct pulp capping versus pulpotomy with MTA for carious primary molars: a randomised clinical trial. *Eur Arch Paediatr Dent* [Internet]. 2019;0(0):0. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40368-019-00419-7>
4. Matsuura T, K. S. Kawata-Matsuura V, Yamada S. Long-term clinical and radiographic evaluation of the effectiveness of direct pulp-capping materials. *J Oral Sci*. 2018;1–12.
5. da Rosa WLO, Cocco AR, Silva TM d., Mesquita LC, Galarça AD, Silva AF d., et al. Current trends and future perspectives of dental pulp capping materials: A systematic review. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2018;106(3):1358–68.
6. Aminabadi N, Satrab S, Najafpour E, Samiei M JZ, S S. A randomized trial of direct pulp capping in primary molars using MTA compared to 3Mixtatin: a novel pulp capping biomaterial. *Int J Paediatr Dent*. 2016;26(4):281–90.
7. Aminabadi NA, Jamali Z, Najafpour E, Shirazi S, Alavi V. Randomized Controlled Trial of Pulpotomy in Primary Molars using MTA and Formocresol Compared to 3Mixtatin: A Novel Biomaterial. *J Clin Pediatr Dent*. 2018;42(5):361–6.

8. Aminabadi N, Huang B, Samiei M, Agheli S, Jamali Z, Shirazi S. A Randomized Trial Using 3Mmixtatin Compared to MTA in Primary Molars with Inflammatory Root Resorption: A Novel Endodontic Biomaterial. *J Clin Pediatr Dent*. 2016 Mar;40(2):95–102.
9. Carvalho J, Sampaio K, Limi A, Souza D, Almeida L SC. Efeito da combinação de antibióticos e simvastatina sobre microrganismos de interesse endodôntico e na expressão de marcadores odontoblásticos [Internet]. Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho; 2016. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/138844>
10. Sain S RJ, Anandaraj S, George S IJ, SA. J. Lesion Sterilization and Tissue Repair – Current Concepts and Practices. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2018;11(5):446–50.
11. Perona G MS. Tratamiento endodóntico no instrumentado en dientes deciduos: reporte de caso TT - Non instrumentation endodontic techniques in deciduous teeth. case report. *Odontol pediater (Lima)* [Internet]. 2016;15(2):162–8. Available from: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/op/v15n2/a10.pdf>
12. Steiner S, Walter S, Pleiner J, Seidinger D ZG. Simvastatin Blunts Endotoxin-Induced Tissue Factor In Vivo. *Circulation*. 2005;111(14):1841–6.
13. Soares D, Zhang Z, Mohamed F, Eyster T, Souza C M p. Simvastatin and nanofibrous poly(l -lactic acid) scaffolds to promote the odontogenic potential of dental pulp cells in an inflammatory environment. *Acta Biomater* [Internet]. 2017;68:190–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.12.037>
14. Jung J, Woo S, Kim W, Lee B, Nor J, Min K, Choi C KJ. Simvastatin inhibits the expression of inflammatory cytokines and cell adhesion molecules induced by LPS in human dental pulp cells. *Int Endod J*. 2016;50(4):377–86.
15. Jia W, Zhao Y, Yang J, Wang W, Wang X, Ling L GL. Simvastatin Promotes Dental Pulp Stem Cell–induced Coronal Pulp Regeneration in

- Pulpotomized Teeth. *J Endod* [Internet]. 2016;42(7):1049–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.03.007>
16. Atsuko M, Tomonori M, Kazunari A, Yasuhiko T TS. Controlled release of simvastatin from biodegradable hydrogels promotes odontoblastic differentiation. *Dent Mater J*. 2015;34(4):466–74.
 17. Leite M. Bioestimulación transdentaria de células odontoblastoides a través de la aplicación de simvastatina previamente al uso de cemento de ionómero de vidrio. 2014;1–73.
 18. Aminabadi NA, Maljei E, Erfanparast L, Ala A, Hamishehkar H NE. Simvastatin versus Calcium Hydroxide Direct Pulp Capping of Human Primary Molars: A Randomized Clinical Trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* [Internet]. 2013;7(1):8–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3593207&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 19. Dianat O, Mashhadiabbas F, Ahangari Z, Saedi S RS. Histologic comparison of direct pulp capping of rat molars with MTA and different concentrations of simvastatin gel. *J Oral Sci*. 2018;60(1):57–63.
 20. Shaheen N GW. Sealing ability of biodentine and simvastatin for repair of furcation perforation using dye extraction method. 2019;(January).
 21. AlSwafeeri H EW, Mowafy M KS. Effect of local administration of simvastatin on postorthodontic relapse in a rabbit model. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2018;153(6):861–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.10.024>