UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

HEMOSTASIA EN CIRUGÍA PERIAPICAL

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Odontología

Real Decreto 99/2011

Presentada por:

Isabel Menéndez Nieto

Dirigida por:

Prof. Dr. Miguel Peñarrocha Diago

Dr. David Peñarrocha Oltra

Diciembre 2019

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Estomatología

Universitat de València

Prof. Dr. D. Miguel Peñarrocha Diago, Catedrático del Departamento del Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València,

Dr. D. David Peñarrocha Oltra, Ayudante Doctor del Departamento del Estomatología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universitat de València,

Certifican que Dña. Isabel Menéndez Nieto, ha realizado bajo nuestra dirección el presente trabajo titulado: **"Hemostasia en cirugía periapical"**, y reúne, en nuestro criterio, los requisitos y méritos suficientes para optar, mediante el mismo, al grado de Doctor en Odontología por la Universitat de València.

Fdo.: Dr. Miguel Peñarrocha

Fdo.: Dr. David Peñarrocha

Caminante, no hay camino, se hace camino al andar.

Antonio Machado

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que han formado parte de mi vida durante este periodo de tiempo, por su ayuda, su esfuerzo y su apoyo.

A mis directores, el Prof. Miguel Peñarrocha Diago, por formarme en el campo de la cirugía y de la investigación, por darme la oportunidad de adentrarme en el estudio de la Cirugía Periapical y por sus contagiosas ganas de trabajar; y al Dr. David Peñarrocha Oltra, por su experiencia investigadora.

A mis profesores del Máster de Cirugía e Implantología, por haberme enseñado todo lo que saben, por confiar en mí y por haber formado parte de mi vida profesional y personal. En particular, me gustaría dar las gracias a Juan Cervera por ser mi profesor, mi compañero de investigación y mi amigo, este trabajo también es suyo.

A mis compañeros de Máster y sobre todo a mis compañeros de promoción, Lorenzo Remohí, José Carlos Sanchís, y muy especialmente, Natalia Ribes, porque no podría haber tenido tres acompañantes mejores durante los tres años. Gracias por todos los momentos que hemos compartido.

A Rosario Valverde, Inma Guirado y M.ª José Barrachina por su inestimable ayuda durante los años de Máster.

A la Dra. Yolanda Jiménez por orientarme durante todo este proceso, por su amabilidad y sus consejos.

A Juan Luis Gómez, por su paciencia y por su facilidad para convertir en sencillo lo complicado. Su aportación en el campo de la estadística ha sido indispensable en este trabajo.

A mis amigos, por su gran apoyo, por estar siempre cerca a pesar de la distancia y por hacer suyo este trabajo. Gracias por enseñarme tanto.

A mis padres, porque sin ellos nada de esto hubiese sido posible. Gracias por ayudarme a conseguir mis sueños y por apoyarme en cada paso. A mis hermanos, Chema y Carlos, por escucharme y estar ahí siempre que les he necesitado.

A Juancho, por ser mi compañero de vida y de sueños. Por ayudarme y apoyarme en todas las etapas de este proyecto y por compartir juntos todo el proceso. Por su sonrisa, su humor y su empatía. Por su apoyo y su amor incondicional. Porque sigamos cumpliendo sueños juntos.

A todos,

Gracias.

ÍNDICE

Introducción 14

Revisión sistemática y meta-análisis 30

Justificación, objetivos e hipótesis 58

Material y Método 66

Material 68

Método 73

Resultados 90

Discusión 106

Conclusiones 120

Bibliografía 124

Documentos anexos 138

Producción científica 154

Artículos publicados sobre el tema de la tesis 160

INTRODUCCIÓN

1. Cirugía periapical

La cirugía periapical es un procedimiento quirúrgico que permite la eliminación de una lesión periapical, conservando el diente causal, en aquellos casos en los que el tratamiento no quirúrgico (endodoncia o reendodoncia) está contraindicado (1). Comúnmente este procedimiento ha recibido el nombre de apicectomía, sin embargo, este término solo hace referencia a una parte de la cirugía, la resección apical, por lo que los términos "cirugía periapical", "cirugía apical" o "cirugía perirradicular" son más adecuados (1). El objetivo de la cirugía periapical es conseguir la regeneración tisular alrededor del ápice del diente, para ello, es necesario realizar el legrado apical del tejido patológico, la resección apical y la obturación retrógrada, con el fin de aislar los conductos radiculares mediante un adecuado sellado apical que impida la filtración y la presencia de irritantes, evitando así la recidiva de la lesión (1–3).

La Sociedad Europea de Endodoncia en el consenso de 2006 (4) describió las indicaciones de la cirugía periapical: a) hallazgos radiográficos de periodontitis apical y/o síntomas asociados a un canal obstruido; b) presencia de material extruido que provoca síntomas o signos radiográficos de periodontitis apical; c) patología periapical que persiste tras la endodoncia cuando el retratamiento no está indicado; d) perforación de la raíz o el suelo de la cámara pulpar que impide realizar un acceso coronal. Por otro lado, las contraindicaciones de la cirugía periapical descritas fueron: a) factores anatómicos, como la imposibilidad de acceder al ápice; b) dientes con soporte periodontal inadecuado; c) pacientes no colaboradores; d) pacientes con un historial médico comprometido.

La tasa de éxito de la cirugía periapical se ha visto incrementado con la incorporación de técnicas de microcirugía y materiales de obturación retrógrada como el MTA, y varía entre el 78.5% y el 91.6% (5–14) al año de seguimiento.

En relación con el material de obturación retrógrada, el Trióxido Mineral Agregado (MTA) ha sido el que mejores resultados a logrado. Los estudios sobre microfiltración (15–22), biocompatibilidad (23–30) y tasa de curación (22,31–34) justifican su utilización. Además, histológicamente muestra una respuesta del tejido periapical muy favorable, con neoformación de cemento tanto en el plano de resección como sobre el

propio MTA, por lo que se considera un material bioactivo (30). Tanto el MTA como el resto de los materiales de obturación retrógrada utilizados actualmente, requieren de un campo quirúrgico aislado y seco, es decir, libre de hemorragia, para mantener un sellado adecuado (35).

2. Hemostasia en cirugía periapical

Un adecuado control del sangrado es esencial en cirugía periapical, ya que mejora la visión en el campo quirúrgico, minimiza el tiempo operatorio, facilita la preparación de la cavidad retrógrada y es indispensable para la colocación y fraguado de la mayoría de los materiales de obturación retrógrada (36–39). Además, reduce la pérdida de sangre durante la cirugía y la hemorragia e inflamación posquirúrgica (38).

En un estudio sobre 60 pacientes se calculó que la cantidad media de sangrado intraoperatorio durante la cirugía periapical es de 9.5 ml (1.2 – 48.4 ml) (40), es decir, una cantidad similar a la registrada tras la extracción no quirúrgica de un diente (5-10 ml) (41). Debemos tener en cuenta que el hueso alveolar está atravesado por numerosos vasos que pueden romperse durante el legrado de la lesión (42). Además, la zona periapical muestra una gran tendencia a la hemorragia, especialmente en presencia del tejido granulomatoso que suele acompañar a la patología periapical (40,43). Por ello, el papel de los agentes hemostáticos locales en este tipo de cirugía es muy significativo en comparación con la cirugía dental convencional (44). En cirugía periapical, un sangrado poco profuso, propio de un paciente sano, puede ser suficiente para afectar el pronóstico de la intervención, ya que la presencia de fluidos puede alterar las propiedades físicas de los materiales de obturación y disminuir su capacidad de sellado (35,45).

3. Agentes hemostáticos en cirugía periapical

En 1997, Kim y Rethnam (37) establecieron que las características del agente hemostático ideal eran: conseguir el control del sangrado en un periodo corto de

tiempo, ser fácil de manipular, biocompatible, que no alterare ni retrase la cicatrización y que sea relativamente económico. Además de estos factores, la estabilidad biológica es un requisito importante, ya que los agentes se colocan en contacto directo con los tejidos periapicales, incluyendo el hueso cortical, el hueso esponjoso y los tejidos blandos, por lo que pueden dar lugar a respuestas tisulares locales y complicaciones sistémicas (43,44).

Se han propuesto diferentes agentes en cirugía periapical capaces de controlar el sangrado, sin embargo, su mecanismo de acción, su presentación comercial y sus efectos locales y sistémicos, han de tenerse en cuenta a la hora de ser utilizados (46).

Cera de hueso

La cera de hueso es un material no reabsorbible compuesto por cera de abeja altamente purificada (88%) y palmitato de isopropilo (12%). Su mecanismo de acción es mecánico, por lo que no interfiere en las vías de la coagulación. Se aplica presionándolo sobre las paredes de la cripta ósea. Es maleable y económico, sin embargo, su translucidez y capacidad para incrustarse en profundidad dificultan su remoción (42).

Comenzó a utilizarse en el siglo XVIII como agente hemostático, aunque no fue hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando se popularizó su uso en el campo de la neurología. En 1970, Selden (36) publicó el primer artículo que describe su uso en cirugía periapical y concluyó que la hemostasia ocurría de manera inmediata en todos los casos (n=28). A nivel histológico, se han realizado numerosos estudios (47–52) que demuestran que la cera de hueso produce una respuesta inflamatoria por reacción a cuerpo extraño, retrasa la cicatrización ósea e inhibe la osteogénesis, por lo que su uso se ha desaconsejado en cirugía periapical (52).

Adrenalina o Epinefrina

Los vasoconstrictores simpaticomiméticos tipo amina, ejercen su efecto al unirse e interactuar con los receptores adrenérgicos que se encuentran en el tejido. La epinefrina

es un poderoso estimulador de los receptores alfa-adrenérgicos que predominan en la mucosa oral y el periodonto (53).

En cirugía periapical se ha utilizado en distintas concentraciones: 0.1% (54,55), 1% (56–58), 2.25% (59), 0.05mg (60); así como en soluciones anestésicas en proporción 1:50.000 (61) y 1:100.000 (62,63). También se han usado distintos medios para facilitar su colocación en la cripta ósea: algodón (54,55,57,60,61,64), esponja de gelatina (56,58), esponja de colágeno (59), gasa (61–63,65) y poliuretano (64).

Se ha descrito en la literatura que el uso de vasoconstrictores para el control de la hemorragia en cirugía periapical puede producir una respuesta vascular sistémica (38,66), sin embargo, los estudios de Vickers y cols. (60) y Vy y cols. (59) no encontraron cambios significativos a nivel cardiovascular.

Láser

En 1988, Miserendino (67) publicó un estudio a propósito de un caso en el que utilizó el láser de dióxido de carbono para controlar la hemorragia, realizar la apicectomía y descontaminar la porción apical del canal.

Al tratarse de un método térmico, produce una necrosis del tejido que aumenta la probabilidad de infección y daña los bordes de la herida (68). Algunos autores (67,69) han recomendado su uso, sin embargo no se han realizado nuevas investigaciones que analicen este método.

Celulosa oxidada

Es una sustancia químicamente estéril, que se produce a partir de la oxidación de la alfa-celulosa regenerada. La hemostasia se obtiene mediante la formación de un coágulo artificial de ácido celulósico con atracción por la hemoglobina, aunque no está directamente involucrado en la vía de coagulación (50), por lo que su acción hemostática es mecánica (38). A pesar de ser un material reabsorbible, se ha aconsejado su eliminación una vez que la hemostasia se ha obtenido (68), ya que disminuye la

velocidad de reparación y causa una respuesta inflamatoria a cuerpo extraño cuando no se elimina completamente (48,70).

Sulfato férrico

El sulfato férrico se utilizó por primera vez en medicina en 1857 como solución de Monsel (71). Produce la aglutinación de las proteínas sanguíneas debido a la reacción de la sangre con los iones férrico y sulfato y con el pH ácido (0.21-1.6) de la solución (72). En cirugía periapical se ha utilizado en distintas concentraciones: 21% (12,52,58,73–76), 20% (60,77) y 15.5% (55,61,78–80). El sulfato férrico es un agente hemostático efectivo, sin embargo, su aplicación puede causar inflamación persistente y retraso en la cicatrización (81) si el defecto óseo no se limpia con una cureta y se irriga antes del cierre primario (52,58,78). También interfiere con los tejidos blandos, por lo que es importarte evitar su contacto con el colgajo durante la cirugía periapical (44). El riesgo que supone su uso cerca de estructuras anatómicas importantes como el seno maxilar, el suelo nasal, o el nervio dentario o mentoniano, limita su uso (80).

Sulfato de calcio

En odontología, el sulfato de calcio se ha utilizado principalmente en regeneración tisular guiada, ya que actúa como material de barrera y de relleno (76,82). Es un material reabsorbible y biocompatible, por lo que no produce inflamación ni retraso en la cicatrización (83–85). Su mecanismo de acción es similar al de la cera de hueso, ya que actúa como una barrera mecánica (77).

Kim y Rethnam (37) aconsejaron su uso como agente hemostático en 1997 por su excelente biocompatibilidad, su capacidad para reabsorberse y su bajo coste, sobre todo cuando el tamaño de la cripta ósea era grande.

Scarano y cols. (77) compararon la hemostasia obtenida con el sulfato de calcio (n=11), taponamiento con gasa (n=10) y sulfato férrico al 20% (n=10) en cirugía periapical. La eficacia hemostática del sulfato de calcio fue estadísticamente significativa respecto a los otros agentes utilizados.

Electrocauterización

El electrobisturí se ha utilizado para detener el sangrado localizado en los tejidos blandos, pero también se ha demostrado que es eficaz cuando se usa en los tejidos duros (57). En cirugía periapical su uso ha sido estudiado (56–58,76,86) ya que evita que ninguna sustancia se introduzca en la cripta ósea (58). Sin embargo, el daño térmico que produce en el tejido óseo podría influir en la curación de la lesión (38,87,88).

Jensen y cols. (58), concluyeron que la electrocauterización posee un efecto hemostático similar al del cloruro de aluminio en combinación con el sulfato férrico. Sin embargo, observaron que a las 12 semanas la formación ósea era limitada. Los autores propusieron eliminar la capa ósea superficial con instrumental rotatorio para mejorar las condiciones de curación ósea. Peñarrocha-Oltra y cols. (86) concluyeron que la hemostasia producida por el electrobisturí era buena, sin embargo, el cloruro de aluminio fue estadísticamente más eficaz.

Cloruro de aluminio

El cloruro de aluminio es un material ampliamente utilizado como retractor gingival en el ámbito de la prostodoncia y la odontología conservadora (89,90). En 2006, von Arx y cols. (52) lo introdujeron como agente hemostático en cirugía periapical.

Su efecto hemostático ha sido comparado con distintos agentes, y en todos los estudios sus resultados fueron estadísticamente significativos (52,58,86). Sin embargo, a nivel histológico, se ha demostrado que produce una respuesta inflamatoria del tejido como consecuencia de la reacción a cuerpo extraño (52,58,91). Jensen y cols. (58) realizaron un estudio histológico en el que compararon la reacción a cuerpo extraño que producía la combinación de cloruro de aluminio y el sulfato férrico cuando se refrigeraba el defecto óseo con una fresa antes del cierre primario y cuando no se eliminaba completamente. Estos autores no encontraron signos de necrosis o reacción a cuerpo extraño a partir de las 12 semanas.

Chitosán

El chitosán o quitosano es un biopolímero de carbohidratos que se extrae mediante la desacetilización de la quitina, un elemento estructural en el exoesqueleto de los crustáceos y los insectos. Este polisacárido con carga electropositiva atrae a los glóbulos rojos cargados negativamente, formando un coágulo viscoso que sella la herida y produce la hemostasia (79,92,93). Es un biomaterial compatible, por lo que no se han encontrado efectos adversos tras su utilización (93).

En 2011, Azargoon y cols. (79) publicaron un estudio en el que compararon el chitosán y el sulfato férrico al 15.5% y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos agentes en cuanto a la eficacia hemostática que produjeron o la curación ósea.

Agentes hemostáticos de origen vegetal

Nabavizadeh y cols. (80) estudiaron el efecto hemostático que producía el fruto de una subespecie del roble, el *Quercus Persica,* y lo compararon con la aplicación de algodón impregnado con sulfato férrico al 15.5% y con un grupo control. El sulfato férrico consiguió una reducción del sangrado estadísticamente significativa respecto a los otros agentes.

Dinçol y cols. (94) utilizaron Ankaferd Blood Stopper® (ABS), un extracto de numerosas plantas medicinales utilizado en Turquía como agente hemostático. Concluyeron que el ABS no interfería en las propiedades del MTA, sin embargo, no analizaron su eficacia hemostática.

Otros agentes hemostáticos

Las esponjas de gelatina (48,56,58) y los agentes a base de colágeno (59,95) se han utilizado en cirugía periapical solos o como transportadores de otros agentes hemostáticos. Ambos materiales son reabsorbibles, por lo que no interfieren en la curación (38,44,68,92) y consiguen su efecto hemostático por la rápida adhesión de las

plaquetas a su superficie (38,50,68), proporcionando un soporte estructural al coágulo (92).

La trombina (43,92,96), el ácido tranexámico (38,88,92) y el cianoacrilato (38) se han considerado como agentes para el control del sangrado en cirugía periapical, sin embargo no existe ningún estudio que demuestre su eficacia.

Han pasado 50 años desde que se publicaron los primeros estudios de hemostasia en cirugía periapical y, sin embargo, aún no se ha determinado cuál es el material ideal para controlar el sangrado.

4. Eficacia hemostática en cirugía periapical

A pesar de que existen numerosos estudios sobre hemostasia en cirugía periapical, son pocos los que analizan la eficacia hemostática de los agentes utilizados. Se han propuesto distintas clasificaciones para la valoración del sangrado, sin embargo, no existe un consenso sobre cuál utilizar.

- *Clasificación adecuada/inadecuada*: Vickers y cols. (60) propusieron esta escala en 2002. Consideraron que la hemostasia era adecuada cuando el extremo de la raíz estaba seco y libre de hemorragia durante la realización de la obturación retrógrada. La hemostasia inadecuada se definió como la incapacidad de mantener el extremo de la raíz seca y sin hemorragia durante la obturación retrógrada. Estos autores no especificaron en su definición si la hemostasia inadecuada permitía o no la realización de la obturación retrógrada, sin embargo, explicaron que en cinco de los pacientes encontraron un sangrado leve en la cripta ósea que podía controlarse con la aspiración, y en estos casos la hemostasia fue considerada como adecuada. Scarano y cols. (77) en 2012 también utilizaron esta clasificación.

- *Clasificación 0, 1 y 2*: Vy y cols. (59) en 2004 codificaron el nivel de hemostasia. Esta escala también fue utilizada en un estudio preclínico por Azargoon y cols. (79).

- 0: Sin control de la hemorragia, sangrado continuo que compromete la visión del campo quirúrgico.

- 1: Sangrado intermitente pero evidente que persiste tras la aplicación del agente.

- 2: Control completo de la hemorragia que proporciona un campo quirúrgico seco.

- *Clasificación 0, 1 y 2 modificada:* Peñarrocha-Oltra y cols. (86) propusieron una escala basada en las dos clasificaciones previamente descritas y relacionaron el control del sangrado con la realización de la obturación retrógrada.

- 0: Sin control de la hemorragia, sangrado continuo o intermitente que compromete la realización de la obturación retrógrada.

- 1: Sangrado intermitente leve pero evidente que permite la realización de la obturación retrógrada.

- 2: Control completo de la hemorragia que permite la realización de la obturación retrógrada.

- *Escala visual 0-7:* En un estudio preclínico publicado en 2006 von Arx y cols. (52) analizaron el control de la hemorragia a través de un análisis visual. El sangrado se evaluó con una escala codificada de 0 (sin sangrado) a 7 (sangrado profuso), utilizando ilustraciones esquemáticas (Figura 1). Esta escala también ha sido utilizada en los estudios en animales de Jensen y cols. (58) y Nabavizadeh y cols. (80).

Figura 1. Clasificación de la hemostasia con la escala visual 0-7. Basada en la representación gráfica de von Arx y cols. (52).

- *Cantidad de sangre:* En 2017, Torabinejad y cols. (64) en un estudio preclínico recolectaron la sangre durante 2 minutos tras la creación del defecto óseo y tras la eliminación del agente hemostático en los casos en los que fue utilizado. Estos autores no especificaron el método empleado para la recolección.

Todas las clasificaciones propuestas, a excepción de la recolección de la sangre, se basan en la valoración subjetiva de uno (59,60,77,79) o más examinadores (52,58,80,86).

La eficacia hemostática se ha relacionado con distintas variables dependientes del paciente y del diente (edad, sexo, índice de placa, hábito tabáquico, posición o arcada) en solo dos estudios (65,86). La única variable que mostró una relación estadísticamente significativa fue el sexo en el artículo publicado por Peñarrocha-Oltra y cols. (86). Estos autores concluyeron que la posibilidad de conseguir una hemostasia completa fue 4.55 veces mayor en las mujeres que en los hombres.

5. Pronóstico de la cirugía periapical

En cirugía periapical es necesario un diagnóstico clínico y radiológico para determinar la curación de la lesión (97). Clínicamente se basa en la usencia de signos y síntomas, mientras que para determinar la curación radiográfica se comparan las radiografías postquirúrgicas con las de seguimiento.

Se han propuesto distintas clasificaciones, sin embargo, la mayoría de los estudios utilizan los criterios propuestos por Rud y cols. (98) y von Arx y Kurt (99).

- *Criterios de Rud y cols.* (98)*:* Esta clasificación fue publicada en 1972 y está basada en estudios que compararon los hallazgos radiográficos con los resultados histopatológicos del tejido periapical de dientes que fueron extraídos tras la cirugía periapical. Estos autores consideraron que el uso de esta clasificación requería de un seguimiento mínimo de un año. En 1987, Molven y cols. (100) describieron esta misma clasificación de una forma más esquemática, a través de ilustraciones, y recomendaron su uso para la valoración de la curación. Aunque estos autores tuvieron en cuenta los signos y síntomas que presentaban los pacientes, no los relacionaron directamente con las cuatro categorías de curación propuestas:

- Categoría 1: Curación completa. Regeneración ósea completa alrededor del ápice con o sin un espacio periodontal apical reconocible.

- Categoría 2: Curación incompleta (tejido cicatricial). Rarefacción perirradicular con un tamaño menor en comparación con la radiografía postoperatoria. Radiográficamente existe una radiolucidez irregular que a menudo presenta un contorno asimétrico y una conexión angular al espacio periodontal.

- Categoría 3: Curación incierta. Radiográficamente encontramos una radiolucidez circular o semicircular simétrica alrededor del ápice, con una conexión en forma de embudo al espacio del ligamento periodontal. El tamaño de la rarefacción se ve disminuido en relación con la radiografía postoperatoria.

- Categoría 4: Curación insatisfactoria (fracaso). Radiológicamente los signos son similares a la curación incierta, sin embargo, el área de la lesión se ha agrandado o permanece sin cambios en comparación con la condición postoperatoria inmediata.

- *Criterios de von Arx y Kurt* (99)*:* En 1999 propusieron una escala de evolución tras el año de seguimiento, en la que puntuaron el dolor y las manifestaciones clínicas y compararon las radiografías postoperatorias con las de seguimiento para estimar el porcentaje de regeneración ósea. Se codificó como 0, la ausencia de dolor y de manifestaciones clínicas; como 1, el dolor leve temporal y/o la sensibilidad a la palpación del área apical; como 2, el dolor leve permanente y/o la manifestación de hinchazón o sensibilidad a la percusión; y como 3, el dolor severo y/o la presencia de fístula o absceso. Teniendo en cuenta el diagnóstico clínico y radiológico clasificaron cada caso como:

- Éxito: Regeneración ósea mayor del 90% y escala clínica de 0.
- Mejoría: Regeneración ósea del 50-90% y escala clínica de 0.
- Fracaso: Regeneración ósea menor del 50% y/o escala clínica de 1.

El periodo de seguimiento mínimo en cirugía periapical es de un año, ya que se ha determinado que la curación en ese momento tiene un valor predictivo alto (95-97%), es decir, un alto porcentaje de los casos que fueron clasificados como éxito se mantuvieron estables en los controles a largo plazo (97). Por ello, algunos autores consideran que los casos de curación completa no deben ser monitorizados radiológicamente en los controles anuales, a menos que existan signos o síntomas clínicos (97,99,100).

El pronóstico de la cirugía periapical se ha relacionado con diversos factores como la ausencia de signos y síntomas previos (9,12,31,101), un tamaño reducido de la lesión (9,12,31,33,61,102,103), primera intervención quirúrgica (9,33,104,105), uso de ultrasonidos para la preparación de la cavidad retrógrada (34,106–109), empleo de dispositivos de magnificación (31,110) o utilización de MTA como material de obturación retrógrada (12,111,112).

Existen otras variables dependientes del paciente y del diente que también han sido estudiadas en relación al pronóstico de la cirugía periapical, sin embargo, los resultados obtenidos varían mucho entre los distintos estudios. En cuanto a los parámetros relacionados con el paciente, los más estudiados han sido el sexo (5,6,9,10,12,101,113,114) y la edad (5,9,10,12,61,101,102,113,114). Por otro lado, las variables dependientes del diente que se han relacionado con el pronóstico han sido la arcada (6,9,115) y la posición (5,6,9,10,12,101,113,115,116).

6. Pronóstico de la cirugía periapical en relación con la eficacia hemostática

La hemostasia en cirugía periapical se considera uno de los factores que más afectan al pronóstico de la misma (44), sin embargo, no encontramos en la literatura ningún estudio que relacione estas variables.

REVISIÓN SISTEMÁTICA
Y META-ANÁLISIS

1. Desarrollo del protocolo

Se desarrolló un protocolo de revisión sistemática siguiendo la declaración de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses) (117) (Anexo I). El estudio se registró en la base de datos PROSPERO (CRD42018116032).

2. Preguntas PICO

El marco de población, intervención, comparación y resultado (PICO) se utilizó para formular las siguientes preguntas:

a) En sujetos sometidos a cirugía periapical (población), ¿qué agentes hemostáticos (intervención y comparación) consiguen una mayor eficacia durante la intervención (resultado)?

b) En sujetos sometidos a cirugía periapical (población), ¿la eficacia de los agentes hemostáticos (intervención y comparación) está relacionada con el pronóstico (resultado)?

3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- *Población*: Estudios clínicos o experimentales en animales.
- *Intervención*: Control de sangrado en cirugía periapical.
- *Comparación*: Agentes hemostáticos.
- *Resultados*: Eficacia de diferentes agentes hemostáticos en cirugía periapical y su relación con el pronóstico del tratamiento.
- *Diseño del estudio*: Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA), ensayos clínicos controlados (ECC) y estudios preclínicos en animales (EA).

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios que no analizaron la eficacia hemostática.
- Seguimiento menor a 12 meses en los estudios que analizaban el pronóstico.
- Revisiones narrativas o bibliográficas.

4. Estrategia de búsqueda

Se utilizaron cuatro bases de datos electrónicas: la Biblioteca Nacional de Medicina (MEDLINE a través de Pubmed), Scopus, Web of Science y Cochrane Library. No hubo restricción de idioma y el período cubierto fue hasta noviembre de 2018.

Se verificaron todas las referencias de los estudios seleccionados para obtener referencias cruzadas (118). Se realizaron búsquedas manuales en las siguientes revistas desde el año 2000 hasta junio de 2019: *Journal of Endodontics, International Endodontic Journal and Restorative Dentistry & Endodontics*.

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (hemostasis OR hemostatic agents OR "Hemostasis, Surgical"[Mesh] OR "Hemostatics"[Mesh]) AND ("Apicoectomy"[Mesh] OR endodontic surgery OR periradicular surgery OR apical surgery OR periapical surgery).

5. Extracción y análisis de datos

Los títulos y resúmenes se descargaron en el software Mendeley (Elsevier Inc, NY, EE. UU.) para gestionar las referencias bibliográficas. Se compararon los datos de publicación (revista, volumen, número, página y año), título y resumen de todos los estudios identificados en las búsquedas primaria y secundaria y se eliminaron los registros duplicados.

Los títulos y resúmenes fueron revisados independientemente por dos examinadores ciegos (I.M.N. y J.C.B.). El desacuerdo con respecto a la inclusión se resolvió mediante discusión. Los mismos revisores seleccionaron para la evaluación del manuscrito

completo los estudios que cumplían con los criterios de inclusión o aquellos con datos insuficientes para tomar una decisión clara. El grado de acuerdo entre revisores se evaluó por medio de la estadística kappa de Cohen.

Se utilizó una hoja de cálculo (Excel 2016; Microsoft, Redmond, Washington, EE. UU.) para la extracción de datos de los artículos incluidos. Los estudios clínicos y preclínicos se analizaron por separado:

- *Estudios clínicos:* identificación (autores, año y diseño del estudio), muestra inicial y final, grupos, agente hemostático utilizado, clasificación de la eficacia hemostática, resultados de eficacia y resultados de pronóstico.

- *Estudios preclínicos:* identificación (autores, año y diseño del estudio), muestra, especie animal, grupos, agente hemostático utilizado, clasificación de la eficacia hemostática y resultados de eficacia.

6. Evaluación del riesgo de sesgo

La calidad de los estudios clínicos incluidos fue evaluada por un revisor (I.M.N) siguiendo las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (119). Los siguientes ítems se evaluaron como riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro: sesgo de selección (generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal), sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del resultado), sesgo de desgaste (datos de resultado incompletos), informes selectivos y otras fuentes de sesgo.

El riesgo de sesgo en los estudios preclínicos fue evaluado por el mismo revisor y evaluado con la herramienta de riesgo de sesgo de Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) (120). Los siguientes ítems se evaluaron como riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro: sesgo de selección (generación de la secuencia aleatoria, características basales y ocultamiento de la asignación), sesgo de realización (alojamiento aleatorio y cegamiento), sesgo de detección (evaluación de resultados aleatorios y cegamiento), sesgo de desgaste (datos de resultado incompletos), informes selectivos y otra fuente de sesgo.

7. Resultados de las variables clínicas

En los estudios clínicos, la eficacia hemostática se obtuvo de la evaluación subjetiva de los observadores y se expresó como el porcentaje de casos en los que se logró una hemostasia completa. No existe un consenso sobre que clasificación de la hemostasia utilizar, por lo que difieren entre los artículos. Para poder comparar los resultados de cada estudio, las distintas clasificaciones se unificaron en una escala dicotómica:

- *Adecuado*: control completo de la hemorragia.
- *Inadecuado*: sin control de la hemorragia.

En la mayoría de los estudios preclínicos, el grado de sangrado se evaluó antes y después de la aplicación de los agentes hemostáticos con una puntuación de 0 (sin sangrado) a 7 (sangrado profuso) basándose en las ilustraciones esquemáticas propuestas por von Arx y cols. (52). La eficacia hemostática se expresó como reducción media del sangrado (la diferencia entre el sangrado inicial y el sangrado tras la colocación del agente hemostático) y puntuación final (sangrado tras la aplicación del agente hemostático).

El seguimiento mínimo para determinar la relación entre la eficacia hemostática y el pronóstico de la lesión fue de 12 meses.

8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con la ayuda del software R 3.5.1 (R Core Team, 2018, Viena, Austria). La significación estadística se definió como un valor $p < 0.05$. Se estimaron diferentes medidas de efecto en función de los objetivos: proporciones y medias brutas, diferencias medias ponderadas y odds ratio (OR) junto al correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%.

La estimación se realizó mediante un modelo de efectos aleatorios con máxima verosimilitud y método de DerSimonian. A continuación, se estimó una meta-regresión con variable moderadora del tipo de agente (modelo de efectos mixtos). Los resultados

de las estimaciones, medida de efecto global e intervalos de confianza se representaron en un gráfico de Forest. La heterogeneidad estadística entre los estudios se evaluó mediante la prueba Q y el índice I^2. El sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de Egger y se representó en un gráfico de Funnel.

Estudios clínicos

Para evaluar la tasa de eficacia hemostática, se realizaron tres tipos de meta-análisis. El primero con el fin de obtener la media de efecto global de cada agente. En segundo lugar, se realizó una meta-regresión excluyendo los agentes que se estudiaban solo en un artículo. El tercer enfoque consistió en un network meta-análisis (NMA). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios bajo un enfoque de tipo bayesiano, que proporcionó estimaciones de los efectos relativos entre los estudios a través de la odds ratio y se generaron estimaciones de las probabilidades de rango, es decir, la probabilidad de ser el mejor agente.

Estudios preclínicos

Para evaluar la eficacia hemostática, se analizaron los valores de la media y la desviación estándar aportados en los estudios, por lo que la medida del efecto global del meta-análisis fue la diferencia media ponderada (WMD). A continuación, se realizó una meta-regresión para estudiar el efecto de cada agente. Por último, se estimó un NMA en las mismas condiciones que para los estudios clínicos, aunque en este caso, para las variables continuas (reducción del sangrado y sangrado final).

9. Resultados de la búsqueda

En la Figura 2 se muestra el diagrama de flujo basado en la declaración de PRISMA que representa la estrategia de búsqueda y la inclusión y exclusión de los artículos en cada fase de detección.

La búsqueda electrónica identificó doscientos sesenta y nueve títulos, de los cuales 142 procedían de MEDLINE, 35 de Scopus, 81 de Web of Science y 11 de Cochrane Library; tras excluir los duplicados, el número total fue de 207. Una vez evaluados los títulos, se descartaron 174 artículos, lo que resultó en 33 estudios. La revisión del

resumen eliminó 17 referencias. Se obtuvieron los 16 estudios restantes para la evaluación a texto completo. Un total de diez publicaciones se consideraron elegibles para su inclusión. Se incorporó una publicación adicional recuperada mediante la búsqueda de notificaciones de actualizaciones (86), que dio como resultado 11 artículos incluidos en la revisión sistemática.

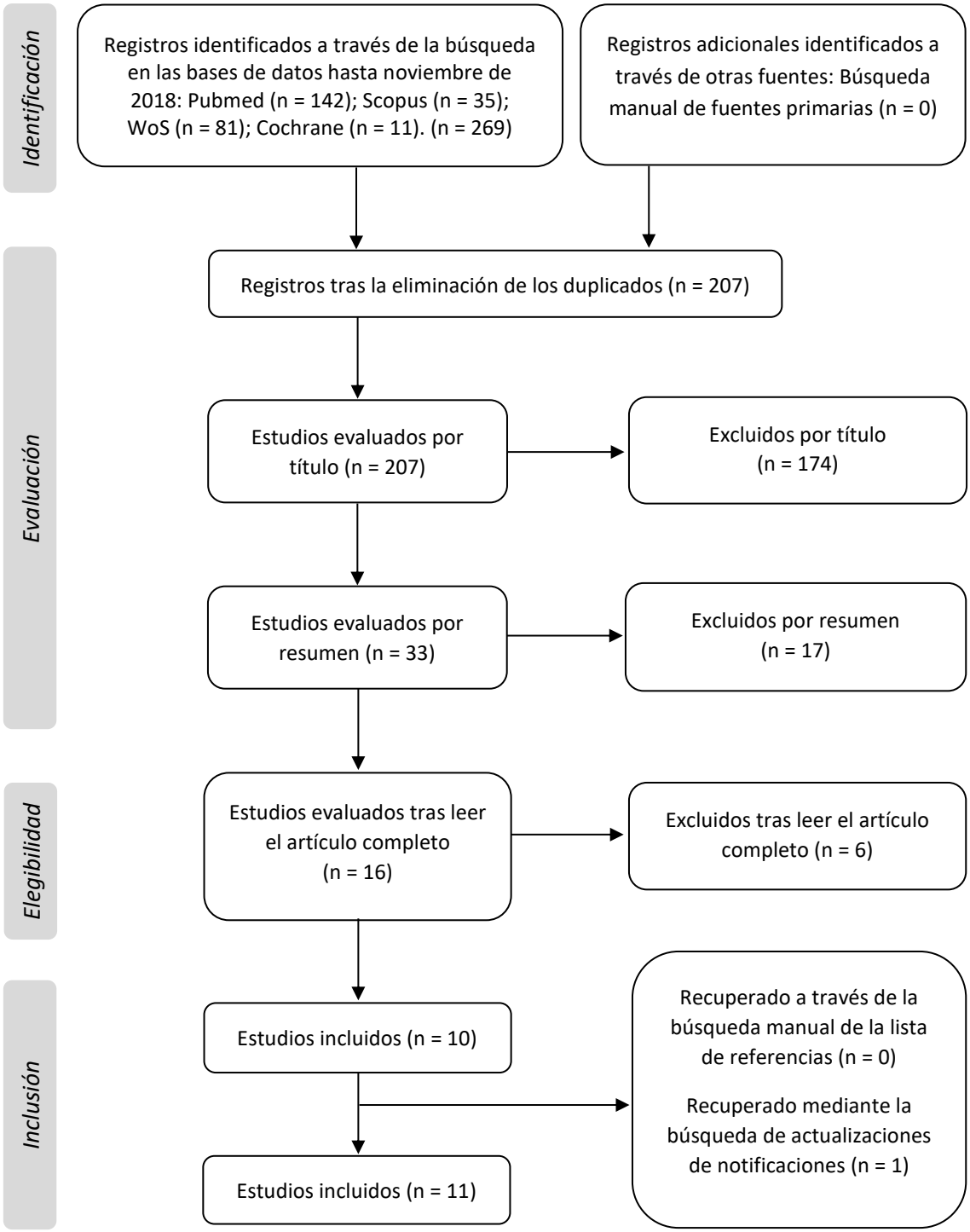


Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Los valores calculados de kappa indicaron una concordancia “casi perfecta” entre los observadores (K = 0.873) según los criterios de Landis y Koch (121).

La Tabla 1 detalla los motivos de exclusión de cada artículo tras la revisión del resumen y el artículo completo.

Excluidos tras leer el resumen		Excluidos tras leer el artículo completo	
Autores y año	Criterio	Autores y año	Criterio
Bahcall y cols. 2004 (122)	1	Dinçol y cols. 2016 (94)	3
Carrotte 2005 (123)	1	Ibarrola y cols. 1985 (48)	3
Cho y cols. 2013 (39)	1	Miserendino 1998 (67)	3
Franchi y cols. 1995 (124)	2	Odell y cols. 1994 (125)	3
Gutmann 1993 (126)	1	Peñarrocha-Diago y cols. 2013 (63)	3
Johnson y cols. 2017 (127)	3	Selden 1970 (128)	3
Kim 1997 (129)	1		
Kim y cols. 1997 (37)	1		
Lui y cols. 2014 (130)	3		
Niemczyk 2010 (131)	1		
Park y cols. 2003 (132)	2		
Peñarrocha-Diago y cols. 2012 (133)	3		
Pérez y cols. 2000 (134)	3		
Puia y cols. 2009 (135)	3		
Sauveur y cols. 1999 (136)	1		
Taschieri y cols. 2007 (137)	3		
Witherspoon y cols. 1996 (38)	1		

Tabla 1. Artículos excluidos y criterios: 1 (artículos de revisión), 2 (la intervención no es una cirugía periapical) y 3 (no analiza la eficacia hemostática).

10. Descripción de los estudios seleccionados

De los once estudios seleccionados, 10 analizaron la eficacia hemostática en el momento de la cirugía (5 estudios clínicos y 5 estudios preclínicos) y uno la relación de la eficacia hemostática con el pronóstico de la lesión.

Estudios clínicos

Se incluyeron tres ECA (60,86,138) y dos ECC (59,77) (Tabla 2). Esta revisión sistemática agrupó datos de 271 pacientes que se sometieron a cirugía periapical. Los agentes hemostáticos utilizados fueron: sulfato férrico al 20% (60,77), epinefrina (59,60,138), sulfato de calcio (77), cloruro de aluminio (86,138) y electrobisturí (86). Tres estudios (60,77,138) clasificaron el nivel de hemostasia como adecuada (la preparación del extremo de la raíz estaba seca y sin hemorragia durante la obturación retrógrada) o inadecuada (incapacidad para mantener la preparación del extremo de la raíz seca y sin hemorragia durante la obturación retrógrada). Los otros estudios (59,86) clasificaron el nivel de hemostasia como 0 (sin control de hemorragia), 1 (sangrado intermitente pero evidente) o 2 (control completo de hemorragia). La eficacia hemostática fue determinada por el operador quirúrgico (26,27,39) y dos examinadores cegados independientes (86,138).

Vickers y cols. (60) y Vy y cols. (59), estudiaron la eficacia hemostática de la adrenalina en cirugía periapical y su relación con la presión arterial y el pulso. Los primeros autores (60) compararon el sulfato férrico al 20% (n=16) y la epinefrina (0.05 mg) (n=17). En 6 pacientes no fue necesario utilizar ningún agente hemostático. La hemostasia fue adecuada en 15 de los 16 pacientes del grupo sulfato férrico, y en los 17 pacientes del grupo adrenalina. Vy y cols. (59) dividieron a los pacientes en dos grupos: en el grupo control se incluyeron 6 pacientes a los que se les aplicó esponjas de colágeno impregnadas en suero salino; y en el grupo test, se incluyeron 42 pacientes en los que se utilizaron esponjas de colágeno impregnadas con 10 gotas de epinefrina al 2.25%. En el grupo control no se controló el sangrado en 5 de los 6 pacientes, mientras que en el grupo test, se consiguió un control completo de la hemorragia en 39 de los 42 pacientes. Ninguno de los estudios analizó estadísticamente la eficacia hemostática.

Autor	Año	Diseño del estudio	N (inicial)	N (final)	Grupos (n)	Agente hemostático	Clasificación	Resultados de eficacia
Vickers y cols.	2002	ECA	39	33	16	Sulfato Férrico (20%)	Adecuada, Inadecuada	15/16 adecuado
					17	Epinefrina (0.55mg/pellet)		17/17 adecuado
Vy y cols.	2004	ECC	48	48	6	Control (Colágeno - Salino)	0, 1, 2	0 - 5 1 - 0 2 - 1
					42	Colágeno - Epinefrina 2.25%		0 - 1 1 - 2 2 - 39
Scarano y cols.	2012	ECC	31	31	10	Control (Gasas)	Adecuada, Inadecuada	3/10 adecuado
					11	Sulfato de Calcio		11/11 adecuado
					10	Sulfato Férrico (20%)		6/10 adecuado
Menéndez-Nieto y cols.	2016	ECC	120	99	48	Epinefrina (1mg/ml)	Adecuada, Inadecuada	25/48 adecuado
					51	Cloruro de Aluminio		37/51 adecuado
Peñarrocha-Oltra y cols.	2019	ECA	60	60	30	Cloruro de Aluminio	0, 1, 2	0 - 0 1 - 6 2 - 24
					30	Electrobisturí		0 - 6 1 - 6 2 - 18

Tabla 2. Estudios clínicos incluidos en la revisión sistemática.

Scarano y cols. (77) compararon la hemostasia obtenida con el sulfato de calcio (n=11), taponamiento con gasa (n=10) y sulfato férrico al 20% (n=10) en cirugía periapical. El sulfato de calcio se colocó en capas y se utilizó una solución de cloruro de potasio al 4% para endurecerlo. La hemostasia fue adecuada en todos los casos en los que se utilizó el sulfato de calcio, en tres casos cuando se usó la gasa y en seis cuando el material de hemostasia fue el sulfato férrico ($p < 0.05$).

Menéndez-Nieto y cols. (138) compararon la epinefrina (1mg/ml) con el cloruro de aluminio. La hemostasia fue adecuada en el 52% de los pacientes del grupo adrenalina y en el 72.5% del grupo cloruro de aluminio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Peñarrocha-Oltra y cols. (86) evaluaron la eficacia hemostática del cloruro de aluminio y el electrobisturí. En el grupo en el que se aplicó el cloruro de aluminio, se consiguió un control completo del sangrado en el 80% de los pacientes y un sangrado leve en el 20%. Mientras que en el grupo en que se utilizó el electrobisturí, se logró un control completo del sangrado en el 60% de los pacientes, un sangrado leve en el 20% y no se pudo controlar la hemorragia en el 20% restante. El modelo de regresión logística binario encontró diferencias estadísticamente significativas (OR = 0.2; 95% IC, 0.05–0.84; $p < 0.05$).

Estudios preclínicos

Los cinco estudios seleccionados se realizaron en conejos de Borgoña (52,58,80), conejos blancos de Nueva Zelanda (79) o cobayas (64) (Tabla 3). Se evaluaron un total de 45 animales. Los agentes hemostáticos utilizados fueron: cera de hueso (52,64), cloruro de aluminio (52), cloruro de aluminio en combinación con sulfato férrico (52,58), sulfato férrico (52,79,80), electrobisturí (58), chitosán (79) y *Quercus Persica* (80). Tres estudios (52,58,80) evaluaron la cantidad de sangre antes y después de la aplicación de los agentes hemostáticos utilizando una escala de 0 a 7. Azargoon y cols. (79) emplearon la escala adecuada o inadecuada, mientras que Torabinejad y cols. (64) recogieron la sangre del sitio quirúrgico.

Autor	Año	Diseño del estudio	N	Especie animal	Grupos (n)	Agente hemostático	Clasif.	Sangrado inicial	Sangrado final	Reducción del sangrado
von Arx y cols.	2006	EA	6	Conejo (Borgoña)	6	Control (sin agente)	0-7	4.22 (±0.82)	5.50 (±0.66)	-1.28 (±0.62)
					6	Cera de hueso		4.00 (±0.41)	2.72 (±0.57)	1.28 (±0.43)
					6	Cloruro de Aluminio		4.11 (±0.32)	0.78 (±0.39)	3.50 (±0.41)
					6	Sulfato Férrico		5.28 (±0.64)	3.28 (±0.57)	2.00 (±0.69)
					6	Cloruro de Aluminio + Sulfato Férrico		5.34 (±0.73)	0.56 (±0.25)	4.78 (±0.69)
Jensen y cols.	2010	EA	6	Conejo (Borgoña)	6	Control (sin agente)	0-7	3.81 (±1.68)	3.33 (±1.60)	0.48 (± 1.87)
					6	Cloruro de Aluminio + Sulfato Férrico		3.24 (±0.83)	0.43 (±0.29)	2.81 (± 0.71)
					6	Cloruro de Aluminio + Sulfato Férrico + refrescar		4.24 (±1.74)	0.29 (±0.21)	3.95 (± 1.84)
					6	Colágeno		3.62 (±1.33)	3.10 (±0.90)	0.52 (± 1.32)
					6	Colágeno + epinefrina		3.86 (±1.59)	2.24 (±0.92)	1.62 (± 0.93)
						Electrobisturí		4.57 (±2.12)	1.05 (±0.90)	3.52 (± 1.74)
Azargoon y cols.	2011	EA	12	Conejo (Nueva Zelanda)	6	Sulfato Férrico (15.5%)	0, 1, 2	-	2.33 (±0.52)	-
					6	Chitosán			2.17 (±0.98)	
					12	Control (pellet seco)			-	
Nabavizadeh y cols.	2016	EA	5	Conejo (Borgoña)	10	Control (Pellet - salino)	0-7	-	3.71 (±3.25)	-
					10	Sulfato Férrico (15.5%)			0	
					10	*Quercus Persica*			3.12 (±3.18)	
Torabinejad y cols.	2017	EA	16	Cobaya	5	Control (sin agente)	Cantidad de sangre	-	-	-
					5	Cera de hueso				
					11	Epinefrina (0.55mg/pellet)				
					11	Poliuretano + Epinefrina (0.55 mg)				

Clasif: Clasificación hemostática

Tabla 3. Estudios preclínicos incluidos en la revisión sistemática.

Von Arx y cols. (52) evaluaron el efecto hemostático y la respuesta tisular de diferentes agentes hemostáticos en defectos óseos estandarizados creados en la bóveda craneal de seis conejos. Los autores concluyeron que el cloruro de aluminio solo o en combinación con el sulfato férrico fue el más eficaz en conseguir una buena hemostasia.

Jensen y cols. (58) siguiendo el diseño de estudio von Arx y cols. (52) concluyeron que el control del sangrado del cloruro de aluminio en combinación con el sulfato férrico fue estadísticamente significativo respecto a la esponja de colágeno con o sin epinefrina ($p < 0.05$). El electrobisturí produjo una gran reducción del sangrado, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

Azargoon y cols. (79) compararon la eficacia hemostática del chitosán y el sulfato férrico al 15.5% en un estudio a boca partida sobre 12 conejos y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos agentes en cuanto a la eficacia hemostática o la curación ósea.

Nabavizadeh y cols. (80) estudiaron el efecto hemostático que producía el fruto de una subespecie del roble, el *Quercus Persica*. Siguiendo el procedimiento quirúrgico propuesto por von Arx y cols. (52) compararon la aplicación de algodón empapado en sulfato férrico al 15.5% y del extracto de *Quercus Persica* con un grupo control. El grupo del sulfato férrico consiguió una reducción del sangrado estadísticamente significativa, en comparación con los otros dos grupos ($p < 0.05$).

Torabinejad y cols. (64) compararon la eficacia hemostática y la reacción a cuerpo extraño de la cera de hueso, el algodón impregnado con epinefrina y el poliuretano (PU) impregnado con epinefrina en defectos óseos creados en 16 cobayas. Los cubos de espuma de PU saturados con epinefrina mostraron un efecto hemostático significativamente mejor y una reacción a cuerpo extraño significativamente menor ($p < 0.05$).

Eficacia hemostática y pronóstico

Peñarrocha-Diago y cols. (139) evaluaron las influencia de la epinefrina y el cloruro de aluminio en el pronóstico de la cirugía periapical a los 12 meses, en un ECA que incluyó 95 pacientes. La curación de la lesión se determinó clínica y radiológicamente. El estudio no encontró relación entre la eficacia de los agentes hemostáticos en el momento de la cirugía y la curación de la lesión.

El meta-análisis de este objetivo no se realizó debido a la baja muestra.

11. Resultados de evaluación del riesgo de sesgo

Estudios clínicos

Solo dos publicaciones mostraron un bajo riesgo de sesgo en todos los campos (86,138). Los tres estudios restantes (59,60,77) obtuvieron un alto riesgo de sesgo de selección y sesgo de detección. Además, dos estudios (60,77) no realizaron el cegamiento de los participantes y el personal (Figuras 3 y 4).

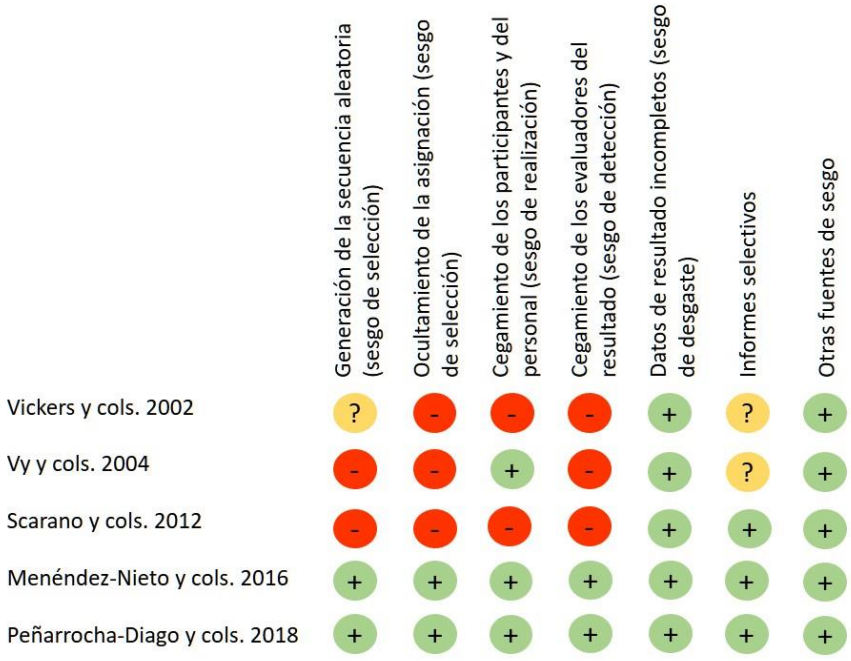


Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios clínicos siguiendo la guía Cochrane

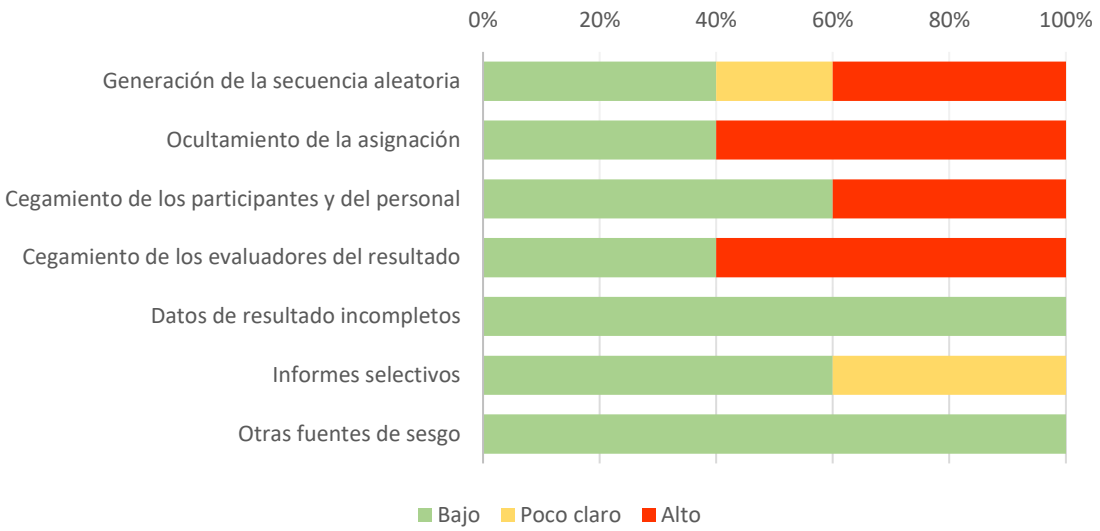


Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios clínicos siguiendo la guía Cochrane.

La prueba de Egger ($p < 0.001$) detectó un sesgo de publicación significativo para la eficacia hemostática (Figura 5).

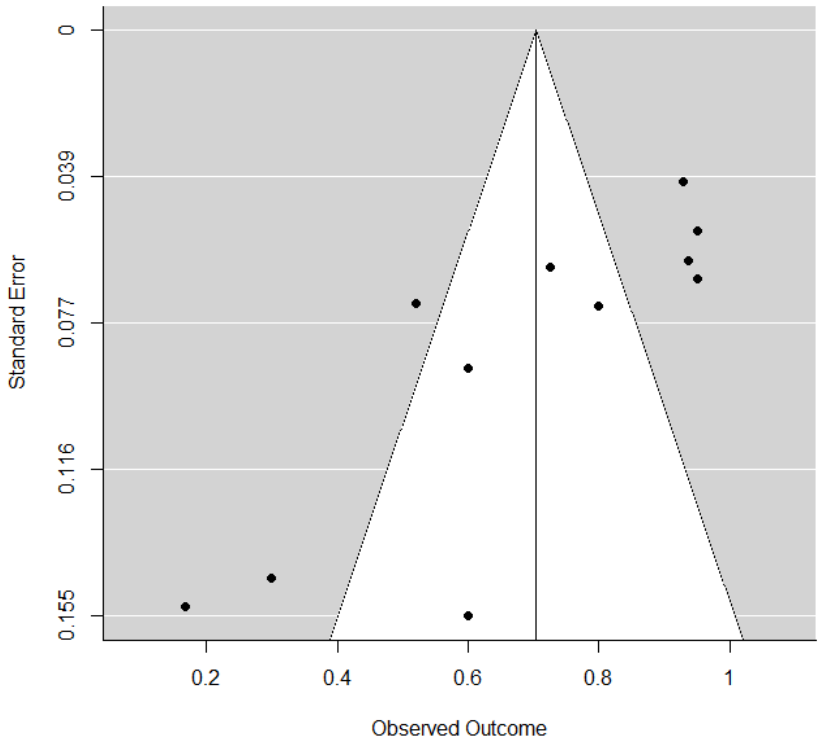


Figura 5. Gráfico de Funnel de los estudios clínicos.

Estudios preclínicos

Ninguno de los estudios incluidos se consideró de bajo riesgo de sesgo en todos los campos. La generación de la secuencia aleatoria tuvo un riesgo bajo en todos los estudios, excepto en uno (64). La mayoría de los estudios (52,58,80) incluyeron grupos experimentales y de control similares al inicio del estudio, lo que redujo el riesgo de sesgo de selección. Solo von Arx y cols. (52) realizaron el ocultamiento de la asignación. Ningún estudio mencionó el alojamiento aleatorio y la evaluación de resultados aleatorios. El cegamiento del operador solo se realizó en un estudio (80), mientras que el cegamiento de los examinadores se realizó en tres estudios (64,79,80). El sesgo de desgaste y los informes selectivos fueron bajos en todos los estudios, excepto en uno en el que no se incluyeron los resultados cuantitativos de eficacia hemostática (64) (Figuras 6 y 7).

Figura 6. Riesgo de sesgo de los estudios preclínicos siguiendo la guía SYRCLE.

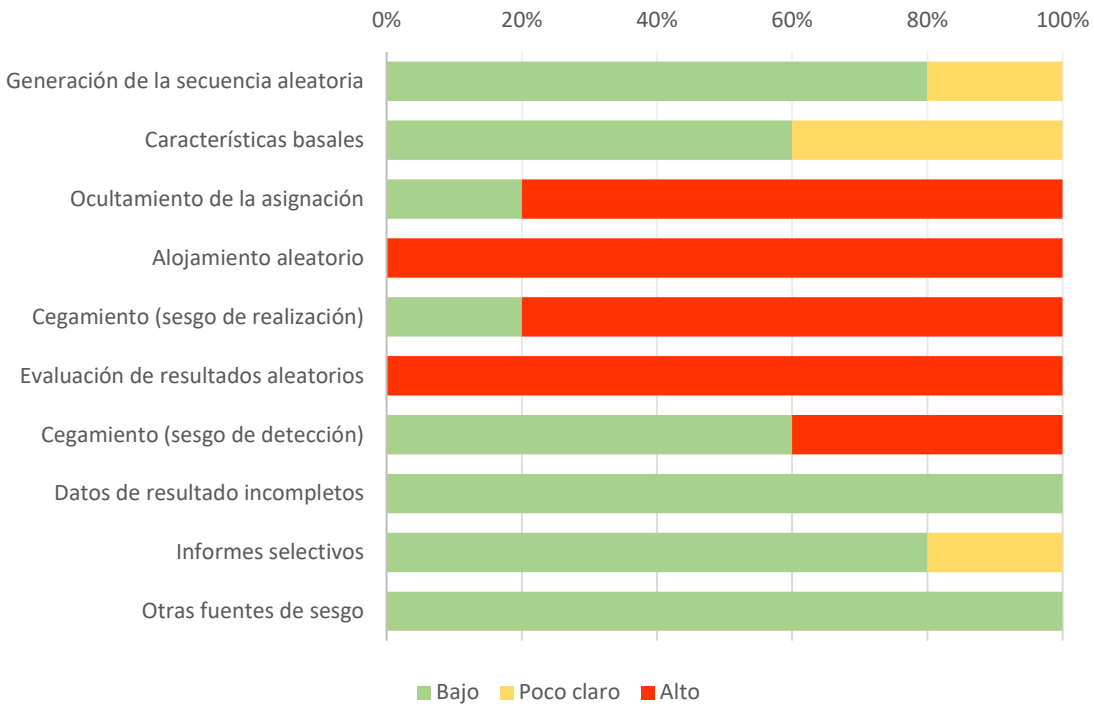


Figura 7. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios preclínicos siguiendo la guía SYRCLE.

La prueba de Egger no detectó sesgo de publicación para la reducción del sangrado ($p = 0.866$), pero fue estadísticamente significativa para el sangrado final ($p < 0.05$). Las Figuras 8 y 9 representan el Gráfico de Funnel para las variables reducción del sangrado y sangrado final, respectivamente, en los estudios preclínicos.

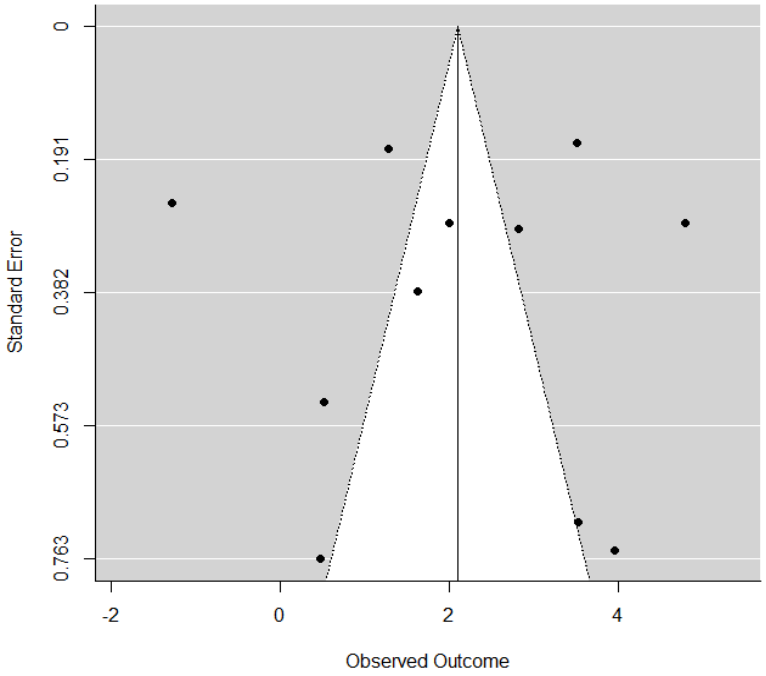


Figura 8. Gráfico de Funnel para la reducción del sangrado en los estudios preclínicos.

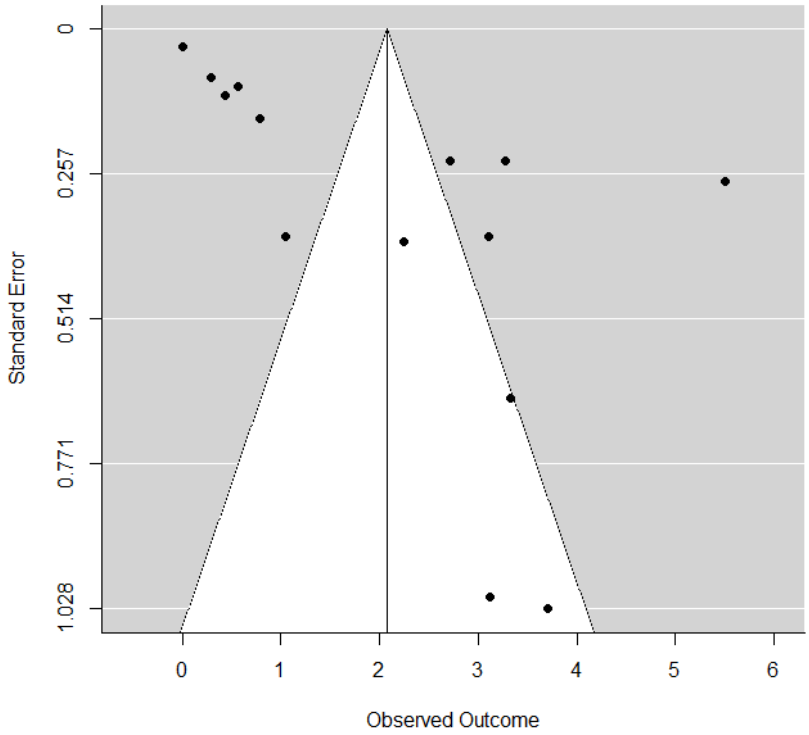


Figura 9. Gráfico de Funnel para el sangrado final en los estudios preclínicos.

12. Resultados del meta-análisis

Estudios clínicos

Se analizaron todos los artículos incluidos en la revisión sistemática (59,60,77,86,138). Se incluyeron los resultados de los diferentes agentes, por lo que se obtuvo una alta heterogeneidad (I^2 = 91.9%; p < 0.001) (Figura 10).

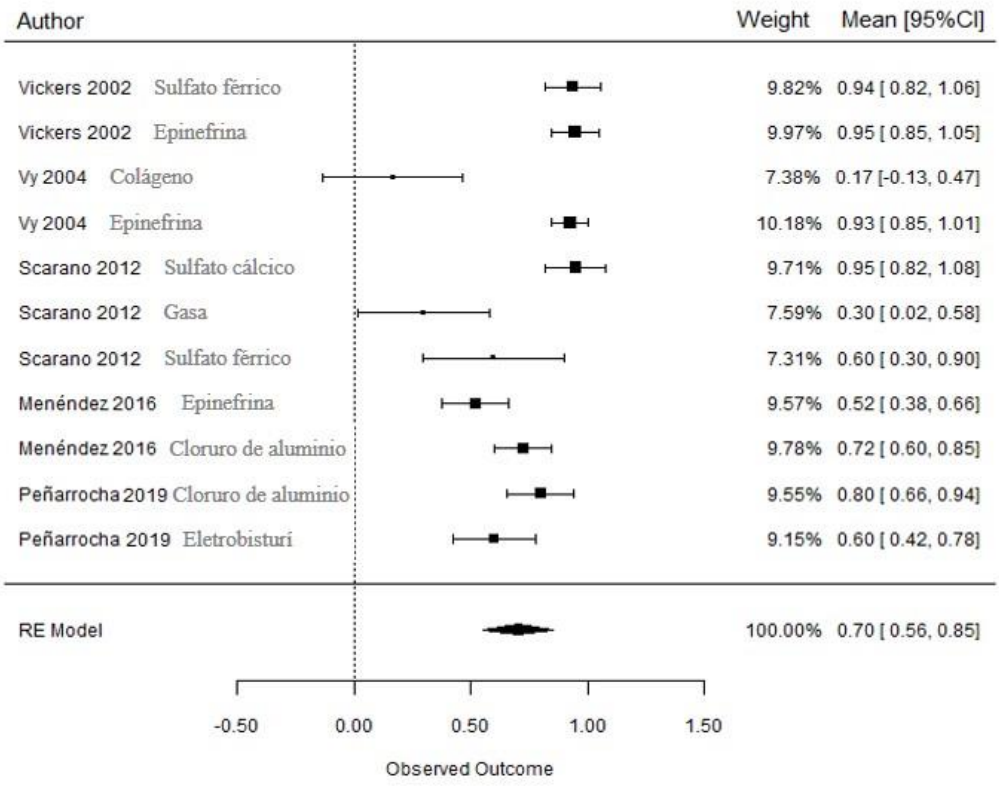


Figura 10. Gráfico de Forest para los estudios clínicos.

Se estimó la eficacia de los agentes incluidos en dos o más estudios:

- Sulfato férrico (60,77): La tasa estimada de eficacia fue del 79.9 ± 16.6% (IC, 47.4-112.4). La heterogeneidad fue alta (I^2 = 75.6%; p < 0.05).

- Epinefrina (59,60,138): La tasa estimada de eficacia fue del 80.5 ± 13.7% (IC, 53.6-107.3). La heterogeneidad fue alta (I^2 = 94.9%; p < 0.001), esto puede deberse a que la concentración de epinefrina no fue la misma en todos los artículos.

- Cloruro de aluminio (86,138): La tasa estimada de eficacia fue del 75.6 ± 4.8% (IC, 66.4-85). La heterogeneidad fue baja (I^2 = 0%; p = 0.435).

En la meta-regresión se incluyeron aquellos agentes que se estudiaron en dos o más artículos, es decir, el sulfato férrico, la epinefrina y el cloruro de aluminio. El tipo de agente se consideró como una variable independiente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.968; R^2 = 0%).

El network meta-análisis estimó que el sulfato de calcio mostró los mejores valores en términos de eficacia hemostática (53.9%), seguido del cloruro de aluminio (22.3%) y el electrobisturí (11.9%), sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Figura 11). El diagrama de red, en el que cada nodo representa un agente, se presenta en la Figura 12.

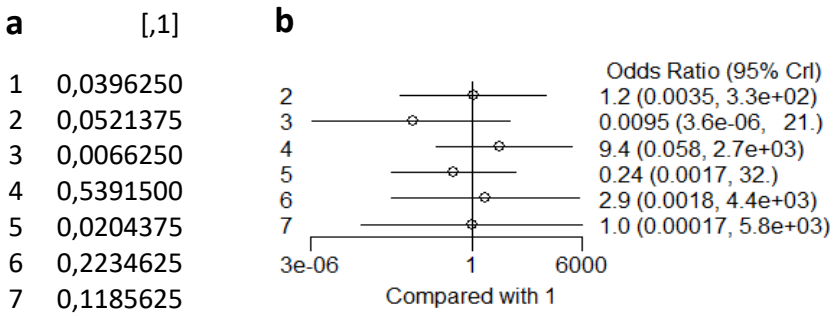


Figura 11. a) Matriz de probabilidades para el rango de cada uno de los agentes; b) Gráfico de Forest para la estimación de los OR de los diferentes agentes hemostáticos.

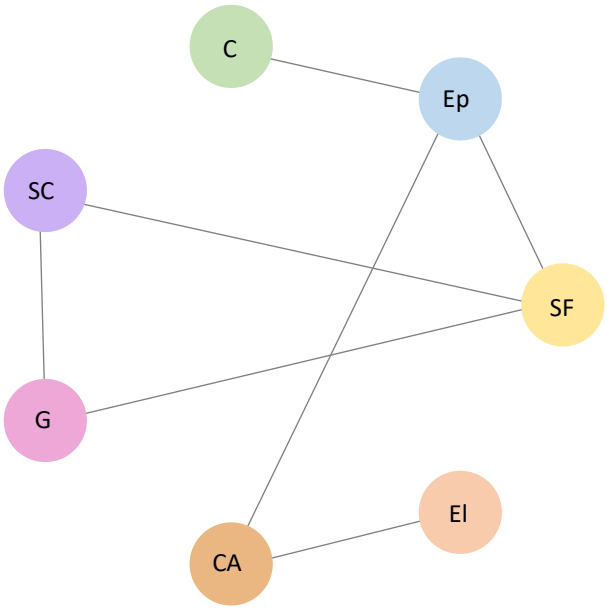


Figura 12. Diagrama de red: colágeno (C), epinefrina (Ep), sulfato férrico (SF), electrobisturí (El), cloruro de aluminio (CA), gasa (G) y sulfato de calcio (SC).

Estudios preclínicos

Se excluyeron dos estudios del meta-análisis (64,79) ya que utilizaban una clasificación de la hemostasia que no podía ser comparada con los otros artículos, además, uno de ellos (64) utilizaba una especie animal diferente.

Se realizaron dos meta-análisis para comparar la eficacia hemostática. El primero, analizó la reducción media del sangrado, es decir, la diferencia entre el sangrado antes y después de colocar el agente hemostático; mientras que el segundo, evaluó el sangrado final tras la aplicación del agente.

Reducción del sangrado

Solo dos de los estudios incluidos reportaron los valores de la reducción media del sangrado (52,58).

El meta-análisis estimó una reducción media ponderada de 2.10 ± 0.55 (IC95%, 1.03-3.17). Se obtuvo una heterogeneidad muy alta (I^2 = 97.2%; p < 0.001) (Figura 13).

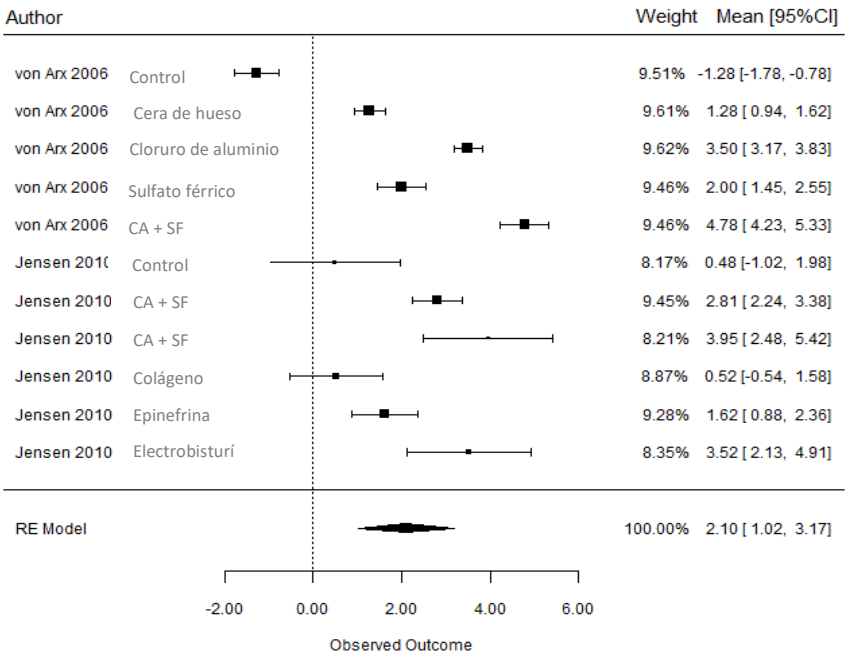


Figura 13. Gráfico de Forest para la reducción del sangrado en los estudios preclínicos.

Se estimó la reducción media del sangrado para los agentes incluidos en ambos estudios:

- Grupo control (sin agente hemostático): La reducción media del sangrado fue de -0.55 ± 0.87 (IC95%, -2.25-1.15). El valor negativo indicó un aumento en el sangrado. La heterogeneidad fue alta (I^2 = 79.1%; p < 0.05).

- Cloruro de aluminio en combinación con sulfato férrico: La reducción media del sangrado fue de 3.84 ± 0.64 (IC95%, 2.58-5.09). La heterogeneidad fue muy alta (I^2 = 88.2; p < 0.001).

Se realizó una meta-regresión para comparar el grupo control con el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico. Estos últimos agentes, utilizados de forma combinada, redujeron en promedio el sangrado en 4.4 puntos con respecto al control (p < 0.001; R^2 = 82.7%).

El network meta-análisis estimó que el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico mostró los mejores valores de efectividad (28,9%), seguido por el electrobisturí (25%) y el cloruro de aluminio (23,8%) (Figura 14). La comparación entre el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico con el grupo control fue la única cercana a la significación estadística (WMD = 4,7, IC -0,76-9,9; p < 0,1). El diagrama de red se presenta en la Figura 15.

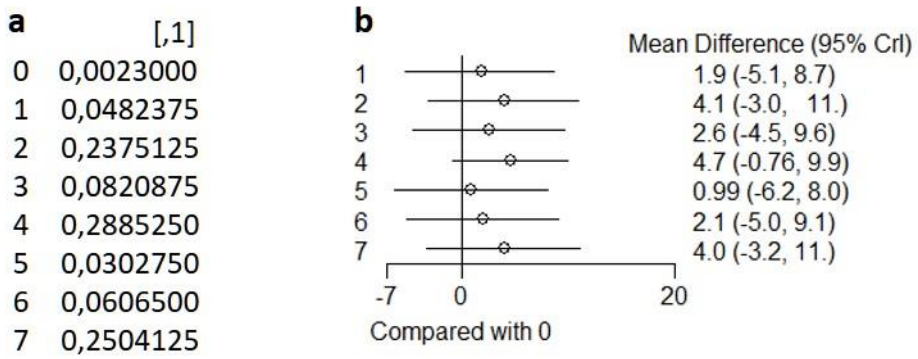


Figura 14. a) Matriz de probabilidades para el rango de cada uno de los agentes; b) Gráfico de Forest para la estimación de los OR de los diferentes agentes hemostáticos.

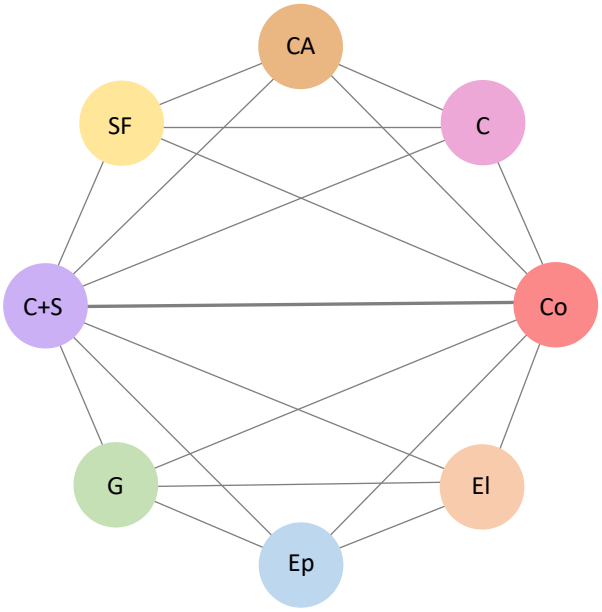


Figura 15. Diagrama de red: cloruro de aluminio (CA), cera de hueso (C), control (Co), electrobisturí (El), epinefrina (Ep), esponja de gelatina (G), cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico (C+S) y sulfato férrico (SF).

Sangrado final

Todos los estudios analizados (52,58,80) utilizaron la escala 0-7 para clasificar la hemostasia y detallaron los valores del sangrado final.

El meta-análisis estimó una puntuación media del sangrado final de 2.08 ± 0.45 (IC95%, 1.19-2.96). Se incluyeron los resultados de todos los agentes hemostáticos utilizados, por lo que la heterogeneidad fue muy alta (I^2 = 99.3%; p < 0.001) (Figura 16).

Se estimó el sangrado final de los agentes incluidos en dos o más estudios:

- Grupo control: La puntuación media del sangrado final fue de 4.34 ± 0.76 (IC95%, 2.85-5.83). La heterogeneidad fue muy alta (I^2 = 78.4%; p < 0.01), esto puede deberse a que el agente control utilizado, no fue el mismo en los tres estudios.
- Cloruro de aluminio en combinación con sulfato férrico (52,58): La puntuación media del sangrado final fue de 0.42 ± 0.08 (IC95%, 0.25-0.58). La heterogeneidad fue baja (I^2 = 51.6%; p > 0.05).

- Sulfato férrico (52,80): La puntuación media del sangrado final fue de 1.63 ± 1.64 (IC95%, -1.58-4.85). La heterogeneidad fue muy alta (I^2 = 99.5%; p < 0.001), este resultado puede deberse a la diferencia en la concentración del agente en los diferentes estudios.

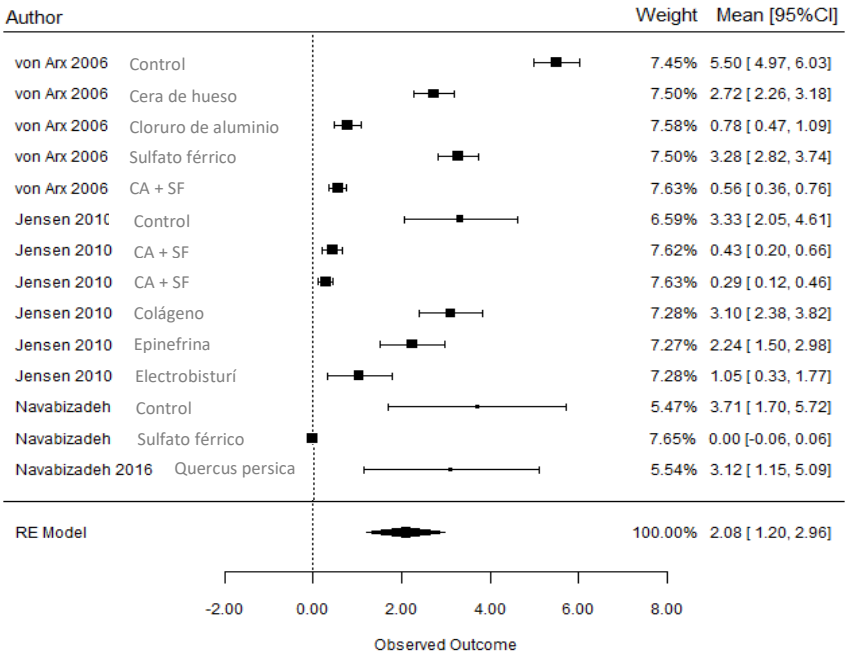


Figura 16. Gráfico de Forest para el sangrado final en los estudios preclínicos.

Se realizó una meta-regresión para comparar el grupo control con el sulfato férrico y con el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico (p < 0.05; R^2 = 61.7%). El cloruro de aluminio en combinación con el sulfato férrico disminuyó el sangrado final 3.88 puntos respecto al control (p < 0.001) y el sulfato férrico 2.70 puntos (p < 0.05). La comparación entre los dos agentes hemostáticos no fue estadísticamente significativa (p > 0.05).

El network meta-análisis estimó que el cloruro de aluminio redujo el sangrado final en 4.6 puntos con respecto al control y el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico en 4.3 puntos. Solo el cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico fue estadísticamente más efectivo que el grupo control (WMD = -4.3, IC -7.8, -0.60; p < 0.05); la comparación entre el cloruro de aluminio y el grupo control fue cercana a la

significación estadística (WMD = -4,6, IC -9,3-0,05; p > 0,05) (Figura 17). El diagrama de red se presenta en la Figura 18.

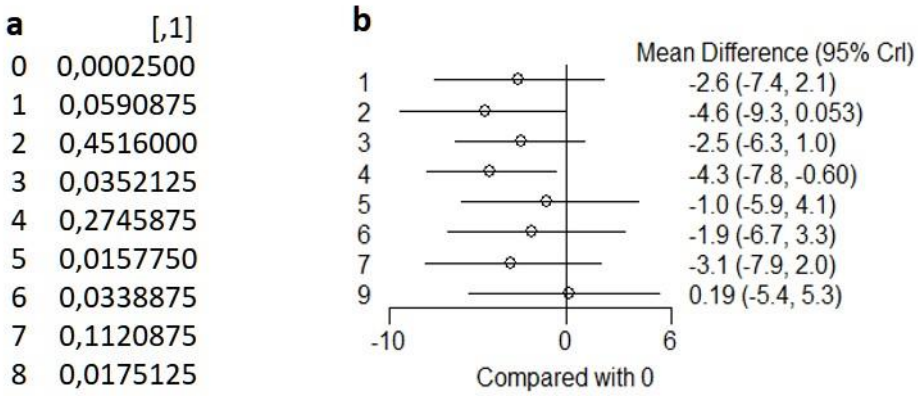


Figura 17. a) Matriz de probabilidades para el rango de cada uno de los agentes; b) Gráfico de Forest para la estimación de los OR de los diferentes agentes hemostáticos.

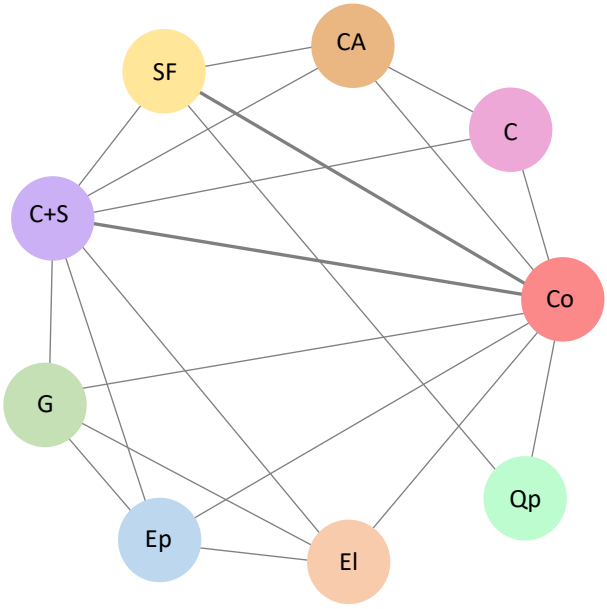


Figura 18. Diagrama de red: cloruro de aluminio (CA), cera de hueso (C), control (Co), Quescus persica (Qp); electrobisturí (El), epinefrina (Ep), esponja de gelatina (G), cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico (C+S) y sulfato férrico (SF).

13. Conclusión

En la revisión sistemática se incluyeron diez artículos que evaluaban la eficacia hemostática (5 estudios clínicos y 5 preclínicos) y un estudio que estudiaba su relación con el pronóstico. En los estudios clínicos, la epinefrina, el sulfato de calcio, el sulfato férrico y el cloruro de aluminio fueron los agentes más eficaces en el control de la hemorragia (59,60,77,86), mientras que en los estudios preclínicos (52,58,64,79,80), los mejores resultados de efectividad hemostática fueron los obtenidos por el cloruro de aluminio solo o en combinación con el sulfato férrico y los del electrobisturí. El estudio incluido en el segundo objetivo no encontró relación entre la efectividad de los agentes hemostáticos en el momento de la cirugía y la curación a los 12 meses.

Basándonos en las ocho publicaciones (52,58–60,77,80,86,138) incluidas en este meta-análisis, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos por los estudios tanto clínicos como preclínicos, los resultados indicaron que el cloruro de aluminio solo o en combinación con el sulfato férrico, el sulfato de calcio y el electrobisturí fueron los agentes que lograron unos mejores resultados de eficacia hemostática. En los estudios preclínicos, solo el cloruro de aluminio en combinación con el sulfato férrico fue estadísticamente más eficaz que el grupo control ($p < 0.05$).

JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

La cirugía periapical es un procedimiento quirúrgico complejo que requiere de una alta precisión. La incorporación de las técnicas de microcirugía, han conseguido reducir el tamaño del campo quirúrgico a 4 mm de diámetro, permitiendo el acceso a las puntas de ultrasonidos de 3 mm de longitud (96), por lo que el campo quirúrgico es pequeño y el acceso limitado. Para aumentar la visibilidad, el uso de dispositivos de magnificación y un adecuado control del sangrado son fundamentales. Además, la mayoría de los materiales de obturación retrógrada son sensibles a la humedad, por lo que su contaminación con la sangre disminuye la calidad de su sellado y por lo tanto, el éxito del tratamiento.

Se han utilizado diferentes materiales para garantizar la hemostasia en cirugía periapical y controlar el sangrado de los pequeños vasos sanguíneos, sin embargo, no existe un consenso en la literatura sobre cuál es el agente hemostático ideal.

Aunque encontramos numerosos artículos en la literatura que estudien aspectos relacionados con la hemostasia en cirugía periapical, el número es limitado cuando nos centramos en la eficacia hemostática en el momento de la cirugía. Hasta la fecha, se han publicado cuatro estudios clínicos (59,60,77,86) y cinco estudios preclínicos en animales (52,58,64,79,80).

Han pasado más de 15 años desde que Vickers y cols. (60) y Vy y cols. (59) publicaron sus estudios; el primero, comparó la adrenalina (n=17) con el sulfato férrico al 20% (n=16), y ambos agentes produjeron una buena hemostasia. Vy y cols. (59) sugirieron que las esponjas de colágeno impregnadas con adrenalina al 2.25% (n=42) producían una hemostasia excelente cuando lo compararon con las mismas esponjas impregnadas en suero salino (n=6). Scarano y cols. (77) estudiaron la eficacia hemostática del sulfato férrico al 20% (n=10), el sulfato de calcio (n=11) y el taponamiento con gasa (n=10); y concluyeron que el sulfato de calcio producía un buen nivel de hemostasia. Peñarrocha-Oltra y cols. (86) compararon el cloruro de aluminio con el uso del electrobisturí y concluyeron que el cloruro de aluminio fue estadísticamente más eficaz ($p < 0.05$).

En los estudios preclínicos de von Arx y cols. (52) y Jensen y cols. (58), se utilizaron ilustraciones esquemáticas para la determinación visual de la hemorragia. Von Arx y

cols. (52) aplicaron diferentes agentes hemostáticos sobre defectos óseos creados en el cráneo de 6 conejos: cera de hueso, sulfato férrico, cloruro de aluminio y una combinación de cloruro de aluminio con sulfato férrico. Concluyeron que el cloruro de aluminio solo o en combinación con el sulfato férrico fue el agente más eficaz en el control del sangrado. Jensen y cols. (58) utilizaron el mismo diseño de estudio y compararon: cloruro de aluminio en combinación con sulfato férrico, esponjas de gelatina, esponjas de gelatina impregnadas en adrenalina y electrobisturí. Los métodos más efectivos en la reducción del sangrado fueron la combinación de cloruro de aluminio y sulfato férrico ($p < 0.05$) y el electrobisturí. Azargoon y cols. (79) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso del chitosán y el sulfato férrico. Nabavizadeh y cols. (80) compararon el sulfato férrico con el *Quercus persica* y concluyeron que el primero fue estadísticamente más eficaz ($p < 0.05$). Torabinejad y cols. (64) recogieron la sangre del defecto óseo tras haber colocado como agente hemostático algodón impregnado en adrenalina o poliuretano impregnado en el mismo agente. Concluyeron que la eficacia hemostática fue mayor cuando se utilizaron las espumas de poliuretano que contenían adrenalina ($p < 0.05$).

En cuanto a la relación entre el agente hemostático utilizado y el pronóstico de la lesión, solo encontramos dos artículos en la literatura (61,63). Wang y cols. (61) utilizaron una solución anestésica que contenía 1:50.000 de adrenalina o sulfato férrico como agentes hemostáticos. Estos autores, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre utilizar o no un agente hemostático y el pronóstico de la cirugía periapical. Peñarrocha-Diago y cols. (63) compararon el uso de gasa impregnada en solución anestésica con vasoconstrictor con el cloruro de aluminio y no encontraron diferencias estadísticamente significativas. No existe ningún estudio en la literatura que relacione la eficacia hemostática en el momento de la cirugía con el pronóstico de la lesión.

Dado que no hay ningún estudio clínico publicado con un diseño prospectivo aleatorizado, parece necesaria la realización de un trabajo de investigación que valore la eficacia de agentes hemostáticos en el momento de la cirugía y su influencia sobre el pronóstico de la lesión.

Objetivos principales

1. Comparar la eficacia hemostática obtenida con el uso de la adrenalina versus el cloruro de aluminio durante la cirugía periapical.
2. Evaluar la influencia de la adrenalina y el cloruro de aluminio en el pronóstico de la cirugía periapical a los 12 meses de seguimiento.
3. Relacionar la eficacia hemostática en el momento de la cirugía con la curación de la lesión a los 12 meses.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la relación entre la eficacia hemostática de los agentes utilizados y las variables dependientes del paciente y del diente.
2. Evaluar la relación entre el pronóstico de la lesión y las variables dependientes del paciente y del diente.

Se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis principales:

1. Respecto a la eficacia hemostática en el momento de la cirugía:
    a. Hipótesis nula: La eficacia hemostática producida por la adrenalina es igual a la producida por el cloruro de aluminio.
    b. Hipótesis de trabajo: La eficacia hemostática producida por el cloruro de aluminio es superior a la producida por la adrenalina.

2. Respecto a la relación entre el agente hemostático y el pronóstico:
    a. Hipótesis nula: La influencia en el pronóstico de la cirugía periapical de la adrenalina es igual que la producida por el cloruro de aluminio
    b. Hipótesis nula: El pronóstico de la cirugía periapical no está relacionado con la eficacia hemostática en el momento de la cirugía.

Hipótesis secundarias:

1. Respecto a la eficacia hemostática en el momento de la cirugía:
    a. Hipótesis nula: Las variables dependientes del paciente y del diente no están relacionadas con la eficacia hemostática.

2. Respecto a la relación entre el agente hemostático y el pronóstico:
    a. Hipótesis nula: Las variables dependientes del paciente y del diente no están relacionadas con el pronóstico de la lesión.

MATERIAL Y MÉTODO

Material

1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado basado en la guía CONSORT (140) (Anexos II y III) en la Unidad de Cirugía Bucal de la Universidad de Valencia desde octubre de 2010 a febrero de 2016.

El diseño del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universidad de Valencia (Referencia: H1275980266460) (Anexo IV). Siguiendo los principios de la declaración de Helsinki sobre experimentación en humanos. A todos los pacientes susceptibles de ser incluidos, se les proporcionó información detallada sobre el estudio, se les explicó el tratamiento quirúrgico y se les informó de los riesgos derivados de la intervención, las posibles complicaciones que pudieran ocurrir durante y tras la cirugía y la necesidad de acudir a revisiones posteriores.

A todos los pacientes se les abrió una historia clínica, en la que se anotaron los antecedentes personales de interés, se relacionaron de forma ordenada y detallada todos los datos clínicos y radiográficos del paciente, así como las características pre, intra y postoperatorias. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (Anexo V) para ser sometidos a una intervención de cirugía periapical.

2. Población del estudio

El trabajo de investigación se dividió en dos apartados:

1. Eficacia hemostática en el momento de la cirugía (primer apartado).
2. Pronóstico de la lesión a los 12 meses (segundo apartado).

Se seleccionaron pacientes que requerían una intervención de cirugía periapical y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión. (Tablas 4 y 5)

Criterios de inclusión		
Segundo apartado	Primer apartado	Pacientes mayores de edad (>18 años)
		Lesiones periapicales que afectaran a un solo diente
		Lesiones periapicales cuyo diámetro fuera menor de 10mm
		Seguimiento mínimo de 12 meses

Tabla 4. Criterios de inclusión.

Criterios de exclusión
Pacientes con tratamiento anticoagulante
Lesiones asociadas a un defecto apicomarginal
Lesiones asociadas a una fractura vertical
Dientes con sondaje mayor de 6mm
Pacientes en los que no se obtuvo el control de la hemorragia
Protocolo incompleto

Tabla 5. Criterios de exclusión.

3. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó utilizando el programa G*power versión 3.1 (141). Para un valor alfa de 0.05, un valor beta de 0.05 (95% de potencia estadística), y un

efecto del tamaño de 0.4 (77), se estimó un tamaño muestral de 42 pacientes (21 en cada grupo).

Teniendo en cuenta el tamaño muestral mínimo calculado anteriormente y una posible tasa de abandono del 10%, se decidió incluir en este estudio un total de 120 pacientes (60 pacientes en cada grupo).

4. Aleatorización

Para la aleatorización de los pacientes en los grupos de estudio, se generó una aleatorización por bloques permutados utilizando la página web randomization.com (http://www.randomization.com) (seed:13053). Este enfoque asigna a los participantes de manera sucesiva al grupo que les corresponda en un orden establecido por azar (Anexo VI).

La asignación fue ciega para el cirujano hasta el momento de la cirugía periapical en el que se requería la aplicación del agente hemostático. El enmascaramiento de la asignación se realizó con sobres opacos cerrados. Los participantes, el bioestadístico y los examinadores independientes también fueron cegados a la asignación.

5. Material

5.1 Material para el procedimiento quirúrgico

- *Instrumental para la preparación del campo quirúrgico, el paciente y el operador:* Set quirúrgico de aislamiento de campo y aspirador quirúrgico, guantes estériles, gorro, gafas de protección y mascarilla.
- *Instrumental de exploración clínica:* Espejos intraorales, sonda de exploración y sonda periodontal.
- *Instrumental para anestesia loco-regional:* Jeringa de anestesia autoaspirable, aguja desechable de anestesia, carpules de anestesia con articaína al 4% y epinefrina 1:100.000 (Inibsa, Lliça de Vall, Barcelona, España).

- *Instrumental para la disección de los tejidos blandos:* Mango de bisturí Bard-Parker nº 3, hojas de bisturí del nº 15C, periostotomos y separador Minnesota.

- *Instrumental para la realización de la ostectomía y resección apical:* Pieza de mano, fresa redonda de carburo de tungsteno de 0.27 mm (Jota AG, Rüthi SG, Suiza) y suero fisiológico estéril.

- *Instrumental para el legrado apical:* Legra, cucharilla, cureta, pinza mosquito y pinza Adson.

- *Instrumental para la preparación de la cavidad retrógrada:* Ultrasonidos (Piezon® Master 400 EMS, Electro Medical Systems S.A, Suiza) y punta de ultrasonidos diamantada de cirugía periapical.

- *Instrumental de magnificación:* Endoscopio (Möller-Wedel®, Múnich, Alemania).

- *Agentes hemostáticos:* Adrenalina (B-Braun, 1mg/ml; Rubí, Barcelona, España) y Expasyl™ (Produits Dentaires Pierre Rolland, Merignac, Francia) (Figura 19).

- *Instrumental para la colocación de los agentes hemostáticos:* Gasas y espátula.

- *Instrumental para la obturación retrógrada:* Puntas de papel, Trióxido Mineral Agregado (MTA; Dentsply Tulsa Dental, OK, EE. UU.), espátula de cemento, espátula de composite, loseta de vidrio y fresa de fisura de pieza de mano para el pulido.

- *Instrumental para la sutura:* Portaagujas tipo Castroviejo, sutura no reabsorbible 6/0 (Polinyl, Sweden & Martina, Carrara, Italia), pinzas Adson y tijeras.

Figura 19. Agentes hemostáticos utilizados. A la izquierda el cloruro de aluminio y a la derecha la adrenalina.

5.2 Material radiológico

- Ortopantomograph® OP 100 (Instrumentarium Imaging, Tuusula, Finlandia).
- Programa Cliniview® versión 5.1 (Instrumentarium Imaging, Tuusula, Finlandia).
- Equipo de radiología intraoral XMIND® (VistaScan, Dürr Dental AG, Bietigheim-Bissingen, Alemania).
- Captador digital intraoral RVG® Ultimate (Trophy®, Kodak Dental System, Atlanta, EE. UU.).
- Posicionador de anillos para estandarización de proyecciones XPC de Rinn® (Dentsply®, Illinois, EE. UU.).

5.3 Material de fotografía

Las series fotográficas se realizaron con la cámara digital Canon® EOS 70D, Canon Macro Ring Lite MR-14EX, Canon EF 100 mm f/2.8 Macro USM (Tokio, Japón).

5.4 Material informático

- G*power versión 3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Alemania).
- PDF (Adobe Acrobat Reader DC; Adobe Systems Inc, San José, CA).
- Monitor de 21.5 pulgadas (iMac; Apple, Cupertino, CA).
- Statistical Package for Social Science (SPSS, versión 8.0 para Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, EE. UU.).

Método

1. Fase preoperatoria

A los pacientes candidatos para formar parte del estudio, se les realizó una anamnesis completa, un examen clínico minucioso, una ortopantomografía y una radiografía periapical paralelizada para el diagnóstico de la lesión y la planificación de la fase quirúrgica (Figura 20).

2. Fase quirúrgica

Todas las cirugías fueron realizadas por el mismo operador (M.P.D.).

El procedimiento anestésico tiene dos finalidades en cirugía periapical, por un lado, conseguir la ausencia de dolor durante el procedimiento, y por otro, disminuir el sangrado, mejorando así la visibilidad del campo quirúrgico Se emplearon técnicas de anestesia loco-regional con articaína 4% y epinefrina 1:100.000. Posteriormente, se realizaron técnicas infiltrativas supra y subperiósticas para minimizar el sangrado intraoperatorio.

El diseño del colgajo debe permitir el acceso al ápice y el hueso afectado, sin comprometer el aporte vascular del tejido blando. En todos los casos, se realizó una incisión submarginal y un despegamiento mucoperióstico del colgajo (Figura 21).

Para la realización de la ostectomía, se utilizó una fresa redonda de carburo de tungsteno de 0.27 mm montada en pieza de mano y con abundante irrigación con suero fisiológico estéril (Figura 22). El tamaño de la ostectomía depende de las dimensiones de la lesión, el tamaño del instrumental y la proximidad a estructuras anatómicas como el seno maxilar, el canal mandibular o el nervio mentoniano. El uso de técnicas de microcirugía permite realizar el procedimiento en criptas óseas de 4mm de diámetro, reduciendo así el tiempo de curación.

Tras el legrado de la lesión (Figura 23), se realizó la resección apical de las raíces afectadas a aproximadamente 3mm del ápice, en dirección perpendicular al eje del diente para evitar la creación de un bisel (Figura 24). Para la apicectomía se utilizó una fresa redonda de carburo de tungsteno de pieza de mano. Se inspeccionó el ápice

dentario y la cavidad ósea con un endoscopio rígido para comprobar que no existían restos de la lesión y que la raíz no estaba fisurada. Se tomaron muestras de las lesiones periapicales que fueron fijadas inmediatamente en una solución de formaldehido al 10% para ser analizadas histológicamente por el anatomopatólogo.

Se preparó la cavidad retrógrada utilizando puntas de ultrasonidos diamantadas a 3mm de profundidad y siguiendo la dirección del conducto radicular (Figura 25). La preparación del extremo de la raíz tiene como objetivo eliminar el material de relleno, el tejido necrótico y los irritantes para crear una cavidad en la dentina radicular que pueda ser obturada posteriormente.

En función de la asignación se aplicó adrenalina o cloruro de aluminio como materiales de hemostasia. La hemostasia de la cripta ósea en el grupo adrenalina se realizó utilizando gasas estériles impregnadas en adrenalina a una concentración de 1mg/ml. A continuación, se colocaron gasas secas para comprimir la primera contra las paredes óseas durante dos minutos; tras completar este tiempo, todas las gasas fueron extraídas, a excepción de la primera gasa impregnada. En el grupo cloruro de aluminio, se utilizó el cloruro de aluminio como agente hemostático. Con la ayuda de una espátula, se aplicó sobre las paredes óseas durante dos minutos.

Tras el secado con puntas de papel, se obturó la cavidad retrógrada con Trióxido Mineral Agregado (MTA), siguiendo las indicaciones del fabricante (Figura 26). Una vez fraguado, se eliminaron los excesos de MTA con una cucharilla y se pulió la obturación con una fresa de fisura de pieza de mano. Además, se verificó con el endoscopio la calidad del sellado.

En el grupo cloruro de aluminio, la capa ósea superficial se eliminó con instrumental rotatorio y una cureta, para evitar una respuesta a cuerpo extraño. En ambos grupos, la cavidad se irrigó con solución salina estéril para eliminar los posibles restos de agente hemostático.

El cierre primario se realizó con sutura 6/0 y puntos simples, evitando la tensión del colgajo (Figura 27). Inmediatamente después de la cirugía, se realizó una radiografía periapical de control.

Las Figuras 28-37 y 38-47 pertenecen a dos casos clínicos incluidos en este estudio.

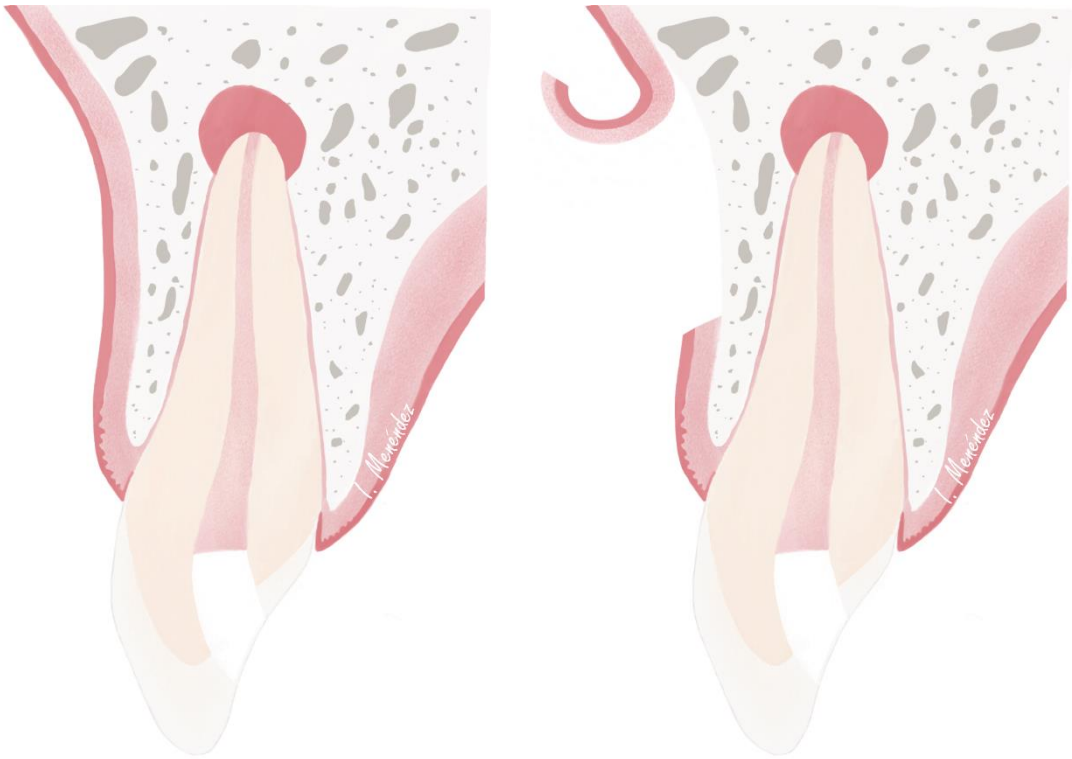


Figura 20. Dibujo representativo de un diente con lesión periapical.

Figura 21. Dibujo representativo de la incisión y el despegamiento a espesor total.

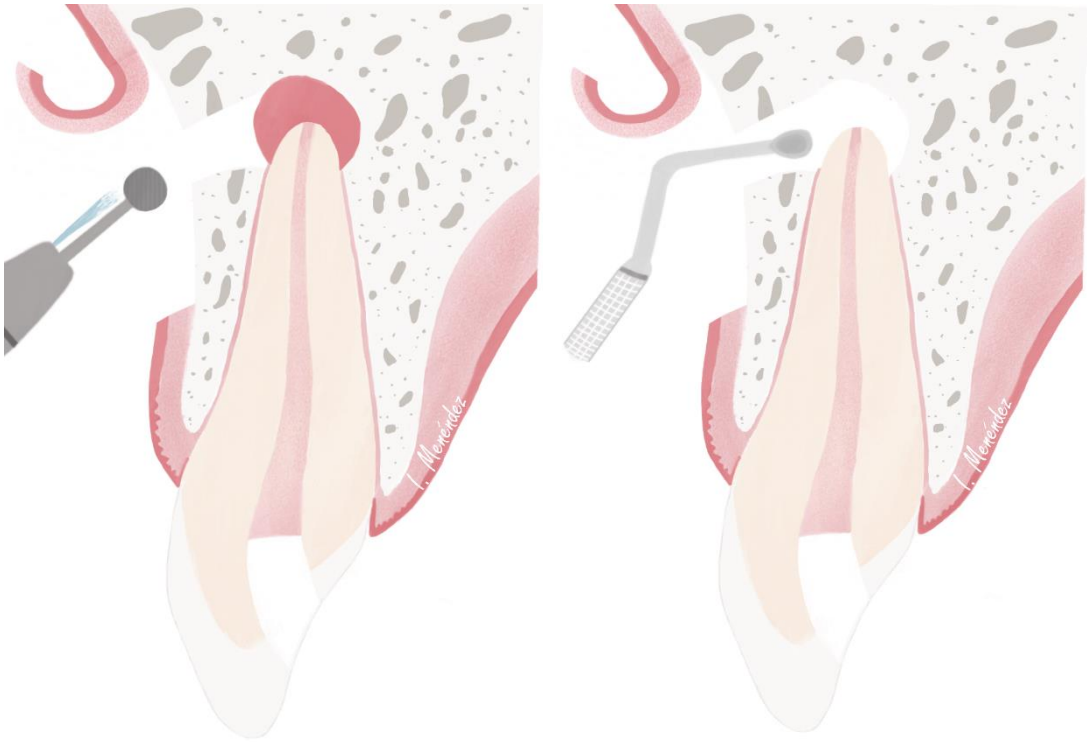


Figura 22. Dibujo representativo de la ostectomía.

Figura 23. Dibujo representativo del legrado apical.

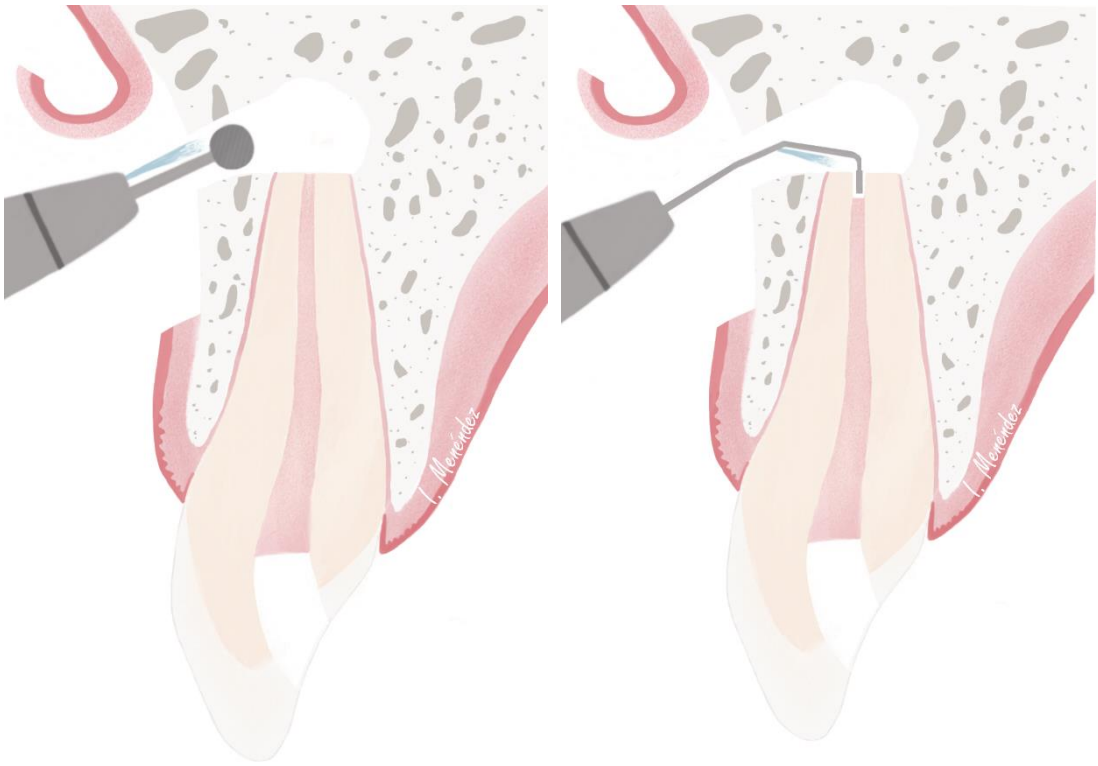


Figura 24. Dibujo representativo de la resección apical.

Figura 25. Dibujo representativo de la realización de la cavidad retrógrada.

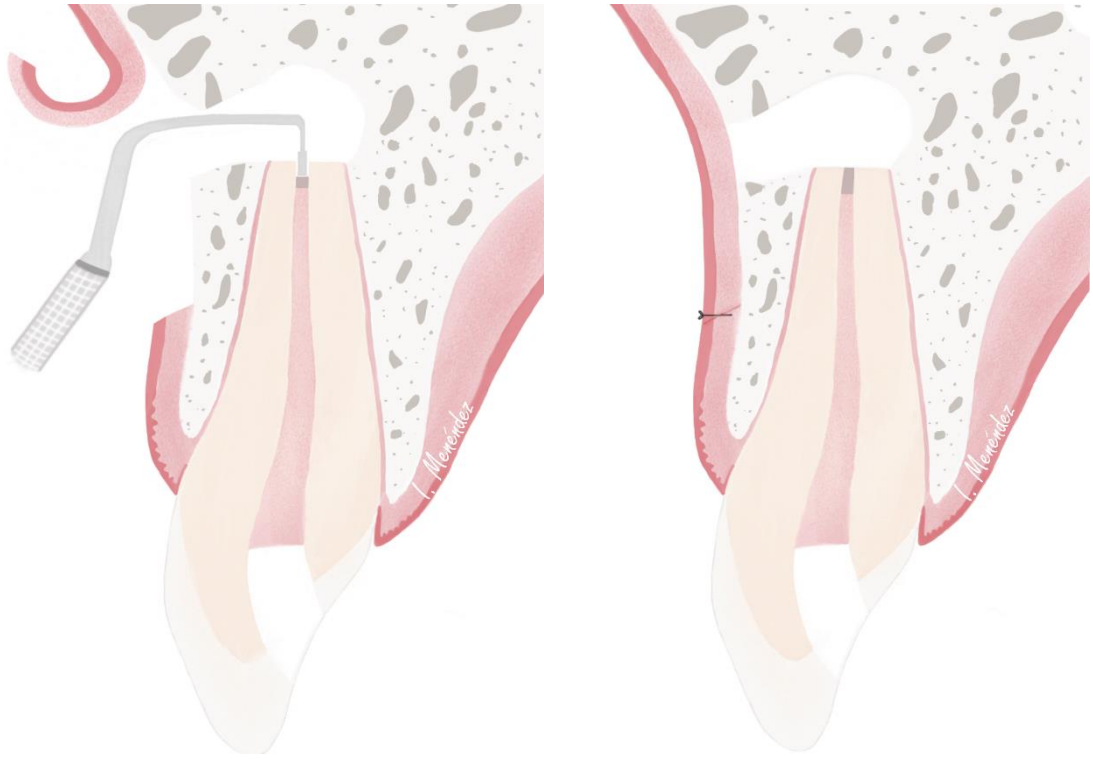


Figura 26. Dibujo representativo de la obturación retrógrada.

Figura 27. Dibujo representativo de la sutura.

Figura 28. Caso clínico en el que se utilizó adrenalina como material de hemostasia para la cirugía periapical del incisivo lateral izquierdo.

Figura 29. Radiografía periapical previa a la realización del procedimiento quirúrgico.

Figura 30. Incisión submarginal y despegamiento a espesor total del colgajo.

Figura 31. Ostectomía y apicectomía del diente afectado.

Figura 32. Comprobación de la eliminación total de la lesión y verificación de la ausencia de fisuras en la superficie radicular con la ayuda del endoscopio.

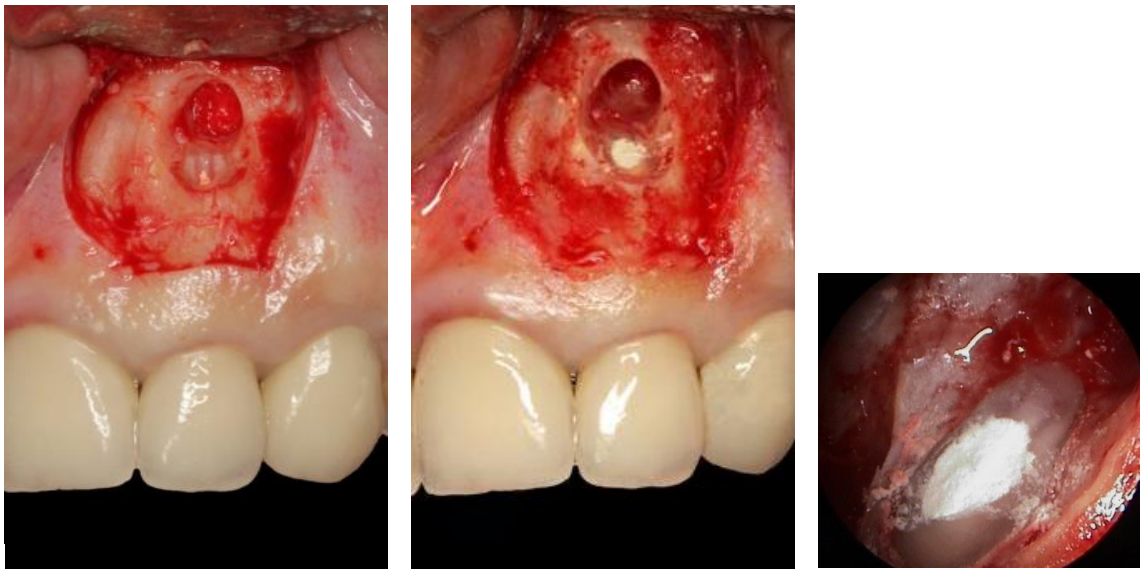


Figura 33. Colocación de una gasa impregnada en adrenalina en el fondo de la cripta ósea y realización de la cavidad retrógrada.

Figura 34. Obturación retrógrada con MTA.

Figura 35. Comprobación del sellado apical con endoscopio.

Figura 36. Sutura con puntos simples.

Figura 37. Radiografía periapical postquirúrgica.

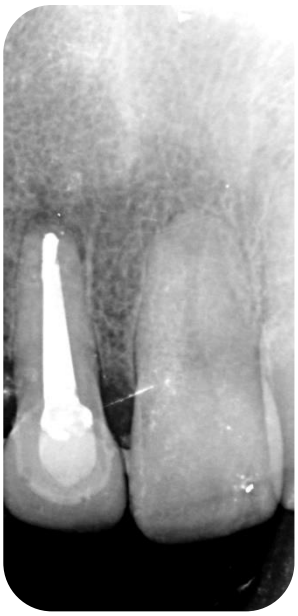


Figura 38. Caso clínico en el que se utilizó cloruro de aluminio como material de hemostasia para la cirugía periapical del incisivo lateral derecho.

Figura 39. Radiografía periapical previa a la realización del procedimiento quirúrgico.

Figura 40. Ostectomía y apicectomía del diente afectado.

Figura 41. Aplicación del cloruro de aluminio sobre las paredes óseas.

Figura 42. Lavado de la cavidad con cureta y suero fisiológico para retirar el material.

Figura 43. Realización de la cavidad retrógrada con ultrasonidos.

Figura 44. Obturación retrógrada con MTA.

Figura 45. Verificación con el endoscopio de la calidad del sellado.

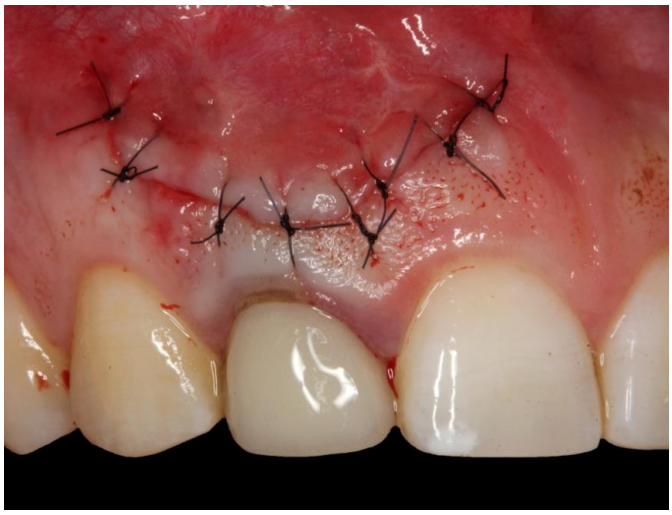


Figura 46. Sutura con puntos simples.

Figura 47. Radiografía periapical postquirúrgica.

3. Tratamiento postoperatorio

A todos los pacientes se les prescribió la siguiente medicación de manera preoperatoria: 2 g de amoxicilina con ácido clavulánico o 600 mg de clindamicina (en pacientes alérgicos a la penicilina) una hora antes de la cirugía.

Tras la cirugía, se pautó ibuprofeno de 600 mg a demanda y enjuagues con clorhexidina al 0.12%, dos veces al día durante 7 días. Se recomendó a los pacientes una dieta blanda y fría durante los primeros días, evitar el cepillado traumático en la zona quirúrgica y no fumar durante la primera semana. La sutura se retiró una semana después de la cirugía.

4. Seguimiento del paciente

Los pacientes acudieron a las visitas de seguimiento en los meses 1, 3, 6 y 12 tras la cirugía periapical. En las visitas de control se evaluó el tejido blando y se realizaron radiografías periapicales.

5. Recogida de datos

5.1. Protocolo

Se confeccionó un protocolo que fue cumplimentado para cada paciente del estudio (Anexo VII). La recogida de datos fue realizada por dos observadores (I.M.N. y J.C.B.), diferentes del cirujano. Los datos fueron archivados en un fichero automático en una base de datos. Estos datos fueron codificados para su posterior procesamiento estadístico.

a) Datos del paciente

- *Número de orden:* se asignó a cada paciente un número correlativo para codificarlos de forma ordenada.
- *Datos de filiación:* se anotó el número de historia, nombre y apellidos.
- *Sexo:* se codificó como 1 (hombre) o 2 (mujer).
- *Edad:* años del paciente en el momento de la cirugía.
- *Antecedentes generales:* se codificaron como 1 (no) o 2 (sí). En caso de presentar alguna patología se especificó cuál era.

- *Índice de higiene oral:* se valoró siguiendo los códigos y criterios del índice de Silness y Löe simplificado (142). Se seleccionaron seis dientes índice (1.6, 1.1, 2.6, 3.6, 3.1 y 4.1) y se analizaron dos unidades gingivales (vestibular y palatino/lingual). El sumatorio de cada valor numérico se dividió entre el número de unidades gingivales exploradas.

  - 0: no hay placa en la zona gingival.
  - 1: hay una película fina de placa que se adhiere al margen gingival libre y a la zona adyacente del diente La placa solo puede ser reconocida pasando una sonda a través de la superficie dental o revelándola.
  - 2: acumulación moderada de depósitos blandos dentro de la bolsa gingival, sobre el margen gingival y/o adyacentes a la superficie dental. Se reconoce a simple vista.
  - 3: abundancia de material blando, grueso de 1-2mm desde la bolsa gingival y/o sobre el margen gingival y la superficie dentaria adyacente.

- *Tabaco:* se codificó como 0 (no fumador), 1 (fumador de hasta 10 cigarros al día) y 2 (fumador de más de 11 cigarros al día).

b) Datos de la intervención

- *Fecha de la cirugía:* día, mes y año en el que se realizó la intervención.

- *Diente tratado*: valor del diente según la nomenclatura FDI.

- *Arcada:* se codificó como 1 (maxilar) y 2 (mandíbula).

- *Posición:* se clasificó como 0 (incisivo), 1 (canino), 2 (premolar) y 3 (molar).

- *Agente hemostático:* se codificó como 1 (cloruro de aluminio) y 2 (adrenalina).

- *Calidad de la hemostasia:*

  - 0: Sin control de la hemorragia. Se especificó el segundo agente utilizado.
  - 1: Sangrado intermitente pero evidente.
  - 2: Control completo de la hemorragia.

c) Seguimiento (12 meses)

- *Dolor:* Dolor moderado o intenso. Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Inflamación***:** Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Dolor a la percusión:* Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Dolor a la palpación de la zona apical:* Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Presencia de fístula:* Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Presencia de absceso:* Se codificó como 1 (no) y 2 (sí).

- *Curación de la lesión:* Se codificó como 0 (fracaso), 1 (mejoría) y 2 (éxito).

5.2. Eficacia hemostática

Se establecieron dos grupos paralelos en función del agente hemostático utilizado:

- Adrenalina (grupo adrenalina)
- Cloruro de aluminio (grupo cloruro de aluminio).

El cirujano (M.P.D.) y dos examinadores independientes (I.M.N. y J.C.B.) juzgaron el sangrado antes y después de la colocación del agente hemostático. La eficacia hemostática fue valorada por el cirujano en el momento de la cirugía. Además, la cripta ósea fue fotografiada antes y después de la aplicación del agente, para la posterior valoración de los dos examinadores.

Para la evaluación de la hemostasia, se propuso una clasificación alternativa basada en artículos previos (59,60):

- 0: Sin control de la hemorragia, sangrado continuo o intermitente que compromete la realización de la obturación retrógrada (Figura 48).
- 1: Sangrado intermitente pero evidente que permite la realización de la obturación retrógrada (Figura 49).
- 2. Control completo de la hemorragia que permite la realización de la obturación retrógrada (Figura 50).

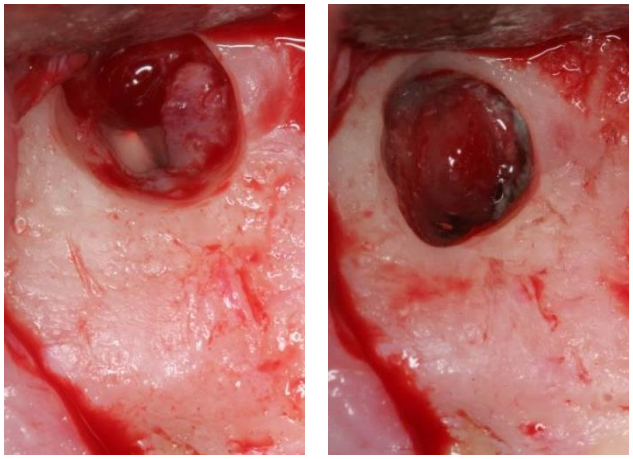


Figura 48. Sin control de la hemorragia.

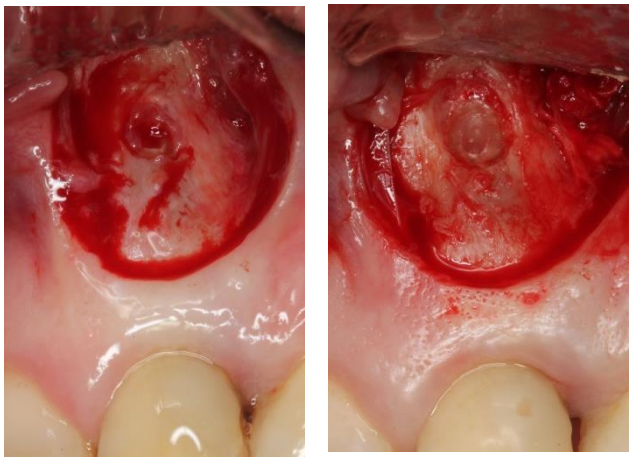


Figura 49. Sangrado intermitente pero evidente.

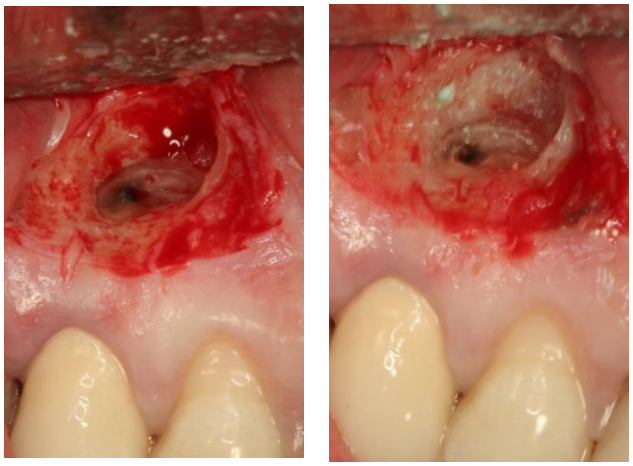


Figura 50. Control completo de la hemorragia.

Tras la calibración de los examinadores, se entregó un documento en PDF a cada uno de ellos con las fotografías clínicas sin especificar el grupo al que pertenecían, que fueron visualizadas en un monitor de 21.5 pulgadas con una resolución de pantalla de 4096x2304 pixeles.

5.3. Pronóstico a los 12 meses

A los 12 meses, se determinó clínica y radiológicamente la curación de la lesión periapical según la escala de evolución propuesta por von Arx y Kurt (99). Para establecer el porcentaje de regeneración ósea se compararon las radiografías periapicales tomadas tras la cirugía y las realizadas en el control a los 12 meses. Clínicamente, se tuvo en cuenta la presencia de dolor moderado o intenso, la inflamación, el dolor a la percusión, el dolor a la palpación en la zona apical y la presencia de fístula o absceso. Así, se consideró como:

- Éxito: Regeneración ósea mayor del 90% y escala clínica de 0 (Figura 51).
- Mejoría: Regeneración ósea del 50-90% y escala clínica de 0 (Figura 52).
- Fracaso: Regeneración ósea menor del 50% y/o escala clínica de 1 (Figura 53).

El examinador (I.M.N.) que determinó la curación a los 12 meses fue cegado respecto al material de hemostasia utilizado en la cirugía. Para ello, se le entregó un PDF con las radiografías periapicales sin especificar el grupo al que pertenecían.

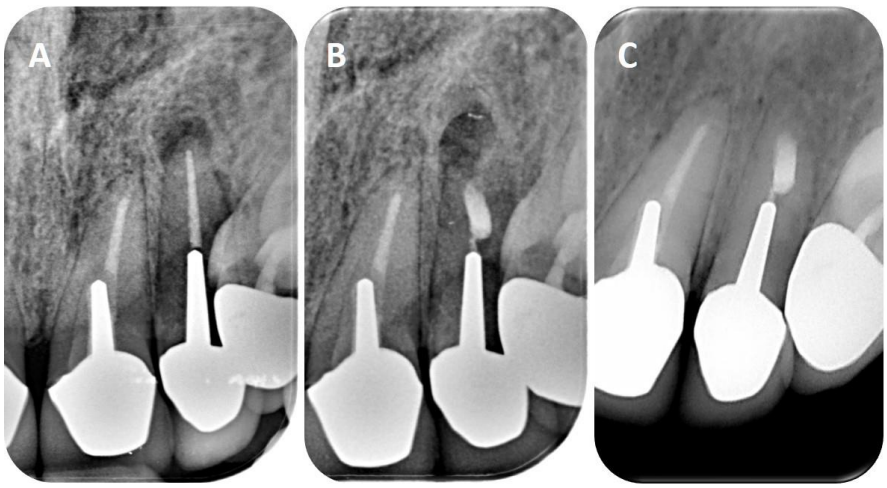


Figura 51. A) Radiografía preoperatoria del 2.1 en la que se observa la lesión periapical; B) Radiografía postoperatoria; C) Radiografía de seguimiento a los 12 meses. Valoración: Éxito, la regeneración ósea es mayor del 90% y el paciente no presenta sintomatología.

Figura 52. A) Radiografía preoperatoria del 2.1 en la que se observa la lesión periapical y la presencia de material extruido ; B) Radiografía postoperatoria; C) Radiografía de seguimiento a los 12 meses. Valoración: Mejoría, la regeneración ósea es del 50-90% y el paciente no presenta sintomatología.

Figura 53. A) Radiografía preoperatoria del 4.6 en la que se observa una lesión periapical que afecta a ambas raíces; B) Radiografía postoperatoria en la que se puede apreciar la realización de dos cavidades independientes ; C) Radiografía de seguimiento a los 12 meses. Valoración: Fracaso, la regeneración ósea es menor del 50% y el paciente presenta sintomatología.

6. Análisis estadístico

Tanto los pacientes como el bioestadístico fueron ciegos a la asignación. Los pacientes no fueron informados del material hemostático utilizado y el estadístico recibió una base de datos divida en grupos “I” y “II”, sin especificar la aleatorización.

La metodología estadística utilizada consistió en:

1. *Análisis descriptivo*: contiene los estadísticos más relevantes para todas las variables de análisis (frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas y media, desviación estándar, rango y mediana para las variables continuas). Todas las tablas descriptivas aportan información a nivel global, pero también segmentadas por grupos.

2. *Análisis bivariante:* engloba contrastes estadísticos necesarios para concluir sobre las hipótesis del efecto del tipo de agente y la homogeneidad de los grupos a través de los diferentes factores de perfil.

   a. Test Chi^2 de asociación: Se utilizó para medir el grado de asociación entre dos variables de tipo categórico. En tablas 2x2 y cuando hubo un exceso de frecuencias esperadas bajas, se usó el test exacto de Fisher.
   b. Prueba de Mann-Whitney (MW): Se empleó para contrastar la homogeneidad en la distribución de un parámetro en dos muestras independientes.
   c. Prueba t de student: Se aplicó para contrastar la homogeneidad de edad media en los grupos definidos por el agente.

3. *Modelos de regresión logística:* Se utilizó para predecir el resultado de una variable binaria en función de una serie de variables independientes. Estas variables, se identificaron a partir de los análisis bivariantes previos. Se obtuvieron estimaciones de los coeficientes y de la odds ratio (OR), con intervalos de confianza al 95%. Se realizó un modelo de regresión logística para determinar la efectividad de la hemostasia, ajustándola por los factores de confusión.

El nivel de significancia empleado en los análisis fue del 5% (α = 0.05). Un p-valor menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. Por el contrario, un p-valor mayor o igual a 0.05 indicó una ausencia de relación.

Para evaluar el grado de reproducibilidad entre los observadores, se utilizó el índice Cohen Kappa.

El análisis estadístico fue realizado con el Statistical Package for Social Science (SPSS) por un experto en bioestadística con experiencia en odontología.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

La muestra inicial de este estudio fue de 120 pacientes divididos en dos grupos (60 en cada grupo). En el grupo adrenalina, 5 pacientes fueron excluidos por comprometer a más de un diente en el momento de la cirugía, 2 presentaron fracturas verticales que fueron diagnosticadas con el endoscopio, en 2 ocasiones no se obtuvo un control de la hemorragia (hemostasia 0) por lo que fue necesario utilizar el cloruro de aluminio para conseguir la hemostasia y 3 pacientes fueron excluidos por protocolos incompletos. En el grupo cloruro de aluminio, 7 pacientes fueron excluidos por involucrar a más de un diente en el momento de la cirugía, 1 por presentar una fractura vertical diagnosticada con el endoscopio y 1 paciente por presentar el protocolo incompleto (Figura 53).

Noventa y nueve pacientes fueron incluidos en este estudio con el fin de determinar en el momento de la cirugía la eficacia hemostática de los agentes utilizados.

2. Pérdida de seguimiento

De los 99 pacientes en los que se evaluó la eficacia hemostática en el momento de la cirugía, cuatro fueron excluidos por falta de seguimiento a los 12 meses, tres en el grupo adrenalina y uno en el grupo cloruro de aluminio (Figura 54).

La muestra final a los 12 meses se compuso de 95 pacientes, en los que se estudió la relación entre la eficacia hemostática en el momento de la cirugía y el pronóstico a los 12 meses de seguimiento.

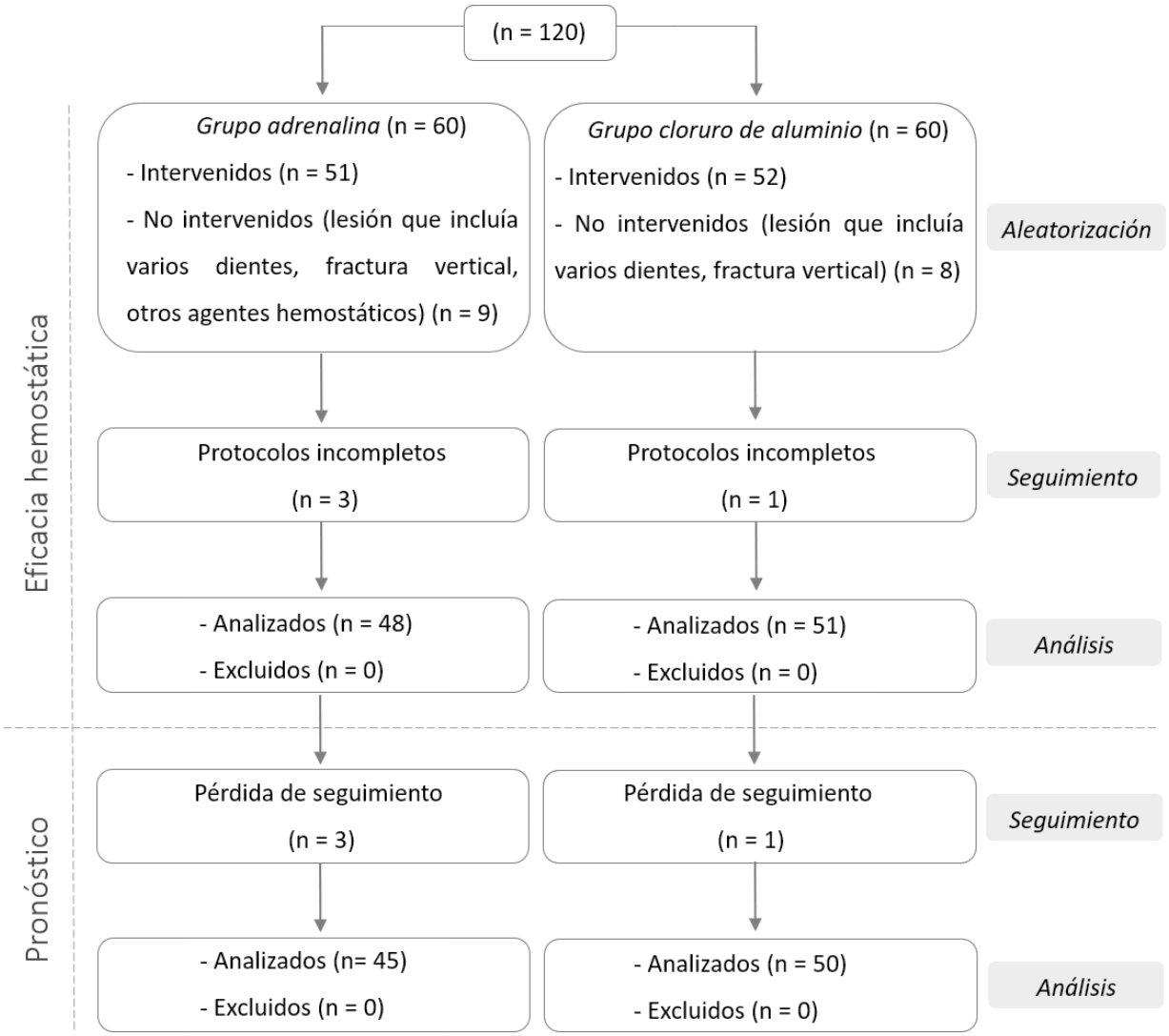


Figura 54. Diagrama de flujo CONSORT.

3. Eficacia hemostática en el momento de la cirugía (Primer apartado)

3.1. Análisis descriptivo

La población del estudio fueron noventa y nueve pacientes (68 mujeres y 31 hombres) con una edad media de 47.8 ± 14.7 años (rango 19 - 82) (Tabla 6).

Respecto a los antecedentes médicos generales, todos los pacientes fueron ASA I o ASA II (pacientes sanos o con patología leve sistémica controlada). En el grupo adrenalina, un paciente era hipertenso, mientras que en el grupo cloruro de aluminio, dos pacientes eran hipertensos, uno presentaba niveles elevados de colesterol en sangre y uno presentaba un trastorno metabólico (diabetes tipo II). En cuanto al consumo de tabaco, 76 eran no fumadores y 23 fumadores. La higiene oral fue buena (códigos 0 y 1) en el 77.8% de los pacientes, regular (código 2) en el 14.1% y mala (código 3) en el 8.1%. El 81.8% de las cirugías periapicales se realizaron en el maxilar frente al 18.2% de las realizadas en la mandíbula. Los incisivos fueron los dientes más intervenidos (35.4%), seguidos de los premolares (30.3%), molares (27.3%) y caninos (7.1%) (Tabla 6).

Para determinar la eficacia hemostática en el momento de la cirugía, los pacientes fueron divididos en dos grupos dependiendo del agente utilizado:

- *Grupo adrenalina:* Se utilizó adrenalina como agente hemostático en 48 dientes (13 dientes mandibulares, 35 dientes maxilares).

- *Grupo cloruro de aluminio:* Se utilizó cloruro de aluminio como agente hemostático en 51 dientes (5 dientes mandibulares, 46 dientes maxilares).

		Total	Adrenalina	Cloruro de aluminio
Sexo	*Hombres*	31	16	15
	Mujeres	68	32	36
Edad (años)		47.8 ± 14.7	47.4 ± 13.5	48.3 ± 15.8
Hábito tabáquico	*No fumadores*	76	44	32
	Fumadores	23	4	19
Índice de placa	*0*	48	20	28
	1	29	15	14
	2	14	10	4
	3	8	3	5
Arcada	*Maxilar*	81	35	46
	Mandíbula	18	13	5
Posición	*Incisivo*	35	15	20
	Canino	7	3	4
	Premolar	30	9	21
	Molar	27	21	6

Tabla 6. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos en la primera parte del estudio.

Se valoró la homogeneidad de los grupos y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, la edad, los antecedentes generales y el índice de higiene oral.

Los grupos fueron heterogéneos en cuanto al hábito tabáquico ($p < 0.05$), ya que en el grupo adrenalina el 8.3% de los pacientes eran fumadores y en el grupo cloruro de aluminio el 37.3%.

En el grupo cloruro de aluminio el 90.2% de las intervenciones se efectuaron en el maxilar, frente al 72.9% de las realizadas en el grupo adrenalina ($p < 0.05$). El número de incisivos y caninos fue similar en ambos grupos, sin embargo, la proporción de premolares fue mayor en el grupo cloruro de aluminio (41.2% frente al 18.8%) y la de molares mayor en el grupo adrenalina (43.8% frente al 11.8%) ($p < 0.05$) (Tabla 7).

Sexo	0.674	Chi^2
Edad	0.778	t-test
Antecedentes	0.057	Fisher
Hábito tabáquico	0.001	Chi^2
Índice de placa	0.208	Mann-Whitney
Arcada	0.026	Chi^2
Posición	0.003	Chi^2

Tabla 7. Resultados del p-valor para la homogeneidad de los grupos y prueba estadística utilizada.

3.2. Reproductibilidad inter-examinador

La tabla 8 presenta la valoración de cada uno de los observadores. A partir de esta información, se evaluó la concordancia inter-examinador (Tabla 9).

		Total		Adrenalina		Cloruro de aluminio	
		n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Observador 1	*Total*	99	100%	48	100%	51	100%
	Intermitente (1)	38	38.4%	23	47.9%	15	29.4%
	Completo (2)	61	61.6%	25	52.1%	36	70.6%
Observador 2	*Total*	99	100%	48	100%	51	100%
	Intermitente (1)	37	37.4%	22	45.8%	15	29.4%
	Completo (2)	62	62.6%	26	54.2%	36	70.6%
Observador 3	*Total*	99	100%	48	100%	51	100%
	Intermitente (1)	38	38.4%	24	50.0%	14	27.5%
	Completo (2)	61	61.6%	24	50.0%	37	72.5%

Tabla 8. Valoración del grado de hemostasia según grupo y observador.

Observadores	*Acuerdo (%)*	*Cohen's kappa*
1 - 2	95.0	0.893
1 - 3	98.0	0.957
2 - 3	95.0	0.893

Tabla 9. Índice de concordancia de Kappa.

El índice Kappa evaluó la concordancia inter-examinador por pares (3 examinadores). El valor medio fue de 0.914, es decir, la concordancia entre los observadores se clasificó como "casi perfecta" según la escala propuesta por Landis y Koch (121). En base a la elevada concordancia se obtuvo una valoración de consenso inmediata. En los casos con discrepancia, se asignó la moda o valoración más frecuente.

3.3. Análisis comparativo

En la valoración general, se consiguió un control completo de la hemorragia en el 62.6% de los pacientes y un sangrado intermitente en el 37.4%.

La eficacia hemostática obtenida dentro de cada grupo fue:

- *Grupo adrenalina:* Se registró un control completo de la hemorragia en 25 de los 48 pacientes y un sangrado intermitente que permitía la realización de la obturación retrógrada en 23 de los 48 pacientes (Figura 54).

- *Grupo cloruro de aluminio:* El control de la hemorragia fue completo en 37 de los 51 pacientes e intermitente en 14 de los 51 pacientes (Figura 55).

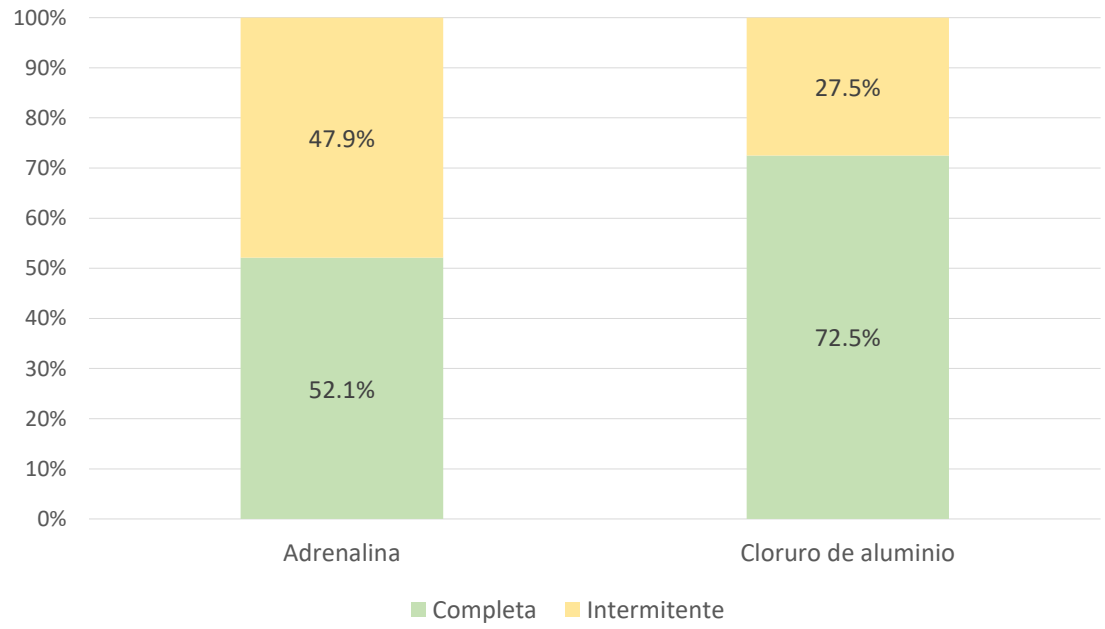


Figura 55. Valoración del grado de hemostasia según grupo.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la eficacia hemostática producida por la adrenalina y el cloruro de aluminio, siendo la de este último superior ($p < 0.05$) (Tabla 10).

	Total		Adrenalina		Cloruro de aluminio	
	n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Total	99	100.0%	48	100.0%	51	100.0%
Completa (2)	62	62.6%	25	52.1%	37	72.5%
Intermitente (1)	37	37.4%	23	47.9%	14	27.5%

Tabla 10. Eficacia hemostática según el agente utilizado.

Se realizó un modelo de regresión logística binaria para evaluar la influencia del tipo de agente en el resultado de la eficacia hemostática, ajustándola por los factores inductores de heterogeneidad. Este análisis no mostró ninguna relación entre las variables dependientes del paciente (sexo, edad, hábito tabáquico e índice de placa) y del diente (posición y arcada) y la eficacia del agente hemostático (OR = 1.77; IC 95%, 0.655-4.786; $p > 0.05$).

Se propuso un modelo de eliminación hacia atrás de las variables en el que se encontró que solo el hábito tabáquico influía sobre el resultado de la hemostasia (OR = 2.56, $p < 0.05$). Es decir, en los pacientes fumadores la probabilidad de que exista un control completo del sangrado es 2.5 veces mayor que en un paciente no fumador.

Por último, se realizó una regresión logística para valorar la interacción entre el hábito tabáquico y el cloruro de aluminio. Se determinó que existe una fuerte tendencia a la influencia del tabaco sobre el agente hemostático (OR = 3.59; IC 95%, 0.972-13.311; $p = 0.055$), sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo (Tabla 11).

	p-valor	*OR ajustado*	*I.C. 95%*	
			Inferior	*Superior*
Agente hemostático – Cloruro de aluminio	0.055	3.596	0.972	12.311
Fumadores	0.249	2.158	0.583	7.987
Agente hemostático x Fumadores	0.198	5.586	0.408	76.518

Tabla 11. Resultados de la estimación de la regresión logística.

4. Pronóstico (Segundo apartado)

4.1. Análisis descriptivo

A los 12 meses de seguimiento se perdió el control de cuatro pacientes, por lo que la muestra incluida en la segunda parte del estudio fue de noventa y cinco pacientes (67 mujeres y 28 hombres) con una edad media de 47.8 ± 14.7 años (rango 19 - 82) (Tabla 12).

		Total	Adrenalina	Cloruro de aluminio
Sexo	*Hombres*	28	14	14
	Mujeres	67	31	36
Edad (años)		47.8 ± 14.7	47.6 ± 15.2	47.8 ± 14.7
Hábito tabáquico	*No fumadores*	72	41	31
	Fumadores	23	4	19
Índice de placa	*0*	46	18	28
	1	28	14	14
	2	13	10	3
	3	8	3	5
Arcada	*Maxilar*	79	34	45
	Mandíbula	16	11	5
Posición	*Incisivo*	35	15	20
	Canino	6	2	4
	Premolar	29	9	20
	Molar	25	19	6

Tabla 12. Análisis descriptivo de los pacientes incluidos en la segunda parte del estudio.

Respecto a los antecedentes médicos generales, los pacientes con patología leve sistémica controlada fueron los mismos que para la primera parte del estudio, es decir, un paciente era hipertenso en el grupo adrenalina, mientras que en el grupo cloruro de aluminio, dos pacientes eran hipertensos, uno presentaba niveles elevados de colesterol en sangre y uno presentaba un trastorno metabólico (diabetes tipo II). En cuanto al consumo de tabaco, 72 eran no fumadores y 23 fumadores. La higiene oral fue buena (códigos 0 y 1) en el 77.9% de los pacientes, regular (código 2) en el 13.7% y mala (código 3) en el 8.4%. El 83.2% de las cirugías periapicales se realizaron en el maxilar frente al 16.8% de las realizadas en la mandíbula. Los incisivos fueron los dientes más intervenidos (36.9%), seguidos de los premolares (30.5%), molares (26.3%) y caninos (6.3%) (Tabla 12).

En cuanto al pronóstico de todos los dientes intervenidos, en 62 de los 95 pacientes la curación se clasificó como completa a los 12 meses de seguimiento, como mejoría en 21 y como fracaso en 12 (Figura 56); por lo que el pronóstico de la cirugía periapical en este estudio fue favorable en el 87.4% de los pacientes.

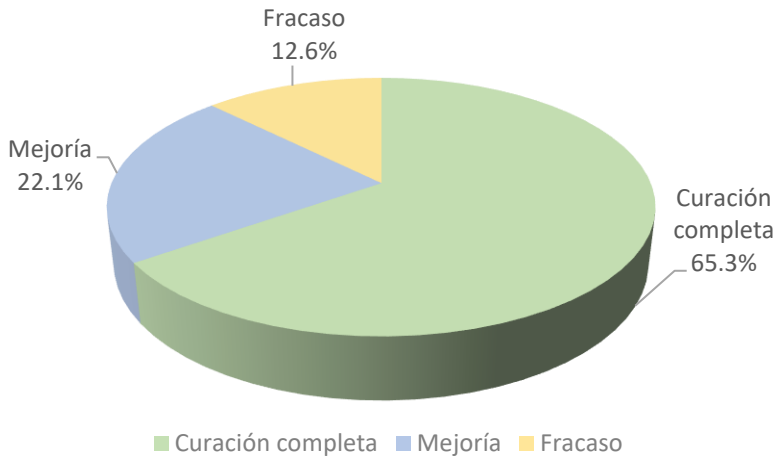


Figura 56. Porcentajes de curación en la muestra total.

Teniendo en cuenta los pacientes que se perdieron en el estudio a los 12 meses por falta de seguimiento, los grupos establecidos anteriormente en función del agente hemostático utilizado permanecieron de la siguiente forma:

- *Grupo adrenalina:* Se utilizó adrenalina como agente hemostático en 45 dientes (11 dientes mandibulares, 34 dientes maxilares).

- *Grupo cloruro de aluminio:* Se utilizó cloruro de aluminio como agente hemostático en 50 dientes (5 dientes mandibulares, 45 dientes maxilares).

4.2. Análisis comparativo

Teniendo en cuenta la clasificación de la curación de las lesiones periapicales:

- *Grupo adrenalina:* Veintiocho dientes (62.2%) se clasificaron como éxito, 10 dientes (22.2%) como mejoría y 7 dientes (15.6%) como fracaso

- *Grupo cloruro de aluminio:* Treinta y cuatro dientes (68%) se clasificaron como éxito, 11 dientes (22%) como mejoría y 5 dientes (10%) como fracaso

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la influencia del agente hemostático en el pronóstico de la cirugía periapical a los 12 meses de seguimiento (p = 0.705) (Tabla 13).

	Total		Adrenalina		Cloruro de aluminio	
	n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Total	95	100.0%	45	100.0%	50	100.0%
Éxito	62	65.3%	28	62.2%	34	68.0%
Mejoría	21	22.1%	10	22.2%	11	22.0%
Fracaso	12	12.6%	7	15.6%	5	10.0%

Tabla 13. Curación al año de seguimiento en función del agente hemostático utilizado.

De los 12 fracasos que se registraron (7 en el grupo adrenalina y 5 en el grupo cloruro de aluminio), cuatro fueron extraídos antes de los 12 meses por motivos ajenos a la cirugía periapical realizada: tres dientes (dos en el grupo adrenalina y uno en el grupo cloruro de aluminio) se exodonciaron tras el diagnóstico de fractura radicular vertical y un diente del grupo adrenalina por presentar una fractura horizontal.

Se comparó la eficacia de los agentes hemostáticos en el momento de la cirugía (primer apartado) con la curación a los 12 meses de seguimiento (segundo apartado):

- *Grupo adrenalina:* Se registró un control completo de la hemorragia en 22 de los 45 pacientes (48.9%), de los cuales 11 (50%) se clasificaron como éxito, 8 (36.4%) como mejoría y 3 (13.6%) como fracaso. Se registró un sangrado intermitente en 23 de los 45 pacientes (51.1%), de los cuales 17 (73.9%) se clasificaron como éxito, 2 (8.7%) como mejoría y 4 (17.4%) como fracaso. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.211) entre la eficacia hemostática de la adrenalina y el pronóstico a los 12 meses (Tabla 14).

- *Grupo cloruro de aluminio:* Se registró un control completo de la hemorragia en 36 de los 50 pacientes (72%), de los cuales 23 (63.9%) se clasificaron como éxito, 9 (25%) como mejoría y 4 (11.1%) como fracaso. Se registró un sangrado intermitente en 14 de los 50 pacientes (28%), de los cuales 11 (78.6%) se clasificaron como éxito, 2 (14.3%) como mejoría y 1 (7.1%) como fracaso. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0.337) entre la eficacia hemostática del cloruro de aluminio y el pronóstico a los 12 meses (Tabla 14).

	Adrenalina				Cloruro de aluminio			
	Intermitente (1)		*Completa (2)*		*Intermitente (1)*		*Completa (2)*	
	n	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*	*n*	*%*
Total	23	100.0%	22	100.0%	14	100.0%	36	100.0%
Éxito	17	73.9%	11	50.0%	11	78.6%	23	63.9%
Mejoría	2	8.7%	8	36.4%	2	14.3%	9	25.0%
Fracaso	4	17.4%	3	13.6%	1	7.1%	4	11.1%

Tabla 14. Curación al año de seguimiento en función la eficacia hemostática en el momento de la cirugía.

Por último, se estudió la relación entre la curación a los 12 meses y las variables dependientes del paciente (sexo, edad, antecedentes generales, hábito tabáquico e índice de higiene oral) y del diente (arcada y posición). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los factores ($p > 0.05$) (Tabla 15).

Sexo	0.185	Chi^2
Edad	0.955	Chi^2
Antecedentes	0.628	Mann-Whitney
Hábito tabáquico	0.493	Chi^2
Índice de placa	0.453	Kruskal-Wallis
Arcada	0.708	Chi^2
Posición	0.401	Chi^2

Tabla 15. Resultados del p-valor para la asociación entre curación y resto de factores y prueba estadística utilizada.

DISCUSIÓN

1. Justificación de la metodología empleada

En cirugía periapical una visión inadecuada del campo quirúrgico debido al sangrado continuo es un problema común que se vuelve crítico durante la preparación de la cavidad retrógrada (36). Además, es imprescindible que exista una hemostasia mantenida que permita la colocación y el fraguado de la mayoría de los materiales de obturación retrógrada (36–39).

El primer objetivo de este estudio fue comparar la eficacia hemostática producida por la adrenalina y por el cloruro de aluminio durante la cirugía periapical. En la literatura solo encontramos tres ensayos clínicos aleatorizados (60,65,86) con una muestra final de 33, 30 y 60 pacientes respectivamente, y dos estudios controlados (59,77) en los que se incluyeron a 48 y 31 pacientes respectivamente, que analicen la eficacia hemostática de distintos agentes en cirugía periapical. Debido al objeto del estudio, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado en el que la población del estudio fueron 120 pacientes, de los cuales 99 fueron incluidos.

El segundo objetivo fue evaluar la influencia de los dos agentes hemostáticos en el pronóstico de la cirugía periapical y relacionar la eficacia hemostática en el momento de la cirugía con la curación a los 12 meses de seguimiento. El diseño de estudio fue el utilizado para el primer objetivo, sin embargo, debido a los pacientes que se excluyeron por falta de seguimiento, la muestra final fue de 95 pacientes.

En las dos fases del estudio, los resultados obtenidos se relacionaron con parámetros dependientes del paciente y del diente, con el fin de valorar si la eficacia hemostática o la curación de la lesión podían verse afectadas por alguno de ellos.

Respecto al cegamiento, los pacientes, los examinadores que valoraron la eficacia hemostática a través de las fotografías y el bioestadístico fueron ciegos a la asignación, así como el cirujano hasta el momento en el que se requería la aplicación del agente hemostático. De la misma forma, el examinador que determinó la curación a los 12 meses fue cegado respecto al material de hemostasia utilizado.

Con el propósito de que los procedimientos fueran lo más homogéneos posible, todas las cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano (M.P.D.) y cumplieron el mismo

protocolo quirúrgico. En todos los casos la preparación de la cavidad retrógrada se realizó con ultrasonidos y el material de obturación fue el MTA. Además, se excluyó a los pacientes en los que la lesión periapical afectaba a más de un diente para que el tamaño de la ostectomía fuera similar, ya que este factor podría afectar al sangrado de la cripta ósea y se ha relacionado con el pronóstico de la cirugía periapical (9,12,31,33,61,102,103).

2. Eficacia hemostática (primer apartado)

En este estudio, tanto la adrenalina como el cloruro de aluminio mostraron una buena capacidad para controlar el sangrado durante la cirugía periapical, sin embargo, el efecto hemostático del cloruro de aluminio fue mayor ($p < 0.05$), por lo que la hipótesis nula fue rechazada.

Solo un estudio ha comparado la adrenalina y el cloruro de aluminio como agentes hemostáticos en cirugía periapical. Peñarrocha-Oltra y cols. (65) realizaron un estudio piloto aleatorizado en 2019 en el que estudiaron la eficacia hemostática de estos dos agentes. La muestra total del estudio fueron 30 pacientes que dividieron en dos grupos. En un grupo aplicaron tiras de politetrafluoroetileno (PTFE) como complemento de una gasa impregnada en adrenalina (n = 15) y en el otro grupo cloruro de aluminio (n = 15). Al igual que en el presente estudio, el control del sangrado fue evaluado por el cirujano y dos examinadores independientes. En el grupo en el que se aplicó PTFE con adrenalina la hemostasia fue adecuada en el 53.3% de los casos y en el grupo en el que se aplicó el cloruro de aluminio en el 60%, por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos. En el presente estudio, se encontró un control de la hemorragia completo en el 52.1% en el grupo adrenalina, por lo que los resultados fueron similares, sin embargo, el control completo del sangrado en el grupo cloruro de aluminio se produjo en el 72.5%, siendo este resultado superior al reportado por Peñarrocha-Oltra y cols. (65).

Si nos centramos en la adrenalina, solo tres estudios han analizado la eficacia hemostática de la adrenalina. Vickers y cols. (60) compararon la adrenalina con el sulfato

férrico al 20% y obtuvieron una hemostasia completa en todos los pacientes del primer grupo, así como en 15 de los 16 pacientes del segundo grupo, por lo que concluyeron que ambos agentes producían una buena hemostasia. Vy y cols. (59) obtuvieron una hemostasia completa en 39 de los 42 casos en los que aplicaron esponjas de colágeno saturadas con epinefrina racémica al 2.25%, en dos de los pacientes el sangrado fue intermitente pero evidente y en uno no pudo ser controlado. Por otro lado, en 5 de los 6 casos en los que utilizaron esponjas de colágeno saturadas con suero salino no se pudo controlar el sangrado. Los autores concluyeron que las esponjas de colágeno impregnadas con epinefrina producían una excelente hemostasia. En 2017, Torabinejad y cols. (64) realizaron un estudio clínico aleatorizado en 16 cobayas y compararon la cera de hueso, el algodón impregnado en adrenalina y el poliuretano impregnado en adrenalina con un grupo control en el que no se colocó ningún agente hemostático. Los autores concluyeron que los cubos de poliuretano impregnado en adrenalina mostraron un efecto hemostático significativamente mejor ($p < 0.05$).

Se ha descrito que la aplicación de epinefrina racémica en un lecho vascular expuesto puede aumentar la frecuencia cardiaca y la presión arterial (143), por lo que su uso en cirugía periapical podría producir una respuesta del sistema cardiovascular (66). En 1972, Besner y cols. (66) no encontraron diferencias en la frecuencia cardiaca y el pulso cuando utilizaron adrenalina para el control del sangrado en cirugía periapical. Vickers y cols. (60) compararon los efectos cardiovasculares producidos por el sulfato férrico al 20% y la adrenalina y no encontraron cambios significativos en la presión arterial y el pulso en ninguno de los dos grupos estudiados. Vy y cols. (59) estudiaron los efectos de adrenalina sobre la tensión arterial y la frecuencia cardiaca y la compararon con los producidos por el suero salino en un grupo control. En este estudio, la dosis de adrenalina que aplicaron directamente sobre la cripta ósea fue de 2.1 a 7.5 mg. Los resultados mostraron una excelente hemostasia en el grupo experimental sin evidencia de cambios a nivel cardiovascular en comparación con el grupo control. Algunos autores (59,96) han destacado que la adrenalina al ser aplicada por vía tópica causa una vasoconstricción local inmediata de los capilares, por lo que existen pocas posibilidades de que se absorba una gran cantidad de este material en la circulación, reduciendo así la posibilidad de que se produzca un efecto sistémico.

En cuanto al cloruro de aluminio, von Arx y cols. (52) y Jensen y cols. (58) a través de ilustraciones esquemáticas, determinaron visualmente la puntuación del sangrado. Von Arx y cols. (52) utilizaron distintos agentes hemostáticos sobre el cráneo de seis conejos: cera de hueso, sulfato férrico, cloruro de aluminio y una combinación de cloruro de aluminio y sulfato férrico. Concluyeron que el cloruro de aluminio solo o en combinación con el sulfato férrico, produjo un mejor control de la hemorragia. Jensen y cols. (58) utilizaron el mimo modelo de estudio y compararon el efecto hemostático de: cloruro de aluminio combinado con sulfato férrico, esponjas de gelatina, esponjas de gelatina impregnadas en adrenalina y electrobisturí. En este estudio, el método más eficaz para reducir el sangrado fue el cloruro de aluminio combinado con el sulfato férrico ($p < 0.05$) seguido por el electrobisturí ($p = 0.059$). Peñarrocha-Oltra y cols. (86) compararon la eficacia hemostática del cloruro de aluminio con la del electrobisturí. En 24 de los 30 pacientes (80%) en los que se empleó el cloruro de aluminio se consiguió un control completo de la hemorragia, mientras que en el 20% restante, el sangrado fue intermitente pero evidente. Por otro lado, en el grupo en que se utilizó el electrobisturí se obtuvo un control completo en 18 de los 30 pacientes (60%), un sangrado intermitente en el 20% y no se pudo controlar el sagrado en 6 pacientes (20%), por lo que concluyeron que el cloruro de aluminio fue estadísticamente más eficaz ($p < 0.05$). Nuestros resultados concuerdan con estos estudios (52,58,86), sin embargo, se debe tener en cuenta que los dos primeros, son estudios preclínicos con un tamaño muestral pequeño.

Respecto a las respuestas tisulares producidas por el cloruro de aluminio, von Arx y cols. (52) encontraron que este material producía una reacción a cuerpo extraño hasta las 3-12 semanas y un retraso de la cicatrización ósea cuando se utilizaba solo o en combinación del sulfato férrico y no se eliminaba completamente. Jensen y cols. (58) compararon la reacción a cuerpo extraño que producía la combinación de cloruro de aluminio y el sulfato férrico cuando se refrigeraba el defecto óseo con una fresa antes de suturar los tejidos y cuando no se eliminaba completamente. Este estudio concluyó que la reacción tisular durante las primeras semanas disminuyó significativamente cuando el cloruro de aluminio fue eliminado por completo y no encontraron indicios de reacción a cuerpo extraño a partir de las 12 semanas. Recientemente, Mena-Álvarez y

cols. (91) encontraron un retraso significativo en la curación durante las primeras 12 semanas cuando se utilizó el cloruro de aluminio.

El dolor y la inflamación tras la cirugía periapical y su relación con el agente hemostático utilizado durante la cirugía periapical también ha sido estudiado. Peñarrocha-Diago y cols. (62) compararon el uso de una solución anestésica con vasoconstrictor (adrenalina) y el cloruro de aluminio con el dolor e inflamación durante la primera semana tras la intervención quirúrgica, a través de una escala visual analógica. Estos autores no encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la intensidad del dolor o el consumo de analgésicos, sin embargo, en el grupo en que se utilizó el cloruro de aluminio como material de hemostasia, la inflamación postquirúrgica fue estadísticamente mayor. Los autores concluyeron que estas diferencias podrían deberse a otros factores, ya que la asignación del agente hemostático no había sido aleatorizada. En el presente trabajo, estas variable son fueron estudiadas, sin embargo, deberían tenerse en cuenta cuando se utiliza el cloruro de aluminio como material de hemostasia en cirugía periapical.

3. Pronóstico (segundo apartado)

El pronóstico de la cirugía periapical varía mucho dependiendo de las técnicas utilizadas, el material de obturación retrógrada, el tipo de lesión, el tamaño de la lesión, los dientes a tratar o las escalas de valoración de éxito aplicadas.

En el presente trabajo, se utilizaron los criterios de von Arx y Kurt (99) para valorar la curación clínica y radiológicamente. Peñarrocha-Diago y cols. (144) y Ortega-Sánchez y cols. (145) concluyeron que esta escala es la que proporciona una mejor información a los 12 meses de seguimiento. Teniendo en cuenta los resultados de éxito y mejoría de la clasificación de curación utilizada, el porcentaje de éxito total de la cirugía periapical en este estudio fue del 87.4%, siendo del 84.4% en el grupo adrenalina y del 90% en el grupo cloruro de aluminio. En el presente trabajo no se encontró relación entre el agente hemostático utilizado y el pronóstico de la cirugía periapical a los 12 meses ($p > 0.05$), por lo que la hipótesis nula fue aceptada.

En cuanto a los fracasos, cuatro de los doce dientes de este estudio fueron exodonciados antes de los 12 meses de seguimiento porque presentaron fracturas horizontales o verticales. En 2010, von Arx y cols. (31) concluyeron que los dientes fracasados como consecuencia de una fractura durante el periodo de observación tras la cirugía periapical deberían ser excluidos en el estudio del pronóstico, ya que la razón del fracaso no está directamente relacionada con el procedimiento quirúrgico realizado. Sin embargo, en el presente trabajo, se tuvo en cuenta el número total de fracasos sin tener en cuenta el motivo, endodóntico o no endodóntico.

El éxito de la cirugía periapical cuando se utilizan técnicas de microcirugía y materiales de obturación retrógrada como el MTA, varía entre el 78.5 y el 91.6% (5–14) al año de seguimiento. La tasa de éxito reportada en este estudio se encuentra entre los valores descritos.

Solo dos artículos han relacionado el agente hemostático utilizado con el pronóstico en cirugía periapical. Wang y cols. (61) publicaron un estudio de cohortes que incluía 94 dientes; en el 65% de los casos, no se utilizó ningún agente hemostático y en el 35% utilizaron epinefrina 1:50.000 o sulfato férrico. Estos autores, evaluaron la influencia del material de hemostasia en el pronóstico de la lesión, sin diferenciar entre los dos agentes que utilizaron. Concluyeron que el uso de agentes hemostáticos no es un factor predictivo en el pronóstico de la cirugía periapical. Peñarrocha-Diago y cols. (63) evaluaron la relación entre dos agentes hemostáticos, una solución anestésica con adrenalina 1:100.000 y el cloruro de aluminio, y el pronóstico de la cirugía periapical. Los autores concluyeron que el pronóstico a los 12 meses de seguimiento fue mejor cuando se utilizó el cloruro de aluminio, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Nuestros resultados coinciden con estos estudios, ya que no se encontró una relación significativa entre en el agente y el pronóstico. Sin embargo, al igual que Peñarrocha-Diago y cols. (63) encontramos que el pronóstico fue mejor cuando se utilizó el cloruro de aluminio, esto podría deberse a que durante la cirugía, este material consiguió una mejor eficacia hemostática que podría haber minimizado la filtración bacteriana.

En este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia del agente hemostático en el momento de la cirugía y el pronóstico de la

lesión, por lo que se aceptó la hipótesis nula. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la similitud de los resultados con respecto al proceso de curación cuando la eficacia hemostática se registró como “control completo” o “sangrado intermitente pero evidente”, podría deberse al hecho de que en ambos casos la colocación y el fraguado del material de obturación en la cavidad retrógrada pudo llevarse a cabo en condiciones adecuadas. Hasta la fecha, la asociación entre estos dos factores no ha sido estudiada.

4. Variables dependientes del paciente y del diente

4.1. En relación con la eficacia hemostática

Este estudio no encontró ninguna relación entre las variables dependientes del paciente (sexo, edad e índice de placa) y del diente (posición y arcada), a excepción del hábito tabáquico. Se concluyó que existe una fuerte tendencia a la influencia del tabaco sobre el cloruro de aluminio, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo ($p = 0.055$).

Solo encontramos en la literatura dos artículos que analicen distintos parámetros del paciente y del diente en relación con la eficacia hemostática. Peñarrocha-Oltra y cols. (86) analizaron las mismas variables estudiadas en este trabajo y no encontraron ninguna relación entre la edad, el índice de placa, el hábito tabáquico o la posición y la eficacia hemostática en cirugía periapical, sin embargo, concluyeron que la posibilidad de conseguir una hemostasia completa fue 4.55 veces mayor en las mujeres que en los hombres (OR = 4.55; 95% IC, 1.08–20.2; $p < 0.05$). Peñarrocha-Oltra y cols. (65) en otro estudio, analizaron la relación entre la eficacia hemostática y algunas de las variables estudiadas en el presente trabajo: sexo, edad, hábito tabáquico y arcada. Concluyeron que estos parámetros no tuvieron un impacto significativo en el control del sangrado. A pesar de que los resultados son similares a los reportados en el presente trabajo, debemos tener en cuenta que en estos estudios solo se incluyeron dientes con lesiones periapicales que afectaban a incisivos, caninos o premolares del maxilar (86) o de ambas arcadas (65).

En este trabajo, los grupos no fueron homogéneos en cuanto al consumo de tabaco, por lo que los resultados obtenidos podrían estar sesgados, ya que en el grupo cloruro de aluminio el porcentaje de fumadores fue del 37.3% frente al 8.3% en el grupo adrenalina. Sin embargo, se ha descrito que existe una influencia del tabaco en la hemostasia debido a la relación que existe entre la viscosidad de la sangre y el consumo de tabaco, ya que el aumento en la viscosidad sanguínea causa una disminución en el flujo sanguíneo (146–148).

4.2. En relación con el pronóstico

En este trabajo, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la curación a los 12 meses y las variables dependientes del paciente (sexo, edad, antecedentes generales, hábito tabáquico e índice de higiene oral) y del diente (arcada y posición).

Numerosos estudios han analizado el efecto de distintas variables en el pronóstico de la cirugía periapical:

- Sexo: Kreisler y cols. (9) y Lui y cols. (6) encontraron que la tasa de curación es mayor en las mujeres que en los hombres, por el contrario, Raedel y cols. (10) encontraron que ésta era mayor en los hombres. Otros estudios (5,12,101,113,114) concluyeron que esta variable no tiene un efecto significativo sobre el pronóstico. El presente estudio concuerda con los últimos autores.
- Edad: A pesar de que algunos estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad y la tasa de curación (5,12,61,101,113,114), otros concluyeron que en pacientes de 31-40 años (9), mayores de 45 (102) y mayores de 60 (114) la tasa de curación era mayor. El estudio de Raedel y cols. (10) reveló una disminución continua de la tasa de supervivencia con la edad, siendo del 93.3% para los pacientes menores de 18 años y del 75.6% para los mayores de 84 años. El presente trabajo obtuvo resultados similares a los de los primeros estudios descritos.

- Hábito tabáquico: Solo dos estudios relacionaron esta variable con el pronóstico y, al igual que en el presente estudio, concluyeron que no existía una relación estadísticamente significativa entre ellos (9,12).

- Higiene oral: Ningún estudio ha analizado esta variable en relación con la curación en cirugía periapical.

- Arcada: Lui y cols. (6) concluyeron que la tasa de curación en los dientes anteriores maxilares era mayor que en los anteriores mandibulares. Kreisler y cols. (9) y Taschieri y cols. (115) no encontraron ninguna relación entre estas variables. Nuestro estudio concuerda con los resultados de estos últimos autores.

- Posición: Raedel y cols. (10) concluyeron que el pronóstico es mejor en los dientes anteriores que en los premolares o molares, mientras que Kreisler y cols. (9) encontraron que la tasa de curación era mayor en premolares que en dientes anteriores o molares. Por otro lado, von Arx y cols. (5) obtuvieron una alta tasa de curación de los molares maxilares frente a los molares mandibulares o los premolares maxilares, siendo esta una diferencia estadísticamente significativa. Otros autores (6,12,101,113,115,116) encontraron que la posición no tienen un efecto significativo sobre la curación. Los resultados del presente estudio concuerdan con los últimos autores.

5. Limitaciones del estudio

Los criterios de inclusión utilizados fueron bastantes estrictos con el fin de que la muestra fuera homogénea. Sólo se estudiaron los casos que afectaron a un solo diente y cuyo diámetro de la lesión fue menor a 10 mm; por lo tanto, el resultado debe interpretarse con precaución, especialmente cuando se tratan de lesiones grandes o que afectan a varios dientes. Además, se excluyó a aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante, así como, las lesiones asociadas a un defecto apicomarginal, por lo que en estos casos la eficacia hemostática de los agentes podría verse alterada.

Los pacientes con tratamiento anticoagulante fueron excluidos de este estudio ya que se asume que la tendencia al sangrado aumentará con el uso de estos fármacos y

por lo tanto será más difícil lograr una visión limpia y una buena hemostasia que permita la inspección de la superficie de la raíz y la obturación retrógrada (39). Por lo tanto, los datos obtenidos no pueden ser extrapolados a pacientes con tratamiento anticoagulante. No hemos encontrado ningún artículo que analice el sangrado en pacientes anticoagulados en cirugía periapical.

En cuanto a los posibles sesgos, a pesar de que el cirujano fue ciego hasta el momento en el que se le entregó un sobre con el agente hemostático asignado, no lo fue a la hora de realizar la valoración de la eficacia hemostática. Por otro lado, a los observadores independientes se les entregó un PDF con las fotos sin especificar la aleatorización para que sus valoraciones no pudieran estar sesgadas, sin embargo, en algunos de los casos se podían percibir los restos del agente cuando el material utilizado era el cloruro de aluminio. El índice Kappa utilizado para evaluar la concordancia inter-examinador por pares estimó un acuerdo del 95%, 98% y 95% entre los observadores y el cirujano, es decir, la concordancia se clasificó como “casi perfecta”, por lo que la introducción de este sesgo parece limitada.

Una de las principales limitaciones de este estudio fue la realización del análisis de la eficacia hemostática, ya que las clasificaciones propuestas, así como la clasificación utilizada son subjetivas. La valoración “sin control de la hemorragia” fue la más objetiva, ya que el sangrado impedía la colocación y fraguado del material de la obturación retrógrada, por lo que siempre fue necesario colocar otro agente hemostático; sin embargo, nos encontramos con una dificultad para definir el límite entre el control completo de la hemorragia y el sangrado intermitente pero evidente, ya que en ambos casos, el sellado de la cavidad retrógrada pudo llevarse a cabo.

La clasificación utilizada para analizar la curación a los 12 meses combina resultados clínicos con radiográficos, de esta forma, se determinó a través de radiografías periapicales si la regeneración ósea era mayor del 90% o menor del 50%. La Tomografía Computarizada de Haz Cónico (CBCT) es una herramienta ampliamente aceptada para el diagnóstico en cirugía periapical. En los últimos años, se ha estudiado su uso en la evaluación de la curación (149–152), sin embargo, son necesarios más estudios para determinar la relación riesgo-beneficio en términos de exposición a la radiación (152).

6. Futuras líneas de investigación

Existe una falta de conocimiento en cuanto a la hemorragia que se produce durante la cirugía periapical en pacientes anticoagulados. Por ello, sería relevante evaluar el sangrado de los pacientes con tratamiento anticoagulante y compararlo con el producido en pacientes sanos. Por otro lado, también se podría evaluar la eficacia de distintos agentes hemostáticos en función de la cantidad de hemorragia.

En cuanto a los materiales de hemostasia que se han utilizado en cirugía periapical, en futuras líneas de investigación sería interesante estudiar el efecto hemostático del sulfato de calcio, ya que posee numerosas características que lo convierten en un material muy útil en este campo, como biocompatibilidad, reabsorción, capacidad de osteoconducción o bajo coste. Sin embargo, hasta la fecha, solo un estudio ha evaluado la eficacia hemostática que produce.

Son también necesarios más estudios que analicen el uso del CBCT en las fases de diagnóstico y curación ya que la incorporación de este tipo de tecnología nos permite analizar los cambios volumétricos de las lesiones con una mayor fiabilidad. Además, las escalas utilizadas para determinar el pronóstico se propusieron hace más de 20 años, y a pesar de que siguen siendo válidas para comparar radiografías periapicales, deberían ser modificadas para facilitar su uso en imágenes tridimensionales.

Por último, sería importante homogeneizar las clasificaciones propuestas para evaluar la eficacia hemostática, ya que esto facilitaría la comparación de los agentes hemostáticos en los distintos estudios. Con el fin de realizar valoraciones más objetivas, este tipo de escalas deberían estar enfocadas a la cuantificación del sangrado, para ello podrían utilizarse gasas, pequeños contenedores calibrados o aspiradores quirúrgicos que permitieran una recolección sencilla y cuantificable.

Existen pocos artículos clínicos que analicen la eficacia hemostática en el momento de la cirugía y que la relacionen con el pronóstico de la lesión. Son por lo tanto necesarios más estudios con un diseño aleatorizado y un mayor tamaño muestral para confirmar los resultados del presente estudio.

CONCLUSIONES

Conclusiones principales

1. La eficacia hemostática obtenida con el uso del cloruro de aluminio durante la cirugía periapical fue mejor que la producida por la adrenalina.
2. La influencia de la adrenalina y el cloruro de aluminio en el pronóstico de la cirugía periapical a los 12 meses de seguimiento no pudo ser demostrada.
3. La eficacia hemostática en el momento de la cirugía no mostró relación con la curación de la lesión a los 12 meses.

Conclusiones secundarias

1. El análisis de las variables dependientes del paciente y del diente, no mostró ninguna relación estadísticamente significativa con la eficacia de la hemostasia.
2. No se encontró ninguna relación entre el pronóstico de la lesión y las variables dependientes del paciente y del diente.

BIBLIOGRAFÍA

1. von Arx T. Failed root canals: the case for apicoectomy (periradicular surgery). J Oral Maxillofac Surg. 2005;63:832–7.

2. Rubinstein R, Torabinejad M. Contemporary endodontic surgery. J Calif Dent Assoc. 2004;32:485–92.

3. Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Testori T. Effect of root-end resection and root-end filling on apical leakage in the presence of core-carrier root canal obturation. Int Endod J. 2004;37:477–82.

4. Löst C. Quality guidelines for endodontic treatment: Consensus report of the European Society of Endodontology. Int Endod J. 2006;39:921–30.

5. von Arx T, Jensen SS, Janner SFM, Hänni S, Bornstein MM. A 10-year Follow-up Study of 119 Teeth Treated with Apical Surgery and Root-end Filling with Mineral Trioxide Aggregate. J Endod. 2019;45:394–401.

6. Lui J-N, Khin M-M, Krishnaswamy G, Chen N-N. Prognostic factors relating to the outcome of endodontic microsurgery. J Endod. 2014;40:1071–6.

7. Song M, Nam T, Shin SJ, Kim E. Comparison of clinical outcomes of endodontic microsurgery: 1 Year versus long-term follow-up. J Endod. 2014;40:490–4.

8. Saunders WP. A Prospective Clinical Study of Periradicular Surgery Using Mineral Trioxide Aggregate as a Root-end Filling. J Endod. 2008;34:660–5.

9. Kreisler M, D'Hoedt B, Gockel R, Aubell-Falkenberg S, Kreisler T, Weihe C, et al. Clinical outcome in periradicular surgery: Effect of patient- and tooth-related factors- A multicenter study. Quintessence Int (Berl). 2013;44:53–60.

10. Raedel M, Hartmann A, Bohm S, Walter MH. Three-year outcomes of apicectomy (apicoectomy): Mining an insurance database. J Dent. 2015;43:1218–22.

11. Tsesis I, Rosen E, Taschieri S, Telishevsky Strauss Y, Ceresoli V, Del Fabbro M. Outcomes of surgical endodontic treatment performed by a modern technique: An updated meta-analysis of the literature. J Endod. 2013;39:332–9.

12. von Arx T, Jensen SS, Hänni S. Clinical and Radiographic Assessment of Various Predictors for Healing Outcome 1 Year After Periapical Surgery. J Endod. 2007;33:123–8.

13. Christiansen R, Kirkevang LL, Hørsted-Bindslev P, Wenzel A. Randomized clinical trial of root-end resection followed by root-end filling with mineral trioxide aggregate or smoothing of the orthograde gutta-percha root filling - 1-year follow-up. Int Endod J. 2009;42:105–14.

14. Chong BS, Pitt Ford TR, Hudson MB. A prospective clinical study of Mineral Trioxide Aggregate and IRM when used as root-end filling materials in endodontic surgery. Int Endod J. 2003;36:520–6.

15. Torabinejad M, Watson TF, Pitt Ford TR. Sealing ability of a mineral trioxide aggregate when used as a root end filling material. J Endod. 1993;19:591–5.

16. Torabinejad M, Rastegar AF, Kettering JD, Pitt Ford TR. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. J Endod. 1995;21:109–12.

17. Torabinejad M, Smith PW, Kettering JD, Pitt Ford TR. Comparative investigation of marginal adaptation of mineral trioxide aggregate and other commonly used root-end filling materials. J Endod. 1995;21:295–9.

18. Fischer EJ, Arens DE, Miller CH. Bacterial leakage of mineral trioxide aggregate as compared with zinc-free amalgam, intermediate restorative material, and super-EBA as a root-end filling material. J Endod. 1998;24:176–9.

19. Nakata TT, Bae KS, Baumgartner JC. Perforation repair comparing mineral trioxide aggregate and amalgam using an anaerobic bacterial leakage model. J Endod. 1998;24:184–6.

20. Bates CF, Carnes DL, del Rio CE. Longitudinal sealing ability of mineral trioxide aggregate as a root-end filling material. J Endod. 1996;22:575–8.

21. Yatsushiro JD, Baumgartner JC, Tinkle JS. Longitudinal study of the microleakage of two root-end filling materials using a fluid conductive system. J Endod. 1998;24:716–9.

22. Fernández-Yáñez Sánchez A, Leco-Berrocal MI, Martínez-González JM. Metaanalysis of filler materials in periapical surgery. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13:180–5.

23. Osorio RM, Hefti A, Vertucci FJ, Shawley AL. Cytotoxicity of endodontic materials. J Endod. 1998;24:91–6.

24. Torabinejad M, Hong CU, Pitt Ford TR, Kettering JD. Cytotoxicity of four root end filling materials. J Endod. 1995;21:489–92.

25. Pelliccioni GA, Ciapetti G, Cenni E, Granchi D, Nanni M, Pagani S, et al. Evaluation of osteoblast-like cell response to Proroot MTA (mineral trioxide aggregate) cement. J Mater Sci Mater Med. 2004;15:167–73.

26. Zhu Q, Haglund R, Safavi K, Spangberg L. Adhesion of Human Osteoblasts on Root-End Filling Materials. J Endod. 2000;26:404–6.

27. Torabinejad M, Pitt Ford TR, McKendry DJ, Abedi HR, Miller DA, Kariyawasam SP. Histologic assessment of mineral trioxide aggregate as a root-end filling in monkeys. J Endod. 1997;23:225–8.

28. Economides N, Pantelidou O, Kokkas A, Tziafas D. Short-term periradicular tissue response to mineral trioxide aggregate (MTA) as root-end filling material. Int Endod J. 2003;36:44–8.

29. Koulaouzidou EA, Papazisis KT, Economides NA, Beltes P, Kortsaris AH. Antiproliferative effect of mineral trioxide aggregate, zinc oxide-eugenol cement, and glass-ionomer cement against three fibroblastic cell lines. J Endod. 2005;31:44–6.

30. Baek S-H, Plenk H, Kim S. Periapical tissue responses and cementum regeneration with amalgam, SuperEBA, and MTA as root-end filling materials. J Endod. 2005;31:444–9.

31. von Arx T, Peñarrocha M, Jensen S. Prognostic factors in apical surgery with root-end filling: A meta-analysis. J Endod. 2010;36:957–73.

32. Kruse C, Spin-Neto R, Christiansen R, Wenzel A, Kirkevang L-L. Periapical Bone Healing after Apicectomy with and without Retrograde Root Filling with Mineral Trioxide Aggregate: A 6-year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. J Endod. 2016;42:533–7.

33. Serrano-Giménez M, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Prognostic factors on periapical surgery: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2015;20:715–22.

34. Lieblich SE. Current Concepts of Periapical Surgery. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015;27:383–92.

35. Montellano AM, Schwartz SA, Beeson TJ. Contamination of Tooth-Colored Mineral Trioxide Aggregate Used as a Root-End Filling Material: A Bacterial Leakage Study. J Endod. 2006;32:452–5.

36. Selden HS. Bone wax as an effective hemostat in periapical surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1970;29:262–4.

37. Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. Dent Clin North Am. 1997;41:499–511.

38. Witherspoon DE, Gutmann JL. Haemostasis in periradicular surgery. Int Endod J. 1996;29:135–49.

39. Cho Y-W, Kim E. Is stopping of anticoagulant therapy really required in a minor dental surgery? - How about in an endodontic microsurgery? Restor Dent Endod. 2013;38:113–8.

40. Selim HA, El Deeb ME, Messer HH. Blood loss during endodontic surgery. Dent Traumatol. 1987;3:33–6.

41. Lillis T, Didagelos M, Lillis L, Theodoridis C, Karvounis H, Ziakas A. Impact of Post-Exodontia Bleeding in Cardiovascular Patients: A New Classification Proposal. Open Cardiovasc Med J. 2017;11:102–10.

42. Sauveur G, Roth F, Sobel M, Boucher Y. The control of haemorrhage at the operative site during periradicular surgery. Int Endod J. 1999;32:225–8.

43. Coaguila-Llerena, H; Mendiola-Aquino C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical . Revisión de literatura. 2015;25:318–26.

44. Jang Y, Kim H, Roh BD, Kim E. Biologic response of local hemostatic agents used in endodontic microsurgery. Restor Dent Endod. 2014;39:79–88.

45. Clé-Ovejero A, Valmaseda-Castellón E. Haemostatic agents in apical surgery. A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016;21:652–7.

46. Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. New perspectives in periapical surgery: Hemostasis. J oral Sci Rehabil. 2018;4:46–9.

47. Aurelio J, Chenail B, Gerstein H. Foreign-body reaction to bone wax. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;58:98–100.

48. Ibarrola JL, Bjorenson JE, Peter Austin B, Gerstein H. Osseous reactions to three hemostatic agents. J Endod. 1985;11:75–83.

49. Solheim E, Pinholt EM, Bang G, Sudmann E. Effect of local hemostatics on bone induction in rats: A comparative study of bone wax, fibrin–collagen paste, and bioerodible polyorthoester with and without gentamicin. J Biomed Mater Res. 1992;26:791–800.

50. Finn MD, Schow SR, Schneiderman ED. Osseous regeneration in the presence of four common hemostatic agents. J Oral Maxillofac Surg. 1992;50:608–12.

51. Allison RT. Foreign body reactions and an associated histological artefact due to bone wax. Br J Biomed Sci. 1994;51:14–7.

52. von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Schenk RK. Haemostatic agents used in periradicular surgery: An experimental study of their efficacy and tissue reactions. Int Endod J. 2006;39:800–8.

53. Jastak JT, Yagiela JA. Vasoconstrictors and Local Anesthesia: A Review and Rationale for Use. J Am Dent Assoc. 1983;107:623–30.

54. Murashima Y, Yoshikawa G, Wadachi R, Sawada N, Suda H. Calcium sulphate as a bone substitute for various osseous defects in conjunction with apicectomy. Int Endod J. 2002;35:768–74.

55. Kim E, Song J-S, Jung I-Y, Lee S-J, Kim S. Prospective Clinical Study Evaluating Endodontic Microsurgery Outcomes for Cases with Lesions of Endodontic Origin Compared with Cases with Lesions of Combined Periodontal–Endodontic Origin. J Endod. 2008;34:546–51.

56. Rud J, Munksgaard EC, Andreasen JO, Rud V, Asmussen E. Retrograde root filling with composite and a dentin-bonding agent. Endod Dent Traumatol. 1991;7:118–25.

57. Jensen SS, Nattestad A, Egdø P, Sewerin I, Munksgaard EC, Schou S. A prospective, randomized, comparative clinical study of resin composite and glass ionomer cement for retrograde root filling. Clin Oral Investig. 2002;6:236–43.

58. Jensen SS, Yazdi PM, Hjørting-Hansen E, Bosshardt DD, Von Arx T. Haemostatic effect and tissue reactions of methods and agents used for haemorrhage control in apical surgery. Int Endod J. 2010;43:57–63.

59. Vy CH, Baumgartner JC, Marshall JG. Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery. J Endod. 2004;30:379–83.

60. Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery. J Endod. 2002;28:322–3.

61. Wang N, Knight K, Dao T, Friedman S. Treatment outcome in endodontics-The Toronto Study. Phases I and II: apical surgery. J Endod. 2004;30:751–61.

62. Peñarrocha-Diago M, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, Gay-Escoda C, Von-Arx T, Peñarrocha-Diago M. Pain and swelling after periapical surgery related to the hemostatic agent used: Anesthetic solution with vasoconstrictor or aluminum chloride. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17:594–600.

63. Peñarrocha-Diago M, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, von Arx T, Peñarrocha-Diago M. Influence of hemostatic agents upon the outcome of periapical surgery: Dressings with anesthetic and vasoconstrictor or aluminum chloride. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013;18:272–8.

64. Torabinejad M, Kang HJS, Maskiewicz R, Grandhi A. The haemostatic efficacy and foreign body reaction of epinephrine-Impregnated polyurethane foam in osseous defects. Aust Endod J. 2017;44:1–4.

65. Peñarrocha-Oltra D, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Diago M, Cervera-Ballester J, von Arx T, Peñarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Endodontic Surgery: A Randomized Controlled Pilot Study of Polytetrafluoroethylene Strips as an Adjunct to Epinephrine Impregnated Gauze Versus Aluminum Chloride. J Endod. 2019;45:1–7.

66. Besner E. Systemic effects of racemic epinephrine when applied to the bone cavity during periapical surgery. Va Dent J. 1972;49:9–12.

67. Miserendino LJ. The laser apicoectomy: Endodontic application of the CO2laser for periapical surgery. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol. 1988;66:615–9.

68. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. Br J Surg. 2008;95:1197–225.

69. Gutmann JL. Surgical endodontics : past , present , and future. Endod Top. 2014;20:29–43.

70. Olson RA, Roberts DL, Osbon DB. A comparative study of polylactic acid, Gelfoam, and Surgicel in healing extraction sites. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982;53:441–9.

71. Larson PO. Topical hemostatic agents for dermatologic surgery. J Dermatol Surg Oncol. 1988;14:623–32.

72. Fischer DE. Tissue management: a new solution to an old problem. Gen Dent. 35:178–82.

73. von Arx T, Vinzens-Majaniemi T, Bürgin W, Jensen SS. Changes of periodontal parameters following apical surgery: a prospective clinical study of three incision techniques. Int Endod J. 2007;40:959–69.

74. von Arx T, Alsaeed M, Salvi GE. Five-year changes in periodontal parameters after apical surgery. J Endod. 2011;37:910–8.

75. von Arx T, Steiner RG, Tay FR. Apical surgery: Endoscopic findings at the resection level of 168 consecutively treated roots. Int Endod J. 2011;44:290–302.

76. Pecora G, De Leonardis D, Ibrahim N, Bovi M, Cornelini R. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a “through and through” periradicular lesion. Int Endod J. 2001;34:189–97.

77. Scarano A, Artese L, Piattelli A, Carinci F, Mancino C, Iezzi G. Hemostasis control in endodontic surgery: A comparative study of calcium sulfate versus gauzes and versus ferric sulfate. J Endod. 2012;38:20–3.

78. Jeansonne BG, Boggs WS, Lemon RR. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. II. With curettage and irrigation. J Endod. 1993;19:174–6.

79. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. J Endod. 2011;37:807–11.

80. Nabavizadeh MR, Zargaran A, Moazami F, Askari F, Sahebi S, Farhadpoor A, et al. Comparison of the Hemostatic Activity of Quercus persica Jaub. & Spach. (Oak) With Ferric Sulfate in Bony Crypts. J Evidence-Based Complement Altern Med. 2016;21:34–8.

81. Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG. Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure. J Endod. 1993;19:170–3.

82. Pecora G, Andreana S, Margarone JE, Covani U, Sottosanti JS. Bone regeneration with a calcium sulfate barrier. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;84:424–9.

83. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Pecora G, Piattelli M, Orsini G, et al. Maxillary Sinus Augmentation With Different Biomaterials: A Comparative Histologic and Histomorphometric Study in Man. Implant Dent. 2006;15:197–207.

84. Scarano A, Orsini G, Pecora G, Iezzi G, Perrotti V, Piattelli A. Peri-Implant Bone Regeneration With Calcium Sulfate: A Light and Transmission Electron Microscopy Case Report. Implant Dent. 2007;16:195–203.

85. Scarano A, Carinci F, Cimorelli E, Quaranta M, Piattelli A. Application of Calcium Sulfate in Surgical-Orthodontic Treatment of Impacted Teeth: A New Procedure to Control Hemostasis. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:964–8.

86. Peñarrocha-Oltra D, Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial. J Endod. 2019;45:89–93.

87. Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, McQueen D. Thermal injury to bone. A vital-microscopic description of heat effects. Int J Oral Surg. 1982;11:115–21.

88. Hargreaves KM, Khan A. Surgical preparation : anesthesia & hemostasis. Endod Top. 2005;11:32–55.

89. Pescatore C. A predictable gingival retraction system. Compend Contin Educ Dent. 2002;23:7–12.

90. Shannon A. Expanded clinical uses of a novel tissue-retraction material. Compend Contin Educ Dent. 2002;23:3–6.

91. Mena-Álvarez J, Quispe-López N, Zubizarreta-Macho Á, Rico-Romano C, Rodero-Villanueva R, Fernández-Aceñero MJ. Histological analysis of different local haemostatic agents used for periapical surgery: An experimental study with Sprague-Dawley rats. Aust Endod J. 2019;1–8.

92. Kamoh A, Swantek J. Hemostasis in Oral Surgery. Dent Clin North Am. 2012;56:17–23.

93. Ogle OE, Swantek J, Kamoh A. Hemostatic agents. Dent Clin North Am. 2011;55:433–9.

94. Dinçol ME, Ozbas H, Yilmaz B, Ersev H, Gokyay S, Olgac V. Effect of the plant-based hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper® on the biocompatibility of mineral trioxide aggregate. BMC Oral Health. 2016;16:1–9.

95. Hunt LM, Benoit PW. Evaluation of a microcrystalline collagen preparation in extraction wounds. J Oral Surg. 1976;34:407–14.

96. Kim S, Kratchman S. Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. J Endod. 2006;32:601–23.

97. von Arx T. Apical surgery: A review of current techniques and outcome. Saudi Dent J. 2011;23:9–15.

98. Rud J, Andreasen JO, Jensen JE. Radiographic criteria for the assessment of healing after endodontic surgery. Int J Oral Surg. 1972;1:195–214.

99. von Arx T, Kurt B. Root-end cavity preparation after apicoectomy using a new type of sonic and diamond-surfaced retrotip: A 1-year follow-up study. J Oral Maxillofac Surg. 1999;57:656–61.

100. Molven O, Halse A, Grung B. Observer strategy and the radiographic classification of healing after endodontic surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 1987;16:432–9.

101. Rahbaran S, Gilthorpe MS, Harrison SD, Gulabivala K. Comparison of clinical outcome of periapical surgery in endodontic and oral surgery units of a teaching dental hospital: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91:700–9.

102. Barone C, Dao TT, Basrani BB, Wang N, Friedman S. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study--phases 3, 4, and 5: apical surgery. J Endod. 2010;36:28–35.

103. Peñarrocha M, Martí E, García B, Gay C. Relationship of periapical lesion radiologic size, apical resection, and retrograde filling with the prognosis of periapical surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:1526–9.

104. Wang Q, Cheung GSP, Ng RPY. Survival of surgical endodontic treatment performed in a dental teaching hospital: a cohort study. Int Endod J. 2004;37:764–75.

105. Gagliani MM, Gorni FGM, Strohmenger L. Periapical resurgery versus periapical surgery: a 5-year longitudinal comparison. Int Endod J. 2005;38:320–7.

106. Bader G, Lejeune S. Prospective study of two retrograde endodontic apical preparations with and without the use of CO2 laser. Endod Dent Traumatol. 1998;14:75–8.

107. Testori T, Capelli M, Milani S, Weinstein RL. Success and failure in periradicular surgery: a longitudinal retrospective analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;87:493–8.

108. Tsesis I, Rosen E, Schwartz-Arad D, Fuss Z. Retrospective evaluation of surgical endodontic treatment: traditional versus modern technique. J Endod. 2006;32:412–6.

109. Setzer FC, Shah SB, Kohli MR, Karabucak B, Kim S. Outcome of endodontic surgery: A meta-analysis of the literature - Part 1: Comparison of traditional root-end surgery and endodontic microsurgery. J Endod. 2010;36:1757–65.

110. Setzer FC, Kohli MR, Shah SB, Karabucak B, Kim S. Outcome of endodontic surgery: A meta-analysis of the literature - Part 2: Comparison of endodontic microsurgical techniques with and without the use of higher magnification. J Endod. 2012;38:1–10.

111. von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Friedman S. Five-year longitudinal assessment of the prognosis of apical microsurgery. J Endod. 2012;38:570–9.

112. von Arx T, Hänni S, Jensen SS. Clinical results with two different methods of root-end preparation and filling in apical surgery: mineral trioxide aggregate and adhesive resin composite. J Endod. 2010;36:1122–9.

113. Zuolo ML, Ferreira MOF, Gutmann JL. Prognosis in periradicular surgery: A clinical prospective study. Int Endod J. 2000;33:91–8.

114. Rapp EL, Brown CE, Newton CW. An analysis of success and failure of apicoectomies. J Endod. 1991;17:508–12.

115. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Francetti L, Weinstein R. Endodontic surgery with ultrasonic retrotips: One-year follow-up. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. 2005;100:380–7.

116. Maddalone M, Gagliani M. Periapical endodontic surgery: A 3-year follow-up study. Int Endod J. 2003;36:193–8.

117. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6:e1000097.

118. Greenhalgh T, Peacock R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. BMJ. 2005;331:1064–5.

119. Higgins J, Green S. Cochrane handbook for sysematic reviews of interventions version 5.1.0 [update March 2011]. Cochrane Collab. 2011;2:126–30.

120. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. BMC Med Res Methodol. 2014;14:43.

121. Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. Biometrics. 1977;33:363–74.

122. Bahcall JK. Everything I know about endodontic surgery I learned after graduate school. Dent Today. 2004;23:72,74-77.

123. Carrotte P. Surgical endodontics. Br Dent J. 2005;198:71–9.

124. Franchi M, Mella R, Bortolini S, Calura G. [Hemostasis in patients at high hemorrhagic risk]. Minerva Stomatol. 1995;44:235–40.

125. Odell EW, Lombardi T, Oades P. Symptomatic foreign body reaction to haemostatic alginate. Br J Oral Maxillofac Surg. 1994;32:178–9.

126. Gutmann JL. Parameters of achieving quality anesthesia and hemostasis in surgical endodontics. Anesth Pain Control Dent. 1993;2:223–6.

127. Johnson BR, Abedi H. Local Anesthesia and Hemostasis. 2017. 140 p.

128. Selden HS. Bone wax as an effective hemostat in periapical surgery. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol. 1970;29:262–4.

129. Kim S. Principles of endodontic microsurgery. Dent Clin North Am. 1997;41:481–97.

130. Lui JN, Khin MM, Krishnaswamy G, Chen NN. Prognostic factors relating to the outcome of endodontic microsurgery. J Endod. 2014;40:1071–6.

131. Niemczyk SP. Essentials of endodontic microsurgery. Dent Clin North Am. 2010;54:375–99.

132. Park JS, Choi SH, Moon IS, Cho KS, Chai JK, Kim CK. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs. J Clin Periodontol. 2003;30:443–53.

133. Penarrocha-Diago MM, Maestre-Ferrin L, Penarrocha-Oltra D, Gay-Escoda C, von-Arx T, Penarrocha-Diago MM, et al. Pain and swelling after periapical surgery related to the hemostatic agent used: Anesthetic solution with vasoconstrictor or aluminum chloride. Med Oral Patol Oral Y Cir Bucal. 2012;17:E594–600.

134. Perez M, Fernandez I, Marquez D, Bretana RM, Pérez M, Fernández I, et al. Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. Artif Organs. 2000;24:241–3.

135. Puia SA, Renou SJ, Rey EA, Guglielmotti MB, Bozzini CE. Effect of bismuth subgallate (a hemostatic agent) on bone repair; a histologic, radiographic and histomorphometric study in rats. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38:785–9.

136. Sauveur G, Roth F, Sobel M, Boucher Y. The control of haemorrhage at the operative site during periradicular surgery. Int Endod J. 1999;32:225–8.

137. Taschieri S, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein R. Endoscopic periradicular surgery: A prospective clinical study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007;45:242–4.

138. Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, Blaya-Tárraga JA, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride. J Endod. 2016;42:1583–7.

139. Peñarrocha-Diago M, Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, Blaya-Tárraga JA, Peñarrocha-Oltra D. Influence of Hemostatic Agents in the Prognosis of Periapical Surgery: A Randomized Study of Epinephrine versus Aluminum Chloride. J Endod. 2018;44:1205–9.

140. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:332.

141. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods. 2009;41:1149–60.

142. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condtion. Acta Odontol Scand. 1964;22:121–35.

143. Pelzner RB, Kempler D, Stark MM, Lum LB, Nicholson RJ, Soelberg KB. Human blood pressure and pulse rate response to racemic epinephrine retraction cord. J Prosthet Dent. 1978;39:287–92.

144. Peñarrocha Diago M, Ortega Sánchez B, García Mira B, Martí Bowen E, von Arx T, Gay Escoda C. Evaluation of healing criteria for success after periapical surgery. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13:143–7.

145. Ortega-sánchez B. Radiographic Morphometric Study of 37 Periapical Lesions in 30 Patients : J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:846–9.

146. Almarshad HA, Hassan FM. Alterations in Blood Coagulation and Viscosity Among Young Male Cigarette Smokers of Al-Jouf Region in Saudi Arabia. Clin Appl Thromb. 2016;22:386–9.

147. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. Chest. 2007;131:1557–66.

148. Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. Thromb Haemost. 1984;51:6–8.

149. Christiansen R, Kirkevang LL, Gotfredsen E, Wenzel A. Periapical radiography and cone beam computed tomography for assessment of the periapical bone defect 1 week and 12 months after root-end resection. Dentomaxillofacial Radiol. 2009;38:531–6.

150. Tanomaru-FIlho M, Jorge ÉG, Guerreiro-Tanomaru JM, Reis JMS, Spin-Neto R, Gonçalves M. Two- and tridimensional analysis of periapical repair after endodontic surgery. Clin Oral Investig. 2014;19:17–25.

151. von Arx T, Janner SFM, Hänni S, Bornstein MM. Agreement between 2D and 3D radiographic outcome assessment one year after periapical surgery. Int Endod J. 2016;49:915–25.

152. Schloss T, Sonntag D, Kohli MR, Setzer FC. A Comparison of 2- and 3-dimensional Healing Assessment after Endodontic Surgery Using Cone-beam Computed Tomographic Volumes or Periapical Radiographs. J Endod. 2017;43:1072–9.

DOCUMENTOS ANEXOS

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	4
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	8
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	8-9
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	8-10
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	8-10
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	8-10
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	10
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	11
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	11

Anexo I. Lista de verificación PRISMA

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	2
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	3
	2b	Specific objectives or hypotheses	3
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	4
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	4
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	4
	4b	Settings and locations where the data were collected	4
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	4
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	4-5
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	6
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	4
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	4
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	4
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	4

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	6
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	5
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	6
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	6
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	6
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	6
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	4
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	6
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	6
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	6-7
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	-
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6-7
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	-
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	8
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	8
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	7-8
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	4
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	-
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	-

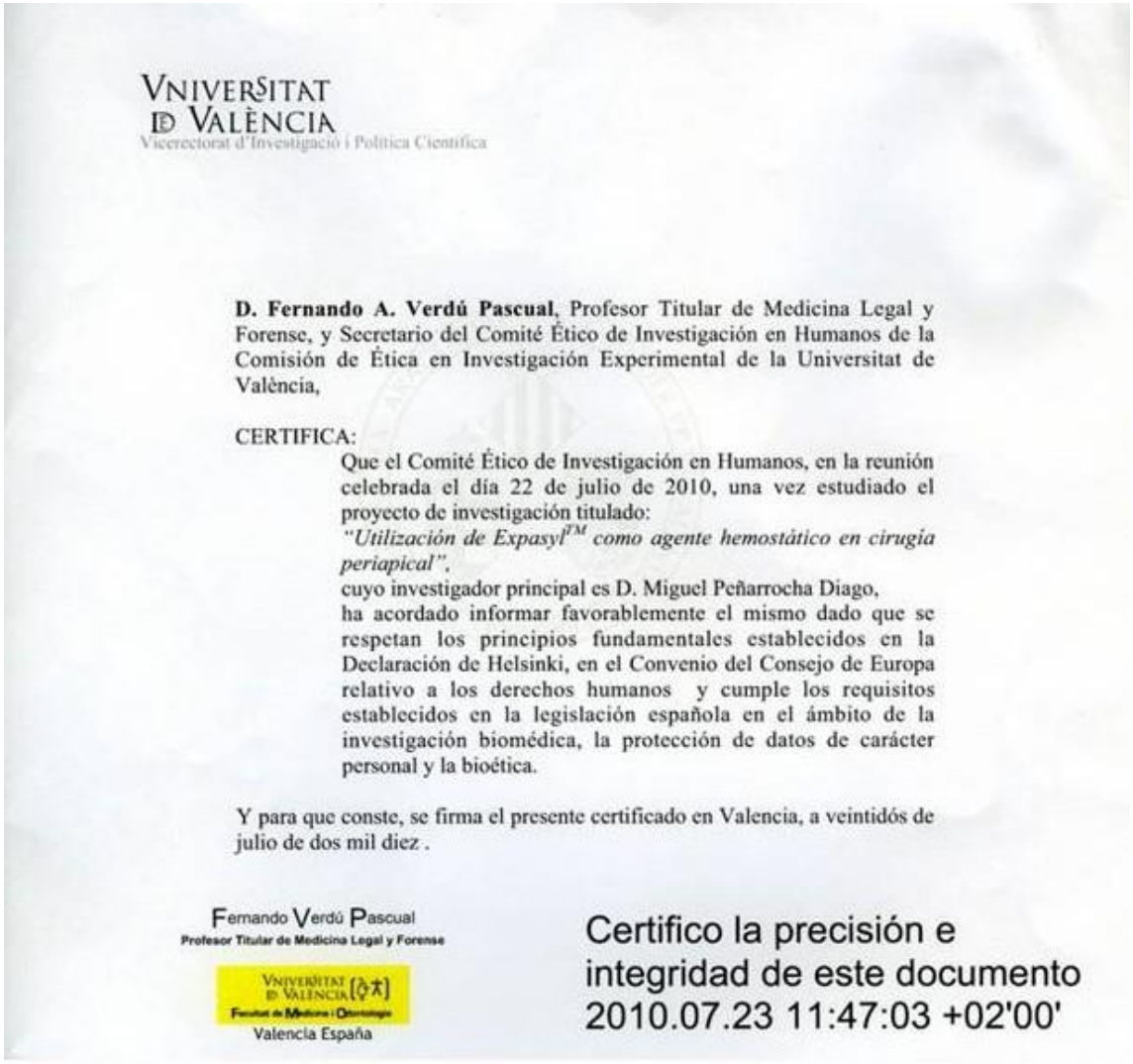
Anexo II. Lista de verificación CONSORT (Primer apartado)

CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	-
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	3
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	3
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	3
	4b	Settings and locations where the data were collected	3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	3-4
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-
Sample size	7a	How sample size was determined	-
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	3
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	3
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	3
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3-4

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	4-6
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	5
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	6
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	6
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	6
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	6
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	3
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	15
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	6
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	6-8
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	-
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6-8
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	-
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	10
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	10
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	9-10
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	3
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	-
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	-

Anexo III. Lista de verificación CONSORT (Segundo apartado)



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA
Vicerectorat d'Investigació i Política Científica

D. Fernando A. Verdú Pascual, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 22 de julio de 2010, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:
"Utilización de Expasyl™ como agente hemostático en cirugía periapical",
cuyo investigador principal es D. Miguel Peñarrocha Diago,
ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a veintidós de julio de dos mil diez .

Fernando Verdú Pascual
Profesor Titular de Medicina Legal y Forense
VNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Valencia España

Certifico la precisión e integridad de este documento
2010.07.23 11:47:03 +02'00'

Anexo IV. Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universidad de Valencia.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INTERVENCIÓN DE CIRUGÍA BUCAL

Para satisfacción de los derechos del paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad.

Don/Dña……..

De ……. años de edad y con nº de DNI ……..

Representante Legal…… con nº de DNI ……..

Con domicilio en…….....……..

DECLARO

1. Me han explicado y he comprendido, la naturaleza exacta del tratamiento que se me va a realizar y de su necesidad. He tenido la oportunidad de discutir con el facultativo cómo se va a efectuar el tratamiento, con descripción comprensible del procedimiento asistencial, su objetivo o propósito y beneficios esperados, así como las alternativas razonables, las posibles consecuencias de no realizar este tratamiento y de todos los riesgos y complicaciones, tanto frecuentes, de especial gravedad y específicos que de él pueden derivarse.

2. Comprendo que la práctica de la cirugía bucal no es una ciencia exacta y que pretende solucionar una patología diagnosticada gracias a los hechos observados o comprobados hasta el momento; por tanto, no es razonable que el cirujano sea capaz de anticipar ni de explicar todos los riesgos y complicaciones. Comprendo también que un resultado indeseable, no necesariamente implica un error en ese juicio, por lo que buscando mejores resultados confío en el juicio y las decisiones del profesional que durante el tratamiento estarán basados en los hechos hasta entonces conocidos, buscando siempre mi mayor beneficio.

3. Me han explicado que el tratamiento se realizará bajo anestesia, la cual se administrará mediante una o varias inyecciones. Su finalidad es bloquear, de forma reversible, la transmisión de los impulsos nerviosos, para poder realizar la intervención sin dolor. Se me ha informado que notaré una sensación de acorchamiento de labio, lengua o de otras zonas de la cara, que va a durar horas y que normalmente desaparecerá en dos a cuatro horas. Si bien a partir de mis antecedentes personales no se deducen alergias o hipersensibilidad a los componentes de la solución anestésica, ello no incluye la posibilidad de que, si bien es muy improbable, puedan presentarse manifestaciones alérgicas como urticaria, dermatitis de contacto, asma, edema angioneurótico y en casos extremos shock anafiláctico, que puede requerir tratamiento urgente.

También se me ha explicado que en el punto de inyección se puede producir ulceración en la mucosa y dolor. Asimismo, transitoriamente quede una cierta dificultad en los movimientos de la boca. Las sustancias que contiene la solución anestésica pueden producir alteraciones del pulso y de la tensión arterial. Se me ha informado que, aún sin tener antecedentes de patología vascular la presencia de adrenalina puede favorecer, aunque de forma inusual, la aparición de trastornos en el ritmo cardiaco y/o una cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto) que deberán ser tratadas rápida y convenientemente.

4. Me han explicado que el tratamiento quirúrgico que me realizará puede tener, de forma infrecuente, complicaciones imprevisibles. Tales complicaciones incluyen pero no se limitan a:

-Inflamación, dolor, infección, alveolitis, sangrado, hematoma, limitación de la apertura bucal, como complicaciones menos probables.

- Daños a estructuras vecinas (dientes o restauraciones), fracturas óseas, desplazamiento de fragmentos a zonas anatómicas, comunicaciones buco sinusales, lesiones neurológicas del trigémino y/o facial, como complicaciones más importantes.

5. Consiento que se tomen fotografías o registros en otro tipo de soporte audiovisual, antes, durante y después de la intervención quirúrgica, para facilitar el avance del conocimiento científico y de la docencia. En todos los casos será resguardada la identidad del paciente.

6. He comprendido todas las explicaciones que se me han facilitado y el facultativo me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

7. También comprendo que en cualquier momento puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

8. La intervención quirúrgica puede ser realizada por otro odontólogo distinto al titular de la clínica.

Por ello, manifesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y riesgos del tratamiento.

En tales condiciones **CONSIENTO** que se me efectúe la intervención quirúrgica.

Firma del paciente: Firma del facultativo:

Lugar y Fecha:.....

REVOCO:

El consentimiento prestado a fecha …… y no deseo proseguir el tratamiento, que en esta fecha doy por finalizado.

Firma del paciente: Firma del facultativo:

Lugar y Fecha:.....

Anexo V. Consentimiento informado

A Randomization Plan

from

http://www.randomization.com

1. Cloruro de aluminio
2. Cloruro de aluminio
3. Cloruro de aluminio
4. Cloruro de aluminio
5. Cloruro de aluminio
6. Cloruro de aluminio
7. Cloruro de aluminio
8. Adrenalina
9. Cloruro de aluminio
10. Adrenalina
11. Cloruro de aluminio
12. Adrenalina
13. Adrenalina
14. Adrenalina
15. Cloruro de aluminio
16. Cloruro de aluminio
17. Adrenalina
18. Adrenalina
19. Cloruro de aluminio
20. Adrenalina
21. Cloruro de aluminio
22. Cloruro de aluminio
23. Cloruro de aluminio
24. Adrenalina
25. Adrenalina
26. Adrenalina
27. Cloruro de aluminio
28. Adrenalina
29. Adrenalina
30. Cloruro de aluminio
31. Adrenalina
32. Cloruro de aluminio
33. Adrenalina
34. Cloruro de aluminio
35. Cloruro de aluminio
36. Cloruro de aluminio
37. Adrenalina
38. Cloruro de aluminio
39. Adrenalina
40. Adrenalina
41. Adrenalina
42. Adrenalina
43. Adrenalina
44. Cloruro de aluminio
45. Cloruro de aluminio
46. Adrenalina
47. Cloruro de aluminio
48. Adrenalina
49. Adrenalina
50. Adrenalina
51. Adrenalina
52. Adrenalina
53. Cloruro de aluminio
54. Adrenalina
55. Adrenalina
56. Cloruro de aluminio
57. Cloruro de aluminio
58. Cloruro de aluminio
59. Adrenalina
60. Cloruro de aluminio
61. Adrenalina
62. Adrenalina
63. Cloruro de aluminio
64. Adrenalina
65. Cloruro de aluminio
66. Adrenalina
67. Adrenalina
68. Adrenalina
69. Adrenalina
70. Adrenalina
71. Adrenalina
72. Adrenalina
73. Cloruro de aluminio
74. Cloruro de aluminio
75. Cloruro de aluminio
76. Cloruro de aluminio
77. Adrenalina
78. Cloruro de aluminio
79. Cloruro de aluminio
80. Cloruro de aluminio
81. Cloruro de aluminio
82. Adrenalina
83. Cloruro de aluminio
84. Cloruro de aluminio
85. Adrenalina
86. Cloruro de aluminio
87. Cloruro de aluminio
88. Cloruro de aluminio
89. Adrenalina
90. Cloruro de aluminio
91. Cloruro de aluminio
92. Cloruro de aluminio
93. Adrenalina
94. Cloruro de aluminio
95. Adrenalina
96. Adrenalina
97. Cloruro de aluminio
98. Adrenalina
99. Adrenalina
100. Adrenalina
101. Cloruro de aluminio
102. Cloruro de aluminio
103. Adrenalina
104. Cloruro de aluminio
105. Cloruro de aluminio
106. Adrenalina
107. Adrenalina
108. Adrenalina
109. Cloruro de aluminio
110. Adrenalina
111. Adrenalina
112. Cloruro de aluminio
113. Cloruro de aluminio
114. Adrenalina
115. Cloruro de aluminio
116. Cloruro de aluminio
117. Adrenalina
118. Cloruro de aluminio
119. Adrenalina
120. Adrenalina

120 subjects randomized into 2 blocks
To reproduce this plan, use the seed 13053
along with the number of subjects per block/number of blocks
and (case-sensitive) treatment labels as entered originally.

Anexo VI. Aleatorizatorización.

Nº de Orden:

Paciente:

Fecha:

1. Nº de Historia:
2. Sexo: 1. Hombre 2. Mujer
3. Edad:
4. Antecedentes generales: 1. No 2. Si
5. Qué antecedentes:
6. Índice de higiene oral:
    0. No hay placa en la zona gingival.
    1. Película fina de placa. Se reconoce al pasar la sonda.
    2. Acumulación moderada de placa. Se reconoce a simple vista.
    3. Abundancia de material blando, grueso 1-2mm.
7. Tabaco: 0. No fuma 1. ≤ 10 cigarrillos al día 2. ≥ 11 cigarrillos al día
8. Diente tratado:
9. Arcada: 1. Maxilar 2. Mandíbula
10. Posición: 0. Incisivo 1. Canino 2. Premolar 3. Molar
11. Agente hemostático: 1. Cloruro de aluminio 2. Adrenalina 1%
12. Calidad de la hemostasia:
    0. Sin control de la hemorragia. Se utiliza un segundo agente hemostático: ……..
    1. Sangrado intermitente pero evidente.
    2. Control completo de la hemorragia.

Fecha control 12 meses:

13. Dolor: 1. No 2. Sí

14. Inflamación: 1. No 2. Sí

15. Dolor a la percusión: 1. No 2. Sí

16. Dolor a la palpación de la zona apical: 1. No 2. Sí

17. Presencia de fístula: 1. No 2. Sí

18. Presencia de absceso: 1. No 2. Sí

19. Curación de la lesión:

    0. Fracaso: Regeneración ósea < 50% y/o escala clínica de 1.

    1. Mejoría: Regeneración ósea 50-90% y escala clínica de 0.

    2. Éxito: Regeneración ósea >90% y escala clínica de 0.

20. En caso de fracaso, motivo de la exodoncia: ……

Anexo VII. Protocolo del estudio.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

1. Artículos publicados sobre el tema de la tesis doctoral

- **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Blaya-Tárraga, J; Peñarrocha-Oltra, D; Peñarrocha-Diago, M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of Endodontics*. 2016 Sep;42(11):1583-1587. doi: 10.1016/j.joen.2016.08.005.

- Peñarrocha-Diago, M; **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Blaya-Tárraga, JA; Peñarrocha-Oltra, D. Influence of Hemostatic Agents in the Prognosis of Periapical Surgery: A Randomized Study of Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of Endodontics.* 2018 Aug;44(8):1205-1209. doi: 10.1016/j.joen.2018.03.013.

- **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Peñarrocha-Diago, Ma; Peñarrocha-Oltra, D. New perspectives in periapical surgery: Hemostasis. *Journal of Oral Science Rehabilitation*. 2018 Sep;4(3): 46–49.

- Peñarrocha-Oltra, D; **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Diago, M; Peñarrocha-Diago, M. Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*. 2019 Feb;45(2):89-93. doi: 10.1016/j.joen.2018.11.004.

2. Artículos enviados sobre el tema de la tesis

- **Menéndez-Nieto, I**; Peñarrocha-Diago, M; Cervera-Ballester, J; Peñarrocha-Diago, MA; Peñarrocha-Oltra, D. Efficacy of Infiltrative Local Anesthesia and Inferior Alveolar Nerve Block in periapical surgery of lower premolars and molars: A preliminary report. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*.

- **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Blaya-Tárraga, J; Peñarrocha-Oltra, D; Peñarrocha-Diago, M. The effectiveness of hemostatic agents in periapical surgery: a systematic review and meta-analysis on human and animal studies. *International Endodontic Journal.*

3. Comunicaciones orales en eventos científicos sobre el tema de la tesis

- **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester,J; Blaya-Tárraga, J; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Oltra, D; Peñarrocha-Diago, M. "Agentes hemostáticos en cirugía periapical: Estudio comparativo de gasa impregnada en adrenalina versus cloruro de aluminio". XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal SECIB, Bilbao, 2015.

- **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Blaya-Tárraga, J; Peñarrocha-Diago, M; García-Mira, B. "Agentes hemostáticos en cirugía periapical: Estudio aleatorizado de gasa impregnada en adrenalina versus cloruro de aluminio". XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Bucal SECIB, Málaga, 2016.

- Cervera-Ballester, J**; Menéndez-Nieto, I**; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Diago, M. "Agentes hemostáticos en cirugía periapical: un estudio aleatorizado de cloruro de aluminio versus electrocauterización." XLVI Reunión Anual del Centro de Estudios, Valencia, 2018.

4. Premios de investigación otorgados sobre el tema de la tesis

- Cervera-Ballester, J; **Menéndez-Nieto, I**; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Diago, M. "Agentes hemostáticos en cirugía periapical: un estudio aleatorizado de cloruro de aluminio versus electrocauterización." Premio otorgado por el Centro de Estudios de Valencia, 2018.

Premio a la mejor Comunicación Oral no novel.

- Peñarrocha-Oltra, D; **Menéndez-Nieto, I**; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Diago, M; Peñarrocha-Diago, M. Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*. 2019 Feb;45(2):89-93. Premio otorgado por la Sociedad Española de Cirugía Bucal (SECIB), 2019.

Premio al mejor artículo de investigación sobre Cirugía Bucal en Revistas de Impacto Extranjeras

ARTÍCULOS PUBLICADOS SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

1. Menéndez-Nieto, I; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Blaya-Tárraga, J; Peñarrocha-Oltra, D; Peñarrocha-Diago, M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of Endodontics*. 2016 Sep;42(11):1583-1587. doi: 10.1016/j.joen.2016.08.005.

2. Peñarrocha-Diago, M; Menéndez-Nieto, I; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Blaya-Tárraga, JA; Peñarrocha-Oltra, D. Influence of Hemostatic Agents in the Prognosis of Periapical Surgery: A Randomized Study of Epinephrine versus Aluminum Chloride. *Journal of Endodontics.* 2018 Aug;44(8):1205-1209. doi: 10.1016/j.joen.2018.03.013.

3. Menéndez-Nieto, I; Cervera-Ballester, J; Peñarrocha-Diago, Ma; Peñarrocha-Oltra, D. New perspectives in periapical surgery: Hemostasis. *Journal of Oral Science Rehabilitation*. 2018 Sep;4(3): 46–49.

4. Peñarrocha-Oltra, D; Menéndez-Nieto, I; Cervera-Ballester, J; Maestre-Ferrín, L; Peñarrocha-Diago, M; Peñarrocha-Diago, M. Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Endodontics*. 2019 Feb;45(2):89-93. doi: 10.1016/j.joen.2018.11.004.

Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride

Isabel Menéndez-Nieto, DDS, Juan Cervera-Ballester, DDS,* Laura Maestre-Ferrín, DDS, PhD,† Juan Antonio Blaya-Tárraga, DDS,* David Peñarrocha-Oltra, DDS, PhD,* and Miguel Peñarrocha-Diago, MD, PhD**

Abstract

Introduction: Adequate bleeding control is essential for the success of periapical surgery. The aim of this study was to evaluate the effects of 2 hemostatic agents on the outcome of periapical surgery and their relationship with patient and teeth parameters. **Methods:** A prospective study was designed with 2 randomized parallel groups, depending on the hemostatic agent used: gauze impregnated in epinephrine (epinephrine group) and aluminum chloride (aluminum chloride group). The analysis of the hemorrhage control was judged before and after the application of the hemostatic agents by the surgeon, and 2 examiners independently recorded it as adequate (complete hemorrhage control) or inadequate (incomplete hemorrhage control). **Results:** Ninety-nine patients with a periradicular lesion were enrolled in this study and divided into 2 groups: gauze impregnated in epinephrine in 48 patients (epinephrine group) or aluminum chloride in 51 (aluminum chloride group). In epinephrine group adequate hemostasis was achieved in 25 cases, and in aluminum chloride group it was achieved in 37 cases ($P < .05$). **Conclusions:** The outcome was better in the aluminum chloride group than in the gauze impregnated in epinephrine group. *(J Endod 2016;42:1583–1587)*

Key Words

Aluminum chloride, endodontic surgery, epinephrine, hemostasis, hemostatic agents, periradicular surgery

Significance

The outcome of periapical surgery can be influenced by adequate bleeding control because it improves vision, minimizes operating time, and is a requirement for setting retrograde filling. Nevertheless, there is no consensus about which is the ideal hemostatic agent.

The outcome of periapical surgery can be influenced by many factors. In this context, adequate bleeding control is essential for the success of these procedures, because it improves vision in the surgical site, minimizes the operating time, and is a requirement for placement and setting of retrograde filling. It also reduces surgical blood loss and postsurgical hemorrhage and swelling (1). Different agents have been used to guarantee hemostasis in periapical surgery to control bleeding of capillaries and small blood vessels, such as ferric sulfate, epinephrine, bone wax, aluminum chloride, or calcium sulfate; nevertheless, there is no consensus in the literature about which is the ideal hemostatic agent.

Only 3 human clinical studies have tried to identify the efficacy of the hemostatic agents (5–7). It has been more than 10 years since Vickers et al (2) and Vy et al (3) published comparative studies; the first compared epinephrine pellets and 20% ferric sulfate, and both agents produced adequate hemostasis. Vy et al suggested that CollaCote (collagen sponges) saturated with 2.25% racemic epinephrine provide excellent hemostasis compared with those saturated with saline. Recently, Scarano et al (4) compared the hemostatic efficacy between 3 groups with a limited sample size: calcium sulfate ($n = 11$), gauze tamponade ($n = 10$), and 20% ferric sulfate ($n = 10$). They concluded that the use of calcium sulfate eliminated the bleeding, with a very good level of hemostasis.

The aim of this study was to compare hemostatic efficacy obtained with the use of gauze impregnated in epinephrine versus aluminum chloride during periapical surgery and their relationship with patient and teeth parameters. The null hypothesis was that the efficacy of hemostasis produced by gauze impregnated in epinephrine is equal to that produced by aluminum chloride in periapical surgery. We propose the alternative hypothesis that the hemostatic efficacy produced by aluminum chloride is superior to the gauze impregnated in adrenaline.

Materials and Methods

Study Design

A prospective study was performed following the CONSORT statement (5) in the Oral Surgery Department (Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia,

From *Stomatology Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain; and †Private Dentistry Practice, Tordesillas, Valladolid, Spain.

Address requests for reprints to Dr Miguel Peñarrocha-Diago, Clínica Odontológica, C/ Gascó Oliag 1, 46010 Valencia, Spain. E-mail address: miguel.penarrocha@uv.es

0099-2399/$ - see front matter

Copyright © 2016 American Association of Endodontists.

http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.005

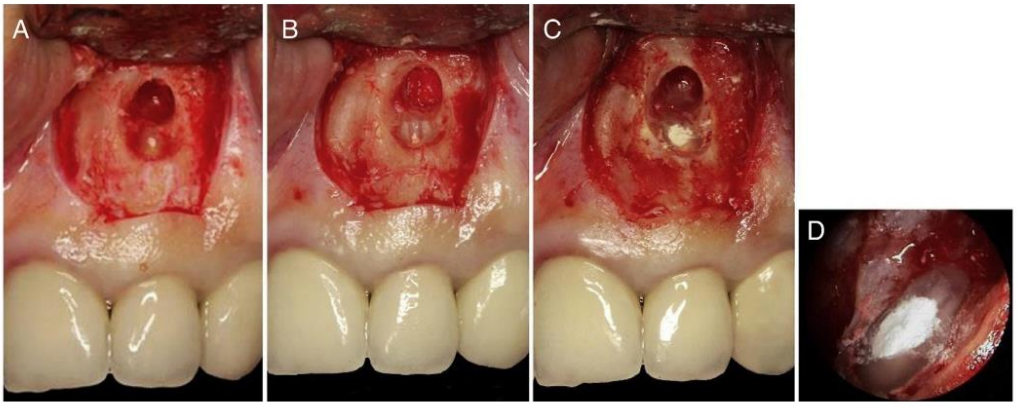


Figure 1. (*A*) Before application of the hemostatic agent. (*B*) After application of gauze impregnated in epinephrine, adequate hemostasis. (*C*) Root-end cavity was filled with mineral trioxide aggregate. (*D*) Evaluation of retrograde filling with endoscope.

Valencia, Spain) from October 2010 to November 2014, which included the patients subjected to periapical surgery that included root-end resection and root-end filling.

All patients were provided with full information about the study and procedures and were asked to sign a written informed consent before taking part. The study design was approved by the Ethical Committee of University of Valencia (H1275980266460), Spain.

Criteria for inclusion were periapical lesions involving a single tooth and a diameter of the periapical lesion less than 10 mm. Criteria for exclusion were apicomarginal defects or probing greater than 6 mm, teeth with periapical pathology associated with a vertical fracture, teeth in which the hemostatic agent did not allow the placement and setting of the retrograde filling, patients with anticoagulant therapy, or incomplete protocols.

Two parallel groups were established depending on the hemostatic agent used: gauze impregnated in epinephrine (epinephrine group) and aluminum chloride (aluminum chloride group). A block randomization scheme was generated by using the Web site Randomization.com (http://www.randomization.com) (seed: 13053). Assignment was concealed from the investigator until the time during the surgical procedure that required application of the hemostatic agent by using an opaque envelope. Patient-dependent variables (sex, age, smoking habits, and plaque index [6]) and variables dependent on the tooth (arch and position) were collected.

The surgeon (M.P.D.) and 2 independent blinded examiners (J.C.B., I.M.N.) judged the initial and final bleeding and recorded it as adequate or inadequate. On the basis of Vy et al (3) and Azargoon et al (7), adequate hemostasis was defined as complete hemorrhage control, providing a dry surgical field, and inadequate hemostasis was defined as slight but apparent intermittent bleeding that persisted after application of the material. The surgeon recorded the value at the time of the surgery, and the bony crypts were photographed (Canon EOS 70D, Canon Macro Ring Lite MR-14EX, Canon EF 100 mm f/2.8 Macro USM; Tokyo, Japan) before the application and after the removal of the hemostatic agents for the record of the 2 independent examiners. A PDF (Adobe Acrobat Reader DC; Adobe Systems Inc, San Jose, CA) document was given to each observer with the clinical photographs for viewing on a 21.5-inch monitor (iMac; Apple, Cupertino, CA) with a screen resolution of 4096 × 2304 pixels.

Surgical Technique

All operations were carried out by the same surgeon (M.P.D.). Infiltrative locoregional anesthesia was accomplished with 4% articaine and 1:100,000 epinephrine (Inibsa; Lliça de Vall, Barcelona, Spain). After elevation of a full mucoperiosteal flap with submarginal incision design, ostectomy was carried out by using round 0.27-mm tungsten-carbide burs (Jota AG, Rüthi SG, Switzerland) mounted in a handpiece and abundant irrigation with sterile physiological serum. The minimum apical resection necessary to access the apex was made, and the pathologic soft tissue around the apex was thoroughly debrided. The roots were resected with an ultrasonic surgery device at approximately 3 mm of the root end with minimal or no bevel. Retrograde cavity was prepared by using ultrasonic retro-tips (Piezon Master 400 EMS; Electro Medical Systems S.A, Nyon, Switzerland) to a 3-mm depth. The root ends were inspected by using a rigid endoscope (Möller-Wedel, Munich, Germany).

Hemostasis of the bony crypt in epinephrine group was performed by using gauze with epinephrine (B-Braun, 1 mg/mL; Rubí, Barcelona, Spain) (Fig. 1). Dry gauzes were then placed, and pressure was applied for 2 minutes to compress against the bony walls; after that time all the dressings except the first impregnated gauze were removed. In aluminum chloride group Expasyl (Produits Dentaires Pierre Rolland, Merignac, France) was used because the contact with the blood precipitates a protein complex that seals vessels (Fig. 2). Its presentation allows placement with a spatula to apply it on the bony crypt for 2 minutes and is removed by washing the cavity with sterile saline and with the help of a curette. The root-end cavities were filled with mineral trioxide aggregate (MTA; Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK), and the quality of the retrograde fillings was evaluated with the endoscope. In aluminum chloride group the superficial bone layer was removed with rotary instruments; in both groups the cavity was irrigated with sterile saline solution to remove remaining hemostatic agent. Flap tensionless soft tissue closure was performed with 6/0 suture (Polinyl; Sweden & Martina, Carrare, Italy).

In all cases the following medications were prescribed: 2 g amoxicillin-clavulanic acid or 600 mg clindamycin 1 hour

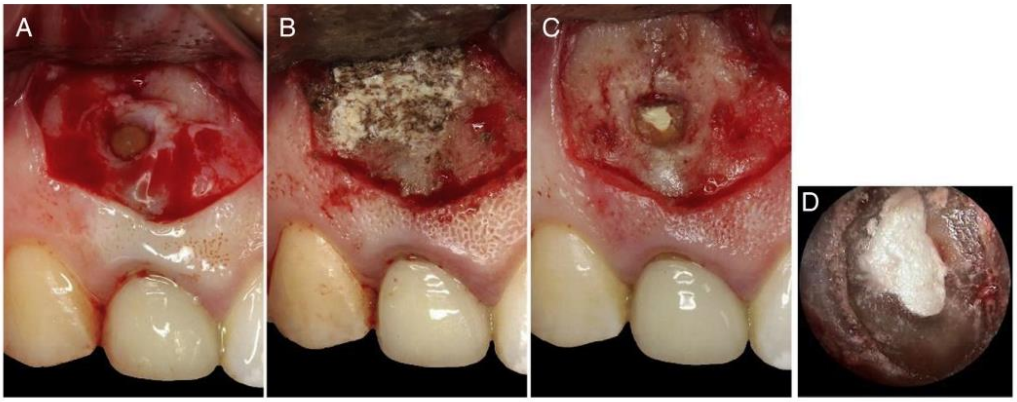


Figure 2. (*A*) Root was resected with ultrasonic surgery. (*B*) Application of aluminum chloride, adequate hemostasis. (*C*) Superficial bone layer was removed with rotary instruments. (*D*) Evaluation of retrograde filling with endoscope.

preoperatively, 600 mg ibuprofen on demand, and 0.12% chlorhexidine rinses 2 times a day for 7 days. Sutures were removed after 1 week.

Statistical Analysis

Blinding of patients and a biostatistician with expertise in dentistry was performed. Masking was carried out as follows; patients were not informed of the assignment, and the statistician received a database divided into groups I and II without specifying the allocation groups. The statistical analysis was carried out by using the χ^2test according to the Statistical Package for Social Science (SPSS, version 8.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL). A *P* value <.05 was considered significant. Logistic regression modeling was used to determine the effectiveness of hemostasis, adjusting for confounding factors.

Sample size was calculated by using G*power version 3.1 (8). For an alpha value of 0.05, a beta value of 0.05 (95% power), and an effect size of 0.4 (5), a sample size of 42 patients (21 in each group) was estimated. The Cohen kappa statistic was applied to assess interobserver variation.

Results

The initial study sample consisted of 120 patients allocated to 2 groups (60 in each group). In gauze impregnated in epinephrine group, 5 were excluded for involving other teeth at the time of surgery, and 2 presented vertical fractures diagnosed with the endoscope; on 2 occasions the control of bleeding failed and aluminum chloride was needed, and 3 patients were excluded because of incomplete study

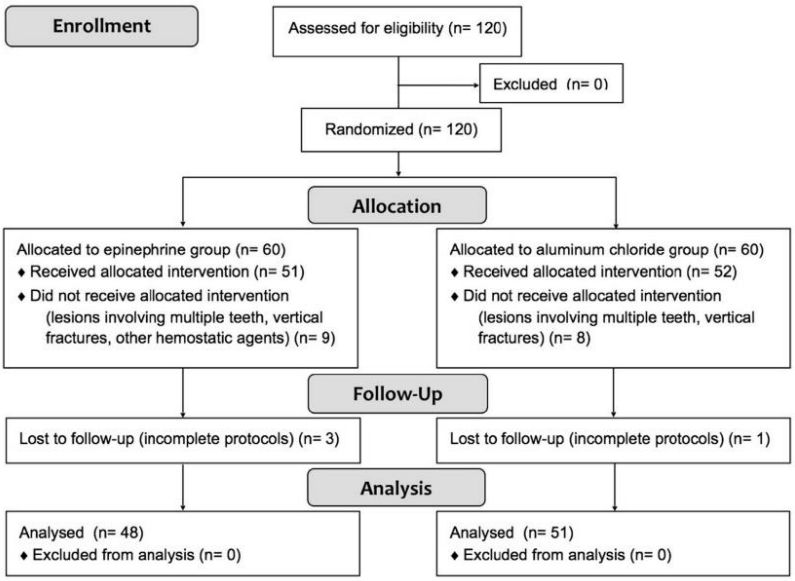


Figure 3. CONSORT flow diagram.

CONSORT Randomized Clinical Trial

TABLE 1. Descriptive Statistics of Patients Included in the Study

	Total	Epinephrine	Aluminum chloride
Sex			
Men	31	16	15
Women	68	32	36
Age (y)	47.8 ± 14.7	47.4 ± 13.5	48.3 ± 15.8
Smoking habit			
Non-smokers	76	44	32
Smokers	23	4	19
Plaque index			
0	48	20	28
1	29	15	14
2	14	10	4
3	8	3	5
Arch			
Maxillary	81	35	46
Mandible	18	13	5
Position			
Incisive	35	15	20
Canine	7	3	4
Premolar	30	9	21
Molar	27	21	6

protocols. In aluminum chloride group, 7 were excluded for involving multiple teeth at the time of surgery, 1 presented vertical fractures diagnosed with the endoscope, and 1 was due to incomplete study protocols (Fig. 3).

Ninety-nine patients (63 women and 36 men) with a mean age of 47.5 years (standard deviation, 15 years) (Table 1) with a tooth affected by a periradicular lesion were enrolled in this study and divided into 2 groups according to the hemostatic agent used:

1. *Epinephrine group:* Gauze impregnated in epinephrine in 48 teeth (13 mandibular teeth, 35 maxillary teeth)
2. *Aluminum chloride group:* Aluminum chloride paste in 51 teeth (5 mandibular teeth, 46 maxillary teeth)

In gauze impregnated in epinephrine group, adequate hemostasis was achieved in 25 of 48 cases (52.1%), and in aluminum chloride group adequate hemostasis was achieved in 37 of 51 cases (72.5%) (Table 2). A statistically significant difference in adequate hemostasis was present between epinephrine and aluminum chloride groups ($P < .05$). Because significant differences between the hemostatic agents existed, the null hypothesis was rejected.

The analysis of the variables showed no relationship between patient-dependent variables (sex, age, smoking habit, plaque index) and variables dependent on the tooth (position, arch) and the effectiveness of hemostasis. The logistic regression model (with a backward elimination approach) including the hemostatic agent and smoking habit showed a strong tendency of the agent to influence hemostasis ($P = .055$) (Table 3).

The calculated kappa values of the pairwise comparisons (3 examiners) were 0.893, 0.957, and 0.893, an average value of 0.914. These values indicated a strong concordance between the 3 observers.

Discussion

The present study proposed the alternative hypothesis that the hemostatic efficacy produced by aluminum chloride is superior to that of the gauze impregnated in adrenaline. The aim of this study was to compare hemostatic efficacy obtained with the use of gauze impregnated in epinephrine versus aluminum chloride during periapical surgery and their relationship with patient and teeth parameters.

Both gauze impregnated in adrenaline and aluminum chloride showed a good ability to achieve hemostasis. The study showed the highest effect for aluminum chloride ($P < .05$); therefore, the null hypothesis was rejected. The regression model found a strong favorable trend to adequate hemostasis with aluminum chloride.

TABLE 2. Hemostatic Efficacy According to Hemostatic Agent Used

	Total, *n* (%)	Epinephrine, *n* (%)	Aluminum chloride, *n* (%)
Total	99 (100.0)	48 (100.0)	51 (100.0)
Adequate	62 (62.6)	25 (52.1)	37 (72.5)
Inadequate	37 (37.4)	23 (47.9)	14 (27.5)

Von Arx et al (9) and Jensen et al (10) used schematic illustrations of bleeding scores for the visual determination of hemorrhage. Von Arx et al applied different hemostatic agents in the calvaria of 6 rabbits: bone wax, Stasis (Belport Co, Camarillo, CA), Expasyl, and a combination of Expasyl and Stasis. They concluded that the most efficient hemorrhage control was provided by Expasyl in combination with Stasis and by Expasyl alone. Jensen et al used the same study design to compare the hemostatic effects of different agents: Expasyl + Stasis, Expasyl + Stasis + freshening the bone defect with a bur, Spongostan (Dental, Johnson & Johnson Medical Ltd, Ascot, UK), Spongostan + epinephrine, and electrocauterization. The most effective methods for reducing bleeding were Expasyl + Stasis ($P < .05$) and electrocauterization. Our results are consistent with these studies; however, it should be noted that these are *in vitro* studies with a small sample. Azargoon et al (7) did not find difference in hemostatic efficacy between HemCon (chitosan wound dressing) (TriCol Biomedical Inc, Portland, OR) and ferric sulfate.

Vickers et al (2) reported adequate hemostasis in all 17 cases when racemic epinephrine cotton pellets were used, and adequate hemostasis was achieved in 15 of 16 cases after the application of 20% ferric sulfate. Vy et al (3) reported complete hemostasis in 39 of 42 cases in which collagen sponges saturated with racemic epinephrine were applied. In contrast, in the collagen sponges saturated with saline group, hemorrhage control was not achieved in 5 of 6 cases. Scarano et al (4) compared the control of the bleeding of calcium sulfate (group I), gauze tamponade (group II), and ferric sulfate (group III). A statistically significant difference in adequate hemostasis was present between groups I and II and between groups I and III.

An important consideration of aluminum chloride is that it has to be cleaned off the surgical site with a bone curette, and the walls of the bony crypt have to be freshened with a round bur before wound closure because it produces a foreign body reaction after 3 and 12 weeks and a delayed bone formation when it is used alone or in combination with ferric sulfate (9). That study concluded that when aluminum chloride was totally removed, no chronic or acute tissue reactions could be observed.

There are few clinical studies that analyze the hemostatic efficacy produced. Further studies with larger patient samples and a randomized controlled design are needed to confirm the findings of the present study.

The clinical relevance of this study for hemostatic efficacy in periapical surgery is that it includes a randomization design with the biggest

TABLE 3. Hemostasis According to Smoking Habit

	P value	Adjusted odds ratio	95% confidence interval	
Hemostatic agent – aluminum chloride	.055	3.596	0.972	12.311
Smokers	.249	2.158	0.583	7.987
Hemostatic agent × Smokers	.198	5.586	0.408	76.518

sample to date as well as 2 of the most important hemostatic agents in this kind of surgery. The clinical limitation was the difficulty in defining the boundary between adequate and inadequate hemostasis. It would be interesting to relate these data with sealing quality and long-term injury.

Conclusions

The outcome showed better efficacy of hemostasis in the aluminum chloride group than in the gauze impregnated in epinephrine group. The analysis of the patients and tooth-dependent variables showed no relationship with the effectiveness of hemostasis.

Acknowledgments

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

References

1. Witherspoon DE, Gutmann JL. Haemostasis in periradicular surgery. Int Endod J 1996;29:135–49.
2. Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery. J Endod 2002;28:322–3.
3. Vy CH, Baumgartner JC, Marshall JG. Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery. J Endod 2004;30:379–83.
4. Scarano A, Artese L, Piattelli A, et al. Hemostasis control in endodontic surgery: a comparative study of calcium sulfate versus gauzes and versus ferric sulfate. J Endod 2012;38:20–3.
5. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.
6. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy: II—correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand 1964;22:121–35.
7. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, et al. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. J Endod 2011;37:807–11.
8. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods 2009;41:1149–60.
9. Von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Schenk RK. Haemostatic agents used in periradicular surgery: an experimental study of their efficacy and tissue reactions. Int Endod J 2006;39:800–8.
10. Jensen SS, Yazdi PM, Hjørting-Hansen E, et al. Haemostatic effect and tissue reactions of methods and agents used for haemorrhage control in apical surgery. Int Endod J 2010;43:57–63.

CONSORT Randomized Clinical Trial

Influence of Hemostatic Agents in the Prognosis of Periapical Surgery: A Randomized Study of Epinephrine versus Aluminum Chloride

Check for updates

María Peñarrocha-Diago, PhD, Isabel Menéndez-Nieto, DDS, Juan Cervera-Ballester, DDS, Laura Maestre-Ferrín, DDS, PhD, Juan Antonio Blaya-Tárraga, DDS, and David Peñarrocha-Oltra, PhD

Abstract

Introduction: Several variables have been associated with a better prognosis of periapical surgery. The aim of this study was to evaluate the influence of 2 hemostatic agents on the prognosis of periapical surgery at 12 months. **Methods:** A prospective study was designed with 2 randomized parallel groups established depending on the hemostatic agent used: epinephrine or aluminum chloride. The analysis of the hemorrhage control was recorded as 0 (no hemorrhage control), 1 (slight but apparent intermittent bleeding persisted after application of the material), or 2 (complete hemorrhage control). At 12 months, periapical lesion healing was determined clinically and radiologically as success, improvement, or failure. **Results:** Ninety-five patients (67 women and 28 men) with periapical lesions involving a single tooth were enrolled in this study; in 45 teeth, epinephrine was used and in 50 teeth aluminum chloride. In the epinephrine group, 28 teeth were classified as successes, 10 as improvements, and 7 as failures. In the aluminum chloride group, 34 teeth were classified as successes, 11 as improvements, and 5 as failures. No statistically significant difference was found. **Conclusions:** The present study found no association between the use of epinephrine or aluminum chloride as hemostatic agents on the prognosis of periapical surgery. The efficacy of hemostatic agents at the time of surgery showed no relationship with the healing outcome. *(J Endod 2018;44:1205–1209)*

Key Words

Aluminum chloride, endodontic surgery, epinephrine, hemostatic agents, periapical surgery, prognosis

Significance

The outcome of periapical surgery can be influenced by adequate bleeding control because it improves vision, minimizes operating time, and is a requirement for setting retrograde filling; however, the influence between the hemostatic agent used and the prognosis of the lesion has not been determined.

Several variables have been associated with a better prognosis of periapical surgery including the absence of preoperative signs and symptoms (1–3), reduced radiographic lesion size (3–6), cases with first-time surgery (7, 8), technique of root-end cavity with microtip preparation (9–11), use of an endoscope (12), and mineral trioxide aggregate as the root-end filling material (13, 14). Adequate bleeding control is essential because it reduces the operating time, improves vision in the surgical site, and is a requirement for placement and setting of retrograde filling; however, the influence between the hemostatic agent used and the prognosis of the lesion has not been determined.

Only 2 studies (4, 15) have related the outcome of periapical surgery to the use of hemostatic agents. Wang et al (4) used 1:50,000 epinephrine-saturated pellets or ferric sulfate as hemostatic agents. The authors did not find statistically significant differences between using or not using a hemostatic agent in the prognosis of periapical surgery. Peñarrocha-Diago et al (15) compared dressings impregnated with anesthetic solution containing a vasoconstrictor with aluminum chloride (Expasyl; Produits Dentaires Pierre Rolland, Merignac, France), and there were no statistically significant differences. No study has determined the relationship between the hemostatic agent efficacy at the time of surgery with the prognosis of the lesion.

The aim of this study was to evaluate the influence of epinephrine and aluminum chloride on the prognosis of periapical surgery at 12 months. The second objective was to relate the efficacy of hemostatic agents at the time of surgery with the healing outcome. The null hypothesis was that the influence on periapical surgery prognosis of epinephrine is equal to that produced by aluminum chloride. The null hypothesis for the second objective was that the healing outcome is not related to hemostasis efficacy.

Materials and Methods

Study Design

A prospective study was performed following the Consolidated Standards of Reporting Trials statement (16) in the Oral Surgery Department, Faculty of Medicine

From the Stomatology Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain.
Address requests for reprints to Ms María Peñarrocha-Diago, University of Valencia, Stomatology Department, Valencia, Spain. E-mail address: mpenarro@gmail.com

0099-2399/$ - see front matter

Copyright © 2018 American Association of Endodontists.

https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.03.013

and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain, from October 2010 to February 2016.

All patients were provided with full information about the study and were asked to sign a written informed consent form before taking part. The study design was approbated by the Ethical Committee of the University of Valencia (H1275980266460).

The inclusion criteria were periapical lesions involving a single tooth with a diameter of the periapical lesion lower than 10 mm and patients with at least 12 months of follow-up. The exclusion criteria were apicomarginal defects or probing greater than 6 mm, teeth with periapical pathology associated with a vertical fracture, teeth in which the hemostatic agent did not allow the placement and setting of the retrograde filling (no hemorrhage control), patients with anticoagulant therapy, or incomplete study protocols.

The study design was based on a previous study (17). Two parallel groups were established depending on the hemostatic agent used (ie, epinephrine or aluminum chloride). A block randomization scheme was generated using the Randomization.com website (http://www.randomization.com) (seed: 13053). Assignment was concealed from the investigator until the moment of hemostatic agent application by an opaque envelope. Patient-dependent variables (sex, age, smoking habits, and plaque index [18]) and variables dependent on the tooth (arch and position) were collected.

The surgical field was photographed before and after application of the hemostatic agent (EOS 70D, Macro Ring Lite MR-14EX, and EF 100 mm f/2.8 Macro USM; Canon, Tokyo, Japan). The bleeding was assessed by the surgeon (M.P.D.) at the time of surgery and by 2 independent examiners (J.C.B. and I.M.N.) through the photographs. For hemostasis evaluation, we proposed an alternative classification based on previous articles (19, 20) as follows:

- 0: no hemorrhage control, continuous or intermittent bleeding that compromised root-end filling procedures
- 1: slight but apparent intermittent bleeding that allowed root-end filling procedures
- 2: complete hemorrhage control that allowed root-end filling procedures

At 12 months, periapical lesion healing was determined clinically and radiologically according to the scale of von Arx and Kurt (21) as follows:

1. Success, osseous regeneration >90% and pain and clinical scores = 0;
2. Improvement, osseous regeneration 50%–90% and pain and clinical scores = 0; and
3. Failure, osseous regeneration <50% or pain or clinical score ≥1.

Periapical radiographs (VistaScan; Dürr Dental AG, Bietigheim-Bissingen, Germany) were taken immediately after periapical surgery and at the 1-year postsurgical control.

Surgical Technique

All operations were performed by the same surgeon (M.P.D.). The surgical procedures were performed under locoregional anesthesia with 4% articaine and 1:100.000 epinephrine (Inibsa; Lliça de Vall, Barcelona, Spain). A mucoperiosteal flap was raised with a submarginal incision design, and an ostectomy was performed using round 0.27-mm tungsten carbide burs (Jota AG, Rüthi SG, Switzerland) mounted in a handpiece and abundant irrigation with sterile physiological serum. Affected roots were resected at approximately 3 mm from the apex with minimal or no bevel, and the pathologic soft tissue was debrided. Retrograde cavities were prepared using ultrasonic retrotips (Piezon Master 400 EMS; Electro Medical Systems SA, Switzerland) to a 3-mm depth. The root ends were inspected using a rigid endoscope (Möller-Wedel, Munich, Germany).

Hemostasis of the bony crypt in the epinephrine group was performed using gauzes with epinephrine (1 mg/mL; B-Braun, Rubí, Barcelona, Spain) compressed against the bony crypt for 2 minutes. In the aluminum chloride group, Expasyl was applied on the bony crypt for 2 minutes. The root-end cavities were filled with mineral trioxide aggregate (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK), and the quality of the retrograde fillings was evaluated with an endoscope. In the aluminum chloride group, the superficial bone layer was removed with rotary instruments; in both groups, the cavity was irrigated with sterile saline solution to remove the remaining hemostatic agent. Flap tensionless soft tissue closure was performed with a 6/0 suture (Polinyl; Sweden & Martina, Carrare, Italy).

Antibiotics (2 g amoxicillin/clavulanic acid or 600 mg clindamycin) were given 1 hour before surgery, anti-inflammatory medication (600 mg ibuprofen) was given on demand, and 0.12% chlorhexidine rinses were used 2 times a day for 7 days. The sutures were removed after 1 week.

Statistical Analysis

Blinding of the patients and a biostatistician with expertise in dentistry was performed. Masking was carried out as follows: patients were not informed of the assignment, and the statistician received a database divided into group "I" and "II" without specifying the allocation groups. Statistical analysis was performed using the chi-square test and the Mann-Whitney test according to SPSS software (Version 8.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL). A P value < .05 was considered significant.

The sample size was calculated using G*power version 3.1 (University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) (22). For an alpha value of 0.05, a beta value of 0.05 (95% power), and an effect size of 0.4 (16), a sample size of 42 patients (21 in each group) was estimated.

Results

The initial study sample consisted of 120 patients allocated to 2 groups (60 in each group). In the epinephrine group (Fig. 1), 5 were excluded for involving other teeth at the time of surgery, 2 presented vertical fractures diagnosed with the endoscope, on 2 occasions the control of bleeding failed (no hemorrhage control) and aluminum chloride was needed, 3 patients were excluded because of incomplete study protocols, and 3 were lost to follow-up at 12 months. In the aluminum chloride group (Fig. 2), 7 were excluded for involving multiple teeth at the time of surgery, 1 presented vertical fractures diagnosed with the endoscope, 1 was excluded because of incomplete study protocols, and 1 was lost to follow-up at 12 months (Fig. 3).

Ninety-five patients (67 women and 28 men) with a mean age of 47.5 years (standard deviation = 15 years) were enrolled in this study and divided into 2 groups according to the hemostatic agent used. In 45 teeth (34 mandibular teeth and 11 maxillary teeth), epinephrine was used and in 50 teeth (45 mandibular teeth and 5 maxillary teeth) aluminum chloride (Table 1).

Taking into account the healing definitions, in the epinephrine group, 28 teeth (62.2%) were classified as successes, 10 teeth (22.2%) as improvements, and 7 teeth (15.6%) as failures; in the aluminum chloride group, 34 teeth (68%) were classified as successes, 11 teeth (22%) as improvements, and 5 teeth (10%) as failures (Table 2). No statistically significant difference was found in the influence of epinephrine and aluminum chloride on the prognosis of

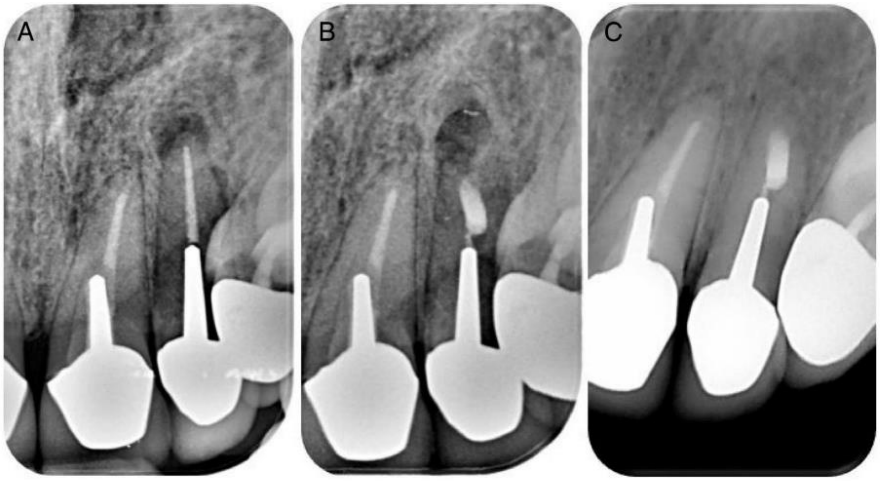


Figure 1. (*A*) The periapical x-ray before the periapical surgery. (*B*) The x-ray after the surgery with the application of gauze impregnated in epinephrine. (*C*) The x-ray at the follow-up at 12 months.

periapical surgery at 12 months (P = .705); the null hypothesis was accepted.

When the efficacy of hemostatic agents at the time of surgery was compared with the healing outcome (Table 3), the following results were found:

1. The epinephrine group: complete hemorrhage control was achieved in 22 of 45 cases (48.9%); 11 teeth (50%) were classified as successes, 8 teeth (36.4%) as improvements, and 3 (13.6%) as failures. Slight but apparent intermittent bleeding was found in 23 of 45 cases (51.1%); 17 teeth (73.9%) were classified as successes, 2 teeth (8.7%) as improvements, and 4 teeth (17.4%) as failures. No statistically significant difference was found between the efficacy of hemostatic agents and the healing outcome (P = .211).
2. The aluminum chloride group: complete hemorrhage control was achieved in 36 of 50 cases (72%); 23 teeth (63.9%) were classified as successes, 9 teeth (25%) as improvements, and 4 teeth (11.1%) as failures. Slight but apparent intermittent bleeding was found in 14 of 45 cases (28%); 11 teeth (78.6%) were classified as successes, 2 teeth (14.3%) as improvements, and 1 tooth (7.1%) as failure. No statistically significant difference was found between the efficacy of hemostatic agents and the healing outcome (P = .337).

Figure 2. (*A*) The periapical x-ray before the periapical surgery. (*B*) The x-ray after the surgery with the application of aluminum chloride. (*C*) The x-ray at the follow-up at 12 months.

CONSORT Randomized Clinical Trial

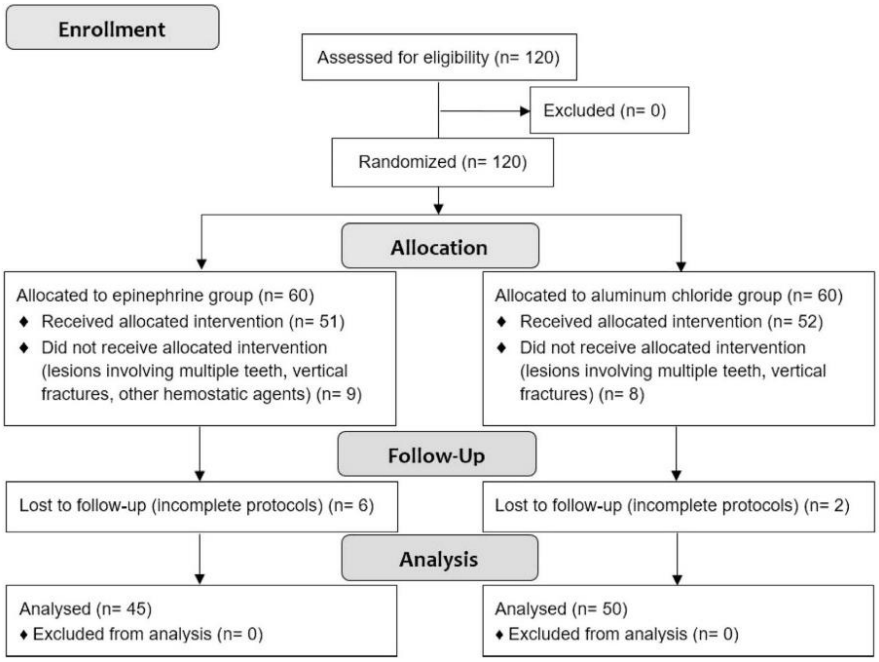


Figure 3. The Consolidated Standards of Reporting Trials flow diagram.

The null hypothesis raised for this objective was that the healing outcome is not related to the hemostasis efficacy, so this hypothesis was accepted.

The analysis of the variables showed no relationship between patient-dependent variables (sex, age, smoking habit, and plaque index) and variables dependent on the tooth (position and arch) and the prognosis.

Discussion

The aim of this study was to evaluate the influence of epinephrine and aluminum chloride on the prognosis of periapical surgery at 12 months and to compare the efficacy of hemostatic agents at the time of surgery with the healing outcome.

Gauze impregnated in adrenaline and aluminum chloride showed a good ability to achieve hemostasis; however, the outcome showed better efficacy of hemostasis in the aluminum chloride group, which was shown in a previous report (17). Both epinephrine and aluminum chloride were associated with a good success rate in periapical surgery, taking into account the criteria of success and improvement healing proposed by von Arx and Kurt (21).

The outcome of the present found no relationship between the hemostatic agents on the prognosis of periapical surgery ($P > .05$). Wang et al (4) published a cohort study that included 94 teeth; in 65% of the cases, they did not use hemostatic agents, and in 35% they used 1:50,000 epinephrine-saturated pellets or ferric sulfate. The authors evaluated the influence of the use of the hemostatic material with the prognosis of the lesion, without discerning whether one material or another had been used. They concluded that the use of a hemostatic agent is not predictive of the outcome of periapical surgery. Peñarrocha-Diago et al (15) evaluated the effect of 2 different hemostatic agents, anesthetic solution with 1:100,000 adrenaline and aluminum chloride (Expasyl), on the outcome of periapical surgery.

TABLE 1. Descriptive Statistics of the Patients Included in the Study

	Total	Epinephrine	Aluminum chloride
Sex			
Men	28	14	14
Women	67	31	36
Age	47.8 ± 14.7	47.6 ± 15.2	47.8 ± 14.7
Smoking habit			
Nonsmokers	72	41	31
Smokers	23	4	19
Plaque index			
0	46	18	28
1	28	14	14
2	13	10	3
3	8	3	5
Arch			
Maxillary	79	34	45
Mandible	16	11	5
Position			
Incisive	35	15	20
Canine	6	2	4
Premolar	29	9	20
Molar	25	19	6

TABLE 2. Healing at 1 Year of Follow-up according to the Hemostatic Agent Used

	Total		Epinephrine		Aluminum chloride	
	n	%	*n*	%	*n*	%
Total	95	100.0	45	100.0	50	100.0
Success	62	65.3	28	62.2	34	68.0
Improvement	21	22.1	10	22.2	11	22.0
Failure	12	12.6	7	15.6	5	10.0

TABLE 3. Healing at 1 Year of Follow-up according to the Hemostasis Efficacy

	Epinephrine				Aluminum chloride			
	Value 1		Value 2		Value 1		Value 2	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
Total	23	100.0	22	100.0	14	100.0	36	100.0
Success	17	73.9	11	50.0	11	78.6	23	63.9
Improvement	2	8.7	8	36.4	2	14.3	9	25.0
Failure	4	17.4	3	13.6	1	7.1	4	11.1

The authors concluded that the outcome after 12 months of follow-up was better in the aluminum chloride group although the difference was not significant. The results of the present investigation are consistent with these studies.

The present study found no relationship between the efficacy of hemostatic agents at the time of surgery and the healing outcome ($P > .05$). To date, the association between the hemostatic agent efficacy and the prognosis of the lesion has not been studied. The similarity of the results regarding the healing process when hemostatic efficacy was recorded as "1" and "2" might be explained by the fact that in both cases the placement and setting of the retrograde filling was achieved in adequate conditions for the filling material.

The clinical relevance of this investigation for periapical surgery is that it addresses a possible doubt faced by the clinician about which hemostatic agent should be used through a controlled randomized design. Moreover, the study includes only cases with at least 12 months of follow-up to determine the healing of periapical lesions.

A limitation of the study was the difficulty in defining the boundary between complete hemorrhage control and slight but apparent intermittent bleeding. Only cases that affect a single tooth with a diameter lesion <10 mm were studied; therefore, the outcome should be interpreted with caution, especially when treating large lesions or affecting several teeth. Further studies with a randomized controlled design and involving lesions of different sizes and numerous teeth are suggested to confirm our results.

Conclusions

The present study found no association between the use of epinephrine or aluminum chloride as hemostatic agents on the prognosis of periapical surgery. The efficacy of hemostatic agents at the time of surgery, not as much when complete hemorrhage control was provided as when the bleeding was slight, showed no relationship with the healing outcome.

Acknowledgments

María Peñarrocha-Diago and Isabel Menéndez-Nieto contributed equally to this study.

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Supplementary Data

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at www.jendodon.com (https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.03.013).

References

1. Rahbaran S, Gilthorpe MS, Harrison SD, Gulabivala K. Comparison of clinical outcome of periapical surgery in endodontic and oral surgery units of a teaching dental hospital: a retrospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91:700–9.
2. von Arx T, Jensen SS, Hänni S. Clinical and radiographic assessment of various predictors for healing outcome 1 year after periapical surgery. J Endod 2007;33:123–8.
3. Kreisler M, Gockel R, Aubell-Falkenberg S, et al. Clinical outcome in periradicular surgery: effect of patient- and tooth-related factors–a multicenter study. Quintessence Int 2013;44:53–60.
4. Wang N, Knight K, Dao T, Friedman S. Treatment outcome in endodontics-the Toronto study. Phases I and II: apical surgery. J Endod 2004;30:751–61.
5. Barone C, Dao TT, Basrani BB, et al. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study–phases 3, 4, and 5: apical surgery. J Endod 2010;36:28–35.
6. Peñarrocha M, Martí E, García B, Gay C. Relationship of periapical lesion radiologic size, apical resection, and retrograde filling with the prognosis of periapical surgery. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:1526–9.
7. Wang Q, Cheung GS, Ng RP. Survival of surgical endodontic treatment performed in a dental teaching hospital: a cohort study. Int Endod J 2004;37:764–75.
8. Gagliani MM, Gorni FG, Strohmenger L. Periapical resurgery versus periapical surgery: a 5-year longitudinal comparison. Int Endod J 2005;38:320–7.
9. Bader G, Lejeune S. Prospective study of two retrograde endodontic apical preparations with and without the use of CO2 laser. Endod Dent Traumatol 1998;14:75–8.
10. Testori T, Capelli M, Milani S, Weinstein RL. Success and failure in periradicular surgery: a longitudinal retrospective analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;87:493–8.
11. Tsesis I, Rosen E, Schwartz-Arad D, Fuss Z. Retrospective evaluation of surgical endodontic treatment: traditional versus modern technique. J Endod 2006;32:412–6.
12. von Arx T, Peñarrocha M, Jensen S. Prognostic factors in apical surgery with root-end filling: a meta-analysis. J Endod 2010;36:957–73.
13. von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Friedman S. Five-year longitudinal assessment of the prognosis of apical microsurgery. J Endod 2012;38:570–9.
14. von Arx T, Hänni S, Jensen SS. Clinical results with two different methods of root-end preparation and filling in apical surgery: mineral trioxide aggregate and adhesive resin composite. J Endod 2010;36:1122–9.
15. Peñarrocha-Diago M, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, et al. Influence of hemostatic agents upon the outcome of periapical surgery: dressings with anesthetic and vasoconstrictor or aluminum chloride. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2013;18:e272–8.
16. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.
17. Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, et al. Hemostatic agents in periapical surgery: a randomized study of gauze impregnated in epinephrine versus aluminum chloride. J Endod 2016;42:1583–7.
18. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condtion. Acta Odontol Scand 1964;22:121–35.
19. Vy CH, Baumgartner JC, Marshall JG. Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery. J Endod 2004;30:379–83.
20. Vickers EJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery. J Endod 2002;28:322–3.
21. von Arx T, Kurt B. Root-end cavity preparation after apicoectomy using a new type of sonic and diamond-surfaced retrotip: a 1-year follow-up study. J Oral Maxillofac Surg 1999;57:656–61.
22. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods 2009;41:1149–60.

New perspectives in periapical surgery: Hemostasis

Isabel Menéndez Nieto,[a] Juan Cervera Ballester,[a] Maria Peñarrocha Diago[a] & David Peñarrocha Oltra[a]

[a] Stomatology Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain

Corresponding author:

Dr. David Peñarrocha Oltra
Clínica Odontológica de la Universitat de Valencia
C/ Gascó Oliag, 1
46010 Valencia
Spain

david.penarrocha@uv.es

How to cite this article:

Menéndez Nieto I, Cervera Ballester J, Peñarrocha Diago M, Peñarrocha Oltra D. New perspectives in periapical surgery: Hemostasis.
J Oral Science Rehabilitation. 2018 Sep;4(3): 46–49.

Abstract

Objective

The aim of the current investigation was to review techniques and materials available to achieve bleeding control during periapical surgery. An adequate bleeding control is crucial, since it improves vision in the surgical site, minimizes surgical time, enhances the root-end resection and filling, and reduces surgical blood loss, postsurgical hemorrhage and postsurgical swelling.

Method

An update is made of the aspects to be considered during bleeding control in periapical surgery.

Results

The hemostatic agents that have been proposed in the literature have characteristics that make them very different from each other, such as the mechanism of action, commercial presentation, hemostatic efficacy and systemic effects.

Conclusion

The hemostatic agents that have obtained the best results are ferric sulfate, calcium sulfate, aluminum chloride and epinephrine. Nevertheless, there is no consensus in the literature on which is the ideal hemostatic agent.

Keywords

Endodontic surgery; hemostatic agents; hemostasis; periradicular surgery.

Introduction

The ability to achieve sustained tissue hemostasis in the surgical site is crucial to the performance of periapical surgery. Adequate bleeding control improves vision in the surgical site, minimizes surgical time, enhances the surgical procedures (root-end resection, preparation and filling), and reduces surgical blood loss, postsurgical hemorrhage and postsurgical swelling.[1]

There is no consensus in the literature about what is the ideal hemostatic agent. Kim and Rethnam[2] established in 1997 that a good agent should achieve hemostasis within a short period, be easy to manipulate, be biocompatible, not impair or retard healing, and be relatively inexpensive and reliable.[2] The aim of the current investigation was to review techniques and materials available to achieve bleeding control during periapical surgery.

Hemorrhage control

The hemostatic agents that have been proposed in the literature have characteristics that make them very different from each other, such as the mechanism of action, commercial presentation, hemostatic efficacy and systemic effects.

Bone wax

Bone wax is a nonresorbable material composed of beeswax (88%) and isopropyl palmitate (12%). It is applied to the bony walls with pressure and its mechanism of action is mechanical, tamponading the narrow spaces. Its translucency and deep encrustation into the bone make its removal difficult.[3]

Ferric sulfate and calcium sulfate

The mechanism of action of ferric sulfate is chemical, producing the coagulation of proteins, so it acts in a similar way to cauterization.[4] Lemon et al. and Jeansonne et al. studied the effects of ferric sulfate in rabbit mandibles; they achieved good hemostasis for 5 min.[4,5] Scarano et al. compared the hemostatic efficacy of 20% ferric sulfate, calcium sulfate and gauze tamponade, and concluded that calcium sulfate produced a good level of hemostasis.[6]

Epinephrine

The amine-type sympathomimetic vasoconstrictors have been used as topical agents for the control of hemorrhage in periapical surgery[2] **(Figs. 1–8)**. Epinephrine produces vasoconstriction by stimulation of α-adrenergic receptors. Besner suggested that its use in periapical surgery can produce a systemic cardiovascular response.[7] Vickers et al. evaluated the hemostatic efficacy and cardiovascular effects of ferric sulfate and pellets impregnated with racemic epinephrine, and concluded that both agents produced surgical hemostasis and found no statistically significant differences in systemic cardiovascular parameters with either of the materials.[8] In a similar study, Vy et al. concluded that collagen sponges saturated with epinephrine provided excellent bleeding control without changes in blood pressure or heart rate.[9]

Aluminum chloride

In 2001, von Arx et al. used a paste composed of aluminum chloride and kaolin as a hemostatic agent,[10] which is usually used to produce gingival retraction.[11,12] They applied different hemostatic agents in the calvaria of 6 rabbits: bone wax, ferric sulfate (Stasis), aluminum chloride (Expasyl) and a combination of Expasyl and Stasis.[10] They concluded that Expasyl alone or in combination with Stasis was the most effective agent.[10] Jensen et al. used the same study design to compare 5 hemostatic methods: Expasyl and Stasis; Expasyl, Stasis and freshening the bone defect with a bur; Spongostan; Spongostan and epinephrine; and electrocauterization.[13] The most effective methods in the reduction of bleeding were Expasyl and Stasis combined ($P < 0.05$) and electrocauterization. Menéndez-Nieto et al. compared the hemostatic efficacy of epinephrine and aluminum chloride in 99 patients and concluded that aluminum chloride produced better results ($P < 0.05$;[14] **Figs. 9–14**).

Other agents and techniques

Resorbable gelatin-based sponges,[13,15] oxidized cellulose,[15] electrocauterization,[13,16,17] carbon dioxide laser,[18] chitosan[19] and plant-based hemostatic agents[20,21] have been used to control hemorrhage in periapical surgery; however, their scientific evidence is limited.

Regarding adverse effects, in the presence of bone wax, scarring of the bony crypt is poor,

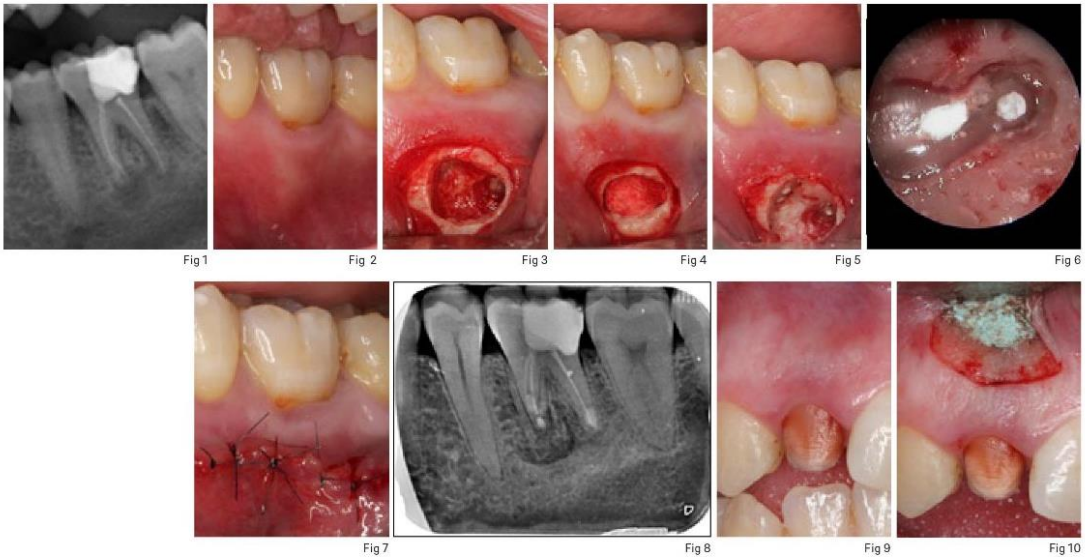


Fig 1 Fig 2 Fig 3 Fig 4 Fig 5 Fig 6

Fig 7 Fig 8 Fig 9 Fig 10

Fig. 1
Radiograph before periapical surgery.

Fig. 2
Clinical photograph before surgery.

Fig. 3
Before application of a hemostatic agent.

Fig. 4
A gauze impregnated in epinephrine was placed into the bony crypt and pressure was applied for 2 min.

Fig. 5
Hemostasis after application of the epinephrine.

Fig. 6
Evaluation of the retrograde filling with an endoscope.

Fig. 7
Tension-free soft-tissue flap closure.

Fig. 8
Periapical radiograph after periapical surgery.

Fig. 9
Clinical photograph before surgery.

Fig. 10
Aluminum chloride was applied with a spatula to the bony crypt for 2 min.

fibers of connective tissue appear, and there is no bone or hematopoietic tissue.[22] In addition to delaying healing, bone wax increases the predisposition to infection[23] and produces chronic inflammation with foreign body reactions.[22-25] A histologic study showed a marked inflammatory tissue response toward aluminum chloride and bone wax within the immediate site of application, but no adverse tissue reactions were seen in the vicinity of the bone defects.[10] The authors recommended that, before wound closure, the bony crypt be curetted or freshened using rotary instruments to remove any foreign material. Jensen et al. found that aluminum chloride and electrocauterization triggered adverse tissue reactions (necrotic bone, inflammatory cells, lack of bone repair); however, this tissue damage was not observed when the superficial bone layer was removed with rotary instruments.[13] Peñarrocha-Diago et al.[26] observed that the patients for whom aluminum chloride was used as the hemostatic agent suffered greater postoperative swelling than the patients treated with a vasoconstrictor. When ferric sulfate was used,[4,5] normal healing with a slight foreign body reaction after curetting the cavity thoroughly and irrigating with saline was found. When the material was not completely removed from the cavity, foreign body reactions that delayed healing occurred, and in 2 of 10 cases, the specimens showed abscess formation in the center of the osseous defect[4] No adverse tissue reaction was found when calcium sulfate, epinephrine, resorbable gelatin-based sponges or chitosan were used.[27,28]

Conclusion

Hemorrhage control is a key aspect of periapical surgery: A hemostatic agent should be biocompatible, easy to manipulate and able to achieve hemostatic efficacy in a short period. The hemostatic agents that have obtained good results are ferric sulfate and aluminum chloride; however, the tissue damage produced when the superficial bone layer was not removed and its relation to the prognosis must be considered. Other agents that have demonstrated good hemostatic efficacy without foreign body reactions are calcium sulfate and epinephrine.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Fig 11

Fig 12

Fig 13

Fig 14

Fig. 11
Hemostasis after application of the aluminum chloride.
The superficial bone layer was removed with rotary instruments.

Fig. 12
Evaluation of the retrograde filling with an endoscope.

Fig. 13
Tension-free soft-tissue flap closure.

Fig. 14
Periapical radiograph 1 year after the periapical surgery.

References

1.
Witherspoon DE, Gutmann JL.
Haemostasis in periradicular surgery.
→ Int Endod J.
1996;29:135–49.

2.
Kim S, Rethnam S. Hemostasis in endodontic microsurgery. Dent Clin
→ North Am.
1997;41:499–511.

3.
Sauveur G, Roth F, Sobel M, Boucher Y.
The control of haemorrhage at the operative site during periradicular surgery.
→ Int Endod J.
1999;32:225–8.

4.
Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG.
Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. Left in situ for maximum exposure.
→ J Endod.
1993 Apr;19(4):170–3.

5.
Jeansonne BG, Boggs WS, Lemon RR.
Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing. II. With curettage and irrigation.
→ J Endod.
1993 Apr;19(4):174–6.

6.
Scarano A, Artese L, Piattelli A, Carinci F, Mancino C, Iezzi G. Hemostasis control in endodontic surgery: A comparative study of calcium sulfate versus gauzes and versus ferric sulfate.
→ J Endod.
2012;38:20–3.

7.
Besner E. Systemic effects of racemic epinephrine when applied to the bone cavity during periapical surgery.
→ Va Dent J.
1972;49:9–12.

8.
Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G.
Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery.
→ J Endod.
2002;28:322–3.

9.
Vy CH, Baumgartner JC, Marshall JG.
Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery.
→ J Endod.
2004;30:379–83.

10.
Von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Schenk RK. Haemostatic agents used in periradicular surgery: An experimental study of their efficacy and tissue reactions.
→ Int Endod J.
2006;39:800–8.

11.
Pescatore C. A predictable gingival retraction system.
→ Compend Contin Educ Dent.
2002 Jan;23(1 Suppl):7–12; quiz 18.

12.
Shannon A. Expanded clinical uses of a novel tissue-retraction material.
→ Compend Contin Educ Dent.
2002 Jan;23(1 Suppl):3–6; quiz 18.

13.
Jensen SS, Yazdi PM, Hjørting-Hansen E, Bosshardt DD, Von Arx T. Haemostatic effect and tissue reactions of methods and agents used for haemorrhage control in apical surgery.
→ Int Endod J.
2010 Jan;43(1):57–63.

14.
Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, Blaya-Tárraga JA, Peñarrocha-Oltra D, Peñarrocha-Diago M. Hemostatic Agents in Periapical Surgery: A Randomized Study of Gauze Impregnated in Epinephrine versus Aluminum Chloride.
→ J Endod.
2016;

15.
Ibarrola JL, Bjorenson JE, Peter Austin B, Gerstein H. Osseous reactions to three hemostatic agents.
→ J Endod.
1985 Feb;11(2):75–83.

16.
Rud J, Munksgaard EC, Andreasen JO, Rud V, Asmussen E. Retrograde root filling with composite and a dentin-bonding agent. 1.
→ Endod Dent Traumatol.
1991 Jun;7(3):118–25.

17.
Pecora G, De Leonardis D, Ibrahim N, Bovi M, Cornelini R. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a "through and through" periradicular lesion.
→ Int Endod J.
2001 Apr;34(3):189–97.

18.
Miserendino LJ. The laser apicoectomy: Endodontic application of the CO2laser for periapical surgery.
→ Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.
1988;66:615–9.

19.
Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, Kessler HP, He J, Spears R. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing.
→ J Endod.
2011;37:807–11.

20.
Dinçol ME, Ozbas H, Yilmaz B, Ersev H, Gokyay S, Olgac V. Effect of the plant-based hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper® on the biocompatibility of mineral trioxide aggregate.
→ BMC Oral Health.
2016;16:1–9.

21.
Nabavizadeh MR, Zargaran A, Moazami F, Askari F, Sahebi S, Farhadpoor A, et al. Comparison of the Hemostatic Activity of Quercus persica Jaub. & Spach. (Oak) With Ferric Sulfate in Bony Crypts.
→ J Evidence-Based Complement Altern Med.
2016;21:34–8.

22.
Finn MD, Schow SR, Schneiderman ED.
Osseous regeneration in the presence of four common hemostatic agents.
→ J Oral Maxillofac Surg.
1992 Jun;50(6):608–12.

23.
Nelson DR, Buxton TB, Luu QN, Rissing JP. The promotional effect of bone wax on experimental Staphylococcus aureus osteomyelitis.
→ J Thorac Cardiovasc Surg.
1990;99:977–80.

24.
Aurelio J, Chenail B, Gerstein H.
Foreign-body reaction to bone wax. Report of a case.
→ Oral Surg Oral Med Oral Pathol.
1984 Jul;58(1):98–100.

25.
Solheim E, Pinholt EM, Bang G, Sudmann E. Effect of local hemostatics on bone induction in rats: a comparative study of bone wax, fibrin–collagen paste, and bioerodible polyorthoester with and without gentamicin.
→ J Biomed Mater Res.
1992 Jun;26(6):791–800.

26.
Peñarrocha-Diago M, Maestre-Ferrín L, Peñarrocha-Oltra D, Gay-Escoda C, von-Arx T, Peñarrocha-Diago M. Pain and swelling after periapical surgery related to the hemostatic agent used: anesthetic solution with vasoconstrictor or aluminum chloride.
→ Med Oral Patol Oral Cir Bucal.
2012 Jul 1;17(4):e594–600.

27.
Jang Y, Kim H, Roh BD, Kim E. Biologic response of local hemostatic agents used in endodontic microsurgery.
→ Restor Dent Endod.
2014 May;39(2):79–88.

28.
Kamoh A, Swantek J. Hemostasis in oral surgery.
→ Dent Clin North Am.
2012 Jan;56(1):17–23, vii.

Aluminum Chloride versus Electrocauterization in Periapical Surgery: A Randomized Controlled Trial

Check for updates

David Peñarrocha-Oltra, DDS, PhD, Isabel Menéndez-Nieto, DDS, Juan Cervera-Ballester, DDS, Laura Maestre-Ferrín, DDS, PhD, Miguel Peñarrocha-Diago, MD, PhD, and María Peñarrocha-Diago, MD, PhD

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the efficacy of 2 hemostatic agents in periapical surgery and its relationship with patient- and tooth-dependent variables. **Methods:** A prospective study was designed with 2 randomized parallel groups established according to the hemostatic agent used: aluminum chloride or electrocauterization. The surgeon and 2 independent blinded observers examined the initial and final bleeding and recorded it as 0 (no hemorrhage control), 1 (slight but apparent intermittent bleeding), or 2 (complete hemorrhage control). The following patient- and tooth-dependent variables were collected: sex, age, smoking habit, plaque index, and position. **Results:** Sixty patients with a periapical lesion in the esthetic zone were enrolled in this study and divided into 2 groups of 30 patients. In the aluminum chloride group, complete hemorrhage control was achieved in 24 patients, and in the electrocauterization group, it was achieved in 18 patients ($P < .05$). A relationship between sex and the effectiveness of hemostasis was found; a female patient increases the possibility of achieving complete hemorrhage control. **Conclusions:** Hemorrhage control was better in the aluminum chloride group than in the electrocauterization group as well as in female patients compared with male patients. *(J Endod 2019;45:89–93)*

Key Words:

Aluminum chloride, electrocauterization, endodontic surgery, hemostasis, hemostatic agents, periradicular surgery

Significance

The ability to achieve hemostasis in the surgical site is crucial to the performance of periapical surgery. In the last 10 years, different hemostatic agents have been used; nevertheless, there is no consensus about which is the ideal hemostatic agent.

The ability to achieve sustained tissue hemostasis in the surgical site is crucial to the performance of periapical surgery. This achievement improves vision in the surgical site; minimizes surgical time; enhances the surgical procedures (root-end resection, preparation, and filling); and reduces surgical blood loss, postsurgical hemorrhage, and postsurgical swelling (1). In the last 10 years, different hemostatic agents have been applied in periapical surgery including ferric sulfate (2–5), epinephrine (2, 6), aluminum chloride (2, 6), calcium sulfate (3), resorbable gelatin-based sponges (2), electrocauterization (2), and chitosan (4). There is no consensus in the literature regarding which is the ideal hemostatic agent.

In periapical surgery, electrocauterization has been used to ensure hemostasis (7–9). However, only 1 study has analyzed its efficacy as a hemostatic agent; Jensen et al (2) used the following hemostatic agents in the calvarium of 6 rabbits: Expasyl (Produits Dentaires Pierre Rolland, Merignac, France) + Stasis (Belport Co, Camarillo, CA), Expasyl + Stasis + freshening the bone defect with a bur, Spongostan (Johnson & Johnson Medical Ltd., Ascot, UK), Spongostan + epinephrine, and electrocauterization. To determine hemostatic efficacy at the time of surgery, schematic illustrations of bleeding scores were used. They concluded that Expasyl + Stasis and electrocauterization were the most effective methods for reducing bleeding.

The aim of this study was to evaluate hemostatic efficacy obtained with the use of aluminum chloride versus electrocauterization during periapical surgery and its relationship with patient- and tooth-dependent variables.

Materials and Methods

Study Design

A randomized controlled trial was designed following the CONSORT guidelines for clinical trials (10) in the Oral Surgery Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain, from February 2016 to July 2017. All participating patients were carefully informed about the study and the treatment procedure and gave their consent. Approval from the Ethics Committee of the University of Valencia (H1481198441228) was obtained.

From the Stomatology Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain.

Address requests for reprints to Ms Isabel Menéndez-Nieto, Stomatology Department, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Calle Gasco Oliag 1 46010, Valencia, Spain. E-mail address: isabel.menendez.nieto@gmail.com

0099-2399/$ - see front matter

Copyright © 2018 American Association of Endodontists.

https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.004

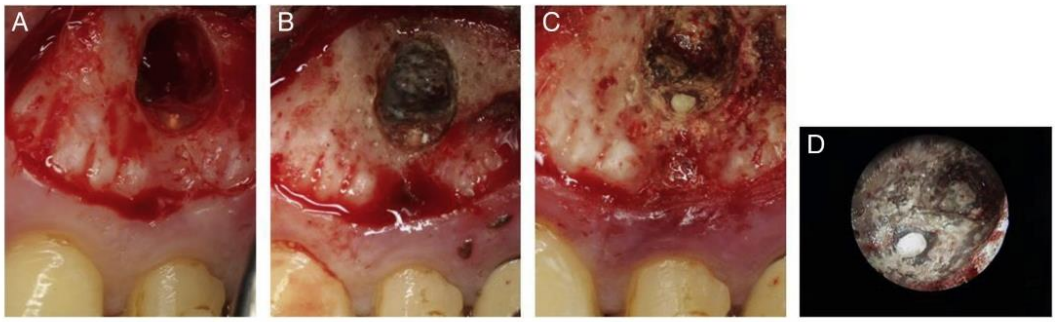


Figure 1. (*A*) The roots were resected with a bur mounted in a handpiece. (*B*) Application of the aluminum chloride (complete hemostasis). (*C*) The root-end cavities were filled with mineral trioxide aggregate. (*D*) Evaluation of the retrograde filling with an endoscope.

Periapical lesions involving a single tooth in the esthetic zone (upper incisors, canines, and premolars) with a probing depth <6 mm and a lesion size <10 mm were included in the study. Apicomarginal defects and teeth with a vertical fracture identified during surgery or incomplete protocols were excluded.

Depending on the hemostatic agent used, 2 parallel groups were established: aluminum chloride (aluminum chloride group) and electrocauterization (electrocauterization group). A block randomization scheme was generated using the Randomization.com website (http://www.randomization.com) (seed: 24329). The investigator was informed by an opaque envelope about the assignment when the application of the hemostatic agent was required during periapical surgery. The following patient- and tooth-dependent variables were collected: sex, age, smoking habits (nonsmokers, light smokers [<10 cigarettes/d], or heavy smokers [>10 cigarettes/d]), plaque index (11), and position (incisive, canine, or premolar).

The surgeon (M.P.D) and 2 independent blinded examiners (I.M.N. and J.C.B.) analyzed the initial and final bleeding. For hemostatic efficacy evaluation (primary outcome), we proposed the following alternative classification based on previous articles (12, 13):

0: no hemorrhage control, continuous or intermittent bleeding that compromised root-end filling procedures
1: slight but apparent intermittent bleeding that allowed root-end filling procedures
2: complete hemorrhage control that allowed root-end filling procedures

During the surgical procedure, the surgeon recorded the value, and the bone defects were photographed (Canon EOS 70D, Canon Macro Ring Lite MR-14EX, and Canon EF 100 mm f/2.8 Macro USM; Canon, Tokyo, Japan) before and after the application of the hemostatic agents. A PDF document (Adobe Acrobat Reader DC; Adobe Systems Inc, San Jose, CA) was given to each observer with the clinical photographs for viewing on a 21.5-inch monitor (iMac; Apple, Cupertino, CA) with a screen resolution of 4096 × 2304 pixels.

Surgical Technique

The same surgeon performed all interventions. Periapical surgery was performed under infiltrative locoregional anesthesia (4% articaine with 1:100,000 epinephrine; Inibsa, Barcelona, Spain). A submarginal incision was designed, and a mucoperiosteal flap was raised. A round 0.27-mm tungsten-carbide bur (Jota AG, Rüthi SG, Switzerland) mounted in a handpiece was used to perform ostectomy under copious saline irrigation. The affected roots were resected approximately 3 mm from the apex with minimal or no bevel, and the pathologic soft tissue was thoroughly debrided. Root-end cavities were prepared with ultrasonic retrotips (Piezon Master 400 EMS; Electro Medical Systems SA, Nyon, Switzerland) to a 3-mm depth. The root ends were inspected using a rigid endoscope (Möller-Wedel, Munich, Germany).

In the aluminum chloride group, hemostasis was performed with Expasyl (Fig. 1*A–D*). It was placed into the bone defect for 2 minutes and removed with the help of a dental curette and sterile saline. In the electrocauterization group, a ball electrode (Servotome Classic; Satelec/Acteon, Norwich, England) was used to cauterize any visible bleeding (Fig. 2*A–D*). Mineral trioxide aggregate (Dentsply Tulsa Dental, Tulsa, OK) was used to fill the retrograde cavities, and their

Figure 2. (*A*) The clinical view before the application of the hemostatic agent. (*B*) The application of electrocauterization (adequate hemostasis). (*C*) The superficial bone layer was removed with rotatory instruments. (*D*) Evaluation of the retrograde filling with an endoscope.

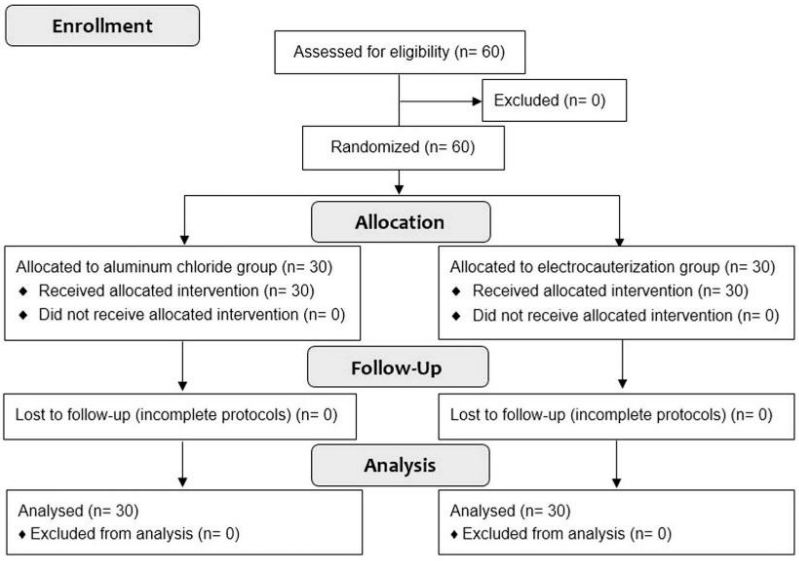


Figure 3. The CONSORT flow diagram.

quality was evaluated with the endoscope. In both groups, the superficial bone layer was removed with rotary instruments and irrigated with sterile saline solution to remove the remaining hemostatic agent. Primary wound closure was accomplished with 6/0 multiple interrupted sutures (Polinyl; Sweden & Martina, Carrare, Italy).

Preoperative antibiotic prophylaxis was administered with 2 g amoxicillin/clavulanic acid or 600 mg clindamycin 1 hour before surgery. All patients were prescribed 0.12% chlorhexidine rinses 2 times a day for 7 days and 600 mg ibuprofen as needed. Sutures were removed after 7 days.

Statistical Analysis

Blinding of patients and a biostatistician with expertise in dentistry was performed; patients were not informed of the assignment, and the statistician received a database divided into groups "I" and "II" without specifying the allocation groups. SPSS software (Version 18.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL) was used to perform statistical analysis. A P value <.05 was considered significant. A descriptive analysis was made of all variables (mean, standard deviation, minimum and maximum, and absolute and relative frequencies for categoric parameters). The chi-square test was used to determine the degree of association between 2 variables of categoric type. A binary logistic regression model was used to evaluate the influence of the type of hemostatic agent on the result of hemostatic efficacy and its relationship with patient- and tooth-dependent variables. The odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated.

The sample size was calculated considering hemostatic efficacy (primary outcome) using the results of the study by Scarano et al (3). This calculation was performed using G*power version 3.1 (Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) (14). For an alpha value of 0.05, a beta value of 0.05 (95% power), and an effect size of 0.4, a sample size of 42 patients (21 in each group) was estimated. Interobserver agreement among the 3 examiners was determined with the use of Cohen kappa statistics.

Results

No patient was excluded, and all 60 patients were allocated to 2 groups (30 in each group) (Fig. 3). The patient sample consisted of 41 female patients and 19 male patients, with a mean age of 46 years (standard deviation = 15.4 years) (Table 1). The groups were divided as follows:

1. The aluminum chloride group: 30 teeth (13 incisors, 2 canines, and 15 premolars)
2. The electrocauterization group: 30 teeth (19 incisors, 1 canine, and 10 premolars)

In the aluminum chloride group, complete hemorrhage control was achieved in 24 patients (80%), and slight but apparent intermittent bleeding was found in 6 patients (20%); in the electrocauterization

TABLE 1. Descriptive Statistics of the Patients Included in the Study

	Total	Aluminum Chloride	Electrocauterization
Sex			
Men	19	10	9
Women	41	20	21
Age	46 ± 15.4	44.8 ± 15.5	47.2 ± 15.4
Smoking habit			
Nonsmokers	50	24	26
Light smokers	10	6	4
Heavy smokers	0	0	0
Plaque index			
0	31	15	16
1	23	11	12
2	4	3	1
3	2	1	1
Position			
Incisive	32	13	19
Canine	3	2	1
Premolar	25	15	10

TABLE 2. Hemostatic Efficacy according to the Hemostatic Agent Used

	Total		Aluminum Chloride		Electrocauterization	
	N	%	*n*	%	*n*	%
Total	60	100.0	30	100.0	30	100.0
0	6	10.0	0	0.0	6	20.0
1	12	20.0	6	20.0	6	20.0
2	42	70.0	24	80.0	18	60.0

group, complete hemorrhage control was achieved in 18 patients (60%), slight but apparent intermittent bleeding was found in 6 patients (20%), and there was no hemorrhage control in 6 patients (20%) (Table 2). In cases in which control of bleeding was not achieved, aluminum chloride was used to avoid compromising the quality of the root-end filling procedures. The binary logistic regression model, used to evaluate the influence of the type of hemostatic agent on the result of hemostatic efficacy, found statistically significant differences (OR = 0.2; 95% CI, 0.05–0.84; $P < .05$).

The analysis of the variables (the binary logistic regression model) showed a relationship between sex and the effectiveness of hemostasis; a female patient increases the possibility of achieving complete hemorrhage control 4.55 times compared with a male (OR = 4.55; 95% CI, 1.08–20.2; $P < .05$) (Table 3). No relationship was found between other variables (age, smoking habit, plaque index, and position) and hemostatic efficacy.

The calculated kappa values of the pair-wise comparisons (3 examiners) were 0.805, 0.879, and 0.841, an average value of 0.842. These scores indicated good agreement among the 3 observers.

Discussion

The aim of this study was to compare hemostatic efficacy obtained with the use of aluminum chloride versus electrocauterization in periapical surgery and its relationship with patient- and tooth-dependent variables. The ability to control bleeding was good in both groups (aluminum chloride and electrocauterization). The regression model found a statistically significant relationship between the use of aluminum chloride and complete control of hemorrhage.

Jensen et al (2) concluded that Expasyl + Stasis ($P < .05$) and electrocauterization proved most efficient in the reduction of bleeding from standardized bone defects. The authors recommended to thoroughly remove the superficial layer in the bone defect with a rotatory instrument after the application of both hemostatic agents in apical surgery to reduce unfavorable tissue reactions. Von Arx et al (15) used different hemostatic agents in a rabbit calvarium model including bone wax, Stasis, Expasyl, and a combination of Expasyl and Stasis. Their results showed that Expasyl alone or in combination with Stasis provided the most efficient bleeding control. Menéndez-Nieto et al (6) evaluated hemostatic efficacy of epinephrine and aluminum chloride in 99 patients and achieved adequate hemostasis in 25 and 37 patients, respectively, showing aluminum chloride provided better results ($P < .05$). Our results are consistent with these studies.

TABLE 3. Hemostasis according to Sex

	Total		Male		Female	
	N	%	*n*	%	*n*	%
Total	60	100.0	19	100.0	41	100.0
0	6	10.0	3	15.8	3	7.3
1	12	20.0	5	26.3	7	17.1
2	42	70.0	11	57.9	31	75.6

With the use of electrocauterization, no foreign substance is introduced into the bony crypt (2). However, 1 concern raised is the influence on healing because of the thermal damage to the bone tissue (1, 16, 17).

In the literature, only 1 article related hemostatic efficacy with sex, without finding statistically significant differences (6). Our article found that the possibility of achieving complete hemorrhage control was greater in women.

The outcome of this study should be interpreted with caution because only cases that affected a single tooth in the esthetic zone were analyzed. The clinical limitation was the difficulty in defining the boundary between complete hemorrhage control and slight but apparent intermittent bleeding. Further studies with a randomized controlled design involving the posterior teeth are required to confirm our results. Studies should be designed to analyze the influence of hemostasis materials used in long-term prognosis and the relationship between sex and hemostatic efficacy.

Conclusions

The present study showed better results of hemorrhage control in the aluminum chloride group compared with the electrocauterization group. A relationship between sex and the effectiveness of hemostasis was found; a female patient increases the possibility of achieving complete hemorrhage control.

Acknowledgments

David Peñarrocha-Oltra and Isabel Menéndez-Nieto contributed equally to this study.

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

References

1. Witherspoon DE, Gutmann JL. Haemostasis in periradicular surgery. Int Endod J 1996;29:135–49.
2. Jensen SS, Yazdi PM, Hjørting-Hansen E, et al. Haemostatic effect and tissue reactions of methods and agents used for haemorrhage control in apical surgery. Int Endod J 2010;43:57–63.
3. Scarano A, Artese L, Piattelli A, et al. Hemostasis control in endodontic surgery: a comparative study of calcium sulfate versus gauzes and versus ferric sulfate. J Endod 2012;38:20–3.
4. Azargoon H, Williams BJ, Solomon ES, et al. Assessment of hemostatic efficacy and osseous wound healing using HemCon dental dressing. J Endod 2011;37:807–11.
5. Nabavizadeh MR, Zargaran A, Moazami F, et al. Comparison of the hemostatic activity of Quercus persica Jaub. & Spach. (Oak) with ferric sulfate in bony crypts. J Evid Based Complementary Altern Med 2016;21:34–8.
6. Menéndez-Nieto I, Cervera-Ballester J, Maestre-Ferrín L, et al. Hemostatic agents in periapical surgery: a randomized study of gauze impregnated in epinephrine versus aluminum chloride. J Endod 2016;42:1583–7.
7. Rud J, Munksgaard EC, Andreasen JO, et al. Retrograde root filling with composite and a dentin-bonding agent. 1. Endod Dent Traumatol 1991;7:118–25.
8. Pecora G, De Leonardis D, Ibrahim N, et al. The use of calcium sulphate in the surgical treatment of a "through and through" periradicular lesion. Int Endod J 2001; 34:189–97.
9. Jensen SS, Nattestad A, Egdø P, et al. A prospective, randomized, comparative clinical study of resin composite and glass ionomer cement for retrograde root filling. Clin Oral Investig 2002;6:236–43.

10. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c332.
11. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condtion. Acta Odontol Scand 1964;22:121–35.
12. Vy CH, Baumgartner JC, Marshall JG. Cardiovascular effects and efficacy of a hemostatic agent in periradicular surgery. J Endod 2004;30:379–83.
13. Vickers FJ, Baumgartner JC, Marshall G. Hemostatic efficacy and cardiovascular effects of agents used during endodontic surgery. J Endod 2002;28:322–3.
14. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. Behav Res Methods 2009;41:1149–60.
15. von Arx T, Jensen SS, Hänni S, Schenk RK. Haemostatic agents used in periradicular surgery: An experimental study of their efficacy and tissue reactions. Int Endod J 2006;39:800–8.
16. Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, McQueen D. Thermal injury to bone. A vital-microscopic description of heat effects. Int J Oral Surg 1982;11:115–21.
17. Hargreaves KM, Khan A. Surgical preparation: anesthesia & hemostasis. Endod Topics 2005;11:32–55.