

O. Cortés Lillo¹
J.R. Boj Quesada²
C. Canalda Sahli³

Estado actual de los distintos fármacos utilizados en las pulpotomías en dentición primaria

1 Prof. Máster de Odontopediatría.
2 Profesor Titular.
3 Catedrático.
Facultad de Odontología.
Universidad de Barcelona.

Correspondencia:

Dr. J.R. Boj Quesada.
Prats de Molló 10,
08021 Barcelona

RESUMEN

Actualmente existen distintos fármacos para la realización de pulpotomías, siendo el formocresol el más difundido entre ellos. Son muchos los estudios que se están realizando en busca del fármaco o procedimiento menos tóxico y con un mayor grado de compatibilidad con el resto de tejidos alveolo-dentales. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la literatura para conocer el estado actual sobre el tema.

PALABRAS CLAVE

Odontopediatría; Pulpotomía; Formocresol.

ABSTRACT

There are different medicaments and techniques being used for primary teeth pulpotomies. Many studies look for the less toxic procedure and for a medicament with high compatibility with the rest of oral structures. The objective of this paper is to review the literature to know the state of this issue nowadays.

KEY WORDS

Pediatric dentistry; Pulpotomy; Formocresol.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los importantes avances en la prevención de la caries, todavía son muchos los dientes primarios que se pierden prematuramente. Esta pérdida temprana trae consigo problemas de maloclusión, estéticos, fonéticos y funcionales. Uno de los principales objetivos en odontopediatría es preservar intacta la dentición primaria hasta su reemplazo por los dientes permanentes.

Es deseable que en los casos de dientes afectados por caries, traumatismos u otras causas, el diente pueda mantener la vitalidad pulpar; aunque si esto no es posible, podremos eliminar parcialmente la pulpa o bien en su totalidad, sin comprometer significativamente la función del diente⁽¹⁾.

El diagnóstico del estado de la pulpa indicará qué, tipo de tratamiento requiere el diente afectado; no olvidemos que para conseguir el diagnóstico correcto es necesario previamente haber realizado una correcta historia clínica, examen clínico y radiográfico, así como las pruebas complementarias que sean precisas (palpación, percusión, pruebas de vitalidad...)⁽²⁻⁴⁾.

Los diferentes tipos de tratamiento pulpar pueden ser clasificados en las siguientes categorías (American Academy of Pediatric Dentistry. Guidelines)⁽¹⁾:

Conservador (tratamiento pulpa vital)

- base protectora
- tratamiento pulpar indirecto
- recubrimiento pulpar directo
- pulpotomía o biopulpectomía parcial

Radical (tratamiento pulpa no vital)

- tratamiento del canal radicular

En este trabajo nos centraremos en las pulpotomías de dientes primarios y revisaremos los distintos fármacos que se han utilizado.

El término de pulpotomía se refiere a la amputación de la porción coronal de la pulpa dental afectada. El tratamiento de la superficie del tejido pulpar remanente debe preservar la función de todo o parte del tejido radicular. La cámara pulpar es rellenada con una base adecuada y el diente posteriormente restaurado. La pulpotomía está indicada en dientes

primarios cuando el tejido pulpar cameral está afectado y puede ser eliminado, y el tejido radicular permanece vital. Idealmente el material a utilizar debe ser bactericida, inocuo al tejido pulpar y estructuras adyacentes, debe promover la curación de la pulpa radicular y no interferir con el proceso de reabsorción radicular.

Actualmente existen diferentes procedimientos y medicamentos con distintos resultados; son muchos los estudios que se están realizando en busca del fármaco o procedimiento menos tóxico y compatible con las distintas estructuras orales.

FORMOCRESOL

La fórmula más ampliamente utilizada a base de formocresol fue introducida por Buckley a principios de siglo y consiste en 19% de formaldehído, 35% de cresol, 15% glicerina y agua. Los componentes activos del formocresol son el formaldehído y el cresol. La glicerina se utiliza como emulsión y para prevenir la polimerización del formaldehído^(5,6). El formaldehído, el más simple de los aldehídos, es un metabolito frecuente y un componente necesario para la síntesis de ciertos componentes bioquímicos esenciales en el hombre y otros animales, y no se considera tóxico a bajos niveles de exposición⁽⁷⁾. Es un fijador tisular clásico y previene la autólisis de los tejidos por su unión a las proteínas. Además el pequeño tamaño de su molécula facilita su penetración. En los tejidos, la reacción más frecuente es con los grupos aminos de las proteínas. En general las reacciones entre formaldehído y proteínas son reversibles y los productos de la reacción inestables⁽⁸⁾. El cresol es un cáustico y disuelve las membranas celulares; además es un fuerte desinfectante pero no tiene propiedades fijadoras⁽⁹⁾.

La combinación del formaldehído y el cresol afecta a la pulpa radicular en profundidad; el cresol actúa sobre las barreras naturales de tejido y permite que el formaldehído penetre más⁽¹⁰⁾.

Existe controversia a la hora de evaluar la respuesta pulpar que resulta de la aplicación del formocresol

180 en una pulpotomía. Los estudios histológicos describen varios cambios pulpares que pasan de una presencia de infiltrado inflamatorio a una total coagulación de la pulpa y necrosis. Berger⁽¹¹⁾, en dientes primarios humanos, en un estudio histológico, apreció que los dientes tratados con formocresol presentaban a las tres semanas cambios celulares progresivos apicalmente, y a las siete semanas aparecía un tejido de granulación a través del foramen apical reemplazando el tejido necrótico de los canales. Magnusson⁽¹²⁾, en dientes primarios humanos, observó que el tratamiento con formocresol ocasionaba una inflamación crónica del tejido residual. Rolling y Melsen⁽¹³⁾, en un estudio en dientes primarios de monos, concluyeron que después de realizar la pulpotomía con formocresol existía formación de dentina y síntesis de colágeno en el tejido pulpar aunque en un porcentaje menor que en los dientes control, donde no se realizó ningún tratamiento, y con variaciones dependiendo del éxito clínico del tratamiento.

También se han llevado a cabo trabajos para discernir a que componente del formocresol se debe la mayor alteración pulpar. Ranly y Fulton⁽¹⁴⁾ compararon la respuesta pulpar que se obtenía en dientes de rata tras la aplicación de formocresol, formaldehído y cresol por separado. Los resultados mostraron siempre inflamación con falta de reparación, siendo el cresol quien producía una respuesta inflamatoria más extensa de acuerdo con sus propiedades: cáustico y sin formar uniones permanentes. Los resultados difieren de los de Massler y Mansukhani⁽¹⁵⁾, ya que ellos atribuyeron más toxicidad al formaldehído. La diferencia de resultados puede ser debida a un diseño distinto y distintas concentraciones de los componentes. Mejarè y Larsson⁽¹⁶⁾, en premolares humanos, compararon las reacciones pulpares tras la pulpotomía y aplicación de formaldehído al 4% y 19%, cresol al 35% y formocresol de Buckley. Los resultados mostraron que con formaldehído había una pérdida de vitalidad pulpar y se producía una fijación del tejido coronal más estable con la concentración de 19%. El cresol causó necrosis limitada principalmente a la porción más coronal de la pulpa radicular. La aplicación del

formocresol produjo la desvitalización de toda o casi toda la pulpa radicular con complejos cambios vasculares. Los resultados con formocresol eran similares a los obtenidos con el formaldehído al 19%. El tiempo de evolución para valorar los cambios histológicos fue escaso: 4, 8 y 16 días.

En cuanto a su citotoxicidad, Jeng y cols.⁽¹⁷⁾ concluyeron que el formaldehído al 19% tenía los mismos efectos citotóxicos que el formocresol, mientras que los del cresol eran más bajos. Jun, Feigal y Messer⁽¹⁸⁾ investigaron la interacción de los factores temperatura y concentración sobre la citotoxicidad del glutaraldehído y formaldehído; los resultados mostraron que el formaldehído tenía un margen estrecho entre la concentración tóxica y concentración no tóxica, y este margen se encuentra poco afectado por el tiempo de exposición. Hill y cols.⁽¹⁹⁾ en un estudio "in vitro" con tejido pulpar fibroblástico cultivado concluyeron que la citotoxicidad del formocresol no decrece al disminuir la concentración, e incluso con concentraciones mínimas como 0.0075% y 0.075% existe una citotoxicidad igual que con concentraciones mayores; fijación total del tejido, imposibilidad de las células para continuar la proliferación y alteración de la forma.

Aunque la toxicidad sistémica del formocresol no ha sido estudiada en humanos, investigaciones con animales han demostrado que el formaldehído se acumula en pulpa y dentina, difundiendo a través de dentina y cemento, llegando a encontrarse su presencia en el ligamento periodontal y hueso periapical⁽²⁰⁻²²⁾. Existe una absorción sistémica por lo que pueden aparecer cambios en órganos internos como riñón e hígado^(23,24). Ranly⁽²⁵⁾, en un estudio con ratas, concluyó que un 30% del formaldehído que se administra en una pulpotomía se distribuye sistémicamente. En una segunda parte de este estudio cuantificó la dosis basal para estudios de toxicidad, con incrementos del formaldehído hasta demostrar morbilidad sistémica, y los resultados mostraron que se requieren niveles más altos de los que se utilizan en clínica⁽²⁶⁾. Estos resultados no coinciden con los de Myers y cols.⁽²³⁾ que encontraron cambios histológicos a nivel de hígado y riñón. Esta discrepancia podría explicarse por la utili-

zación en este último estudio de formocresol y no formaldehído sólo, así como por la metodología seguida (16 pulpotomías en un solo animal). Por otra parte, aunque el cresol tiene propiedades locales destructivas, desde el punto de vista de distribución sistémica no es considerable su efecto puesto que tiene una solubilidad baja en soluciones acuosas, lo que previene absorciones significativas tras su aplicación⁽²⁵⁾.

El formaldehído tiene potencial mutagénico, y estudios en ratas demuestran que tras contactos de largos periodos con formaldehído, el epitelio puede pasar a un estado canceroso o precanceroso^(27,28). Ranly⁽²⁹⁾ concluyó que sólo con múltiples pulpotomías, con concentraciones elevadas y tiempos de aplicación largos, se podría producir un daño sistémico pero aún así no cabría esperar cambios mutagénicos y carcinogénicos.

Respecto a la capacidad de respuesta inmunológica, ésta ha sido demostrada en distintos estudios⁽³⁰⁾, sin embargo hay dudas debido a la intensa sensibilización que han utilizado en estos trabajos. Wang y Chang⁽³¹⁾ valoraron en perros si tras la aplicación de paraformaldehído se formaban anticuerpos. Los resultados indicaban que no había diferencia entre los dientes tratados con paraformaldehído y los dientes del grupo control en los que se había aplicado suero fisiológico, pues en ambos aparecían anticuerpos. En este estudio vemos pues que la formación de anticuerpos no tan sólo aparece con la aplicación de paraformaldehído, sino también con la aplicación de suero fisiológico.

Hay autores que apoyan la relación entre pulpotomías en dientes primarios y lesiones en el esmalte de los sucesores permanentes⁽³²⁾. Pero en la mayoría de estudios esto no se ha demostrado y actualmente esta posibilidad está descartada⁽³³⁻³⁵⁾.

Se pensó en la posibilidad de utilizar el formocresol a una concentración menor que en la fórmula original de Buckley. Morawa y cols.⁽³⁶⁾ comprobaron clínicamente que los resultados eran iguales o mejores que con la concentración total. García Godoy⁽³⁷⁾ observó las alteraciones histológicas en dientes primarios en monos y comprobó que la respuesta

pulpar era similar cuando se utilizó formocresol a concentración total o diluido a 1/5. Fuks y cols.⁽³⁸⁾, en un estudio en dientes de monos, comprobaron que histológicamente ninguna de las dos concentraciones (total o diluido al 20%) producía resultados ideales (ausencia de inflamación, formación de puente dentinario, capa regular de odontoblastos), pero un grado de inflamación más moderado se apreció en el grupo de dilución al 20%.

No obstante, a pesar de la controversia sobre la utilización del formocresol, estudios clínicos y radiológicos demuestran que los porcentajes de éxito de las pulpotomías con formocresol oscilan entre 70%-97%⁽³⁹⁻⁴²⁾.

GLUTARALDEHÍDO

El glutaraldehído se ha propuesto como fármaco alternativo al uso del formocresol para pulpotomías en dientes primarios. Es mejor fijador que el formocresol; su alto peso molecular y dos aldehídos activos limitan su penetración. Son muchos los trabajos que se han realizado para evaluar su respuesta pulpar, su éxito clínico y radiológico, su distribución sistémica, su mutagenicidad y su citotoxicidad.

Histológicamente, los resultados muestran una presencia de inflamación limitada a la parte coronal, con tejido vital apicalmente, no observándose reabsorciones internas. Transcurrido un año es posible observar signos de reparación; tejido colágeno denso ocupando la zona fijada, con tejido vital en los ápices. Por otra parte, la presencia de inflamación previa no afecta el resultado final del tratamiento cuando se utiliza glutaraldehído^(40,43).

El éxito clínico y radiológico del glutaraldehído oscila entre 90-96% al utilizar la concentración al 20%^(40,41,44,45); e incluso Hernández y cols.⁽⁴⁶⁾ refieren que el comportamiento clínico y radiológico del glutaraldehído al 2% es mejor que el comportamiento del formocresol a los 2 años. No obstante, en el estudio de Fuks y cols.⁽⁴⁷⁾, donde realizaron un seguimiento clínico y radiológico en niños que habían recibido un

182 tratamiento de pulpotomía con glutaraldehído al 2%, destacó un importante fracaso radiológico (reabsorciones internas y patología periapical), quizás debido al estado pulpar previo con inflamación no limitada a la parte coronal.

Con el glutaraldehído, el tiempo y la concentración afectan la estabilidad de los tejidos tratados y la respuesta de los tejidos más profundos⁽⁴⁴⁾. Ranly y cols.⁽⁴⁸⁾ llevaron a cabo un estudio evaluando los efectos de tiempo, concentración y pH sobre la respuesta del glutaraldehído y vieron que el glutaraldehído es más efectivo cuando está tamponado, pues si la solución no está tamponada se alcanzan valores muy ácidos que disminuyen la habilidad de unión a las proteínas. Aumentando la concentración y el tiempo de aplicación, mejoramos la fijación. Si sólo aumentamos la concentración, ampliaremos la penetración. Los datos sugieren que los tratamientos clínicos se podrían realizar utilizando glutaraldehído tamponado, bien al 4% durante 4 minutos, o al 8% durante 2 minutos. Hill y cols.⁽⁴⁹⁾ en un estudio *in vitro*, concluyeron que glutaraldehído al 6.25% durante 5 minutos podría ser recomendado como sustituto del formocresol, ya que con esta concentración y este tiempo era bactericida y no afectaba la morfología celular y estructuras de los tejidos (no tenía efectos citotóxicos).

Hay estudios que han comprobado que existe distribución sistémica del glutaraldehído^(49,50), aunque según Rusmah y cols.⁽²⁰⁾, en un estudio "in vitro", en 8 de 11 dientes el glutaraldehído no difundía a través de dentina y cemento después de tres horas de incubación en una solución de tampón fosfato con un pH de 9,2. No obstante el glutaraldehído es rápidamente metabolizado y eliminado, se oxida a CO₂ y se excreta por orina^(50,51).

No hay una conclusión definitiva sobre la mutagenicidad del glutaraldehído. Algunos autores insisten en su efecto mutagénico⁽⁵²⁾, mientras que estudios realizados "in vivo" e "in vitro" con ratas se vio que el glutaraldehído no alcanzaba el núcleo de células hepáticas y su potencial mutagénico en este contexto de tratamiento pulpar es nulo⁽⁵³⁾.

En cuanto a su citotoxicidad se ha comprobado

que el glutaraldehído tiene un amplio margen de concentración, y que exposiciones muy largas son necesarias para alcanzar la máxima toxicidad. Sin embargo, aunque el 19% de formaldehído sea más tóxico que el glutaraldehído en término de dilución, esta diferencia es mucho más pequeña o desaparece cuando se calcula en términos de molaridad⁽¹⁸⁾.

COLÁGENO

Se pensó en el colágeno pues es un material biológico que podría favorecer la curación de la herida pulpar. Con este objetivo Fuks y cols.⁽⁵⁴⁾ llevaron a cabo un estudio en monos utilizando una solución de colágeno enriquecido obtenido a partir de la piel de los propios animales. Dos meses después del tratamiento los animales fueron sacrificados y los resultados histológicos indicaron que el 80% de los dientes tratados tenían pulpa vital. Pero la utilización de colágeno artificial dió resultados inaceptables; necrosis total en un 76% de los dientes e inflamación severa en un 24%, lo que descartaba su utilización como fármaco alternativo en las pulpotomías⁽⁵⁵⁾.

HUESO LIOFILIZADO

El hueso liofilizado es otro material biocompatible con el que se han obtenido resultados muy positivos; en dientes de monos, a las doce semanas se observó la formación de una barrera calcificada y el tercio apical se mantuvo vital, pero se requieren trabajos con una muestra mayor y un seguimiento más largo⁽⁵⁶⁾.

HIDRÓXIDO DE CALCIO

Es un fármaco que por sus propiedades físico-químicas y su modo de acción es frecuentemente utilizado para tratamientos pulpares. Sin embargo no puede recomendarse para pulpotomías en dientes primarios, siendo las reabsorciones internas e inflamación cróni-

ca pulpar las respuestas más frecuentes cuando se utiliza. Esta respuesta puede ser atribuida a la presencia de coágulos pulpaes que evitan el contacto del hidróxido de calcio con el tejido pulpar^(57,58). Fadavi y cols.⁽⁵⁶⁾ compararon la respuesta pulpar tras la aplicación de formocresol, hueso liofilizado y Ca(OH)_2 en dientes de monos, y los resultados que se obtenían con el hidróxido de calcio estaban muy lejos de lo que se podía esperar; existía formación de una barrera calcificada, proliferación de fibroblastos con incremento de fibras de colágeno y respuesta inflamatoria que disminuía a partir del tercio medio. No había signos de reabsorciones internas pero podría deberse a un tiempo de estudio corto (12 semanas).

SULFATO FÉRRICO

El sulfato férrico es un hemostático que ya fue utilizado por Landau y Johnson para controlar la hemorragia pulpar antes de aplicar hidróxido de calcio en dientes de monos, siendo los resultados pulpaes mejores en el grupo tratado previamente con sulfato férrico⁽⁵⁹⁾. Al controlar la hemorragia pulpar con el sulfato férrico, se pueden prevenir los problemas debidos a la formación del coágulo (interfiere en la curación pulpar), y de este modo disminuimos las posibilidades de inflamación y reabsorción interna. Fei y cols.⁽⁶⁰⁾ realizaron un estudio en dientes primarios comparando los resultados clínicos y radiológicos del formocresol y del sulfato férrico a los 3, 6 y 12 meses. Al cabo de un año, 28 de los 29 dientes tratados con sulfato férrico fueron considerados exitosos.

TETRANDRINE

Es un alcaloide con un amplio espectro de propiedades antiinflamatorias. Seow y cols.⁽⁶¹⁾ recientemente han evaluado la respuesta pulpar tras la aplicación de tetrandrine en dientes de perros comparándola con la producida por el formocresol. Los resultados mostraron que tras 3 días, de los dientes tratados con tetran-

drine sólo un 25% mostraban inflamación moderada confinada en el tercio coronal y el resto inflamación leve o nula, mientras que de los dientes tratados con formocresol un 83.4% presentaban inflamación severa o moderada hasta incluir dos tercios del tejido pulpar. A las seis semanas, un 69% de los dientes tratados con tetrandrine presentaban poca inflamación o ninguna y si ésta estaba presente se localizaba en el tercio coronal, mientras que sólo un 10% de los dientes tratados con formocresol mostraban poca inflamación o ninguna y ésta se extendía más allá de los dos tercios. Estos resultados tan positivos subrayan su valor potencial como medicamento alternativo para pulpotomías.

DISCUSIÓN

Actualmente son muchos los fármacos que se vienen utilizando para la realización de pulpotomías en dientes primarios. En algunos su acción y efectos han sido ampliamente estudiados, lo que implica un mayor conocimiento de sus limitaciones y la necesidad de buscar nuevos sustitutos.

El formocresol ha sido el más estudiado y su acción se ha comparado con fármacos alternativos e incluso con sus propios componentes. Ranly y Fulton⁽¹⁴⁾, al comparar el formocresol, formaldehído y cresol, vieron que las respuestas pulpaes del formocresol y del formaldehído eran similares y mejor organizadas en el caso del formaldehído. El cresol producía una respuesta inflamatoria expandida y sin evidencia de curación, lo que nos hace pensar en la posibilidad de utilizar el formaldehído sólo. De igual modo, Mejare y Larsson⁽¹⁶⁾ también encontraron que la respuesta producida por el formocresol y por el formaldehído al 19% era similar.

Aunque el formaldehído ya a pequeñas dosis es tóxico, el nivel de citotoxicidad no se alcanza clínicamente después del tratamiento pulpar. Pero este hecho no es del todo tranquilizador porque en estudios con animales se han observado signos físicos de toxicidad aguda; agotamiento, estrés, congestión nasal...⁽²⁶⁾. No obstante, el hecho de que el formaldehído sea el

184 primer componente del formocresol y que se libere desde el lugar de la pulpotomía no debe hacernos olvidar los efectos adversos del cresol, y son necesarios más estudios para evaluar su toxicidad.

Desde el punto de vista antimicrobiano la concentración del formocresol actual al 20% excede la concentración ideal necesaria para actuar sobre un amplio rango de microorganismos, causando mínima citotoxicidad en el resto del tejido pulpar, que sería de 0,75%⁽¹⁹⁾. Son necesarios estudios a esta concentración valorando los resultados clínicos e histológicos. A pesar de todo, el formocresol es el fármaco más utilizado para las pulpotomías. Avram y Pulver⁽⁶⁾, en un estudio, concluyeron que un 92% de los odontopediatras de Canadá lo utilizan y es el más utilizado en las Facultades de Odontología en el mundo (76,8%). Es preferida la utilización del formocresol diluido a 1/5. Destaca el hecho de que, aún conociéndose sus efectos adversos, son muy pocos los odontopediatras y las Facultades que se plantean la utilización de un fármaco alternativo.

Los resultados obtenidos por los diferentes autores en los estudios clínicos, radiológicos e histológicos sobre la acción de los distintos fármacos no son del todo equiparables. Esto se puede explicar por las distintas poblaciones, metodología y condiciones utilizadas. Muchos estudios se realizan en animales donde el medio bucal, placa, bacterias y la respuesta pulpar no son iguales a las de los humanos. Del mismo modo, muchos de los trabajos se han realizado en dientes sin inflamación previa y por tanto no reflejan

las condiciones que se presentan en la clínica^(54,56,62). También hay que tener en cuenta que, en algunos casos, no existe correlación entre el diagnóstico clínico basado en la semiología y en tests pulpares con el diagnóstico histológico del estado pulpar, y a esta posibilidad de error se debería el fracaso de ciertos tratamientos.

En el caso del glutaraldehído, aún hoy no podemos tener la seguridad de que los efectos adversos del formocresol no se presentaran también con el glutaraldehído y por tanto no podemos pensar en él como fármaco alternativo.

Otra consideración es que la utilización del óxido de zinc-eugenol como base tras una pulpotomía puede provocar una respuesta inflamatoria añadida^(11,62,63). Tanto los efectos beneficiosos del óxido de zinc-eugenol como los adversos son atribuidos al eugenol. El eugenol tiene actividad germicida y un grado de efecto anestésico y sedante, debido a su componente fenólico. El fenol, lo mismo que el cresol, es irritante y cáustico para los tejidos, y además el eugenol liberado del óxido de zinc-eugenol puede difundir a través de dentina y cemento⁽⁶⁴⁾. También habría que tener en cuenta la escasa capacidad de sellar sin microfiltraciones que se observa con el óxido de zinc-eugenol⁽⁶⁵⁾.

Parece ser que el estado actual de las investigaciones de fármacos alternativos no son suficientemente concluyentes para indicarnos que existe ya un fármaco satisfactorio para utilizar en lugar del formocresol diluido al 20%.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatric Dentistry. *Guidelines for pulp therapy for primary and young permanent teeth*. May 1991.
2. Camp J. Pulp therapy for primary and young permanent teeth. *Dental Clinics of North America* 1984; **28** (4): 651-67.
3. Fuks AB, Eidelman E. Pulp therapy in the primary dentition. *Current Opinion in Dentistry* 1991; **1**: 556-63.
4. Yacoby R, Kenny DJ, Judd PL, Johnston DH. Evolving primary pulp therapy techniques. *JADA* 1991; **12** (feb): 83-5.
5. Keszel A, Domínguez FV. Estado actual del tratamiento pulpar con formocresol. *Revista Española de Endodoncia* 1987; **5** (11): 63-70.
6. Avram DC, Pulver F. Pulpotomy medicaments for vital primary teeth. *Journal of Dentistry for Children* 1989; (Nov-Dec): 426-34.
7. Squire RA, Cameron LL. An analysis of potential carcinogenic risk from formaldehyde. *Regul Toxicol Pharmacol* 1984; **4** (june): 107-20.

8. S'Gravenmade EJ. Some biochemical considerations of fixation in endodontics. *Journal of Endodontics* 1971; **1** (july): 233-7.
9. Ranly DM, García Godoy F. A comparison of the effects of cresol and eugenol on bovine pulp. *Endod Dent Traumatol* 1988; **4**: 70-5.
10. Ranly DM, García Godoy F. Reviewing pulp treatment for primary teeth. *JADA* 1991; **122** (sept): 83-5.
11. Berger JE. Pulp tissue reaction to formocresol and zinc oxide-eugenol. *Journal of Dentistry for Children* 1965; 13-27.
12. Magnusson BO. Therapeutic pulpotomies in primary molars with the formocresol technique. *Acta Odontol Scand* 1977; **36**: 157-65.
13. Rolling I, Melsen B. Dentin formation in formocresol pulpotted primary monkey teeth studied by tetracycline 3H. proline. *Scand J Dent Res* 1979; **87**: 403-14.
14. Ranly DM, Fulton R. Reaction of rat molar pulp tissue to formocresol, formaldehyde and cresol. *Journal of Endodontics* 1976; **2** (6): 176-81.
15. Massler M, Mansukhani N. Effects of formocresol on the dental pulp. *Journal of Dentistry for Children* 1959; **26**:277.
16. Mejare I, Larsson A. Short term reactions of human dental pulp to formocresol and its components - a clinical experimental study-. *Scand J Dent Res* 1979; **87**:331-45.
17. Jeng HW, Feigal RJ, Messel HH. Comparison of the cytotoxicity of formocresol, formaldehyde cresol and glutaraldehyde using human pulp fibroblast cultures. *Pediatric Dentistry* 1987; **9**:295-300.
18. Sun HW, Figal RJ, Messer HH. Cytotoxicity of glutaraldehyde and formaldehyde in relation to time of exposure and concentration. *Pediatric Dentistry* 1990; **12** (5): 303-7.
19. Hill SD, Berry CW, Seale S, Kaga M. Comparison of antimicrobial and cytotoxic effects of glutaraldehyde and formocresol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; **71**: 89-95.
20. Rusmah M, Rahim Z. Diffusion of buffered glutaraldehyde and formocresol from pulpotted primary teeth. *Journal of Dentistry for Children* 1992; March-April: 108-10.
21. Ranly DM, Fulton R. An autoradiographic study of the response of rat molar pulp to formocresol using ³H-Thymidine. *Pediatric Dentistry* 1983; **5** (1):20-4.
22. Myers DR, Shoaf HK, Dirksen TR y cols. Distribution of ¹⁴C-Formaldehyde after pulpotomy with formocresol. *J Am Dent Assoc* 1978; **96** (may): 805-13.
23. Myers DR, Pashley DH, Whitford GM, Mc Kinney RV. Tissue changes induced by the absorption of formocresol from pulpotomy sites in dogs. *Pediatric Dentistry* 1983; **5**(1):6-8.
24. Pashley EL, Myers DR, Pashley DH y cols. Systemic distribution of ¹⁴C-Formaldehyde from formocresol treated pulpotomy sites. *J Dent Res* 1980;**59** (march): 603-8.
25. Ranly DM. Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: part one. *Journal of Dentistry for Children* 1985; Nov-Dec:431-4.
26. Ranly DM, Horn D. Assessment of the systemic distribution and toxicity of formaldehyde following pulpotomy treatment: part two. *Journal of Dentistry for Children* 1987; Jan-Feb: 40-4.
27. Lewis BB, Chester SB. Formaldehyde in dentistry: a review of mutagenic and carcinogenic potential. *J Am Dent Assoc* 1981; **103** (sept):429-34.
28. Swenberg JA, Kerns WD, Mitchell RJ, Gralla EJ, Paukov KL. Induction of squamous cell carcinoma of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapour. *Cancer Research* 1980; **40**: 3398-402.
29. Ranly DM. Formocresol toxicity: current knowledge. *Acta Odontológica Pediátrica* 1984; **5**: 93-8.
30. Block RM, Lewis RD, Sheats JB, Burke JH. Antibody formation to dog pulp tissue altered by formocresol within the root canal. *Oral Surg Oral Med and Oral Pathol* 1978; **45** (feb): 282-92.
31. Wu MR, Wang ME. Antibody formation to dog pulp tissue altered by a paste containing paraformaldehyde. *International Endodontic Journal* 1989; **22**: 133-7.
32. Pruhs RJ, Olen GA, Sharma PS. Relationship between formocresol pulpotted primary teeth and enamel defects on their permanent successors. *Journal of the American Dental Association* 1977; **94**: 698-700.
33. Mulder GR, van Amerongen WE, Vingerling PA. Consequences of endodontic treatment of primary teeth. Part II. A clinical investigation into the influence of formocresol pulpotomy on the permanent successor. *Journal of Dentistry for Children* 1987; Jan-Feb: 35-8.
34. Alacam A. Long term effects of primary teeth pulpotted with formocresol, glutaraldehyde-calcium hydroxide and glutaraldehyde-zinc oxide eugenol on succedaneous teeth. *Journal of Pedodontics* 1989; **13**: 307-13.
35. Domínguez Reyes A, Mendoza Mendoza A, Solano Reina E. Repercusión del tratamiento con pulpotted al formocresol - molares temporales vitales - en sus correspondientes piezas permanentes. *Avances en Odontología* 1993; **9**: 121-4.
36. Morawa AP, Straffon LH, Han SS, Corpron RE. Clinical evaluation of pulpotted using dilute formocresol. *Journal of Dentistry for Children* 1975; **42**: 360-3.
37. García Godoy F. Penetration and pulp response by two concentrations of formocresol using two methods of application. *Journal of Pedodontics* 1981; **5** (2): 102-35.

38. Fuks A, Bimstein E, Bruchim A. Radiographic and histologic evaluation of the effect of two concentrations of formocresol on pulpotomized primary and young permanent teeth in monkeys. *Pediatric Dentistry* 1983; **5** (1): 9-12.
39. Coll JA, Josell S, Nassof S, Shelton P, Richards MA. An evaluation of pulpal therapy in primary incisors. *Pediatric Dentistry* 1988; **10**(3): 178-84.
40. Alacam A. Pulpal tissue changes following pulpotomies with formocresol, glutaraldehyde-calcium hydroxide, glutaraldehyde-zinc oxide-eugenol pastes in primary teeth. *Journal of Pedodontics* 1989; **13**: 123-33.
41. Prakash C, Chandra S, Jaiswal JN. Formocresol and glutaraldehyde pulpotomies in primary teeth. *Journal of Pedodontics* 1989; **13**: 314-22.
42. Domínguez Reyes A, Mendoza Mendoza A, Solano Reina E. Valoración del tratamiento de la pulpotomía al formocresol de dientes temporales en 59 pacientes. *Av en Odontostomatol* 1992; **8**: 161-6.
43. Fuks A, Bimstein CD, Muchaeli Y. Glutaraldehyde as a pulp dressing after pulpotomy in primary teeth of baboon monkeys. *Pediatric Dentistry* 1986; **8**(1): 32-6.
44. Lloyd JM, Seale NS, Wilson C. The effects of various concentrations and lengths of application of glutaraldehyde on monkey pulp tissue. *Pediatric Dentistry* 1988; **10**(2): 115-9.
45. García Godoy F. A 42 month clinical evaluation of glutaraldehyde pulpotomies in primary teeth. *Journal of Pedodontics* 1986; **10**: 148-55.
46. Hernández Pereira J, Tello T, Calafell R. Evaluación clínica y radiográfica de pulpotomías con formocresol y glutaraldehído en dientes permanentes. *Acta Odontológica Pediátrica* 1987; **8**(2): 59-63.
47. Fuks A, Bimstein E, Guelmann M, Klein H. Assessment of a 2 percent buffered glutaraldehyde solution in pulpotomized primary teeth of schoolchildren. *Journal of Dentistry for Children* 1990; Sept-Oct: 371-5.
48. Ranly DM, García Godoy F, Horn D. Time, concentration and pH parameters for the use of glutaraldehyde as a pulpotomy agent: an in vitro study. *Pediatric Dentistry* 1987; **9**(3): 199-203.
49. Myers DR, Pashley DH, Lake FT, Burnham D, Kalathour S, Waters R. Systemic absorption of ¹⁴C-glutaraldehyde from glutaraldehyde treated pulpotomy sites. *Pediatric Dentistry* 1986; **8**: 134-8.
50. Ranly DM, Horn D, Hubbard GB. Assessment of the systemic distribution and toxicity of glutaraldehyde as a pulpotomy agent. *Pediatric Dentistry* 1989; **11**(1): 8-15.
51. Ranly DM, Horn D. Distribution, metabolism, and excretion of ¹⁴C-glutaraldehyde. *Journal of Endodontics* 1990; **16**(3): 135-9.
52. Ruiz Rubio M, Alejandro Durán E, Pueyo C. Oxidative mutagens specific for A.T. base pairs induced forward mutations to L- arabinos resistance in Salmonella typhymunum. *Mutat Res* 1985; **147**: 153-63.
53. Ranly DM, Horn D. Subcellular localization of glutaraldehyde. *Endod Dent Traumatol* 1990; **6**: 251-4.
54. Fuks A, Michaely Y, Sofer Saks B, Shoshan S. Enriched collagen solution as a pulp dressing in pulpotomized teeth in monkeys. *Pediatric Dentistry* 1984; **6**(4):243-7.
55. Fuks A, Jones PC, Michaely Y, Bimstein E. Pulp response to collagen and glutaraldehyde in pulpotomized primary teeth of baboons. *Pediatric Dentistry* 1991; **13**(3): 142-50.
56. Fadavi S, Anderson A, Punwani I. Freeze dried bone in pulpotomy procedures in monkey. *Journal of Pedodontics* 1989; **13**: 108-21.
57. Kopel HM. Considerations for the direct pulp capping procedure in primary teeth: a review of the literature. *Journal of Dentistry for Children* 1992; March-April: 141-9.
58. Milosevic A. Calcium hydroxide in restorative dentistry. *Journal of Dentistry* 1991; **19**: 3-13.
59. Landau MJ, Johnsen DC. *Pulpal response to ferric sulfate in monkeys*. Abstract.
60. Fei AL, Udin RD, Johnson R. A clinical study of ferric sulfate as a pulpotomy agent in primary teeth. *Pediatric Dentistry* 1991; **13**(6): 327-32.
61. Seow WK, Thong YH. Evaluation of the novel anti-inflammatory agent tetradrine as a pulpotomy medicament in a canine model. *Pediatric Dentistry* 1993; **15**(4): 259-66.
62. Berman DS, Massler M. Experimental pulpotomies in rat molars. *J Dent Res* 1958; April: 229-42.
63. Gulati N, Chandra S, Aggarwal PK, Jaiwal JN, Singh M. Citotoxicity of eugenol in sealer containing zinc-oxide. *Endod Dent Traumatol* 1991; **7**: 181-5.
64. Markowitz K, Moynihan M, Liu M, Kim S. Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; **73**: 729-37.
65. Pashley EL, Tao L, Pashley DH. The sealing properties of temporary filling materials. *J Prosteth Dent* 1988; **60**: 292-7.