



**UNIVERSIDAD
MICHOCANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

TESIS

**“ANESTÉSICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA
SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL
LIGAMENTO PERIODONTAL”**

REVISIÓN

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE ENDODONCIA

C.D. ADRIEL CADENAS RAMÍREZ

ASESOR: DRA. DEYANIRA SERRATO OCHOA

COASESOR: DR. RENATO NIETO AGUILAR

MORELIA MICH., MÉXICO

Octubre. 2018

DEDICATORIA

A Dios Padre, a Jesucristo y a ti Espíritu Santo por estar con migo en cada momento de mi vida, por todas sus bendiciones y por permitir que yo cumpliera una meta más en mi vida profesional. No lo hubiera logrado sin su presencia.

A mi esposa, Lic. En Psicología Gabriela Sierra Vieyra, por ser la persona más importante en mi vida y ser mi persona favorita a quien agradezco infinitamente su inmenso amor, paciencia, y apoyo incondicional en todas las áreas, no solo en esta etapa de estudiante, sino en todo tiempo.

A mis hijas, Sofía y Regina, por ser mis princesas, cada sonrisa, cada lágrima, cada carita me llena el corazón de alegría, son mi motivación para superarme, las amo.

A mis padres, Bernardo Cadenas Menera y Martina Ramírez Galeana, por haber hecho de mí la persona que a hora soy, por haber forjado en mí un carácter firme y haberme apoyado todo el tiempo.

A mis hermanos, Juan Bernardo Cadenas Ramírez, Jair David Cadenas Ramírez e Isaí Cadenas Ramírez, gracias por ser mis amigos, sé que puedo confiar en ustedes, gracias por compartir con migo momentos increíbles.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de forma muy especial a mi asesor de tesis, la Dra. Deyanira Serrato Ochoa por todo su apoyo y dedicación para lograr este trabajo de investigación.

Al Dr. Renato Nieto Aguilar por darse tiempo para realizar las correcciones necesarias y realizar aportaciones para que este trabajo se llevara a cabo.

A mis maestros, gracias por haber transmitido cada uno de sus conocimientos y dedicar su tiempo a la enseñanza.

A todo el personal administrativo que labora en el C.U.E.P.I por su buen trato que tuvieron conmigo todo este tiempo, por ser buenos trabajadores y por su amistad.

Por último, agradezco a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, gracias por haberme aceptado y abrir sus puertas para poder crecer de manera intelectual, profesional y de manera íntegra.

INDICE GENERAL

	PÁGINA
1. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS	4
2. GLOSARIO	13
3. RESUMEN	14
4. PALABRAS CLAVES	15
5. ABSTRACT	16
6. KEY WORDS	16
7. JUSTIFICACIÓN	17
8. OBJETIVO GENERAL	19
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
10. MATERIALES Y MÉTODOS	21
11. INTRODUCCIÓN	22
12. ANTECEDENTES	23
13. DISCUSIÓN	95
14. CONCLUSIÓN	98
15. SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS	99
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

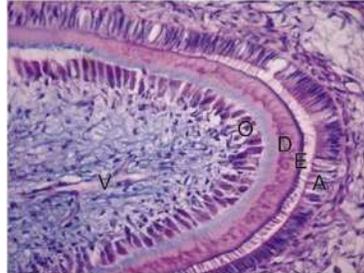


Figura 1. Configuración celular del órgano del esmalte y pulpa dental. (V) Vaso sanguíneo de la pulpa, (O) Odontoblasto, (D) Dentina, (E) Esmalte, (A) Ameloblasto [Manuel](#)

[Meruane, et al., 2012](#))

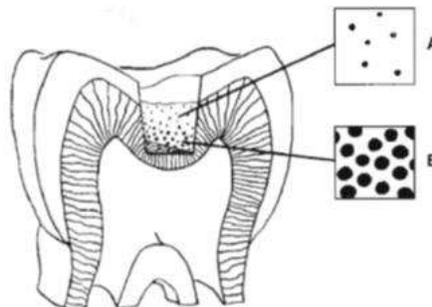


Figura 2. Esquema ilustrativo de la diferencia del tamaño y la densidad de los túbulos del piso dentinario entre una preparación de cavidad superficial (A) y otra profunda (B) (Tomada de Trowbridge HO. *Dentistry* 1982; 22 4:22-29).

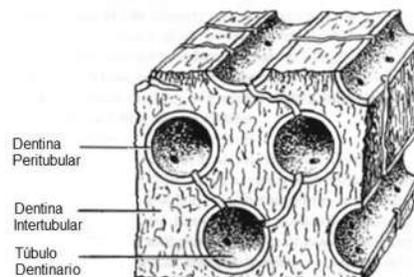


Figura. 3. Esquema ilustrativo de las dentinas peritubular e intertubular (Tomada de Trowbridge HO. *Dentistry* 1982; 2 4: 22-29).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

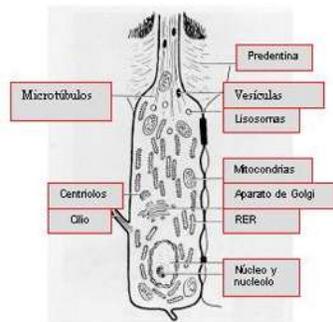


Figura 4. Diagrama de un odontoblasto completamente diferenciado (Tomado de Trowbridge y Kim, 1998).

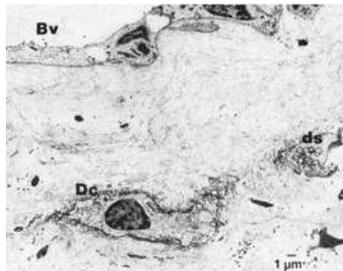


Figura 5. Células dendríticas en la pulpa dental (Tomado de Jontell, 1992).

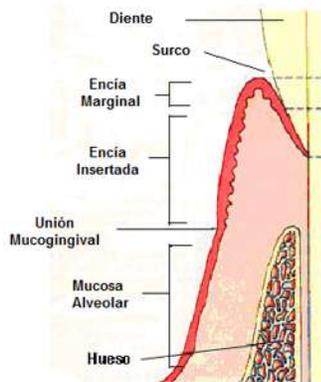


Figura 6. Esquema de los puntos anatómicos de referencia de la encía.

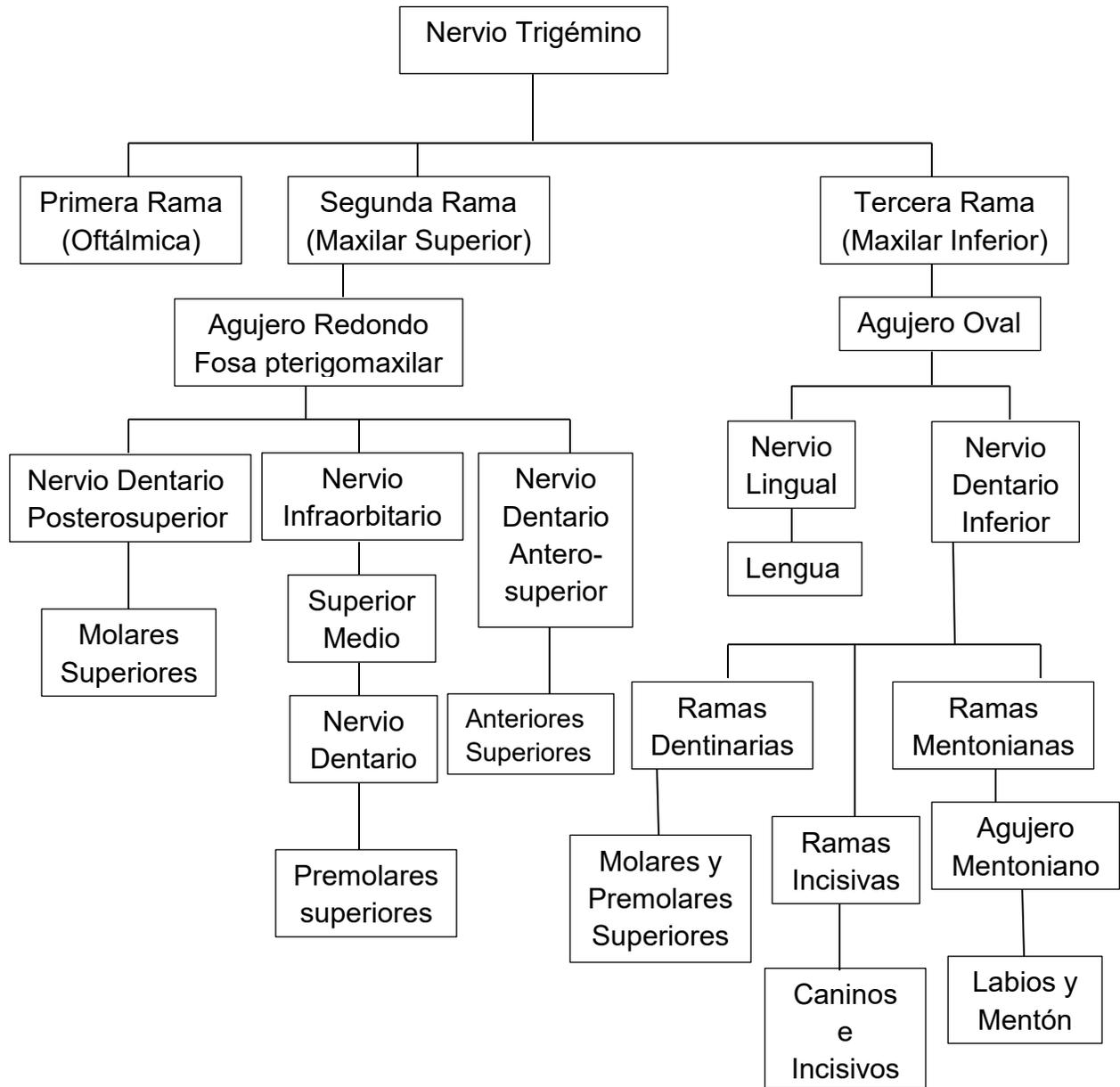


Figura 7. Esquema que muestra el origen de la inervación de todas las piezas dentarias.



Figura 11. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar postero superior.



Figura 12. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar medio superior.



Figura 13. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar antero superior.



Figura 14. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio palatino mayor.



Figura 15. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio nasopalatino.



Figura 16. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar inferior.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

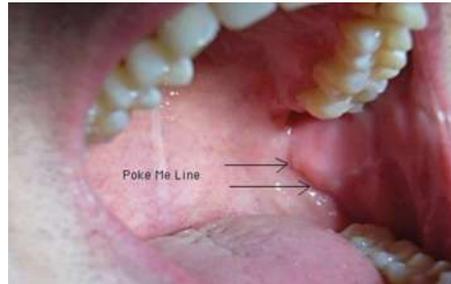


Figura 17. Fotografía intraoral del rafe pterigomandibular.



Figura 18. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar inferior con la técnica Gow-Gates.



Figura 19. VibraJect. Es una batería que se ajusta a la jeringa dental, la cual proporciona una vibración de alta frecuencia a la aguja.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL



Figura 20. Dental Vibe. Es un dispositivo inalámbrico, recargable, el cual ofrece micro oscilaciones al sitio donde se esté administrando la inyección.



Figura 21. Wand/Compudent system. Este sistema está habilitado para administrar el anestésico activándolo con un pedal.



Figura 22. Jeringa de Control Comfort. Este sistema filtra el anestésico controlándolo con la mano.



Figura 23. Syrijet Mark II. Dispositivo para infiltrar anestesia.



Figura 24. MED-JET H III. Este sistema tiene la capacidad de administrar el anestésico con baja presión.

GLOSARIO

Anestesia. Es un estado de pérdida de conciencia reversible, inducido por agentes anestésicos y en el que desaparece la sensación de dolor en todo el organismo.

Anestésicos Locales. Son fármacos que con mayor frecuencia son empleados en la práctica clínica. Tienen variedad de aplicaciones, bloquean los nervios periféricos, se utilizan para prevenir el dolor, para proporcionar el bloqueo motor durante procedimientos quirúrgicos o dentales, para el control del dolor agudo durante tratamientos quirúrgicos como el parto, o después de la operación y en el tratamiento del dolor crónico.

Células troncales. Se definen como células clonogénicas capaces de auto-renovarse y de diferenciarse ya que se cree que son células no diferenciadas con diferentes grados de potencia y plasticidad.

Endodoncia Regenerativa. Parte de la endodoncia que estudia procedimientos regenerativos biológicamente diseñados para crear tejido nuevo, el cual va a reemplazar el complejo pulpo-dentinario enfermo y traumatizado.

Ligamento Periodontal. Es un tejido conectivo especializado derivado del folículo dental y se origina a partir de células de la cresta neural. El ligamento periodontal conecta el cemento al hueso alveolar, y funciona principalmente para dar soporte al diente en el alveolo.

RESUMEN.

La práctica clínica en odontología, requiere en sus procesos, de medios analgésicos para evitar el dolor durante el tratamiento. Uno de los medios utilizados ampliamente, es el anestésico aplicado localmente. Sin embargo, el efecto adverso del compuesto anestésico, en contacto con los componentes tisulares, ha sido reportado en algunos casos como existente, sobretodo el referente al encontrado sobre el componente celular.

Derivado de lo anterior, el presente trabajo de investigación, tiene como finalidad recopilar la información acerca de la relación entre el anestésico local y la supervivencia de las células troncales mesenquimales, derivadas del ligamento periodontal. La importancia del trabajo es debida a que la revisión, podría dirigir el estudio de los procesos de regeneración celular a nivel apical en el tratamiento de endodoncia, bajo la influencia de los anestésicos empleados en la endodoncia convencional.

El material y métodos incluyeron la revisión de artículos incluidos de la plataforma de pubmed, además de otros accesibles de fuentes electrónicas alternas y bibliográficas. El periodo de búsqueda abarcó del año 1990 al año 2017 en la plataforma de pubmed, utilizando las palabras clave: dental anesthesia, anesthesia, dentistry, periodontal ligament stem cells, regenerative endodontics, cytotoxicity, local anesthetic toxicity, cell toxicity.

PALABRAS CLAVE.

Anestesia dental, anestesia, células troncales del ligamento periodontal, endodoncia regenerativa, citotoxicidad, toxicidad, anestésicos locales.

ABSTRACT.

The clinical practice in dentistry, requires in its processes, analgesic means to avoid pain during treatment. One of the widely used means is the locally applied anesthetic. However, the adverse effect of the anesthetic compound, in contact with the tissue components, has been reported in some cases as existing, especially the one found on the cellular component.

Derived from the above, this research work aims to collect information about the relationship between the local anesthetic and the survival of mesenchymal stem cells, derived from the periodontal ligament. The importance of the work is due to the fact that the review could direct the study of cellular regeneration processes at the apical level in the treatment of endodontics, under the influence of the anesthetics used in conventional endodontics.

The material and methods included the review of articles included in the pubmed platform, as well as others accessible from alternate electronic and bibliographic sources. The search period ranged from 1990 to 2014 on the pubmed platform, using the keywords: dental anesthesia, anesthesia, dentistry, periodontal ligament stem cells, regenerative endodontics, cytotoxicity, local anesthetic toxicity, cell toxicity.

KEYWORDS.

Dental anesthesia, anesthesia, dentistry, periodontal ligament stem cells, regenerative endodontics, cytotoxicity, local anesthetic toxicity, cell toxicity.

JUSTIFICACIÓN

Los anestésicos locales utilizados en odontología, como cualquier fármaco, presentan efectos indeseables o adversos, los cuales siguen en constante evolución para que la afectación del paciente sea mínima. Los efectos indeseados de estos, se localizan en el sistema nervioso central y cardiovascular, así como en la zona de infiltración (Baluga J.C. *et al.*, 2002).

Los anestésicos locales varían enormemente en la rapidez de penetración en los tejidos, lo que afecta a la velocidad de bloqueo nervioso, cuando se inyectan en los tejidos, y a la rapidez de inicio y a la recuperación de la anestesia (Joaquín Francisco López Marcos, *et al.*, 2004). Algunos anestésicos locales, pueden estar unidos a ésteres, hidrolizándose rápidamente por la colinesterasa plasmática, por lo que su semivida se acorta. Otros asocian vasoconstrictores, que se utilizan en determinados campos médicos, como es la odontología, aplicándose a muy bajas concentraciones para evitar los riesgos de toxicidad sistémica (B. Cox, *et al.*, 2003).

Este presente trabajo de investigación no solo pretende fundamentar la importancia de la eficacia del anestésico local ante el dolor, así como efectos a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular en el área médica y odontológica, sino determinar si coinciden las evidencias, de que el anestésico local tiene un efecto considerable, sobre la supervivencia de la células troncales mesenquimales, derivadas del ligamento periodontal, que a su vez, tendría

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS
TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

relación con los procesos de regeneración celular y tisular de los tejidos periapicales del diente implicado, que recibe tratamiento endodóntico.

OBJETIVO GENERAL

Relacionar el efecto de los anestésicos locales empleados en endodoncia, con la supervivencia de las células troncales del ligamento periodontal, en base a una revisión de la literatura.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Explicar las características principales de las células formadoras de tejidos periodentarios, especialmente el de las células que intervienen en el proceso de regeneración y reparación tisular a nivel del ligamento periodontal.
2. Explicar la acción farmacocinética de los anestésicos locales empleados en endodoncia sobre las células y componentes tisulares humanos periodentarios.
3. Conocer el alcance de la ingeniería tisular, para evaluar la relación que pudiera existir entre los anestésicos locales y el posible efecto adverso postoperatorio a nivel celular y tisular a nivel del ligamento periodontal, evidenciado en la revisión de la literatura.

MATERIALES Y METODOS.

Se realizó una revisión de la literatura tomando como fuente principal de información diversos artículos de investigación del año 1990 al 2017 en la plataforma de pubmed, en fuentes electrónicas alternas, entre otras: Scopus, Medline, y fuentes bibliográficas.

Se incluyeron artículos relacionados al efecto de anestésicos locales empleados en el área de odontología, sobre las células troncales del ligamento periodontal, especialmente en endodoncia.

Y se excluyeron artículos que no tomaran en cuenta el efecto de anestésicos locales, sobre la viabilidad de las células troncales relacionadas al complejo bucal, dental y peridental.

Tipo de Estudio:

INTRODUCCIÓN.

En la odontología y particularmente en el área de la endodoncia, es muy importante y necesario el manejo que se le da al dolor que atañe al paciente, durante un tratamiento de conductos.

Básicamente para el control del dolor durante un tratamiento endodóntico, se emplea la filtración de anestésicos locales, es por ello, que en este trabajo se realizará una revisión bibliográfica de las diferentes técnicas de anestesia empleadas en odontología, tipos de anestésicos locales, su estructura química, el mecanismo de acción de los anestésicos, la farmacocinética de los mismos y el grado de toxicidad.

Este proyecto de investigación tiene como propósito realizar una búsqueda en la literatura de la posible relación de los anestésicos con el éxito o no en tratamientos endodónticos, ya que existe evidencia de que los anestésicos locales pueden comprometer la viabilidad celular del ligamento periodontal que puede conllevar a su vez a una disminución del pronóstico señalado, específicamente en las células troncales mesenquimales del ligamento periodontal.

ANTECEDENTES

TEJIDOS Y CÉLULAS FORMADORAS DE ESTRUCTURA DENTARIA.

El conjunto de tejidos de estructura dentaria está constituido por esmalte, dentina, pulpa y periodonto.

ESMALTE.

El esmalte es el tejido calcificado más duro del cuerpo humano, debido a su elevado contenido en sales minerales, forma una cubierta protectora, de espesor variable sobre toda la superficie de la corona del diente, alcanza un espesor máximo de 2 a 2.5 milímetros aproximadamente. La función específica del esmalte es formar una cubierta resistente para los dientes, haciéndolos adecuados para la masticación ([Balint J. 1978](#)).

Composición química del esmalte ([Julio- Barrancos et al., 2006](#)):

- Sustancia Inorgánica: 95%
- Sustancia Orgánica: 1.8%
- Agua: 3.2%

La sustancia orgánica solo representa el 1.8% del peso del esmalte. Está constituida principalmente por proteínas y lípidos ([Robinson C. 1989](#)).

Este tejido está formado por cristales de hidroxiapatita creando así, uno de los tejidos biológicos arquitectónicamente más complejos ([Smith CE, 1998](#)). Estos

cristales de hidroxapatita tienen la forma de barras y plaquetas. No hay acuerdo sobre sus dimensiones y se ha informado que algunos cristales miden hasta 210 nm (Parula N. 1972).

Ameloblastos.

El esmalte se forma a partir del ameloblasto, que inicia su producción en el límite amelodentinario y avanza hacia la superficie para determinar el tamaño y la forma de los dientes (Julio- Barrancos *et al.*, 2006).

El esmalte está compuesto principalmente de proteínas de la matriz orgánica las cuales son secretadas por los ameloblastos. El entorno que rodea los cristales y los procesos químicos que participan en su crecimiento es regulado por los ameloblastos (Paine ML, *et al.*, 2001).

El crecimiento de cristales y la secreción de proteínas de la matriz orgánica son un proceso continuo y casi sincrónico regulado por los ameloblastos (Bartlett JD, Simmer JP, 1999).

Los ameloblastos realizan una variedad de funciones biológicas a lo largo de su vida útil. Sintetizan y secretan una gran cantidad de proteínas de la matriz del esmalte (Sui W, *et al.*, 2003).

Algunos de los productos secretados por los ameloblastos son las enzimas proteolíticas cuya función es eliminar matriz orgánica (Bartlett JD, Simmer JP, 1999). Aún no está claro, pero es posible que la eliminación de proteínas sea necesaria para el crecimiento de cristales de hidroxapatita (Nanci A, Smith CE, 1992).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Los ameloblastos están activamente involucrados en la regulación del desarrollo estructural del esmalte (Sui W, *et al.*, 2003). La característica estructural principal del esmalte maduro son los prismas del esmalte, cada uno contienen miles de cristales dispuestos en haces (Boyde A, 1989).

Los ameloblastos son las células que secretan el esmalte dental. En la concavidad del órgano del esmalte se ubica la papila dental, la cual es una condensación de mesénquima de la cresta neural. A partir de células de la papila se diferenciarán los odontoblastos que formarán la dentina y el resto constituirá la pulpa dentaria (figura 1.) (Manuel Meruane, *et al.*, 2012).

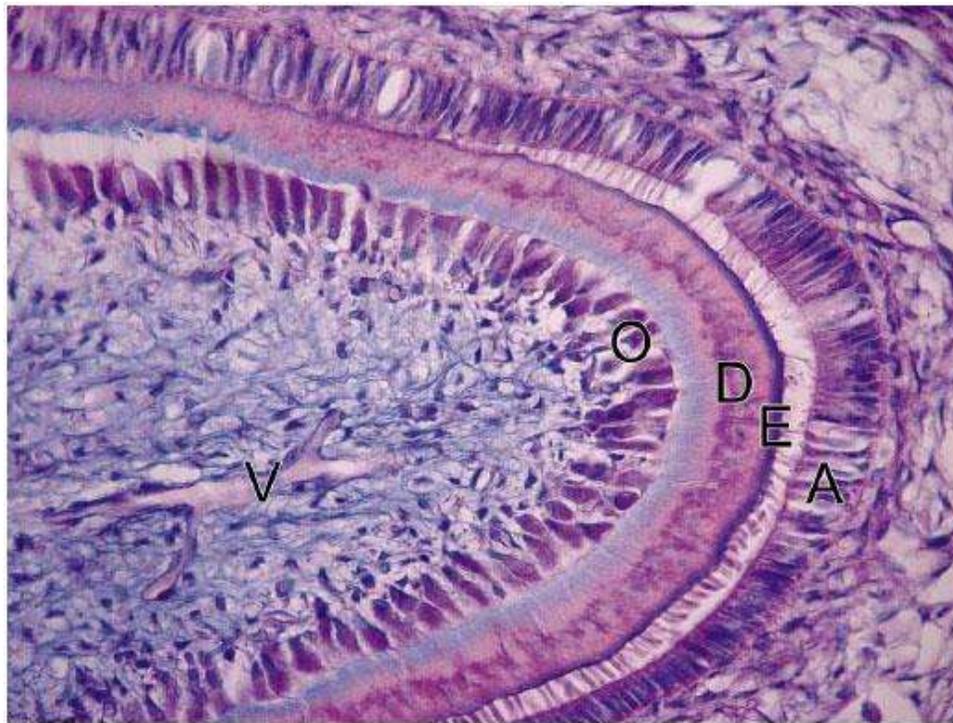


Figura 1. Configuración celular del órgano del esmalte y pulpa dental. (V) Vaso sanguíneo de la pulpa, (O) Odontoblasto, (D) Dentina, (E) Esmalte, (A)

Ameloblasto

DENTINA.

La dentina y el esmalte están interrelacionados en la unión dentina-esmalte, conocida como unión amelodentinaria, y la dentina se une al cemento en la unión cementodentinaria. Esta compuesta en un 70% de material inorgánico, el principal componente de este material inorgánico es la hidroxiapatita, 10% de agua y 20% de matriz orgánica, de la cual 91% es colágeno. A la matriz orgánica no mineralizada de la dentina se le conoce como predentina o matriz colágena, esta situada entre la capa de odontoblastos y la dentina mineralizada, y su principal componente es el colágeno ([Stephen Cohen, 2004](#)).

La dentina es un tejido altamente calcificado, su célula formadora es el odontoblasto que se encuentra en la pulpa. Sus estructuras principales son, los túbulos dentinarios, la fibrilla de Tomes, la dentina periférica, la dentina peritubular, la dentina intertubular, la dentina circumpulpar y la predentina ([Julio- Barrancos et al., 2006](#)).

Los túbulos dentinarios atraviesan toda la dentina desde la unión amelodentinaria o la unión amelocementaria hasta la pulpa, alojan en su interior la fibrilla de Tomes o también llamada prolongación citoplasmática del odontoblasto. En la dentina circumpulpar, existen alrededor de 65,000 túbulos por milímetro cuadrado. A la mitad entre la pulpa y el esmalte, la dentina posee alrededor 35,000 túbulos, y en el límite amelodentinario, 15,000 túbulos dentinarios ([Julio- Barrancos et al., 2006](#)).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Schilke R y cols., en el año 2000 refieren que el diámetro de los túbulos varía entre 2 y 4 micrómetros y que el número de túbulos de la dentina es de unos 18,000 y 21,000 túbulos por milímetro cuadrado.

Seltzer S, Bender IB, en 1987, dicen que el diámetro de los túbulos es muy variable, que es mayor junto a la pulpa que en el límite amelodentinario. Generalmente en la unión pulpodentinaria el diámetro de túbulos oscila entre las 5 micras y en la unión amelo dentinaria alrededor de 1 micra (fig. 2).

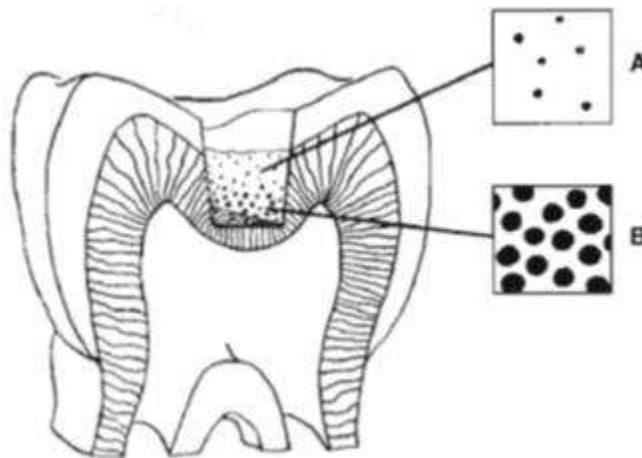


Figura 2. Esquema ilustrativo de la diferencia del tamaño y la densidad de los túbulos del piso dentinario entre una preparación de cavidad superficial (A) y otra profunda (B) (Tomada de Trowbridge HO. Dentistry 1982; 22 4:22-29).

La fibrilla de Tomes o proceso odontoblastico o también llamada prolongación citoplasmática del odontoblasto está alojado en la totalidad del túbulo dentinario, desde la pulpa hasta la unión amelodentinaria (Mjur IA, *et al.*, 1973).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

La dentina peritubular es la que recubre los túbulos dentinarios. Este tipo de dentina contiene menos fibrillas colágenas que la dentina intertubular. Debido a su menor contenido en colágeno, la dentina peritubular se disuelve con más rapidez en un medio ácido que la intertubular. Este tipo de dentina está más mineralizada que la intertubular, y por lo tanto, es más dura (Fig. 3) (Stephen Cohen, 2004).

La dentina intertubular está localizada entre los anillos de dentina peritubular y constituye la mayor parte de la dentina, esta compuesta sobre todo por fibrillas colágenas (Fig. 3) (Stephen Cohen, 2004).

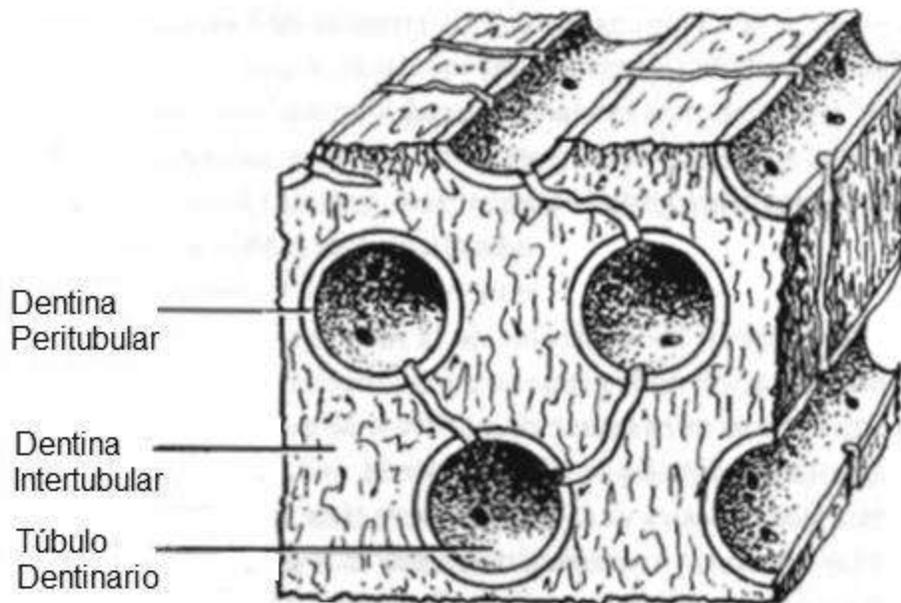


Figura. 3. Esquema ilustrativo de las dentinas peritubular e intertubular (Tomada de Trowbridge HO. Dentistry 1982; 2 4: 22-29).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

La dentina esclerótica se forma cuando los túbulos dentinarios se llenan de minerales, y esto provoca una obstrucción parcial o completa como resultado del envejecimiento o en respuesta a determinados estímulos como la caries dental. Tiene un aspecto translúcido causado por la mineralización, esta dentina contribuye a la protección de la pulpa frente a una irritación (Stephen Cohen, 2004).

La dentina circumpulpar forma la parte más grande de la capa de dentina. Es delgada en las etapas iniciales de la dentinogénesis, su espesor aumenta de forma continua (4mm por día) a expensas del espacio inicialmente ocupado por la pulpa (Michel Goldberg, *et al.*, 2012).

PULPA DENTAL

La pulpa dental es un tejido blando y que esta localizado en el centro del diente, se origina de células ectomesenquimatosas de la papila dental, con células especializadas, como los odontoblastos. La formación de dentina por los odontoblastos induce a que la papila dental se convierta en pulpa dental. Esta formación empieza con la deposición de matriz no mineralizada en la punta de la cúspide y progresa en dirección apical, poco después se mineraliza esta matriz (Richard E. Walton y Mahmoud Torabinejad, 1997).

La pulpa contiene elementos tisulares como nervios, fibras del tejido conectivo, sustancia fundamental, fluido intersticial, odontoblastos, fibroblastos, células inmunocompetentes y otros elementos celulares, también tiene componentes vasculares como arteriolas y vénulas (Stephen Cohen, 2004).

Para Richard E. Walton y Mahmoud Torabinejad, la pulpa lleva a cabo cinco funciones durante toda la vida:

1. Inducción. La pulpa participa en la inducción y el desarrollo de odontoblastos y dentina, que cuando se forman inducen a la formación de esmalte.
2. Formación. Los odontoblastos que están situados en la pulpa forman dentina, la dentina que se forma durante el desarrollo temprano del diente se le llama dentina primaria. Después de la maduración del diente, la formación de dentina continúa de una forma mas lenta, a esta se le conoce

con el nombre de dentina secundaria. Hay otro tipo de dentina, la dentina terciaria, esta se forma en respuesta a una lesión, también se le conoce como dentina de reacción o de reparación, irritacional o irregular.

3. Nutrición. La pulpa suministra nutrientes que son esenciales para la formación de dentina e hidratación del diente, a través de los túbulos dentinarios.
4. Defensa. La pulpa tiene la capacidad de producir una respuesta inflamatoria e inmunológica cuando la pulpa se ve expuesta ante una agresión, ya sea biológica o mecánica.
5. Sensibilidad. A través del sistema nervioso la pulpa transmite las sensaciones mediadas por el esmalte o dentina a los centros nerviosos más altos. Estos estímulos se expresan clínicamente como dolor.

CÉLULAS DE LA PULPA DENTAL

Odontoblastos

Los odontoblastos son las células causantes de la dentinogénesis durante el desarrollo dental y en el diente maduro, se considera la célula más característica del complejo pulpa-dentina. Durante la dentinogénesis, forman los túbulos dentinarios, y su presencia dentro de los túbulos convierte la dentina en un tejido vivo ([Stephen Cohen, 2004](#)).

Durante la dentinogénesis, los odontoblastos forman dentina primaria, hasta que el diente se vuelve funcional. Cuando se establecen contactos entre cúspides antagonistas, comienza la formación de dentina secundaria inmediatamente y continúa durante toda la vida ([Michel Goldberg, et al., 2012](#)).

Los odontoblastos son células terminales diferenciadas cuya función principal es la producción de dentina primaria. Después de la dentinogénesis primaria, estas células siguen siendo funcionales y son capaces de producir dentina fisiológicamente secundaria y dentina terciaria reparativa como una respuesta a estímulos ambientales ([Smith, et al., 1995](#)).

El odontoblasto desarrollado de la pulpa coronal es una célula cilíndrica alta. Su cuerpo celular tiene un núcleo grande que puede contener hasta cuatro nucléolos, un aparato de Golgi localizado en el centro del citoplasma, también existen

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

numerosas mitocondrias, tiene un RER prominente, ribosomas etc. Tal como se muestra en la figura 4 (Stephen Cohen, 2004).

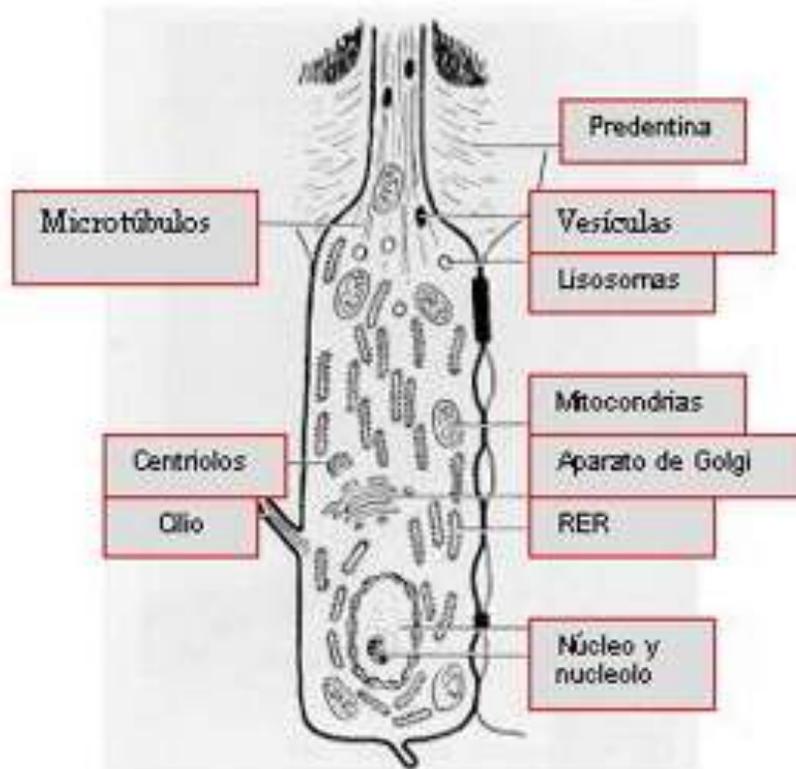


Figura 4. Diagrama de un odontoblasto completamente diferenciado (Tomado de Trowbridge y Kim, 1998).

Fibroblastos

Son las células más numerosas en la pulpa, son capaces de dar lugar a células comisionadas para establecer la diferenciación (por ejemplo, células similares a los odontoblastos). Sintetizan colágeno tipo I y III, proteoglucanos y GAG. También son capaces de fagocitar y digerir el colágeno, y son los encargados de renovar el colágeno en la pulpa (Stephen Cohen, 2004).

Fitzgerald y cols., 1990, reportaron la presencia de fibroblastos, las cuales son células capaces de diferenciarse en odontoblastos, después de una lesión o trauma que ocasiona la muerte de odontoblastos maduros.

Macrófagos.

Los macrófagos son monocitos que han abandonado el torrente sanguíneo, entran en los tejidos y muchos están muy próximos a los vasos sanguíneos. Una subpoblación de macrófagos desempeña funciones de endocitosis y fagocitosis. Son capaces de eliminar hematíes extravasados, células muertas y sustancias extrañas presentes en los tejidos. El material ingerido por los macrófagos es destruido mediante la acción de enzimas lisosomales. También son capaces de producir una gran variedad de factores solubles como interleucina 1, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento y otras citosinas ([Stephen Cohen, 2004](#)).

Células Dendríticas.

Las células dendríticas son elementos del sistema inmune. Estas células están compuestas de células epidérmicas de Langerhans, se encuentran sobre todo en los tejidos linfoides, pero también están ampliamente distribuidas por los tejidos conectivos, entre ellos el de la pulpa. Son células presentadoras de antígeno, desempeñan una función central en la inducción de la inmunidad dependiente de las células T ([Jontell M, et al., 1992](#)).

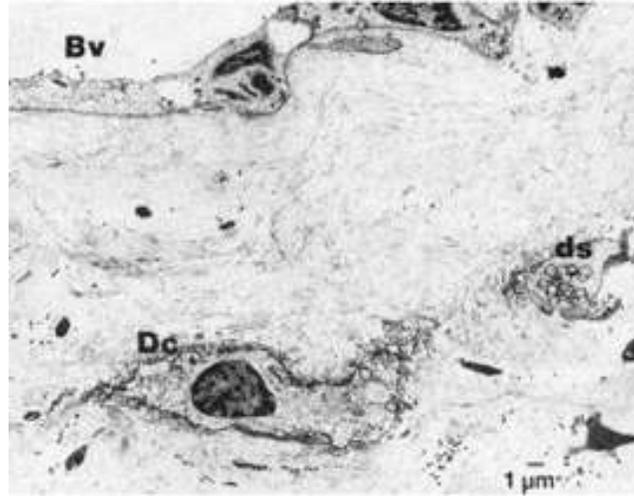


Figura 5. Células dendríticas en la pulpa dental (Tomado de Jontell, 1992).

Linfocitos.

Hahn y cols., 1989, comunicaron el hallazgo de linfocitos T en las pulpas de dientes humanos sanos. Los linfocitos T8 constituyeron el subconjunto predominante de linfocitos T presentes en esas pulpas. Hace referencia que la presencia de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, indica que la pulpa está bien equipada con las células necesarias para iniciar respuestas inmunes.

Mastocitos.

Los mastocitos se encuentran ampliamente distribuidos por los tejidos conectivos, donde forman grupos pequeños en la contigüidad de los vasos sanguíneos. En pocas ocasiones, los mastocitos se hallan en el tejido pulpar normal, mientras que

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

se encuentran de forma sistemática en las pulpas con inflamación crónica (Stephen Cohen, 2004).

Los mastocitos son células capaces de secretar numerosos mediadores de la inflamación en respuesta a la agresión tisular y actualmente también se les relaciona con la regeneración tisular a través de la secreción de factores de crecimiento (Lefaucheur JP, *et al.*, 1996).

PERIODONTO

El periodonto esta compuesto por los tejidos que le dan soporte y protección al diente, y estos tejidos son encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar.

Encía

El glosario de términos periodontales de la Asociación Americana de Periodoncia define “Encía: tejido fibroso de revestimiento cubierto por epitelio, que rodea al diente y se continúa con la membrana periodontal y con los tejidos mucosos de la boca”.

Desde el punto de vista anatómico, la encía se divide en tres:

Encía Marginal. También llamada no insertada, y es el borde de la encía que rodea a los dientes a modo de collar, separada de la encía insertada por el surco gingival (Fig. 3) ([Ainamo J, et al., 1996](#)).

El surco gingival es el espacio circundante del diente que forman la superficie dental, por un lado, y el revestimiento epitelial del margen libre de la encía, por el otro. Tiene forma de V ([Gottlieb B, et al., 1933](#)). La profundidad de un surco gingival, mediante un sondeo, clínicamente normal es de 2 a 3 mm. (Fig. 3).

Encía Insertada. Se continúa con la encía marginal. Es firme y resilente y está fijada con firmeza al periostio del hueso alveolar. La superficie vestibular de la encía insertada se extiende hasta la mucosa alveolar, de la cual está separada por la unión mucogingival (Figura 6) ([María E, et al., 2004](#)).

Encía Interdental. Es la encía que se ubica en el espacio interproximal por debajo del área de contacto, tiene forma piramidal (Cohen B, 1959).

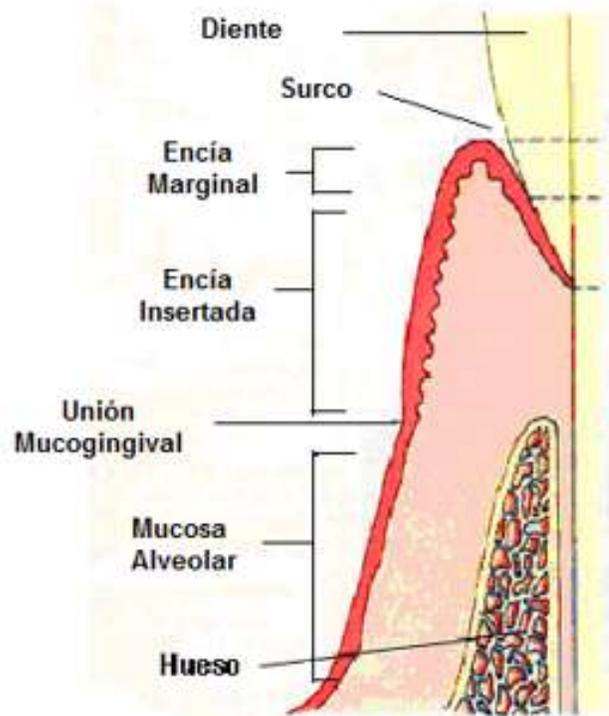


Figura 6. Esquema de los puntos anatómicos de referencia de la encía.

Fibras gingivales.

El tejido conectivo de la encía marginal contiene un sistema de haces de fibras colágenas llamadas fibras gingivales, están integradas por colágena tipo I y se agrupan en tres grupos: Grupo Gingivodental, Grupo Circular y Grupo Transeptal (Romanos GE, *et al.*, 1990). Estas fibras poseen tres funciones:

1. Aseguran firmemente la encía marginal contra el diente.
2. Proveen rigidez para soportar las fuerzas de la masticación sin separarse de la superficie dentaria.
3. Unen la encía marginal con el cemento de la raíz y la encía insertada contigua.

Ligamento Periodontal

El ligamento periodontal es un tejido conectivo especializado derivado del folículo dental y se origina a partir de células de la cresta neural. El ligamento periodontal conecta el cemento al hueso alveolar, y funciona principalmente para dar soporte al diente en el alveolo ([Coura, et al., 2008](#)).

Es el tejido conectivo que rodea la raíz y la conecta con el hueso. Se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso ([Fermín A, et al., 2004](#)).

Fibras Periodontales.

Estas fibras son los elementos más importantes del ligamento periodontal, son de colágena, están dispuestas en haces y siguen una trayectoria longitudinal. Las porciones terminales de estas fibras, que se insertan en el cemento y el hueso se conocen como fibras de Sharpey ([Berkovitz BKB, 1990](#)).

Las fibras del ligamento periodontal están dispuestas en seis grupos.

1. Grupo Transeptal. Estas fibras se extienden en sentido interproximal sobre la cresta alveolar y se insertan en el cemento de los dientes adyacentes (Fermín A, *et al.*, 2004).
2. Grupo de la Cresta Alveolar. Estas fibras se extienden en sentido oblicuo desde el cemento hasta la cresta alveolar. Evitan la extrusión del diente y se oponen a los movimientos laterales (Carranza FA Sr, 1956).
3. Grupo Horizontal. Este tipo de fibras se extienden perpendiculares al eje longitudinal del diente, desde el cemento hasta el hueso alveolar (Fermín A, *et al.*, 2004).
4. Grupo de Fibras Oblicuas. Se extienden desde el cemento, en dirección coronal y oblicua, hacia el hueso. Sostienen la mayor parte de la tensión masticatoria vertical y la transforman en tensión en el hueso alveolar (Fermín A, *et al.*, 2004).
5. Grupo Apical. Estas fibras divergen de manera irregular desde el cemento hacia el hueso en el fondo del alveolo (Fermín A, *et al.*, 2004).
6. Grupo Interradicular. Estas fibras se abren en abanico desde el cemento hacia el diente en las zonas de la furca (Fermín A, *et al.*, 2004).

Fermín A y cols., 2004, definieron las funciones del ligamento periodontal de la siguiente manera:

- a) Función Física. Proveen un estuche de tejido blando para proteger los vasos y nervios de lesiones por fuerzas mecánicas. Transmiten las fuerzas

oclusivas al hueso, unen el diente al hueso y resisten al impacto de las fuerzas oclusivas.

- b) Función de Formación y Remodelación. Las células del ligamento periodontal intervienen en la formación y resorción del cemento y hueso.
- c) Funciones Sensitiva y Nutricional. El ligamento periodontal aporta nutrientes al cemento, hueso y encía por medio de los vasos sanguíneos, además de proveer drenaje linfático.

Células Del Ligamento Periodontal

Las células contenidas en el ligamento periodontal son: fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos, osteoclastos, cementoclastos, células epiteliales, células mesenquimatosas indiferenciadas (pericitos, en la periferia de vasos sanguíneos), macrófagos, mastocitos y eosinófilos. ([Fermín A, et al., 2004](#)). A su vez aloja en su seno a las células madre que tienen como función perpetuar los procesos de reparación y regeneración tisular en el tejido. Estas células serán descritas con profundidad más adelante.

CEMENTO

Es el tejido mesenquimatoso calcificado que forma la cubierta exterior de la raíz. Los tipos principales de cemento radicular son el cemento acelular (primario) y el cemento celular (secundario). Ambos tipos de cemento constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas de colágena (Gottlieb B, 1942).

Schroeder en 1986, catalogó el cemento de la siguiente manera:

- Cemento Acelular Afibrilar. No incluye células ni fibras de colágena, se localiza en el cemento coronario, con espesor de 1 a 15 micras.
- Cemento Acelular de Fibras. Compuesto por haces de fibras de Sharpey y carece de células. Se localiza en el tercio cervical de las raíces, pero se puede extender en dirección apical. Tiene un espesor entre 30 y 230 micras.
- Cemento Celular Mixto Estratificado. Formado por fibras de Sharpey y contiene células. Aparece en el tercio apical de las raíces y en la zona de la furca. Su espesor es de 100 a 1000 micras.
- Cemento Celular de Fibras Intrínsecas. Contiene células pero no fibras de colágena extrínsecas.
- Cemento Intermedio. Contiene restos celulares de la vaina de Hertwig. Es una zona cerca de la unión cemento-dentina.

HUESO ALVEOLAR

También llamado proceso alveolar, es la porción del maxilar y de la mandíbula que forma y sostiene a los alveolos dentarios. Se forma cuando el diente hace erupción a fin de proveer la inserción ósea para el ligamento periodontal; desaparece de manera gradual una vez que se pierde el diente. Contiene una serie de aberturas (lamina cribiforme) por las cuales los paquetes neurovasculares unen el ligamento periodontal con el componente central del hueso alveolar, el hueso esponjoso ([Fermín A, et al., 2004](#)).

INERVACIÓN DE LOS ORGANOS DENTARIOS.

Los órganos dentarios están inervados por neuronas aferentes, que conducen los impulsos sensoriales y por un gran número de fibras nerviosas sensoriales. Estas fibras nerviosas sensoriales son de dos tipos, unas que son mielínicas (fibras A) y otras que son amielínicas (fibras C) ([Stephen Cohen, 2004](#)).

Las fibras nerviosas mielínicas A-delta tienen una velocidad de conducción rápida, de 12 a 30 metros sobre segundo; y las fibras amielínicas C tienen una velocidad de conducción lenta, de 0.5 a 2 metros sobre segundo. La velocidad de conducción de las fibras nerviosas depende del diámetro de la fibra nerviosa. Las fibras A mielínicas se encuentran ubicadas en la periferia de la pulpa, es decir, en la unión pulpo dentinaria, cuando hay excitación de estas fibras se produce un dolor agudo, y se pueden excitar con estímulos fríos y calientes. Las fibras C están ubicadas en el centro de la pulpa, se excitan con estímulos calientes, y cuando se ven excitadas estas fibras, producen un dolor sordo ([I.B. Bender, 2000](#)).

Todas las piezas dentarias están inervadas de la segunda y tercera ramas del quinto nervio craneal, también llamado nervio trigémino (figura 7).

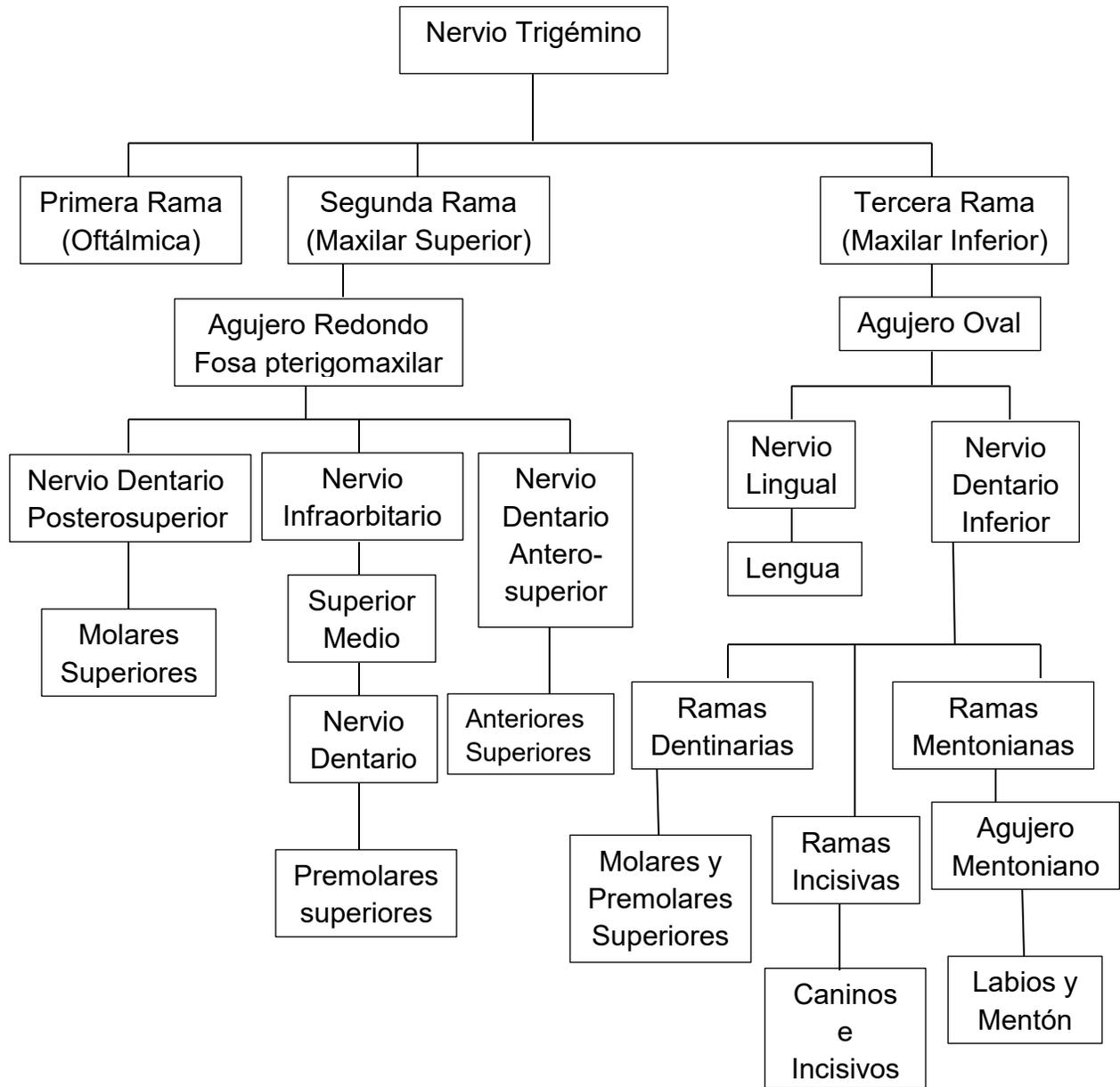


Figura 7. Esquema que muestra el origen de la inervación de todas las piezas dentarias.

ENDODONCIA

La endodoncia es el campo de la odontología que estudia la morfología de la cavidad pulpar, la fisiología y la patología de la pulpa dental, así como la prevención y el tratamiento de las alteraciones pulpares y de sus repercusiones sobre los tejidos periapicales ([Soares y Goldberg, 2002](#)).

El objetivo principal del tratamiento del conducto radicular es aliviar el dolor, eliminar las bacterias del conducto radicular, prevenir la reinfección y la curación de los tejidos periapicales. Esto se obtiene por medio de la eliminación de bacterias y de los tejidos infectados que se encuentran en los conductos radiculares ([Alani AH, 2003](#)).

La preparación del sistema de conductos radiculares es una de las etapas más importantes en el tratamiento de conductos e incluye la eliminación de los tejidos vitales y necróticos de los conductos radiculares, junto con la dentina infectada. Su objetivo es preparar el espacio del conducto para facilitar la desinfección a través de irrigantes y medicamentos ([Schilder H, 1974](#)).

Los irrigantes se utilizan durante el tratamiento endodóntico para eliminar el debris dentinario, para la lubricación de las paredes del conducto, para disolver la materia orgánica en el conducto, y como antimicrobiano. Los procedimientos de limpieza y desinfección son altamente dependientes de los efectos mecánicos y químicos de las soluciones irrigadoras. Los efectos mecánicos durante la irrigación se generan

por el flujo y reflujo de la solución irrigante en el conducto radicular ([Siqueira JF., et al, 1999](#)).

Otra de las etapas importantes en el tratamiento de conductos es la obturación del conducto radicular, que tiene como objetivo establecer un cierre hermético entre el espacio del conducto radicular y los tejidos periapicales ([Payal Saxena, et al., 2013](#)).

Sin embargo, en ningún otro campo de la odontología se le da mayor importancia al control del dolor que en endodoncia. Con demasiada frecuencia el paciente que necesita tratamiento endodóntico ha pasado por un periodo prolongado de malestar y de dolor que cada vez es mayor antes de buscar atención dental. En el tratamiento de conductos, la anestesia local es la principal forma de eliminar el dolor, solo en situaciones muy excepcionales se requiere utilizar procedimientos suplementarios de analgesia y sedación o incluso anestesia general ([John Ingle, et al., 2004](#)). Es por eso la importancia de conocer los anestésicos locales que se utilizan en Endodoncia.

El dolor es un fenómeno psicobiológico el cual tiene dos componentes: percepción del dolor, la cual es influenciada por la anestesia, y la reacción al dolor, por ejemplo, miedo, ansiedad, angustia, depresión, llanto, el cual es influenciado por drogas y emociones. El proceso del dolor ocurre durante el daño a los tejidos, y no después de la lesión tisular. La intensidad del dolor, es decir, leve, moderada o grave, depende de la frecuencia de disparo, el número de nervios, y el tipo de fibras nerviosas ([I.B. Bender, 2000](#)).

ENDODONCIA REGENERATIVA.

Los procedimientos regenerativos de endodoncia se definen como procedimientos biológicamente diseñados para crear tejido nuevo, el cual va a reemplazar el complejo pulpo-dentinario enfermo y traumatizado ([Herman BW, 1952](#)).

En la actualidad, existen dos conceptos en endodoncia regenerativa para el tratamiento de los dientes infectados no vitales, uno es la búsqueda activa de la regeneración pulpo-dentinaria para implantar o hacer crecer pulpa (tecnología de la ingeniería tisular), y el otro en el que se espera nuevo tejido vivo para formar a partir del tejido presente en los propios dientes, lo que permite el desarrollo radicular continuo (revascularización) ([Bansal R., 2011](#)).

Células Troncales

Las células troncales se definen como células clonigénicas capaces de auto-renovarse y de diferenciarse ya que se cree que son células no diferenciadas con diferentes grados de potencia y plasticidad ([Gronthos S, et al., 2002](#)).

Fortier LA, 2005. Menciona que las células troncales se diferencian en una célula madre hija y una célula progenitora y que hay básicamente dos tipos de células troncales:

- Células troncales embrionarias. Ubicadas dentro de la masa celular interna del blastocito en etapa de desarrollo.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

- Células troncales postnatales. Que han sido aisladas a partir de diversos tejidos, incluyendo la médula ósea, tejido neural, pulpa dental y ligamento periodontal.

Wagers, A.J. y Cols., en el año 2004 han establecido tres tipos de células troncales, de acuerdo con la capacidad y la potencia de diferenciarse en distintos tipos celulares:

1. Células troncales totipotentes. Cada célula tiene la capacidad de convertirse en un organismo completo.
2. Células troncales pluripotentes. Son células troncales embrionarias que se cultivaron *in vivo* y que son capaces de diferenciarse en todos los tipos de tejido.
3. Células troncales multipotentes. También llamadas células troncales postnatales o células madre adultas con la capacidad de una diferenciación multilinaje.

Para la regeneración de endodoncia, las células más prometedoras son las células troncales postnatales debido a que hay menos posibilidades de rechazo inmunológico ([Langer R, et al., 1993](#)).

Diversas fuentes de células troncales dentales postnatales han sido estudiadas con éxito:

- Células troncales de la pulpa dental de dientes permanentes ([Gronthos S, et al., 2000](#)).

En un estudio, Gronthos y Cols., en el año 2000 aislaron una población de células clonigénicas, rápidamente proliferativas derivadas de la pulpa dental humana adulta. Estas células se compararon con las células estromales de la médula ósea humana, conocidas como precursores de los osteoblastos. Los estudios funcionales mostraron que las células de la pulpa dental se producen sólo de manera esporádica. Cuando las células de la pulpa dental fueron trasplantadas en ratones inmunodeprimidos, generaron una estructura de dentina forrada de odontoblastos. Por el contrario, las células estromales de la médula ósea formaron hueso laminar que contenía osteocitos y una superficie forrada de osteoblastos, alrededor de un tejido vascular fibroso con hematopoyesis activa y adipocitos. Este estudio aisló células de la pulpa dental humana que tienen la capacidad de formar el complejo pulpa/dentina.

- Células troncales de la pulpa dental de dientes deciduos exfoliados ([Miura M, et al., 2003](#)).

En este estudio, Miura y Cols., en el año 2003, encontraron que los dientes deciduos exfoliados contienen células troncales multipotentes. Identificaron que estas células son una población de células altamente proliferativas, clonigénicas capaces de diferenciarse en una variedad de tipos de células incluyendo células neuronales, adipocitos, y odontoblastos. Después de la trasplantación *in vivo*, encontraron que las células troncales de dientes

deciduos exfoliados eran capaces de inducir la formación de hueso y generar dentina.

- Células troncales del ligamento periodontal ([Seo BM, et al., 2004](#)).

En este estudio el ligamento periodontal se obtuvo de 25 terceros molares humanos quirúrgicamente extraídos y se utilizaron para aislar las células troncales del ligamento periodontal. Estas células fueron trasplantadas en ratones inmunocomprometidos para evaluar la capacidad de regeneración y reparación de tejidos periodontales, y se encontró que estas células pueden diferenciarse en cementoblastos, adipocitos, y células formadoras de colágeno. Cuando estas células se trasplantaron en roedores inmunodeprimidos, mostraron la capacidad de generar una estructura como el cemento y contribuir a la reparación de los tejidos periodontales.

- Células troncales de la papila apical ([Sonoyama W, et al., 2008](#)).

Proviene de la papila apical de los dientes permanentes inmaduros humanos. Realizaron un análisis histológico, inmunohistoquímico e inmunocitofluorescente para caracterizar las propiedades de las células troncales de la papila apical. Encontraron que tanto las células de la papila apical como las células de la pulpa dental eran tan potentes para la diferenciación osteogénica y dentinogénica como las células troncales de la médula ósea, mientras que eran más débiles en el potencial adipogénico.

ANESTESIA

La anestesia general es un estado de pérdida de conciencia reversible, inducido por agentes anestésicos y en el que desaparece la sensación de dolor en todo el organismo (Snow JC, 1977).

Pallasch, en 1980, describió la anestesia general como un estado de hipnosis (sueño o pérdida de conciencia) acompañado de una pérdida de los reflejos defensivos laríngeos (tos). Hacía mención que en una situación ideal, en la anestesia general se produce de manera simultánea analgesia (pérdida de dolor), amnesia (pérdida de la memoria) e hipnosis, junto con la inhibición de los reflejos y la desaparición del tono del músculo esquelético, lo cual, permite llevar a cabo procedimientos quirúrgicos.

Covino y Cols., en 1976, definen la anestesia local como la pérdida de sensibilidad en un área circunscrita del cuerpo causada por una depresión de la excitación en las terminaciones nerviosas o por una inhibición del proceso de conducción en los nervios periféricos.

ANESTÉSICOS LOCALES.

Los anestésicos locales son los fármacos que con mayor frecuencia son empleados en la práctica clínica, situación por la cual se debe tener un profundo conocimiento de las características farmacológicas de los mismos por parte del profesionalista.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Los anestésicos locales tienen una variedad de aplicaciones, bloquean los nervios periféricos, se utilizan para prevenir el dolor, para proporcionar el bloqueo motor durante procedimientos quirúrgicos o dentales, para el control del dolor agudo durante tratamientos quirúrgicos como el parto, o después de la operación y en el tratamiento del dolor crónico (McLure HA, 2005).

La incorporación de los anestésicos locales inyectables fue esencial para el avance de la odontología actual.

Antecedentes Históricos.

El uso de sustancias químicas para prevenir o tratar el dolor local tiene su origen en América del Sur. Se conoce que los nativos de Perú masticaban hojas de una planta indígena conocida como Erythroxylon coca para aliviar el dolor. En 1860 Albert Nieman trato de aislar el principio activo de estas hojas, que finalmente resultó en el aislamiento del alcaloide, "la cocaína". La utilidad clínica de la cocaína no fue apreciada hasta 1884, cuando Carl Koller reportó el uso de anestesia tópica en ojos. La identificación química de la cocaína como un éster de ácido benzoico condujo a la síntesis de numerosos medicamentos, que eran derivados de éster de ácido benzoico básicamente. En 1905, Einhorn reportó la síntesis de la procaina. La tetracaina, que es el éster más potente de los ácidos benzoicos, apareció hasta 1930. Pero no fue hasta 1943 que un gran avance en la química de los agentes anestésicos locales ocurrió, cuando Loefgren sintetiza la lidocaína, la cual no es un éster, sino una amida de ácido acético dietilamino (B. Cox MD, 2003).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

El primer anestésico local por infiltración fue la cocaína, introducida en la práctica odontológica en 1884 por Hall. Sus efectos tóxicos se hicieron prescindir de uso parenteral rutinario de la misma (Hersh, 1993).

La figura 7 muestra la cronología de la introducción de los diferentes anestésicos dentro de la practica clínica.

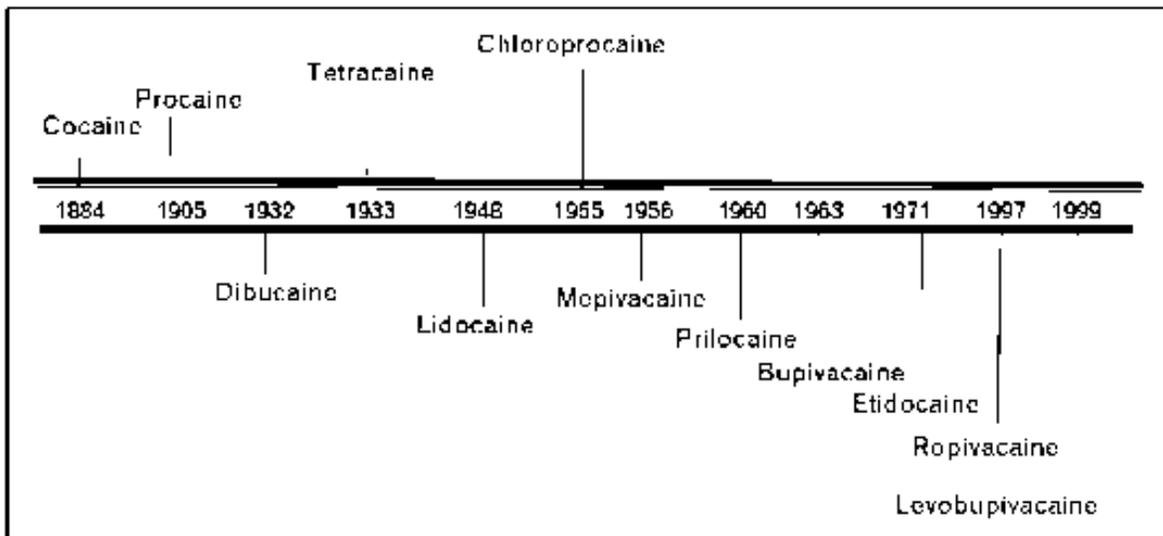


Figura 8. Cortesía de David A. Scott, Melbourne, Australia, 2000.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

Clasificación basada en su estructura química:

Los anestésicos locales se ajustan a una configuración molecular similar que consiste en un anillo aromático lipofílico conectado a un grupo amina hidrofílico. La unión de cadena se puede utilizar para clasificar los agentes como un éster, amida, cetona o éter ([Sudoh Y, et al., 2003](#)).

Los anestésicos locales de tipo éster son: cocaína, procaína, 2-cloroprocaína, tetracaína y benzocaína. Los de tipo amida son: lidocaína, bupivacaína, levobupivacaína, mepivacaína, etidocaína, prilocaína, ropivacaína y articaína ([McLure HA, 2005](#)).

Propiedades de los Anestésicos Locales.

Stanley F. en 1997, menciona que los anestésicos locales son sustancias que inducen un estado transitorio y completamente reversible de anestesia; y considera que las siguientes propiedades deben ser parte de un anestésico local:

1. No debe irritar los tejidos sobre los cuales se va aplicar.
2. No debe causar ninguna alteración permanente de la estructura nerviosa.
3. Su toxicidad sistémica debe ser baja.
4. Debe ser eficaz independientemente de si se inyecta en el tejido o se aplica localmente a las membranas mucosas.
5. La latencia de la anestesia debe ser lo mas corta posible.
6. La duración del efecto de la anestesia debe ser lo suficientemente largo que permita la conclusión del procedimiento que se lleve a cabo.

Bennett CR, en 1974, en adición a estas propiedades de los anestésicos locales, nombro otras propiedades que un anestésico local ideal debe tener.

7. Debe tener potencia suficiente para proporcionar una completa anestesia sin el uso de soluciones que sean nocivas.
8. No deben producir reacciones alérgicas.
9. Su biotransformación en el cuerpo debe ser sencilla.
10. Debe ser estéril o que sea capaz de ser esterilizada mediante calor sin deteriorarse.

Estructura Química de los Anestésicos Locales.

La estructura molecular de todos los anestésicos locales consiste de tres componentes: a) un anillo aromático lipofílico, b) un enlace intermedio éster o amida, y c) una amina terciaria. Se ven representadas de la siguiente manera en la figura 8.

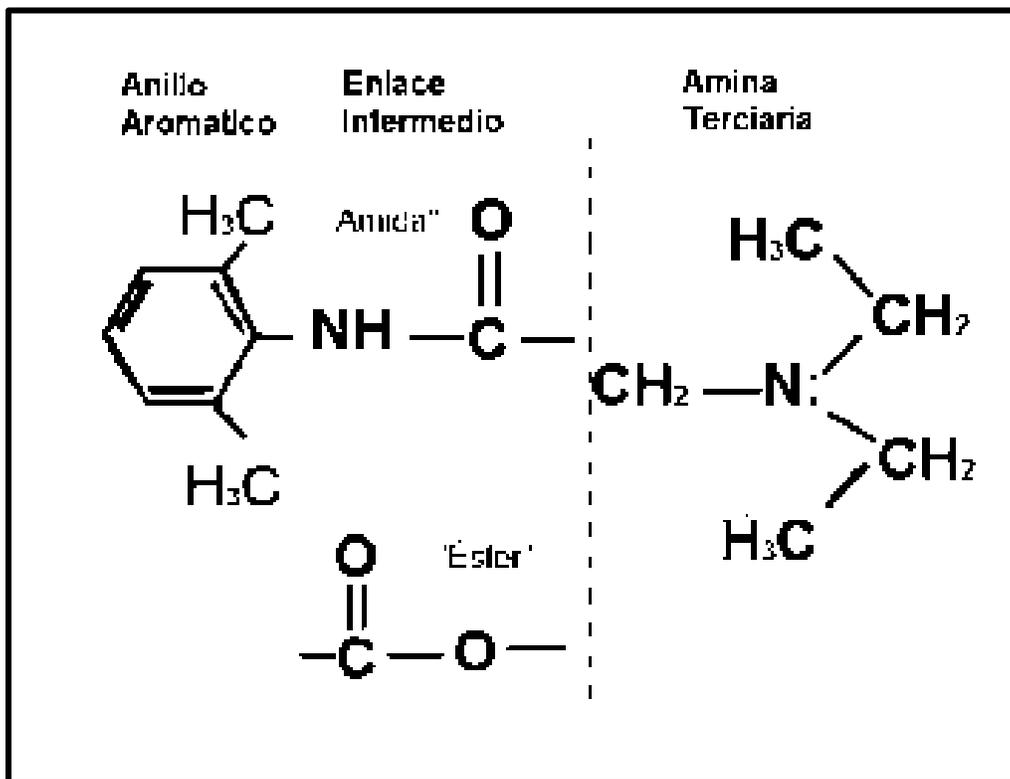


Figura 9. Estructura Química de todos los Anestésicos Locales

La estructura química de los anestésicos locales de tipo amida y éster se ven representados en la figura 9.

ANESTÉSICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

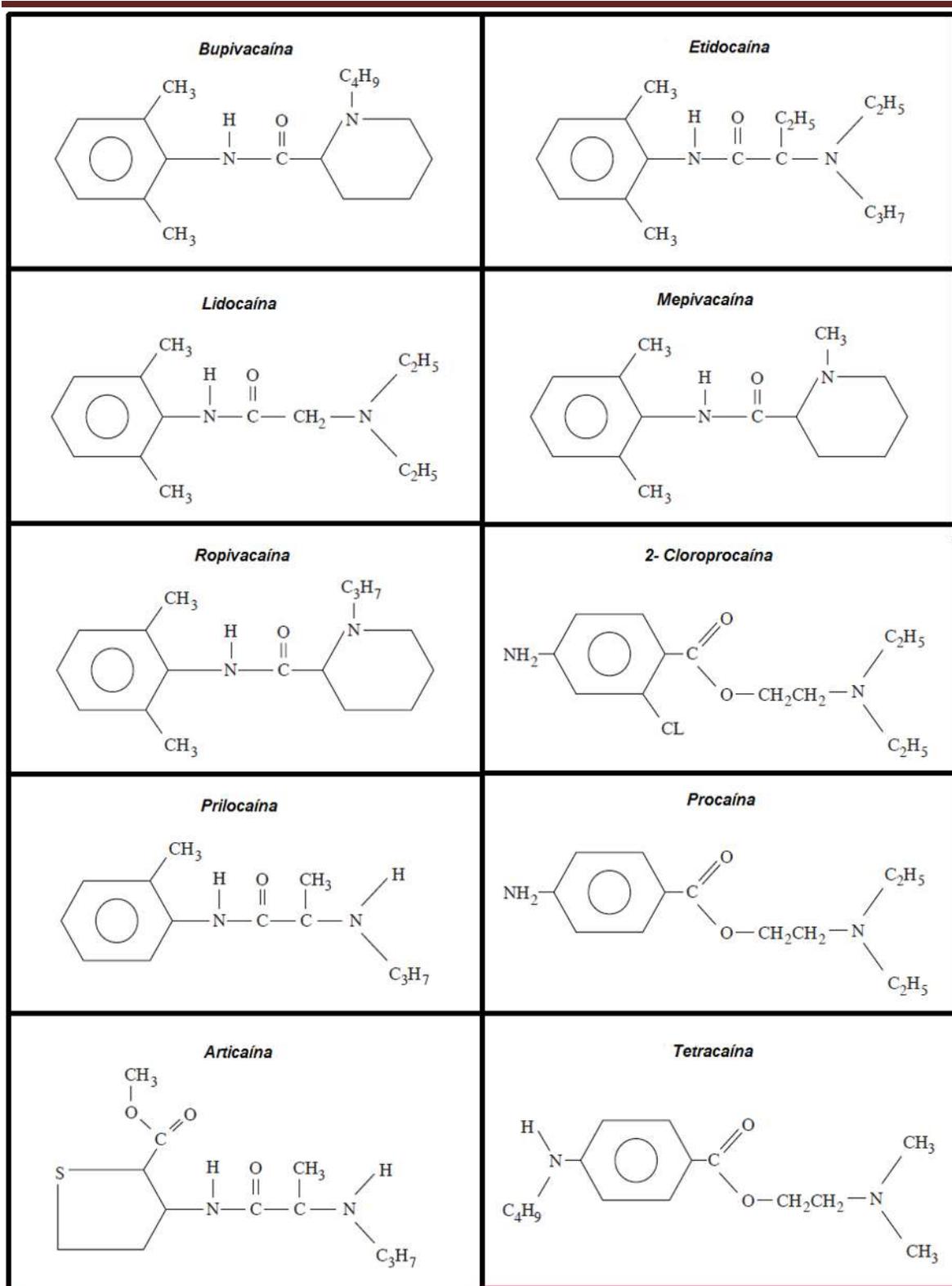


Figura 10. Estructura química de los anestésicos locales tipo amida y tipo éster.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

Fisiología de la Transmisión Nerviosa.

Los impulsos se llevan a cabo a lo largo de los nervios por el movimiento de iones de sodio, potasio y calcio a través de la membrana nerviosa durante un evento rápido llamado potencial de acción. La alteración de la distribución de estos iones invierte la polaridad eléctrica de la membrana de 1-2 ms. En un estado normal, los gradientes químicos y eléctricos a través de la membrana nerviosa son establecidos por los canales iónicos, que pueden ser pasivos, activos o dependientes de voltaje. Los canales iónicos pasivos permiten fugas libre de iones a través de la membrana. Los canales activos de ATPasa Na/K impulsan sodio fuera de la célula a cambio de iones de potasio en una relación de tres iones de sodio a dos de potasio. En consecuencia, los gradientes químicos se establecen con concentraciones altas de sodio extracelular y concentraciones altas de potasio intracelular. El bombeo activo de iones de sodio cargados positivamente fuera de la célula por la ATPasa Na/K, junto con la filtración rápida pasiva de iones de potasio de carga positiva fuera de la célula a lo largo de un gradiente de concentración, genera una diferencia de potencial eléctrico en reposo a través de la membrana, de tal manera que el interior de la celular está cargado negativamente (-70 a -90 mV) en comparación con el exterior. Además los canales iónicos pasivos y activos de la membrana contiene los canales de sodio

dependientes de voltaje, que se abren o cierran dependiendo de la diferencia de potencial de membrana ([McLure HA, 2005](#)).

Mecanismo de Acción.

Los anestésicos locales se depositan cerca del nervio. La difusión de las moléculas del fármaco a partir de este lugar está en función de su fijación por los tejidos, de su extracción por la circulación y de la hidrólisis local de los anestésicos. Luego las moléculas del anestésico local atraviesan las membranas axónicas del nervio ([Ronald D. M. et al., 1993](#)).

Cuando los anestésicos locales llegan y entran a los canales de sodio de los nervios, estos agentes químicos pueden interrumpir la actividad nerviosa y por lo tanto se produce un bloqueo de conducción. Para lograr un efectivo bloqueo de conducción, se estima que un 75% de los canales de sodio deberán estar inactivados. Los canales de sodio existen en estado activo o abierto, inactivo o cerrado y en estado de descanso o cerrado durante varias fases del potencial de acción. En un estado activo o abierto, los canales de sodio son capaces de propagar impulsos. Entonces, cuando los anestésicos locales llegan y entran a los canales de sodio, convierten esto en un estado inactivo o cerrado. En el caso de las fibras nerviosas mielínicas, el bloqueo neuronal puede producirse en los nódulos de Ranvier mediante la interrupción de la propagación de una señal que se produce por despolarización entre nódulos de Ranvier adyacentes. Las fibras mielínicas son más susceptibles al bloqueo de conducción que las fibras amielínicas porque el bloqueo de dos nódulos de Ranvier aumenta la probabilidad

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

de extinción de impulsos, mientras que el bloqueo de tres o más casi asegura la extinción de impulsos. La extinción de los impulsos en las fibras nerviosas no mielínicas aumenta con la longitud de la fibra expuesta al agente químico. Las fibras más pequeñas son más susceptibles a ser bloqueadas por el anestésico local porque, cuando están mielinizadas, hay una distancia más corta entre los nódulos de Ranvier, y, cuando no están mielinizadas, la longitud de exposición es mayor que con los nervios más grandes (B. Cox MD, 2003).

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Absorción y Distribución

Los anestésicos locales se distribuyen inicialmente a órganos altamente irrigados tales como el cerebro, los riñones y el corazón, seguido por tejidos menos irrigados tales como la piel, el músculo esquelético y la grasa. La absorción local en los órganos se verá afectada por la solubilidad de lípidos, la proteína de unión, la afinidad de unión de tejidos y aclaramiento, así como los factores del paciente tales como el gasto cardiaco y el estado metabólico ([Tucker GT, et al., 1972](#)).

La absorción sistémica de los anestésicos locales se correlaciona positivamente con la vascularización de la zona de inyección (es decir, por vía intravenosa, traqueal, intracostal, paracervical, epidural, plexo braquial, ciático, subcutánea). Los vasoconstrictores se utilizan para reducir la absorción de los anestésicos locales en la circulación sistémica, esto depende de la vascularización del sitio de la inyección y del anestésico local ([James E, 2007](#)).

La hialuronidasa (factor de difusión en los tejidos) a veces se añade a las soluciones anestésicas locales para facilitar la propagación de la solución en el sitio de la inyección ([James E, 2007](#)).

Metabolismo y Excreción

Los anestésicos locales de tipo éster se hidrolizan en los tejidos y en el torrente sanguíneo por las esterasas plasmáticas (Daniel E, *et al.*, 2012).

Los anestésicos locales de tipo amida se biotransforman principalmente en el hígado por las enzimas del citocromo P450. Los metabolitos pueden retener actividad anestésica local y la toxicidad potencial, aunque por lo general a menor potencia que el compuesto original (James E, 2007).

La articaína se clasifica como una amida de acuerdo con su enlace intermedio, pero también contiene una cadena lateral de éster en su anillo aromático, por lo tanto se elimina de una manera idéntica a los anestésicos locales de tipo éster (Daniel E, *et al.*, 2012).

TÉCNICAS DE ANESTESIA LOCAL.

Los anestésicos locales deben ser depositados tan cerca como sea posible del nervio, de modo que se pueda producir la difusión óptima del fármaco, proporcionando una anestesia profunda y una experiencia dental libre de dolor de parte del paciente ([Kenneth L. Reed, et al., 2012](#)). Es por ello que debemos hablar de las diferentes técnicas de anestesia local usadas en Endodoncia.

Nervio Alveolar Postero Superior

La inyección alveolar postero superior, anestesia los molares superiores excepto la parte mesio vestibular del primer molar. También con esta técnica se anestesia el ligamento periodontal, el hueso, el periostio, y el tejido blando vestibular adyacente a estos dientes ([Phillips WH, 1943](#)). Clínicamente, la inyección alveolar posterior superior se da con el punto de inserción a la altura del vestíbulo bucal en un punto justo distal al proceso malar. La aguja se inserta distalmente y superiormente aproximadamente 45 grados al plano mesiodistal y bucolingual (Figura 10). La profundidad de inserción es de aproximadamente 15 mm, y después de la aspiración cuidadosa, se deposita 1 ml de solución lentamente ([Malamed, 2004](#)).

Nervio Alveolar Medio Superior

La inyección para nervio alveolar medio superior anestesia la parte mesio vestibular del primer molar superior, ambos premolares, ligamento periodontal,

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

hueso alveolar, periostio, y tejido blando adyacente a esta área (Phillips WH, 1943). El punto de inyección está a la altura del vestíbulo bucal lateral al segundo premolar superior (figura 11). La punta de la aguja debe aproximar el ápice del diente, que por lo general requiere una penetración de aproximadamente 5 mm. Se debe introducir 1 ml. de solución anestésica lentamente después de una cuidadosa aspiración (Malamed, 2004).



Figura 11. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar postero superior.



Figura 12. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar medio superior.

Nervio Alveolar Antero Superior

Con esta técnica se anestesia el ligamento periodontal, el hueso alveolar, el periostio, el tejido blando bucal y los dientes del canino a la línea media (Phillips WH, 1943). La inyección debe ser en el vestíbulo bucal a nivel del ápice del canino superior. Por lo general requiere una penetración de aproximadamente 5 mm

(figura 12). Se debe depositar lentamente 1 ml de solución después de la aspiración (Malamed, 2004).



Figura 13. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar antero superior.

Nervio Palatino Mayor

La inyección del nervio palatino mayor anestesia los tejidos del paladar duro, en la parte anterior hasta la parte distal del canino, y lateralmente hacia la línea media (Phillips WH, 1943). La entrada al agujero palatino mayor puede palparse como una depresión o punto blando en la zona posterior del paladar duro. Por lo general se encuentra entre el margen gingival y la línea media del paladar, a nivel de la

raíz distal del segundo molar superior como se ve en la figura 13 (Malamed, 2004).

La penetración de la aguja se debe realizar a través del epitelio, y la aguja empezara a caer en un espacio de menos resistencia. La aguja debe insertarse hasta que se pone en contacto hueso. La profundidad de penetración es variable, pero por lo general menos de 5 mm es suficiente (Kenneth L. Reed, et al., 2012).



Figura 14. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio palatino mayor.

Nervio Nasopalatino.

La inyección del nervio nasopalatino anestesia los tejidos de la cara palatina de la parte anterior del maxilar (Phillips WH, 1943). La entrada al nervio nasopalatino está en la papila incisiva, la cual puede ser visualizado posterior a los incisivos centrales superiores (Figura 14). La forma más cómoda de realizar esta inyección

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

es depositar primero 0,3 ml de anestésico local en la línea media anterior del maxilar. Luego, con la aguja en un ángulo de 90 grados con respecto al tejido blando, se puede infiltrar más solución anestésica lentamente. Una vez que el área nasopalatina se blanquea, se da una punción final. La punta de la aguja debe ponerse en contacto con tejido blando en la cara lateral de la papila incisiva con una profundidad de penetración de 5 mm. Se puede introducir muy lentamente 2,5 ml después de aspirar ([Malamed, 2004](#)).



Figura 15. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio nasopalatino.

Nervio Alveolar Inferior.

La inyección del nervio alveolar inferior anestesia los dientes inferiores desde el tercer molar a la línea media, el tejido blando bucal, el cuerpo de la mandíbula, el periostio, el ligamento periodontal, la piel y los tejidos subcutáneos de la barbilla y el labio inferior, todos del mismo lado (Phillips WH, 1943). Para el bloqueo del nervio alveolar inferior, se coloca una aguja larga paralelo al plano oclusal mandibular a nivel de la zona del premolar del lado contrario dirigida a un punto en el tejido blando de aproximadamente 1,5 cm por encima del plano oclusal mandibular (figura 15). La mucosa se perfora en un punto entre el rafe pterigomandibular y el tendón del músculo temporal, y la aguja se avanza hasta que el hueso se pone en contacto, por lo general alrededor de 25 mm. (Malamed, 2004).



Figura 16. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar inferior.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Kenneth L. Reed y cols., 2012 mencionan que la mejor manera de visualizar el posicionamiento lateral de la aguja antes de la penetración del tejido blando, es buscando la depresión vista en la cara lateral inmediata del rafe pterigomandibular. Ellos llaman a esto "poke me line" (Figura 16). Una vez que la aguja hace contacto con el hueso se debe retirar de 1-2 mm para infiltrar la solución anestésica. Después de una cuidadosa aspiración, se infiltra 1,5 ml de solución y se va retirando la aguja lentamente para anestesiarse el nervio lingual infiltrando la solución restante.

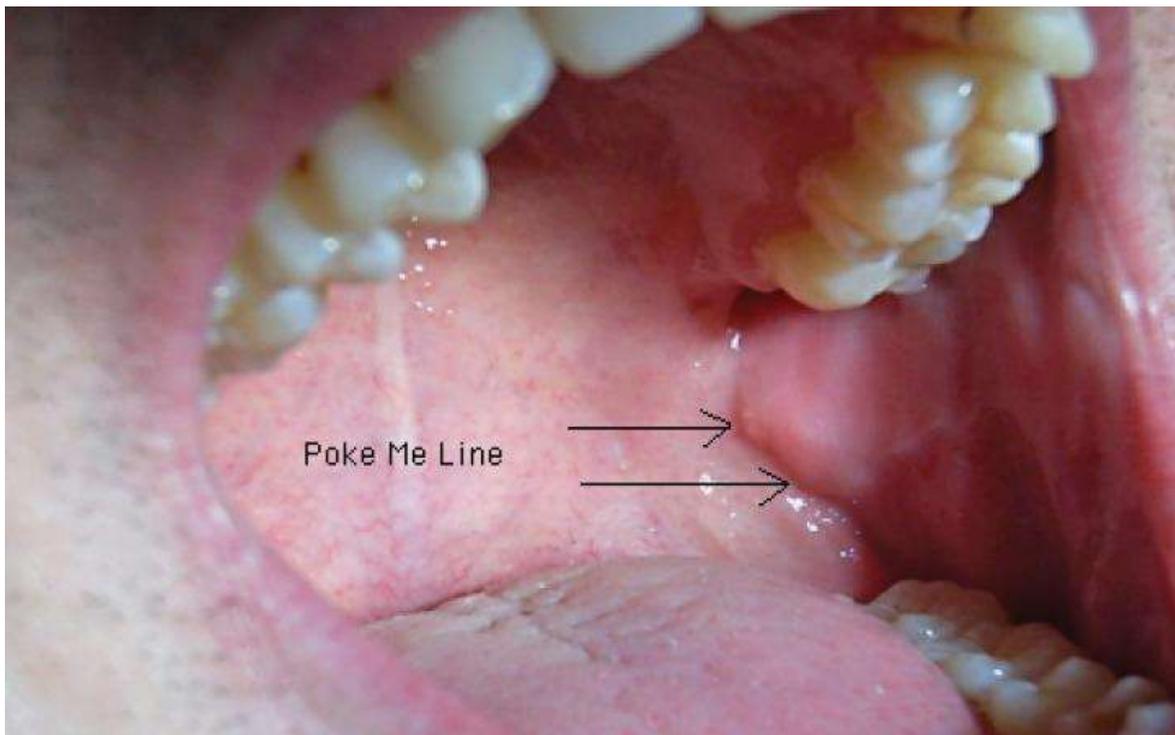


Figura 17. Fotografía intraoral del rafe pterigomandibular.

Nervio Lingual

El bloqueo del nervio lingual anestesia la encía lingual, el piso de la boca y la lengua del tercer molar a la línea media (Phillips WH, 1943). Este nervio puede ser anestesiado como se describió anteriormente.

Nervio Bucal

El bloqueo del nervio bucal anestesia el tejido blando bucal lateral a los molares inferiores. La aguja se inserta en el vestíbulo distovestibular a nivel del segundo o tercer molar inferior hasta que la aguja se pone en contacto con el hueso (aproximadamente 1 a 3 mm) y se deposita 0,25 ml de anestésico (Phillips WH, 1943).

Técnica de Gow-Gates

George A.E. Gow-Gates, publicó por primera vez esta técnica en 1973. Algunas de las ventajas de esta técnica sobre el bloqueo del nervio alveolar inferior son, mayor tasa de éxito, y ausencia de problemas con la inervación sensorial accesoria de los dientes inferiores. La técnica de Gow-Gates, anestesia el nervio alveolar inferior, el nervio lingual, el nervio auriculotemporal, el nervio bucal (75% de las veces), y el nervio milohioideo. La punta de la aguja se coloca en la cara lateral de la porción anterior del cóndilo de la mandíbula, justo por debajo de la inserción del músculo pterigoideo lateral. La inyección se realiza haciendo que el paciente abra la boca lo más ampliamente posible para rotar y trasladar el cóndilo

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

hacia adelante. El cóndilo se palpa con los dedos de la mano no dominante, mientras que la mejilla se retrae con el pulgar. Comenzando desde el canino del lado opuesto, la aguja se coloca de modo que la punción se hace aproximadamente a nivel de la cúspide distovestibular del segundo molar superior como se observa en la figura 17. Se inserta una aguja larga de calibre 25 lentamente a una profundidad de 25 a 30 mm. La inyección no debe realizarse a menos que la aguja se ponga en contacto con el hueso para asegurar la colocación correcta de la aguja. Después se retira la aguja de 1-2 mm, se aspira y se inyecta la solución anestésica (Kenneth L. Reed, *et al.*, 2012).



Figura 18. Fotografía intraoral del bloqueo del nervio alveolar inferior con la técnica Gow-Gates.

Nervio Mentoniano e Incisivo

Los nervios mentoniano e incisivo son ramas terminales del nervio alveolar inferior. El nervio mentoniano sale del agujero mentoniano ubicado cerca o entre los ápices de los premolares inferiores, el nervio incisivo continúa hacia delante en el conducto incisivo. Esta técnica de inyección puede ser útil cuando se desea la anestesia bilateral para procedimientos en los premolares y dientes anteriores. Los tejidos linguales no se anestesian con este bloqueo. Se inserta una aguja corta de calibre 25 o 27 en el surco vestibular que está ubicado en o justo por delante del agujero mentoniano, que normalmente se encuentra entre los ápices de los dos premolares. El bisel de la aguja debe estar orientado hacia el hueso y se debe penetrar el tejido a una profundidad de 5 a 6 mm. Después de aspirar, se infiltra aproximadamente un tercio o la mitad del cartucho (0,6-0,9 ml). La diferencia entre el bloqueo del nervio mentoniano y el bloqueo del nervio incisivo es que el bloqueo del nervio incisivo requiere presión para dirigir la solución anestésica dentro del agujero mentoniano. Esto se puede lograr mediante el mantenimiento de una presión suave en el sitio de la inyección durante unos 2 minutos seguido de la deposición de la solución anestésica ([Kenneth L. Reed, et al., 2012](#)).

Anestesia del Ligamento Periodontal

La anestesia del ligamento periodontal de un diente individual se utiliza para evitar las consecuencias indeseables de la anestesia por bloqueo regional. Se inserta una aguja corta de calibre 27 con el bisel hacia el diente a través del surco gingival sobre la cara mesial del diente que se requiere anestésicar y se inserta lo más

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

apicalmente posible. Se inserta aproximadamente 0,2 ml de solución anestésica durante un mínimo de 20 segundos. A continuación, la misma técnica se realiza en la cara distal del diente. Esta inyección puede ser incómoda si la velocidad de inyección es demasiado rápida o los tejidos se inflaman ([Kenneth L. Reed, et al., 2012](#)).

DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN DE ANESTESICOS LOCALES.

La jeringa de aspiración tradicional sigue siendo el método más común por la que se administran anestésicos locales, se han desarrollado nuevas tecnologías que ayudan al dentista en aliviar el dolor que ocasiona la inyección y a proveer efectos adversos mínimos.

Dispositivos vibro táctiles

Algunos de los sistemas de suministro de anestésico local nuevos sugieren que el dolor puede ser reducido por la activación simultánea de las fibras nerviosas a través del uso de la vibración. Inui y cols., en 2006, demostraron, que la reducción del dolor debido a la vibración táctil puede resultar de la inhibición del dolor inducido dentro de la propia corteza cerebral.

- VibraJect. Es una pequeña batería que se ajusta a la jeringa dental, como se muestra en la figura 18. Proporciona una vibración de alta frecuencia a la aguja que es lo suficientemente fuerte para que el paciente la sienta (Ogle OE, et al., 2011). Se han realizado algunas investigaciones para evaluar la eficacia de VibraJect, por ejemplo, Nanitsos y cols., en 2009, recomendaron el uso de VibraJect para una inyección indolora. En contraste, Yoshikawa y cols., en 2003, no encontraron ninguna reducción significativa del dolor cuando VibraJect se aplicó con una jeringa dental convencional.



Figura 19. VibraJect. Es una batería que se ajusta a la jeringa dental, la cual proporciona una vibración de alta frecuencia a la aguja.

- Dental Vibe. Se trata de un dispositivo inalámbrico, recargable, de mano que ofrece micro oscilaciones al sitio donde se esté administrando la inyección (Figura 19). Su punta de vibración en forma de U está unido a un motor Vibra-Pulse controlado por un microprocesador que estimula suavemente los receptores sensoriales en el sitio de la inyección, cerrando efectivamente la puerta del dolor neural y bloqueando la sensación de dolor de las inyecciones (<http://www.Dentalvibe.com>).



Figura 20. Dental Vibe. Es un dispositivo inalámbrico, recargable, el cual ofrece micro oscilaciones al sitio donde se esté administrando la inyección.

Sistema de Administración de Anestésicos Locales Controlado por Computadora.

A mediados de la década de 1990, se comenzó a trabajar con los sistemas de administración de anestésicos locales controlados por computadoras para controlar la velocidad de flujo de la solución anestésica a través de la aguja.

Algunos de estos dispositivos son:

- Wand/Compudent system. Este sistema está habilitado para manipular con precisión la colocación de la aguja con la punta del dedo y administrar el anestésico activándolo con un pedal. La pieza de mano se toma como un tipo lápiz, lo cual proporciona al usuario una mayor sensación y control táctil en comparación con una jeringa tradicional (Figura 20). La velocidad de

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

flujo del anestésico que se está administrando es controlado por una computadora (Gibson RS, et al., 2000).



Figura 21. Wand/CompuDent system. Este sistema está habilitado para administrar el anestésico activándolo con un pedal.

- Jeringa de Control Comfort. Este sistema tiene dos componentes principales: Una unidad base y una jeringa como se muestra en la figura 21. Tiene cinco velocidades pre-programadas para diferentes técnicas de inyección y se puede utilizar para todas las técnicas de inyección. La filtración del anestésico se controla con la mano (Clark TM, et al., 2010). Una comparación entre la jeringa dental tradicional y la jeringa de control Comfort no revelaron diferencias significativas en la facilidad de

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

administración, dolor de la inyección, la eficacia y la aceptación por los pacientes (Grace EG, *et al.*, 2003).



Figura 22. Jeringa de Control Comfort. Este sistema filtra el anestésico controlándolo con la mano.

Inyectores Jet

La tecnología de inyección a chorro se basa en el principio de utilizar una fuente de energía mecánica para crear una liberación de presión suficiente para administrar una dosis de medicamento líquido a través de un orificio muy pequeño, creando una columna delgada de líquido con suficiente fuerza que pueda penetrar tejido blando sin aguja. Los inyectores a chorro ofrecen ventajas sobre las jeringas tradicionales por ser rápido y fácil de usar, con poco o ningún dolor, menos daño a los tejidos, y la absorción del fármaco más rápida en el sitio de inyección. Hasta la

fecha, la efectividad de la técnica en odontología se ha reportado ser limitada (Ogle OE, *et al.*, 2011).

- Syrijet. El Syrijet Mark II ha estado en el mercado durante casi 40 años (figura 22). Algunas buenas características del dispositivo es que acepta los cartuchos estándar de 1,8 ml de solución de anestésico (asegurando con ello la esterilidad de la solución), permite la administración de un volumen variable de la solución de 0 a 0,2 ml, y es completamente autoclavable (Clark TM, *et al.*, 2010).



Figura 23. Syrijet Mark II. Dispositivo para infiltrar anestesia.

- MED-JET H III. Este dispositivo se ha puesto en marcha en el 2011 con la afirmación del fabricante que el medicamento que se inyecta se dirige a través de un pequeño orificio 7 veces más pequeño que la aguja más pequeña disponible en el mercado (figura 23). Este chorro de líquido

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

extremadamente pequeño bajo presión perfora y luego el resto de la dosis se dispersa en la capa deseada de tejido. La singularidad del sistema es su capacidad para administrar el anestésico con baja presión, sin comprometer la precisión, comodidad y facilidad de uso, también garantiza la comodidad del paciente y la seguridad ambiental (<http://www.mitcanada.ca/fr/products/med.html>)



Figura 24. MED-JET H III. Este sistema tiene la capacidad de administrar el anestésico con baja presión.

Jeringas Dentales de Seguridad

En los últimos años ha habido un movimiento hacia el desarrollo y la introducción de jeringas de "seguridad", tanto en la medicina y la odontología. El uso de una jeringa de seguridad minimiza el riesgo de lesiones por pinchazo accidental. Estas jeringas poseen una vaina que bloquea la aguja cuando esta es removida de los tejidos del paciente evitando un pinchazo accidental (Malamed SF, 2004).

SENSIBILIDAD DENTINARIA

Orchardson R y cols., en el 2006, definieron diferentes términos para describir la hipersensibilidad dentinaria, estos términos están definidos por el lugar en que ocurre la hipersensibilidad:

- Sensibilidad o Hipersensibilidad Dentinaria.
- Sensibilidad o Hipersensibilidad Dentinal.
- Sensibilidad o Hipersensibilidad Cervical.
- Sensibilidad o Hipersensibilidad Radicular.
- Sensibilidad o Hipersensibilidad Cemental.

Davari AR y cols., en el 2013, definieron la hipersensibilidad dentinaria como "el dolor derivado de la dentina expuesta en respuesta a la aplicación de un estímulo químico, térmico, táctil u osmótico.

La hipersensibilidad dentinaria predomina en el paciente en un rango de edad de 20-50 años. Sin embargo, es más frecuente en el paciente con un rango de edad de 30-40 años y más frecuente en el sexo femenino que probablemente estaría relacionado con su higiene dental y la dieta. La aparición de la hipersensibilidad dentinaria es más frecuente en caninos y premolares que en los otros dientes (Porto IC, *et al.*, 2009).

Algunos resultados en microscopio electrónico de barrido indican que el número de túbulos en la dentina sensible es ocho veces más que el número de túbulos en

la dentina no sensible. Por otra parte, los túbulos de dentina sensible son más gruesos que los de la dentina no sensible ([Orchardson R, et al., 2006](#)).

Borges A, y cols., en el 2012, dicen que basado en algunos estudios, la hipersensibilidad dentinaria se desarrolla en dos fases:

1. Localización de la lesión.
2. Iniciación de la lesión.

En la primera fase, los túbulos dentinarios, debido a la pérdida de esmalte, están expuestos por desgaste, abrasión, erosión y afracción. Sin embargo, la exposición de la dentina se produce principalmente debido a la recesión gingival, junto con la pérdida de cemento sobre la superficie radicular en la superficie bucal. Vale la pena notar que no toda la dentina expuesta es sensible. Sin embargo, su capa de barrillo calcificado, en comparación con la dentina no sensible, es delgada y esto conduce a un aumento en el movimiento de fluido y por consiguiente la respuesta al dolor ([Cummins D, 2010](#)).

En la segunda fase, para que la dentina expuesta quede sensible, los tapones tubulares y la capa de barrillo dentinario se eliminan y, en consecuencia, la dentina y la pulpa tubular están expuestas al ambiente externo ([Borges A, et al., 2010](#)).

Davari AR y cols., en el 2013, proponen tres mecanismos principales para la sensibilidad dentinaria:

1. Teoría de la inervación directa. se ha reportado que las terminaciones nerviosas penetran la dentina a través de la pulpa y que los estímulos

mecánicos transmiten directamente el dolor. Sin embargo, hay poca evidencia para probar esta teoría; en primer lugar porque hay poca evidencia que puede apoyar la existencia de nervios en la dentina más superficial, que es donde la dentina tiene la mayor sensibilidad; y en segundo lugar porque el plexo de Rashkov no alcanza la madurez hasta la erupción dental completa ([Chu CH, 2010](#)).

2. Teoría del receptor odontoblasto. Los odontoblastos actúan como receptores de dolor y transmiten señales a los nervios de la pulpa. Pero esta teoría también ha sido rechazada ya que la matriz celular de odontoblastos no es capaz de excitar, ni de producir impulsos nerviosos ([Miglani S, et al., 2010](#)).

3. Movimiento de fluidos/Teoría Hidrodinámica. Esta teoría fue propuesta por primera vez por Brannstorm en 1964. Es la teoría más aceptada para la hipersensibilidad dentinaria. La teoría se ha propuesto basado en el movimiento de fluidos dentro de los túbulos dentinarios. La teoría afirma que los túbulos dentinarios están abiertos desde la dentina superficial, la cual está expuesta al medio ambiente, hasta la pulpa.

De acuerdo con esta teoría, la mayoría de los estímulos que inducen dolor aumentan el flujo de fluido dentro de los túbulos dentinarios, dando lugar a un cambio de presión a lo largo de toda la dentina. Esto a su vez activa las fibras nerviosas A-delta ubicadas en la periferia de la pulpa (de velocidad de conducción rápida) en la interfaz pulpa-dentina, o dentro de los túbulos dentinarios, generando de este modo dolor ([Addy M, 2002](#)).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Chabanski MB, en 1996, menciona que el 90% de todos los pacientes con sensibilidad dentinaria afirman que el frío parece ser el principal estímulo desencadenante de hipersensibilidad, mientras que los estímulos táctiles inducen dolor en el 10% de los casos.

TOXICIDAD SISTÉMICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES.

Actualmente el uso terapéutico de los anestésicos locales es seguro, pero no debemos ignorar que pueden aparecer reacciones tóxicas principalmente a nivel del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular.

Estos efectos indeseables se deben principalmente por una sobredosis, por una inyección intravascular inadvertida o por una rápida administración de la solución anestésica ([Hersh, Condouris GA, 1987](#)).

B. Cox MD, en el 2003, menciona que una inyección intravascular directa accidentalmente durante la ejecución del bloqueo de nervios periféricos con un anestésico local y por consecuencia la absorción rápida del anestésico a partir del sitio de inyección, causa toxicidad sistémica debido a un exceso de concentración plasmática del fármaco. También refiere que la extensión de la absorción sistémica del fármaco depende de:

1. La dosis administrada en los tejidos.
2. La vascularidad del sitio de inyección.
3. La presencia de adrenalina (epinefrina) en la solución.
4. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco.

La adición de 5 microgramos de adrenalina a cada mililitro de anestésico local (1:200 000 dilución) disminuye la absorción sistémica de los anestésicos locales por aproximadamente un tercio ([Scott D, et al., 1972](#)).

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Se han reportado también reacciones alérgicas que se deben más, a los conservadores (metiol o propilparabenos) y al antioxidante del vasoconstrictor (bisulfito de sodio), que a la composición química de la droga ([Giovannitti HA, Bennett CR, 1979](#)).

Evidencias clínicas de complicaciones locales (edema, hematomas y necrosis) en sitio de la inyección no se presentan frecuentemente; sin embargo, existen estudios histopatológicos que han podido demostrar la citotoxicidad de estas drogas ([Svenn K, 1979](#); [Caroll MJ, 1980](#); [Yagiela JA, et al., 1982.](#), [Dower JS., 2007](#); [Medix, 2009](#); [Mazoit Jx, 2002](#)).

Además estas reacciones tóxicas y alérgicas ([Lu DP, 2002](#)), en distintos pacientes son ocasionadas por el metabisulfito de sodio, que es un conservador de los vasoconstrictores que presentan la articaína y lidocaína ([Simonet D, 2011](#); [Schatz M, 1992](#)). Estas reacciones alérgicas después de las infiltraciones de anestésicos locales ocurren probablemente por los conservadores (metilparabeno) o antioxidantes (sulfitos) contenidos en la solución ([Schatz M, 1992](#)). El metilparabeno está incluido en múltiples dosis para prevenir crecimiento bacteriano, el cual ya no se ha encontrado en los frascos de dosis única o cartuchos dentales. En los cartuchos dentales de epinefrina o levonordefrina, contienen sulfitos que impiden la oxidación de vasopresores ([Becker DE, et al., 2012](#)); síntomas como taquicardia, hiperpnea, hipertensión, convulsiones, sensación de calor, parestesias, disfonía, confusión, dolor de cabeza, malestar general, temblor en las manos, pérdida de la orientación y vértigo sugieren una reacción neurotóxica en pacientes en estos compuestos ([Medix, 2009](#); [Mazoit Jx,](#)

2002), además en 2009, la fundación Bosscher en Francia, menciona que la articaína es una causa de intoxicación neural en pacientes con deficiencia a la butirilcolinesterasa, en la cual la articaina no es metabolizada normalmente, causando reacciones adversas severas en particular en el sistema nervioso central. Otros investigadores se han mostrado evidencias de que las parestesias han incrementado al emplear la articaina (Dower JS., 2007; Pedlar J,2003; Van Eden SP, 2003; Malamed *et al.*, 2002).

A este respecto es importante recalcar, que el grado de toxicidad en el sistema nervioso central y cardiovascular está relacionado con la potencia del anestésico, dosis y la velocidad de administración. Por tanto se debe distinguir entre la toxicidad aguda causada por una administración intravascular dental de la toxicidad causada por la absorción sistemática del anestésico local (Mather LE, *et al.*, 2005).

Respecto a lo anterior, los anestésicos locales (AL) son ampliamente utilizados para prevenir dolor crónico intraoperatorio y postoperatorio sin embargo existen efectos adversos de los anestésicos locales en la cicatrización de heridas después de procedimientos quirúrgicos, pueden estar relacionados con la citotoxicidad de estas soluciones (Wang Z *et al.*, 2012; Joseph M Maurice., *et al.*, 2010 ; Zink *et al.*, 2005), en base al tiempo de exposición y la concentración de los AL (Sung CM., *et al.*, 2014); diversas investigaciones han señalado que los anestésicos locales con vasoconstictores empleados en procedimientos restaurativos odontológicos alteran el flujo sanguíneo pulpar, debido a la acción de la adrenalina sobre los receptores alfa de los vasos sanguíneos conduciendo a

lesiones tisulares (Zhang AZ., *et al.*, 2017; Krishna P. Shetty, *et al.*, 2016; Schmitt JM., *et al.*, 1991).

Recientemente se evaluó los efectos tóxicos de la bupivacaína en concentraciones de 0,5% y 0,25% sobre fibroblastos humanos dérmicos y células madre mesenquimales de tejido adiposo (hMSC) determinando en base a evaluación histológica que sólo los fibroblastos presentaron necrosis altamente significativa (Zhang AZ., *et al.*, 2017); en 2014, además estudiaron *in vitro* el efecto de la bupivacaína, lidocaína, ropivacaína en células de ratón, observando disminución de la viabilidad celular y por tanto determinaron que los anestésicos locales utilizados para controlar dolor previa cirugía de columna vertebral son altamente tóxicos de acuerdo a la dosis empleada (Cai XY., *et al.*, 2014),

A este respecto Rahnama R., y cols., (2013), al evaluar el efecto de la lidocaína (1% y 2%), ropivacaína (0,2% y 0,5%) y bupivacaína (0,25% y 0,5%) sobre cultivos de células madre mesenquimales humanas durante 60 minutos, encontraron que dosis al 2% de lidocaína era altamente tóxica al compararla con todas las dosis de los demás anestésicos, encontrando menos tóxica la lidocaína; incluso se menciona que la bupivacaína empleada par anestesia regional, anestesia espinal y para manejo del dolor podría causar lesión neuronal (Fan YL., *et al.*, 2016).

Oliveira AC y cols., 2014, evaluaron la viabilidad celular y la función celular de fibroblastos de la mucosa oral humana expuestas a diferentes concentraciones de lidocaína utilizando un método global de detección incluyendo un análisis

estructural, metabólico y microanalítico. Los resultados obtenidos demuestran que la lidocaína es capaz de alterar la viabilidad celular y la función celular, incluso a bajas concentraciones. En primer lugar, los métodos de análisis estructural revelaron que las concentraciones de lidocaína al 5% son capaces de reducir significativamente la viabilidad celular. El análisis metabólico demuestra que las concentraciones de lidocaína a partir de 1 % fueron capaces de manera significativa de obstaculizar la fisiología celular. Por último, el microanálisis electrón-sonda de rayos X confirmó los efectos nocivos de la lidocaína y nos ha permitido demostrar que estos efectos están asociados a un proceso de apoptosis.

Nirmal Vidhya y cols., 2014, realizaron un estudio in vitro para evaluar la interacción química entre el clorhidrato de lidocaína al 2% (con y sin adrenalina) e irrigantes del conducto radicular comúnmente utilizados en endodoncia, hipoclorito de sodio, EDTA, y clorhexidina. Las muestras se dividieron en ocho grupos experimentales: Grupo I: clorhidrato de lidocaína (con adrenalina) entre hipoclorito de sodio al 3%, Grupo II: clorhidrato de lidocaína (con adrenalina) entre EDTA al 17%, Grupo III: clorhidrato de lidocaína (con adrenalina) entre clorhexidina al 2%, Grupo IV: clorhidrato de lidocaína (sin adrenalina) entre hipoclorito de sodio al 3%, Grupo V: clorhidrato de lidocaína (sin adrenalina) entre EDTA al 17%, VI: clorhidrato de lidocaína (sin adrenalina) entre clorhexidina al 2%, y dos grupos control, Grupo VII: clorhidrato de lidocaína (con adrenalina) entre agua desionizada y Grupo VIII: clorhidrato de lidocaína (sin adrenalina) entre agua desionizada. Las respectivas soluciones de los diversos grupos se mezclaron en proporciones iguales (1 ml cada uno) y se observaron para la formación de

precipitado. La composición química del precipitado formado luego se analizó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear y se confirmó con la prueba de diazotación. Los resultados que se obtuvieron fue que en los grupos I y IV, se observó un precipitado blanco en todas las muestras de la mezcla de las soluciones respectivas, que mostraron un cambio de color a marrón rojizo después de 15 minutos. A continuación, este precipitado se analizó por espectroscopía de resonancia magnética nuclear y resulto ser 2,6-xilidina, el cual ha sido reportado como un compuesto tóxico. Los grupos experimentales II, III, V, y VI y los grupos VII y VIII de control no mostraron la formación de precipitado en ninguna de las muestras respectivas, hasta las dos horas. Concluyen que la interacción entre el clorhidrato de lidocaína (con y sin adrenalina) e hipoclorito de sodio mostró la formación de precipitado que contiene 2,6-xilidina, el cual es un compuesto tóxico.

Lauren L. Gutenberg y cols., 2013, llevaron a cabo un estudio, el cual tenía como objetivo medir y comparar los niveles y tiempos máximos de metahemoglobina después del uso de prilocaína y lidocaína en niños sometidos a rehabilitación dental bajo anestesia general. El estudio se llevó a cabo en noventa niños, de 3 a 6 años de edad, fueron matriculados y asignados al azar en 3 grupos iguales: grupo 1: prilocaína 4%, 5 mg / kg; Grupo 2: lidocaína al 2% con epinefrina 1: 100.000, 2,5 mg / kg; y el grupo 3: sin anestesia local. Los sujetos de los grupos 1 y 2 recibieron anestesia local antes del tratamiento dental restaurador. Se midieron los niveles de metahemoglobina y se registraron durante todo el procedimiento usando un co-oxímetro de Masimo Radical-7 (Masimo Corporation, Irvine, California, RDS-1 con software SET con interfaz de metahemoglobina). Los

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

datos se analizaron utilizando Chi-cuadrado, unidireccional análisis de varianza (ANOVA), y correlación Pearson (significación de $P < 0,05$). El grupo 1 tenía un nivel de metahemoglobina más alto a 3,55% que los grupos 2 y 3 a 1,63 y 1,60%, respectivamente. El tiempo medido para alcanzar el nivel de metahemoglobina fue significativamente más corto para el grupo 3 (29.50 minutos) que el del grupo 1 (62.73 minutos) y el grupo 2 (57.50 minutos). Concluyen que la prilocaína, a 5 mg / kg en pacientes odontológicos pediátricos, dio como resultado niveles de metahemoglobina significativamente más altos que la lidocaína y donde no se aplicó ningún anestésico local.

Rahma R y cols., 2013, realizaron un estudio que tenía como objetivo determinar si los anestésicos locales pudieran tener un efecto toxico sobre las células troncales humanas, para el estudio cultivaron células madre mesenquimales humanas extraídas de tres donantes sanos, estas células se expusieron durante 60 minutos a tres diferentes anestésicos (lidocaína, bupivacaína y ropivacaína en diferentes concentraciones). Posteriormente se permitió que estas células se recuperaran durante 24 horas en un cultivo de crecimiento normal, para medir la viabilidad de las células se realizó mediante el uso de la tinción fluorescente de células vivas. Los resultados obtenidos mencionan que la ropivacaína y la bupivacaína limitan la toxicidad en las células troncales mesenquimales humanas, mientras que la lidocaína puede disminuir la viabilidad de células madre mesenquimales.

Maurice JM y cols., 2010, a través de su investigación, compararon la toxicidad celular de la bupivacaina y lidocaína. La toxicidad se evaluó en cultivos de

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

mioblastos C2C12 de ratón por medio de la viabilidad celular y de ensayos de apoptosis, los efectos adversos de dichos anestésicos locales se evaluaron a través de la activación de la quinasa regulada y la proteína quinasa B, que son esenciales para la proliferación celular y la supervivencia, mediante inmunotransferencia. Los efectos adversos de ambos anestésicos locales, especialmente de la bupivacaína, impidieron el crecimiento celular y causaron la muerte celular de una manera dependiente de la dosis. El efecto de apoptosis inducida por la bupivacaína fue más grave que la de la lidocaína en las células C2C12. Por otra parte, la bupivacaína disminuyó significativamente la activación de la quinasa regulada, que puede ser la base de sus acciones anti- proliferativos. Los efectos adversos de ambos anestésicos locales suprimen la activación de la proteína quinasa B, que se correlacionan con sus efectos sobre la apoptosis. Este estudio demostró que, la bupivacaína es más citotóxica que la lidocaína *in vitro*. Los efectos adversos *in vivo* que pudiera tener la bupivacaína es retrasar la cicatrización de heridas en los sitios quirúrgicos.

DISCUSION

Es importante determinar si existe una posible relación de los anestésicos locales sobre el éxito posoperatorio en tratamientos endodónticos al entrar en contacto con los procesos de regeneración celular y tisular de los tejidos periapicales del diente implicado.

A este respecto, Wang Z y cols., 2012; Joseph M Maurice y cols., 2010; Zink y cols., 2005 han demostrado con diferentes investigaciones que los anestésicos locales pueden llegar a retardar la cicatrización de las heridas ocasionado por la toxicidad de estas sustancia si no se utilizan adecuadamente; para sustentar estos efectos tóxicos de los anestésicos existen diferentes evidencias que lo señalan, como es el estudio llevado a cabo por Zhang AZ., y cols., 2017, demostrando que la bupivacaína es altamente tóxica al realizar evaluación en fibroblastos dérmicos y células madre mesenquimales de tejido adiposo, coincidiendo estos resultados con los obtenidos por Cai XY., y cols., en 2014, quienes además de evaluar la bupivacaína, estudiaron los efectos tóxicos de la lidocaína y ropivacaína en células de ratón, resultando ser sumamente tóxicos de acuerdo a diferentes concentraciones que fueron 1% 2% 0,2% y 0,5% respectivamente, siendo la lidocaína la menos tóxica, sin embargo, Oliveira AC y cols., 2014, demostraron que la lidocaína a diferentes concentraciones (1% y 5%) afecta la viabilidad celular, al evaluar esta anestésico en fibroblastos de la mucosa oral humana; además referente a esto Rahma y cols., en 2013 demostraron que la ropivacaína,

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

lidocaína y bupivacaina a diferentes concentraciones alteran totalmente la viabilidad de células troncales humanas al ser expuestas durante 60 minutos; Nirmal Vidhya y cols., 2014, observaron la formación de un precipitado altamente tóxico durante la interacción química entre el clorhidrato de lidocaína al 2% (con y sin adrenalina) e irrigantes del conducto radicular comúnmente utilizados en endodoncia, hipoclorito de sodio, EDTA, y clorhexidina. Así también, Lauren L. Gutenberg y cols., 2013, llevaron a cabo un estudio, el cual tenía como objetivo medir y comparar los niveles y tiempos máximos de metahemoglobina después del uso de prilocaína y lidocaína en niños sometidos a rehabilitación dental bajo anestesia general, encontrando que la prilocaína, a 5 mg / kg en pacientes odontológicos pediátricos, dio como resultado niveles de metahemoglobina significativamente más altos que la lidocaína y donde no se aplicó ningún anestésico local. Por otro lado, Maurice JM y cols., 2010, también compararon la toxicidad celular de la bupivacaina y lidocaína. El efecto de apoptosis inducida por la bupivacaina fue más grave que la de la lidocaína. Este estudio demostró que, la bupivacaina es más citotóxica que la lidocaína *in vitro*. Los efectos adversos *in vivo* que pudiera tener la bupivacaina es retrasar la cicatrización de heridas en los sitios quirúrgicos.

Por lo tanto, creemos que los anestésicos locales pueden alterar la viabilidad celular y la función celular, incluso a bajas concentraciones. Sin embargo, es necesario aún más investigaciones para determinar si existe relación de anestésicos locales empleados en práctica odontológica que lleguen a comprometer el éxito del tratamiento endodóntico.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL

Es importante determinar si existe una posible relación de los anestésicos locales sobre el éxito posoperatorio en tratamientos endodónticos al entrar en contacto con los procesos de regeneración celular y tisular de los tejidos periapicales del diente implicado.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada para este trabajo concluimos que:

1. Los anestésicos locales pueden alterar la viabilidad celular y la función celular, incluso a bajas concentraciones.
2. No existe evidencia de la relación de los anestésicos locales empleados en la práctica odontológica sobre el éxito de tratamientos endodónticos.
3. Se necesitan aún más investigaciones para determinar si existe relación de anestésicos locales empleados en práctica odontológica que lleguen a comprometer el éxito del tratamiento endodóntico.

SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS

Evaluación *in vitro* empleando técnicas de ingeniería tisular para determinar el grado de citotoxicidad de los anestésicos locales específicamente de la lidocaína en concentraciones establecidas (dosis, tiempo...) sobre las células del ligamento periodontal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Addy M. DENTINE HIPERSENSITIVITY: NEW PERSPECTIVAS ON AN OLD PROBLEM. *Int Dent J.* 52 Suppl 5/02:367-75. 2002.
2. Ainamo J, Loe H: ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF GINGIVA. A CLINICAL AND MICROSCOPIC STUDY OF THE FREE AND ATTACHED GINGIVA. *J Periodontol.* 1996.
3. Alani AH. ENDODONTIC TREATMENT OF BILATERALLY OCCURRING FOUR-ROOTED MAXILLARY SECOND MOLARS: CASE REPORT. *J Can Dent Assoc.* 69: 733–5, 2003.
4. Baluga J.C., Casamayou R., Carozzi E., Lopez, N., Anale R, Borges, R.: ALLERGY TO LOCAL, ANAESTHETICS IN DENTISTRY. MYTH OR REALITY? *Allergol Immunopathol.* 30: 14-19. 2002.
5. B. Cox MD. TOXICITY OF LOCAL ANAESTHETICS. *Best Practice And Research Clinical Anaesthesiology.* Vol. 17, No. 1, pp. 111-136, 2003.
6. Bansal R, Bansal R. REGENERATIVE ENDODONTICS: A STATE OF THE ART. *Indian J Dent Res.* 22:122-31. 2011.
7. Bartlett JD, Simmer JP. PROTEINASES IN DEVELOPING DENTAL ENAMEL. *Crit Rev Oral Biol Med.* 10:425–441. 1999.
8. Becker DE, Reed KL. LOCAL ANESTHETICS: REVIEW OF PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS. *Anesth Prog.* 59(2). 90:101 2012.

9. Bennett CR: MONHEIM'S LOCAL ANESTHESIA AND PAIN CONTROL IN DENTAL PRACTICE, ed 5, St Louis, Mosby-Year Book. 1974.
10. Berkovitz BKB: THE STRUCTURE OF THE PERIODONTAL LIGAMENT: AN UPDATE. *Eur J Orthod.* 12:51. 1990.
11. Borges A, Barcellos D, Gomes C. DENTIN HYPERSENSITIVITY- ETIOLOGY, TREATMENT POSSIBILITIES AND OTHER RELATED FACTORS: A LITERATURE REVIEW. *World Journal of Dentistry.* 3:60-67. 2012.
12. Boyde A. ENAMEL STRUCTURE AND CAVITY MARGINS. *Operative Dent.* 1:13. 1976.
13. Boyde A. ENAMEL. In: Oksche A, Vollrath L (eds). *Handbook of microscopic anatomy.* Springer-Verlag, Berlin, pp 309–473. 1989.
14. Braennstrom M, Astroem A. A STUDY ON THE MECHANISM OF PAIN ELICITED FROM THE DENTIN. *J Dent Res.* 43:619–625. 1964.
15. Braut A, Kollar EJ, Mina M. ANALYSIS OF THE ODONTOGENIC AND OSTEOGENIC POTENTIALS OF DENTAL PULP IN VIVO USING A COL1A1-2.3-GFP TRANSGENE. *T J Dev Biol.* 47(4):281-92, 2003.
16. Cai XY., Xiong LM., Yang SH., Shao ZW., Xie M., Gao F., Ding F. COMPARISON OF TOXICITY EFFECTS OF ROPIVACAINE, BUPIVACAINE, AND LIDOCAINE ON RABBIT INTERVERTEBRAL DISC CELLS IN VITRO. *Spine J.* 14(3):483-90, 2014.

17. Carranza FA Sr, Carranza FA Jr. THE MANAGEMENT OF THE ALVEOLAR BONE IN THE TREATMENT OF THE PERIODONTAL POCKET. *J Periodontol.* 27:29, 1956.
18. Carroll, M.J. TISSUE NECROSIS FOLLOWING A BUCCAL INFILTRATION. *Brit Dent J.* 149: 209-210, 1980.
19. Chabanski MB, Gillam DG, Bulman JS, Newman HN. PREVALENCE OF CERVICAL DENTINE SENSITIVITY IN A POPULATION OF PATIENTS REFERRED TO A SPECIALIST. *Periodontology Department. J Clin Periodontol.* Nov; 23(11):989-92. 1996
20. Chu CH, Lo ECM. DENTIN HYPERSENSITIVITY: A REVIEW. *Hong Kong Dent J.* 7:15–22. 2010.
21. Clark TM, Yagiela JA. ADVANCED TECHNIQUES AND ARMAMENTARIUM FOR DENTAL LOCAL ANESTHESIA. *Dent Clin North Am.* 54:757–68. 2010.
22. Cohen B: MORPHOLOGICAL FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTAL DISEASE. *Br Dent J.* 107:31, 1959
23. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, Zhang Z, Miyazawa M, Shi S, Smith AJ, Nör JE. DENTAL PULP TISSUE ENGINEERING WITH STEM CELLS FROM EXFOLIATED DECIDUOUS TEETH. *J Endod.*, 34:962–9. 20, 2008.
24. Coura, G.S., Garcez, R.C., Mendes de Aguiar, C.B.N., Alvarez-Silva, M., Magini, R.S., and Trentin, A.G. HUMAN PERIODONTAL LIGAMENT: A NICHE OF NEURAL CREST STEM CELLS. *J. Periodont. Res.* 43, 531–536, 2008.

25. Covino BG, Vassallo HG: LOCAL ANESTHETICS: MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL USE. New York, 1976.
26. Cummins D. RECENT ADVANCES IN DENTIN HYPERSENSITIVITY: CLINICALLY PROVEN TREATMENTS FOR INSTANT AND LASTING SENSITIVITY RELIEF. *Am J Dent.* 23 Spec No A: 3A-13A. 2010.
27. Daniel E. Becker, DDS and Kenneth L. Reed, DMD. LOCAL ANESTHETICS: REVIEW OF PHARMACOLOGICAL CONSIDERATIONS. *Anesth Prog by the American Dental Society of Anesthesiology.* 59:90-102. 2012.
28. Davari AR, Ataei E y Assarzadeh H. DENTIN HYPERSENSITIVITY: ETIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT; A LITERATURE REVIEW. *J Dent.* 14(3): 136-145. Sep 2013.
29. Demarco FF, Casagrande L, Zhang Z, Dong Z, Tarquinio SB, Zeitlin BD, Shi S, Smith AJ, Nör JE. EFFECTS OF MORPHOGEN AND SCAFFOLD POROGEN ON THE DIFFERENTIATION OF DENTAL PULP STEM CELLS. *J Endod.* 36:1805–11, 2010.
30. Dower JS Jr. ARTICHAINE VS LIDOCAINE. *J Calif Dent Assoc J.* 35:240, 2007.
31. Epelman I, Murray PE, García-Godoy F, Kuttler S, Namerow KN. A PRACTITIONER SURVEY OF OPINIONS TOWARD REGENERATIVE ENDODONTICS. *J Endod.* 35(9):1204-10, 2009.
32. Fan YL., Li HC., POeng HH., Huang F., Jiang WH., Xu SY. CURCUMIN ATTENUATED BUPIVACAINE-INDUCED NEUROTOXICITY IN SH-SY5Y

CELLS VIA ACTIVATION OF THE AKT SIGNALING PATHWAY.

Neurochem Res. 41(9):2425-32, 2016.

33. Fermín A. Carranza y George W. Bernard. PERIODONTOLOGÍA CLÍNICA.

EDITORIAL McGraw-Hill Interamericana Cap. 2, página 36-56. 2004

34. Fitzgerald, M., Chiego, J.D., and Heys, D.R. AUTORADIOGRAPHIC ANALYSIS OF ODONTOBLAST REPLACEMENT FOLLOWING PULP EXPOSURE IN PRIMATE TEETH. *Arch. Oral Biol.* 35, 707–715. 1990.

35. Fortier LA. STEM CELLS: CLASSIFICATIONS, CONTROVERSIES, AND CLINICAL APPLICATIONS. *Vet Surg.* 34:415-23. 2005.

36. Fuchs E. GETTING UNDER THE SKIN OF EPIDERMAL MORPHOGENESIS. *Nat Rev Genet.* 3:199-209, 2002.

37. Gibson RS, Allen K, Hutfless S, Beiraghi S. THE WAND VS. TRADITIONAL INJECTION: A COMPARISON OF PAIN RELATED BEHAVIORS. *Pediatr Dent.* 22:458–62. 2000.

38. Giovannitti, J.A. and Bennett, C.R. ASSESSMENT OF ALLERGY TO LOCAL ANESTHETICS. *Jada.* 98: 701-706. 1979.

39. Gottlieb B: BIOLOGY OF THE CEMENTUM. *J Periodontol.* 17:7. 1942.

40. Gottlieb B, Orban B: ACTIVE AND PASSIVE ERUPTION OF THE TEETH. *J Dent Res.* 13:214. 1933.

41. Grace EG, Barnes DM, Reid BC, Flores M, George DL. COMPUTERIZED LOCAL DENTAL ANESTHETIC SYSTEMS: PATIENT AND DENTIST SATISFACTION. *J Dent.* 31:9–12. 2003.

42. Gronthos S. HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS- CHARACTERIZATION AND DEVELOPMENTAL POTENCIAL. In: Turkun M. ed. *Adult Stem Cells*. Totowa, New Jersey: Humana Press. 67-81, 2004.
43. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, *et al*. STEM CELL PROPERTIES OF HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS. *J Dent Res*. 81:531-5. 2002.
44. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. POSTNATAL HUMAN DENTAL PULP STEM CELLS (DPSCS) IN VITRO AND IN VIVO. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97:13625-30. 2000.
45. Hahn C-L, Falkler WA Jr, Siegel MA: A STUDY OF T CELLS AND B CELLS IN PULPAL PATHOSIS. *J Endod*. 15:20, 1989.
46. Herman BW. ON THE REACTION OF THE DENTAL PULP TO VITAL AMPUTATION AND CALXYL CAPPING. *Dtsch Zahnarztl Z*. 7:1446-7. 1952.
47. Hersh, E.V. LOCAL ANESTHETICS IN DENTISTRY: CLINICAL CONSIDERATIONS, DRUG INTERACTIONS, AND NOVEL FORMULATIONS. *Compend Contin Educ Dent*. XIV: 1020-1030. 1993.
48. Hersh, E.V. and Condouris, G.A. LOCAL ANESTHETICS: A REVIEW OF THEIR PHARMACOLOGY AND CLINICAL USE. *Compend Contin Educ Dent*. VIII: 374-381. 1987.
49. I.B. Bender, DDS. PULPAL PAIN DIAGNOSIS- A REVIEW. *Journal of Endodontics*. Vol. 26, No. 3, March 2000.

50. Inui K, Tsuji T, Kakigi R. TEMPORAL ANALYSIS OF CORTICAL MECHANISMS FOR PAIN RELIEF BY TACTILE STIMULI IN HUMANS. *Cereb Cortex*. 16:355–65. 2006.
51. James E. Havner. LOCAL ANESTHETICS. DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY AND PHYSIOLOGY, *Texas Technology University*. 20:336-342. 2007.
52. Joaquín Francisco López Marcos , Silvia García Valle , Begoña García Cenador. LOCAL ANESTHETICS IN DENTISTRY: VALUATION BY MEANS OF PULSEOXIMETR. 44:1. 2006.
53. Joseph M Maurice, Yan Gan, Fan-xin MA, Yong-chang Chang, Michael Hibner, Yao Huang. BUPIVACAINE CAUSES CYTOTOXICITY IN MOUSE C2C12 MYOBLAST CELLS: INVOLVEMENT OF ERK AND AKT SIGNALING PATHWAYS. *Acta Pharmacol Sin*. 31(4): 493–500, 2010.
54. Julio Barrancos Mooney y Jorge Frydman. OPERATORIA DENTAL: INTEGRACIÓN CLINICA, *Editorial Panamericana*. Cap. 15, página 261. 2006.
55. John Ingle, Leif K. Bakland. *Endodoncia*. Quinta edición. Mc Graw Hill. Cap. 9. Pag. 359-408.
56. Jontell M, Bergenholtz G: ACCESSORY CELLS IN THE IMMUNE DEFENSE OF DENTAL PULP, *Proc Finn Dent Soc*. 88 (suppl 1): 345, 1992.
57. Kenneth L. Reed, Stanley F. Malamed, Andrea M. Fonner. LOCAL ANESTHESIA PART 2: TECHNICAL CONSIDERATIONS. 59(3): 127-137. 2012.

58. Kerkis I, Ambrosio CE, Kerkis A, Martins DS, Zucconi E, Fonseca SA, Cabral RM, Maranduba, CM, Gaiad, TP, Morini AC, Vieira NM, Brolio, MP, Sant'anna OA, Miglino, MA, Zatz, M. EARLY TRANSPLANTATION OF HUMAN IMMATURE DENTAL PULP STEM CELLS FROM BABY TEETH TO GOLDEN RETRIEVER MUSCULAR DYSTROPHY (GRMD) DOGS: LOCAL OR SYSTEMIC?. *J Transl Med.* 3:35; 2008.
59. Krishna P. Shetty, Sarvepalli V. Satish, Krishnarao Kilaru, Kalyana Chakravarthi Ponangi, Alexander M. Luke, Srisha Neshangi. AN *IN VIVO* EVALUATION OF THE CHANGE IN THE PULPAL OXYGEN SATURATION AFTER ADMINISTRATION OF PREOPERATIVE ANXIOLYTICS AND LOCAL ANESTHESIA. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* . 10(1): 31–35, 2016.
60. Langer R, Vacanti JP. TISSUE ENGINEERING. *Science* 260:920-6. 1993.
61. Lauren L. Gutenberg, Jung-Wei Chen, Larry Trapp. METHEMOGLOBIN LEVELS IN GENERALLY ANESTHETIZED PEDIATRIC DENTAL PATIENTS RECEIVING PRILOCAINE VERSUS LIDOCAINE. *Anesthesia Progress.* 60(3): 99–108. 2013.
62. Lefaucheur, J.P.; Gjata, B. and Sebille, A. FACTORS INDUCING MAST CELL ACCUMULATION IN SKELETAL MUSCLE. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 22: 248-255. 1996.
63. Maeda H, Fujii S, Tomokiyo A, Wada N, Akamine A. PERIODONTAL TISSUE ENGINEERING: DEFINING THE TRIAD. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 28(6), 2013.

64. Malamed SF. 5th ed. St Louis: Mosby-Year Book. HANDBOOK OF LOCAL ANESTHESIA. 2004
65. Manuel Meruane, Carolina Smok y Mariana Rojas. DESARROLLO DE CARA Y CUELLO EN VERTEBRADOS. *Int. J. Morphol.* vol.30 no.4 Temuco dic, 2012
66. María E. Itoiz y Fermin A. Carranza. PERIODONTOLOGÍA CLÍNICA. *EDITORIAL McGraw-Hill Interamericana*. Cap. 1, página 15-33. 2004
67. Maurice JM, Gan Y, Ma FX, Chang YC, Hibner M, Huang Y. ACTA PHARMACOLOGY SIN. 31(4):493-500. doi: 10.1038/aps.2010.20. *Department of Obstetrics and Gynecology, St Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix, AZ, USA*. 2010.
68. Mazoit JX. MODE D'ACTION ET TOXICITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX. IN: CONFÉRENCES D'ACTUALISATION 2002. CONGRÈS NATIONAL D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION. *Elsiever et SFAR*. 287-301, 2002.
69. McLure HA, Rubin AP. REVIEW OF LOCAL ANAESTHETIC AGENTS. *Minerva Anesthesiol.* 71:59–74. 2005.
70. Michel Goldberg, Askok B. Kulkarni, Marian Young, y Adele Bosker, DENTIN: STRUCTURE, COMPOSITION AND MINERALIZATION: THE ROLE OF DENTIN ECM IN DENTIN FORMATION AND MINERALIZATION. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3:711-735. 2012.
71. Miglani S, Aggarwal V, Ahuja B. DENTIN HYPERSENSITIVITY: RECENT TRENDS IN MANAGEMENT. *J Conserv Dent.* 13:218–224. 2010.

72. Miura M, Gronthos S, Zhao M, Fisher LW, Robey PG, Shi S. SHED: STEM CELLS FROM HUMAN EXFOLIATED DECIDUOUS TEETH. *Proc Natl Acad Sci.* 100:5807-12. USA 2003.
73. Mjur IA y Pindborg JJ. HISTOLOGY OF THE HUMAN TOOTH. *Munksgaard, Copenhage.* 1973.
74. Murray PE. STEM CELL RESPONSES IN TOOTH REGENERATION. *Stem Cells Dev.* 13:255-62, 2004.
75. Nanci A, Smith CE. DEVELOPMENT AND CALCIFICATION OF ENAMEL. IN: BONUCCI. (ed) *Calcification in biological systems.* CRC Press, Boca Raton, FL, pp 313–343. 1992.
76. Nanitsos E, Vartuli A, Forte A, Dennison PJ, Peck CC. THE EFFECT OF VIBRATION ON PAIN DURING LOCAL ANAESTHESIA INJECTIONS. *Aust Dent J.* 54:94–100. 2009.
77. Nirmal Vidhya, Balasubramanian Saravana Karthikeyan, Natanasabapathy Velmurugan, Mohan Abarajithan, and Sivasankaran Nithyanandan INTERACTION BETWEEN LIDOCAINE HYDROCHLORIDE (WITH AND WITHOUT ADRENALINE) AND VARIOUS IRRIGANTS: A NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE ANALYSIS. *Dent Res J (Isfahan).* May 11(3):395-9. 2014.
78. Ohazama A. STEM-CELL-BASED TISSUE ENGINEERING OF MURINE TEETH. *J Dent Res.* 83:518-22, 2004.

79. Ogle OE, Mahjoubi G. ADVANCES IN LOCAL ANESTHESIA IN DENTISTRY. *Dent Clin North Am.* 55:481–99. 2011.
80. Oliveira AC¹, Rodríguez IÁ, Garzón I, Martín-Piedra MÁ, Alfonso-Rodríguez CA, García JM, Sánchez-Quevedo Mdel C, Alaminos M. AN EARLY AND LATE CYTOTOXICITY EVALUATION OF LIDOCAINE ON HUMAN ORAL MUCOSA FIBROBLASTS. *Exp Biol Med (Maywood).* 239(1):71-82. doi: 10.1177/1535370213503274. Jan 2014.
81. Orchardson R, Gillam DG. MANAGING DENTIN HYPERSENSITIVITY. *J Am Dent Assoc.* 137:990-998. 2006.
82. Paine ML, White SN, Luo W, Fong H, Sarikaya M, Snead ML. REGULATED GENE EXPRESSION DICTATES ENAMEL STRUCTURE AND TOOTH FUNCTION. *Matrix Biol.* 20:273–292. 2001.
83. Pallasch TJ: PHARMACOLOGY FOR DENTAL STUDENTS AND PRACTITIONERS. *Philadelphia.* 1980.
84. Parula N. TÉCNICA DE OPERATORIA DENTAL. *EDITORIAL Mundi, Buenos Aires.* 1972.
85. Pashley, E.L.; Nelson, R. and Pashley, D.H. PRESSURES CREATED BY DENTAL INJECTIONS. *J Dent Res.* 60: 1742-1748. 1981.
86. Payal Saxena, Saurabh Kumar Gupta, and Vilas Newaskar, BIOCOMPATIBILITY OF ROOT-END FILLING MATERIALS: RECENT UPDATE. *Restor Dent Endod.* 38(3):119-127. August, 2013.
87. Phillips WH. ANATOMIC CONSIDERATIONS IN LOCAL ANESTHESIA. *J Oral Surg.* 1:112–121. 1943.

88. Porto IC, Andrade AK, Montes MA. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DENTINAL HYPERSENSITIVITY. *J Oral Sci.* 51:323-332. 2009.
89. Rahnema R, Wang M, Dang AC, Kim HT, Kuo AC. CYTOTOXICITY OF LOCAL ANESTHETICS ON HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS. *J Bone Joint Surg Am.* 95(2):132-7. 2013.
90. Richard E. Walton y Mahmoud Torabinejad. ENDODONCIA PRINCIPIOS Y PRÁCTICA, *Editorial Mcgraw-Hill Interamericana.* Cap 2, pag. 7-13. 1997.
91. Robinson C. TUFT PROTEIN: ITS RELATIONSHIP WITH THE KERATINS AND THE DEVELOPING BOVINE ENAMEL MATRIX. *Calcif Tissue Int.* 44:393. 1989.
92. Romanos GE, Bernimoulin J-P: DAS KOLLAGEN ALS BASISELEMENT DES PARODONTS: IMMUNOHISTOCHEMISCHE ASPEKTE BEIM MENSCHEN UND BEI TIEREN. *Parodontologie.* 4:363. 1990.
93. Ronald D. Miller, Gary R. Strichartz y Benjamin G. Covino. *Anestesia.* Volumen 1, segunda edición. Cap. 13 pag. 393-413. 1993.
94. Sakai VT, Zhang Z, Dong Z, Neiva K, Machado M, Shi S, Santos C, Nör JE. SHED DIFFERENTIATE INTO FUNCTIONAL ODONTOBLASTS AND ENDOTHELIUM. *J Dent Res.* 89:791-6, 2010.
95. Schatz M. ADVERSE REACTIONS TO LOCAL ANESTHETICS. *Immunol Allergy Clin North Am.* 12:585-609, 1992.
96. Schilder H. CLEANING AND SHAPING THE ROOT CANAL. *Dent Clin North Am.* 18: 269-296. 1974.

97. Schilke R, Lisson JA, Bauss O, Geurtsen W. COMPARISON OF THE NUMBER AND DIAMETER OF DENTINAL TUBULES IN HUMAN AND BOVINE DENTINE BY SCANNING ELECTRON MICROSCOPIC INVESTIGATION. *Arch Oral Biol.* 45:355–361. 2000.
98. Schroeder HE: THE PERIODONTIUM. Berlin, Springer-Verlag, 1986.
99. Schmitt JM, Webber RL, Walker EC. OPTICAL DETERMINATION OF DENTAL PULP VITALITY. *IEEE Trans Biomed Eng.* 38:346–52, 1991.
100. Scott D, Jebson P, Braid B et al. FACTORS AFFECTING PLASMA LEVELS OF LIGNOCAINE AND PRILOCAINE. *British Journal of Anaesthesiology.* 44: 1040-1049. 1972
101. Seltzer S, Bender IB. PULPA DENTAL. Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V. Cap. 2, pag. 57. 1987.
102. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold S, Batouli S, Brahim J. INVESTIGATION OF MULTIPOTENT POSTNATAL STEM CELLS FROM HUMAN PERIODONTAL LIGAMENT. *Lancet* 2004; 364:149-55.
103. Siqueira JF Jr, Lima KC, Magalhães FAC, Lopes HP, Uzeda M. MECHANICAL REDUCTION OF THE BACTERIAL CELL NUMBER INSIDE THE ROOT CANAL BY THREE INSTRUMENTATION TECHNIQUES. *J Endodon.* 25:332-5. 1999.
104. Simonet Daniel. HIPERSENSITIVE REACTIONS TO LOCAL DENTAL ANESTHESICS AND PATIENT INFORMATION: CRITICAL REVIEW OF DRUG LEAFLET. *Local regional Anesthesia.* 4:35-40, 2011.

105. Sonoyama W, Liu Y, Fang D, Yamaza T, Seo BM, Zhang C, Liu H, Gronthos S, Wang CY, Shi S, Wang S. MESENCHYMAL STEM CELL-MEDIATED FUNCTIONAL TOOTH REGENERATION IN SWINE. *PLoS One*. 1:e79; 2006.
106. Smith CE. CELLULAR AND CHEMICAL EVENTS DURING ENAMEL MATURATION. *Crit Rev Oral Biol Med*. 9:128–161. 1998.
107. Smith, A.J., Cassidy, N., Perry, H., Begue-Kirn, C., Ruch, J.V., and Lesot, H. REACTIONARY DENTINOGENESIS. *Int. J. Dev. Biol.* 39, 273–280. 1995.
108. Snow JC: INTRAVENOUS ANESTHESIA. *In Manual of anesthesia*. Boston, Little Brown, pag. 109. 1977.
109. Soares Ilson José, Goldberg Fernando. ENDODONCIA. TÉCNICA Y FUNDAMENTOS. Editorial Médica Panamericana S.A. 2002.
110. Sonoyama W, Liu Y, Yamaza T, Tuan RS, Wang S, Shi S. CHARACTERIZATION OF THE APICAL PAPILLA AND ITS RESIDING STEM CELLS FROM HUMAN IMMATURE PERMANENT TEETH: A PILOT STUDY. *J Endod*. 34:166-71. 2008.
111. Stanley F. Malamed. HANDBOOK OF LOCAL ANESTHESIA. Editorial Mosby, pag. 2-23. 1987
112. Stephen Cohen y Richard C. Burns. VÍAS DE LA PULPA. EDITORIAL Mosby. Cap. 11, pag. 405-447. 2004.
113. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic. ANTIDEPRESSANTS AS LONG-ACTING LOCAL ANESTHETICS. *Pain*. 103:49-55. 2003.

114. Sui W, Boyd C, Wright JT. ALTERED PH REGULATION DURING ENAMEL DEVELOPMENT IN THE CYSTIC FIBROSIS MOUSE INCISOR. *J Dent Res.* 82:388–392. 2003.
115. Sung CM., Hah YS., Kim JS., Nam JB., Kim RJ., Lee SJ., Park HB. CYTOTOXIC EFFECTS OF ROPIVACAINE, BUPIVACAINE, AND LIDOCAINE ON ROTATOR CUFF TENOFIBROBLASTS. *Am J Sports Med.* 42(12):2888-96, 2014.
116. Sveen, K. EFFECT OF THE ADDITION OF A VASOCONSTRICTOR TO LOCAL ANESTHETIC SOLUTION ON OPERATIVE AND POSTOPERATIVE BLEEDING, ANALGESIA AND WOUND HEALING. *Int J Oral Surg.* 8: 301-306. 1979.
117. Tucker GT, Moore DC, Bridenbaugh PO, Bridenbaugh LD, Thompson GE. SYSTEMIC ABSORPTION OF MEPIVACAINE IN COMMONLY USED REGIONAL BLOCK PROCEDURES. *Anesthesiology.* 37:277-87. 1972.
118. Wagers, A.J. and Weissman, I.L. PLASTICITY OF ADULT STEM CELLS. *CELL.* 116, 639–648. 2004.
119. Wang Z, Shen J, Wang J, Lu T, Li C, Zhang X, Liu L, Ding Z. LITHIUM ATTENUATES BUPIVACAINE-INDUCED NEUROTOXICITY IN VITRO THROUGH PHOSPHATIDYLINOSITOL-3-KINASE/THREONINE-SERINE PROTEIN KINASE B- AND EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE-DEPENDENT MECHANISMS. *Neuroscience.* 29;206:190-200, 2012.

120. Yagiela, J.A.; Benoit, P.W. and Fort, N.F. MECHANISM OF EPINEPHRINE ENHANCEMENT OF LIDOCAINE-INDUCED SKELETAL MUSCLE NECROSIS. *J Dent Res.* 61: 686-690, 1982.
121. Young CS, Terada S, Vacanti JP, Honda M, Bartlett JD, Yelick PC. TISSUE ENGINEERING OF COMPLEX TOOTH STRUCTURES ON BIODEGRADABLE POLYMER SCAFFOLDS. *J Dent Res.* 81(10):695-700, 2002.
122. Yoshikawa F, Ushito D, Ohe D, Shirasishi Y, Fukayama H, Umino M, et al. VIBRATING DENTAL LOCAL ANESTHESIA ATTACHMENT TO REDUCE INJECTION PAIN. *J Japanese Dent Soc Anesthesiology.* 31:194–5. 2003.
123. Zink W, Bohl JR, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. THE LONG TERM MYOTOXIC EFFECTS OF BUPIVACAINE AND ROPIVACAINE AFTER CONTINUOUS PERIPHERAL NERVE BLOCKS. *Anesth Analg.*, 101:548–54, 2005.
124. Zhang AZ, Ficklscherer A, Gülecüyz MF, Paulus AC, Niethammer TR, Jansson V, Müller PE. CELL TOXICITY IN FIBROBLASTS, TENOCYTES, AND HUMAN MESENCHYMAL STEM CELLS-A COMPARISON OF NECROSIS AND APOPTOSIS-INDUCING ABILITY IN ROPIVACAINE, BUPIVACAINE, AND TRIAMCINOLONE. *Arthroscopy.* 33(4):840-848, 2017.

ANESTESICOS LOCALES Y SU RELACIÓN CON LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS
TRONCALES DEL LIGAMENTO PERIODONTAL
