



RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS Y PERIODONTITIS
APICAL DE ORIGEN ENDODÓNTICO: REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA

Trabajo de Investigación
requisito para optar al
Título de Cirujano Dentista

Alumnos: Camila Basaure

Alonso Garrido

Alexandra Núñez

Docente Guía Prof. Dr. Pedro Alarcón

Valparaíso - Chile

2022

Dedicatorias

Camila Basaure Ibáñez

Esta tesis la dedico a mis padres, Gustavo y Rudy, por darme la oportunidad de estudiar, por ayudarme, por facilitarme las cosas cuando más lo necesité y por ser un gran sustento para mí. A mi abuelita Rosa, que gracias a Dios sigue estando presente a sus casi 97 años. A mi pololo Marcelo, por ser un pilar fundamental para mí y por darme su apoyo incondicional. A mis hermanos, mi familia y mis más grandes amigos, por estar presentes y por cada palabra de ánimo que me dieron. A Dios, porque muchas veces hizo milagros y a mis mascotas Tommy, Ron, Milo y Maxi, por ser un sustento emocional para mí.

A todos ellos que estuvieron presentes y saben que no fue un camino fácil, pero que confiaron en mis capacidades y me apoyaron, infinitas gracias.

También un agradecimiento especial a cada persona que fue mi paciente en esta etapa de pregrado, que confiaron en mis capacidades y me ayudaron a crecer como futura profesional.

A cada funcionario, que muchas veces me simplificaron la vida en la universidad, ya sea prestando ayuda en momentos complicados o volviendo el ambiente más agradable.

Por último y no menos importante, a cada uno de mis docentes que aportó en mi formación con sus experiencias, consejos, retroalimentaciones y ayuda.

Alexandra Thamara Núñez Reyes

Finalmente llegó el momento que siempre vi tan lejano, entregar mi tesis para obtener mi título universitario. Hay muchas personas a las que quisiera agradecer y dedicar este trabajo, en primera instancia a mis papás, Mané y Víctor, que siempre han estado conmigo en mis momentos altos y bajos, que me han alentado a seguir luchando y a no rendirme, les agradezco por celebrar conmigo todos mis triunfos a lo largo de mi carrera. Gracias mamá por escucharme, por ser empática, por contenerme cuando no lo estaba pasando bien, por enseñarme y guiarme de manera impecable en este proceso. Gracias papá por apoyarme, por tus palabras de ánimo, por enseñarme que, aunque estemos en el fondo de un hoyo sin luz siempre es posible salir adelante, por ser mi primer paciente y confiar en mí, incluso en medio de todas las dificultades.

Le dedico este trabajo también a mis abuelas. A mi abuelita Inés por alegrarme los días con sus comidas deliciosas después de un largo día de Universidad, por hacerme reír con sus chistes y por decirme que está muy orgullosa de mí. A mi abuelita Rosalía por darme apoyo con sus audios, por preguntarme siempre como me va en la Universidad y por decirme que está muy orgullosa de mí.

Quiero hacer una mención especial a mis amigos de colegio Álvaro y Cristian, que me apoyaron en este proceso al ser mis primeros pacientes y confiaron totalmente en mí.

Agradecer también a mi tío Rifa, que sin duda me apoyó y alentó durante toda mi época de preclínico, e incluso en la clínica, entregando siempre una sonrisa y una buena conversa, no solo a mí si no que para todos los alumnos de la facultad.

Esta dedicatoria también va a mi gato Andrés que fue mi apoyo emocional durante muchos años de mi carrera y que ahora me ve desde el cielo, y a mi gato Patch que me llena de felicidad todos los días.

Finalmente, a todos mis amigos de colegio, a mis tíos, tías y primas que me dieron ánimos en mis malos días, que saben que no fue un camino fácil pero que siempre tuvieron palabras de ánimos y una sonrisa que entregar.

A todas estas personas les dedico este trabajo, sin duda es el término de una etapa muy importante, pero a la vez el comienzo de muchos proyectos que tengo planeados a futuro y estoy segura que contaré con el apoyo incondicional de todos ustedes, gracias.

Alonso Alejandro Garrido Díaz

Este trabajo representa un culmine de un largo camino universitario el cual, al igual que la vida misma, ha estado lleno de desafíos los cuales he podido sacar adelante gracias a un constante esfuerzo personal, pero que no hubiese sido posible sin el apoyo constante de mi familia. Comenzando por mis padres Pamela y Pedro a los cuales les debo mi formación tanto académica como personal, siempre estaré agradecido del camino por el cual me guiaron y de los valores que me enseñaron; agradecer también a mi hermana Macarena la cual siempre ha sido una referente admirable y una gran pilar en mi vida; y al resto de mis familiares destacando a mis abuelos y abuelas, tanto los que ya partieron como los que me siguen acompañando físicamente, a mis tíos y tías, y a todos aquellos que se preocuparon de mi dándome un abrazo, una palabra de aliento o una invitación a tomar once para distraerse un poco del ambiente universitario.

También me gustaría agradecer infinitamente a los amigos que la vida me ha entregado y que me siguen acompañando hasta el día de hoy, tanto a los amigos que me dejó mi época escolar que siempre están a pesar de poder compartir menos tiempo, como a los de mi época universitaria con los cuales nos supimos apoyar en este largo e intenso camino que fue esta carrera tantas veces odiada pero más veces amada; y por último pero no menos importante agradecer el apoyo infinito que me entregó mi polola Javiera la cual estuvo a mi lado cada vez que la necesite y siempre me dio el ánimo para poder sacar mi mayor potencial tanto académico como a nivel personal y llenarme de un amor incondicional.

A cada persona que nombré en esta dedicatoria quiero decirle que infinitas gracias y que siempre las llevaré en mi corazón.

Gracias totales.

Agradecimientos

Como grupo, queremos hacer un especial agradecimiento a nuestro docente guía, Dr. Pedro Alarcón, por ser incondicional en este largo proceso. Si bien esta tesis pasó por varias modificaciones, siempre estuvo presente en cada paso, apoyándonos y guiándonos. Agradecemos y valoramos cada aporte, críticas constructivas y dedicación en esta gran investigación que nos dio mucho agrado realizar.

También un agradecimiento al Dr. Juan Villagra, quien se tomó el tiempo de ayudarnos en la parte metodológica de nuestra investigación.

También agradecemos como compañeros el haber trabajado juntos en esta tesis, por el apoyo y compromiso de cada uno, y por hacer de esto una instancia muy agradable en nuestro aprendizaje.

Índice

Contenido.....	Pág
1. Introducción.....	1
2. Marco teórico.....	3
2.1. Periodontitis periapical.....	3
2.1.1. Anatomía periodonto.....	3
2.1.2. Diagnósticos periapicales en endodoncia.....	4
2.1.2.1. Tejido Periodontal normal.....	4
2.1.2.2. Periodontitis apical sintomática.....	4
2.1.2.3. Periodontitis apical asintomática.....	4
2.1.2.4. Absceso apical agudo.....	5
2.1.2.5. Absceso apical crónico.....	5
2.1.2.6. Osteítis condensante (OC).....	6
2.1.3. Desarrollo de la enfermedad endodóntica y su microbiología.....	6
2.1.4. Respuesta inflamatoria.....	7
2.1.5. Epidemiología mundial y en Chile.....	8
2.1.6. Tratamiento endodóntico.....	9
2.2. Diabetes mellitus.....	10
2.2.1. Definición.....	10
2.2.2. Tipo de diabetes.....	10
2.2.3. Factores de riesgo de diabetes.....	11
2.2.4. Epidemiología mundial y en Chile.....	11
2.2.5. Efectos a nivel sistémico.....	13
2.2.6. Respuesta inmune.....	14
2.2.7. Cómo afecta al hueso.....	15
2.2.8. Exámenes para su detección y control.....	17
2.2.9. Tipos de medicamentos para su control.....	18
2.2.10. Efectos en la cavidad oral.....	21
3. Objetivos.....	22
3.1. General.....	22

3.2. Específicos.....	22
4. Materiales y Métodos.....	23
4.1. Estrategia de búsqueda.....	23
4.2. Criterios de selección y exclusión.....	26
4.2.1. Criterios de exclusión.....	26
4.2.2. Criterios de selección.....	26
5. Resultados.....	27
6. Discusión.....	55
7. Conclusión.....	66
8. Referencias bibliográficas.....	67

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica que se caracteriza por un aumento en los niveles de glicemia. El estado inflamatorio sistémico causado por la diabetes puede afectar la cicatrización de las lesiones periapicales presentes en la Periodontitis Apical (PA). En base a lo anterior, el objetivo general de esta revisión crítica de la literatura fue determinar si existe una relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis apical de origen endodóntico. Para elaborar esta revisión crítica de la literatura se recopiló artículos en PubMed, Scopus y Web of Science (WOS) comprendidos entre los años 2016 y 2021, obteniendo un total de 163 artículos. Los resultados indicaron que el 66% de los estudios analizados presentan una relación estadísticamente significativa entre ambas variables, el 16% presentó una relación no significativa y el 16% restante no presentó ninguna relación. La conclusión principal es que existe una relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis apical de origen endodóntico, siendo la diabetes un indicador preoperatorio que aumenta el riesgo de fracaso endodóntico y la susceptibilidad a desarrollar periodontitis apical posterior al tratamiento endodóntico.

1. Introducción

La diabetes mellitus (DM) describe un grupo de enfermedades metabólicas que se caracteriza por tener un aumento en los niveles de glucosa en sangre provocando una hiperglicemia. La hiperglicemia severa se caracteriza por tener algunos signos y/o síntomas como poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, alteraciones visuales y susceptibilidad a infecciones. Además, está asociado con daños a largo plazo y trastornos funcionales de varios tejidos y órganos (ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos) (1).

Según las estadísticas presentadas por la Organización Mundial de la Salud el número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. En el atlas 2019 de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), se afirma que hay 463 millones de personas viviendo con algún tipo de DM, de los cuales 1.110.000 serían niños y adolescentes con DM tipo 1 (DM1) (2).

Chile se encuentra en el segundo lugar de Sudamérica según las cifras de personas con DM, con un total de 1.372.700 personas, lo que representa el 11% de la población adulta entre 20-79 años (3).

Por otro lado, definimos la periodontitis periapical como una enfermedad inflamatoria crónica causada por una infección endodóntica, donde su desarrollo está regulado por la respuesta inmunitaria / inflamatoria del huésped.

Los trastornos metabólicos como la diabetes que dependen en gran medida del estilo de vida, como los hábitos alimenticios, se caracterizan por un estado de inflamación sistémica desencadenada metabólicamente y que puede interactuar con la periodontitis apical al desencadenar la modulación inmunitaria. Un estado inflamatorio elevado causado por trastornos metabólicos puede afectar el resultado clínico de las lesiones periapicales e interferir con la cicatrización de la herida después del tratamiento endodóntico (4).

La relevancia de realizar este estudio es debido a la alta prevalencia de DM a nivel mundial, generando la necesidad de investigar cómo esta enfermedad afecta al ser humano en sus diferentes sistemas, incluido el sistema inmune, que se relaciona directamente con patologías orales, tal como la periodontitis apical de origen endodóntico.

El problema que existe en torno a la relación entre ambas variables es que la información existente en los estudios realizados no es concluyente, por lo que no se ha comprobado una relación entre ambas variables. Es por esto que se realizará una revisión crítica de la literatura, donde se recopilarán y analizarán estudios actualizados de los últimos 5 años (5)(6)(7). Este tipo de estudio busca asegurar la calidad de la investigación pudiendo generar relaciones entre ambas patologías, ya que es una metodología válida y factible para lograr nuestro objetivo de investigación.

2. Marco Teórico

2.1 Periodontitis apical

La Periodontitis apical es un proceso inflamatorio localizado en los tejidos periapicales, de origen multifactorial, originándose principalmente por una pulpa necrótica (8)(9). Su principal causa es la caries dental, que al invadir la pulpa provoca una necrosis pulpar que finalmente inicia el proceso infeccioso periradicular, el cual se puede manifestar en forma de quiste, absceso o granuloma principalmente.

2.1.1 Anatomía del Periodonto (10)

El periodonto es la integración de tejidos que conforman el órgano de sostén y protección del diente, cuya función es mantener el diente unido al hueso. Se divide en periodonto de protección y periodonto de inserción.

El periodonto de protección está conformado por la encía que es el tejido especializado que rodea y cubre el cuello del diente y los procesos alveolares donde estos se alojan, mientras que el periodonto de inserción se conforma por el ligamento periodontal, el cemento y el proceso alveolar.

El ligamento periodontal es un tejido conectivo, blando, altamente vascularizado que rodea la raíz y conecta de manera estrecha el cemento con el proceso alveolar a través de fibras periodontales compuestas de colágeno; además se pueden encontrar elementos celulares como células de tejido conectivo, células de restos epiteliales, células de defensa y elementos neuronales y vasculares, tanto el ligamento como las células se encuentran inmersos en sustancia fundamental compuesta de 70% de agua, glucosaminoglicanos y glucoproteínas.

El cemento es un tejido mineralizado mesenquimatoso que recubre externamente la raíz anatómica y recibe las fibras terminales del ligamento periodontal, no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos. Posee dos tipos de células, conformando el cemento acelular y cemento celular.

El proceso alveolar sostiene y forma los alvéolos dentarios cuya función es proveer la inserción ósea para el ligamento periodontal para poder distribuir las fuerzas que se generan durante la masticación.

2.1.2 Diagnósticos periapicales en endodoncia

Según la asociación americana de endodoncia (AAE 2009) existen 6 diagnósticos endodónticos que afectan a los tejidos periapicales (11).

2.1.2.1 Tejido periodontal normal

El tejido periradicular se encuentra en condiciones normales, sin sensibilidad a los test de palpación o percusión. Radiográficamente, la lámina dura que rodea la raíz está intacta y el espacio periodontal tiene una apariencia normal, uniforme y sin interrupciones. El diente puede tener una pulpa normal o estar en condición de diente previamente tratado (12)

2.1.2.2 Periodontitis apical sintomática

Es la inflamación del periodonto apical con sintomatología clínica dolorosa a la percusión lateral, horizontal o palpación del diente afectado. Puede o no estar asociado a un área radiolúcida periapical (13).

Para su diagnóstico clínico, debe existir dolor agudo, de intensidad moderada a severa en actividades funcionales como la masticación, contacto interoclusal y un test de percusión positivo y de duración prolongada. Requiere manejo con medicación analgésica. Radiográficamente, el espacio periodontal en su zona apical puede tener apariencia normal o con un ligero ensanchamiento, la lámina dura puede estar normal o con pérdida de su continuidad. El tamaño de la radiolucidez dependerá del tiempo de evolución. (13)

2.1.2.3 Periodontitis apical asintomática

Es la inflamación y destrucción del periodonto apical sin síntomas clínicos. Radiográficamente, se observa como una zona radiolúcida. (12)

Clínicamente, se origina por la evolución de patologías pulpares previas que no se resolvieron, como una necrosis pulpar, tratamiento previamente iniciado o diente previamente tratado que tuvo contaminación bacteriana. El test de percusión tiene un resultado negativo o leve y la movilidad dentaria dependerá de la condición del tejido óseo de soporte.

Radiográficamente, se observa un aumento del espacio periodontal, con una lesión radiolúcida asociada al ápice radicular, de tamaño variable según la actividad osteoclástica presente y tiempo de evolución. (13)

2.1.2.4 Absceso apical agudo (AAA):

Es una respuesta inflamatoria a la infección y necrosis pulpar, cuyo inicio es rápido, con dolor espontáneo, sensibilidad a la presión dental y presencia de exudado purulento. (12)

Clínicamente, hay presencia de dolor severo, constante y espontáneo, los test de percusión y palpación son positivos y hay una sensación de extrusión del diente. Además, los test térmicos de calor y frío son negativos. Existe inflamación intra y extraoral de la zona mucogingival del diente asociado, debido a la colección de pus localizado en el espacio subperióstico. La movilidad dental es variable dependiendo del tamaño de la destrucción ósea. Puede existir compromiso sistémico como fiebre o linfadenopatías, cuyo tratamiento es inmediato con medicación analgésica y antibiótica.

Radiográficamente, el espacio periodontal puede o no presentar ensanchamiento y el ligamento periodontal puede o no tener pérdida de la continuidad. El tamaño de la radiolucidez dependerá del tiempo de evolución. (13)

2.1.2.5 Absceso apical crónico (AAC):

Es una respuesta inflamatoria a la infección y necrosis pulpar, cuyo inicio es lento y gradual, sin dolor o poco dolor y con presencia de una fístula que descarga exudado purulento de manera intermitente. (12)

Clínicamente, el estado interno del conducto radicular es variable, pero todos se caracterizan por tener necrosis pulpar o persistencia del proceso infeccioso luego del

tratamiento endodóntico. Hay presencia de un tracto sinuoso que establece una vía de drenaje hacia el exterior del exudado. El test de percusión puede dar resultados negativos o leves y la movilidad dentaria dependerá de la condición del tejido óseo de soporte.

Radiográficamente, hay una lesión radiolúcida asociada al ápice radicular, de tamaño variable, según la actividad osteoclástica presente y el tiempo de evolución clínica. (13)

2.1.2.6 Osteítis condensante (OC):

Es una lesión radiopaca difusa que se observa radiográficamente en el ápice del diente. Se origina como una reacción local del hueso ante un estímulo inflamatorio de baja magnitud y larga evolución, (12)

Clínicamente, se relaciona con la presencia de pulpitis irreversible asintomática o necrosis pulpar. Respecto a los test térmicos de calor y frío, palpación y percusión, el resultado puede ser variable y en caso de ser positivo se puede mantener por varios segundos una vez finalizada la prueba.

Radiográficamente, se ve una lesión radiopaca en la zona del ápice, concéntrica y difusa. (13)

2.1.3 Desarrollo de la enfermedad endodóntica y su microbiología

El crecimiento y supervivencia de la microbiota endodóntica se ve favorecido por las condiciones especiales que proporciona el sistema de conductos radiculares, al estar en ausencia de oxígeno. La infección endodóntica comienza cuando el sistema de conductos radiculares se ve expuesto a la cavidad oral ya sea de origen cariogénico o traumático, en conjunto con una baja respuesta del sistema inmunitario. Sí el diente no recibe un tratamiento endodóntico, los patógenos que se encuentran en los conductos radiculares y sus derivados empezarán a invadir los tejidos periradiculares, provocando una infección en el tejido periapical, cuya severidad dependerá de la virulencia de los patógenos y del mecanismo de defensa del tejido del huésped. (14)

Existen diversos patógenos que participan en el proceso de la enfermedad endodóntica, los que pertenecen a las familias phyla, namely, Firmicutes, Bacteroidetes,

Actinobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Fusobacteria, Synergistes, SR1, TM7, Chloroflexi, Deinococcus, Acidobacteria y Cyanobacteria; en su mayoría estos microbios son anaerobios. (14)

2.1.4 Respuesta inflamatoria

Cuando la pulpa está infectada o inflamada, muchas células inmunitarias innatas y adaptativas liberan grandes cantidades de mediadores de la inflamación, como citocinas, quimiocinas y neuropéptidos. A medida que la inflamación de la pulpa se disemina, estos mediadores comienzan a alterar la fisiología de los tejidos periapicales.

En la exploración radiográfica se observan cambios como ensanchamiento del espacio del ligamento periodontal o el desarrollo de lesiones osteolíticas apicales debidas a la reabsorción ósea causada principalmente por osteoclastos activados por citocinas como las interleucinas IL-1, IL-11 e IL-17 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

Las células inmunitarias presentes en las lesiones periradiculares humanas constan de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas, neutrófilos y células citolíticas naturales; de ellos, los dos primeros son los más frecuentes. (15)

Todos los mediadores de la inflamación mencionados en la tabla 1 están presentes en la periodontitis apical.

Tabla 1 Principales mediadores de la inflamación presentes en la PA.

Principales mediadores de la inflamación			Principales mediadores de la inflamación		
Mediador	Fuente	Células y tejidos efectores	Mediador	Fuente	Células y tejidos efectores
VASODILADORES			ACTIVACIÓN DE LEUCOCITOS Y QUIMIOTAXIS		
Histamina	Mastocitos Plaquetas	Células endoteliales	Quimiocinas	Macrófagos Neutrófilos Células endoteliales Fibroblastos	Células endoteliales
Prostaglandinas	Leucocitos Mastocitos	Células endoteliales	C3a, C5a	Plasma	Leucocitos
Óxido nítrico	Células endoteliales Macrófagos	Músculo liso vascular	Leucotrieno B4	Mastocitos Leucocitos	Leucocitos
CGRP	Nervio sensitivo	Células endoteliales	Quimiocinas (IL-8)	Macrófagos Neutrófilos Células endoteliales Fibroblastos	Leucocitos
Productos de degradación de la fibrina	Plasma	Células endoteliales	Fibrinopéptidos	Plasma	Leucocitos
AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR			Productos bacterianos (fMLP)	Bacterias	Leucocitos
Bradicinina	Plasma	Células endoteliales	TNF	Macrófagos activados Células muertas	Leucocitos
Leucotrienos C4, D4, E4	Leucocitos Mastocitos	Células endoteliales	OPSONINAS		
PAF	Leucocitos Mastocitos Células endoteliales	Células endoteliales	C3b, C5b, inmunoglobulinas	Plasma	Microbios
C3a, C5a	Plasma	Células endoteliales	DAÑO TISULAR		
Fibrinopéptidos	Plasma	Células endoteliales	Enzimas lisosomales	Neutrófilos Macrófagos	Células y tejidos
Sustancia P	Nervio sensitivo	Células endoteliales	Radicales libres de oxígeno	Leucocitos activados	Células y tejidos
AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS DE ADHESIÓN ENDOTELIAL (SELECTINA, ICAM, VCAM, PEAM)			Óxido nítrico	Macrófagos	Células y tejidos
TNF	Macrófagos activados Células citolíticas naturales	Células endoteliales	Productos bacterianos (LPS)	Bacterias	Células y tejidos
IL-1	Macrófagos activados Células citolíticas naturales	Células endoteliales			

CGRP péptido relacionado con el gen de la calcitonina; fMLP formil-metionil-leucil-fenilalanina; IL-1, interleucina-1; PAF factor activador de plaquetas; SP sustancia P; TNF factor de necrosis tumoral.

Datos tomados de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al.: *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, ed 8, Philadelphia, Saunders, 2010; Slauson DO, Cooper BJ: *Mechanisms of disease*, ed 3, St Louis, Mosby, 2002; Majno G, Joris I: *Cell, tissues, and disease*, ed 2, Oxford, Oxford University Press, 2004; Abbas AK, Lichtman, Pober JS: *Cellular and molecular immunology*, ed 5, Philadelphia, Saunders, 2003.

2.1.5 Epidemiología mundial y en Chile

A nivel mundial, Machado et al. realizó una revisión sistemática incluyendo 6.784 estudios hasta septiembre de 2019 de distintas bases de datos, proporcionando datos de 34.668 individuos y 639.357 dientes. La prevalencia de PA fue 52% a nivel individual y 5% a nivel dentario. La frecuencia de PA en dientes con obturación radicular y dientes no tratados fue del 39% y 3%, respectivamente. La prevalencia de PA fue mayor en muestras de servicios de atención odontológica y hospitales que en los de la población general; también fue mayor en personas con una enfermedad sistémica (63%) en comparación con individuos sanos (48%).

Este estudio concluye que la mitad de la población adulta mundial tiene al menos un diente con PA. La prevalencia de PA es mayor en las muestras de los servicios de

atención odontológica, pero también es alta entre las muestras representativas de la comunidad de la población general. (16)

Si bien existen diversos estudios que buscan determinar la frecuencia de periodontitis apical de los cuales se pueden obtener un amplio espectro de valores según la población estudiada, con resultados que van desde un 26% hasta un 80% de frecuencia, en Chile no existen datos publicados en relación a la frecuencia para esta patología. (17)

2.1.6 Tratamiento endodóntico (18)

El tratamiento endodóntico tiene como objetivo conservar los dientes cuya pulpa se encuentra afectada de forma irreversible o ha perdido la capacidad de mantenerse con vitalidad y va a constar de los siguientes pasos:

- a. **Procedimientos pre operatorios:** Incluye la preparación del paciente, anestesia, preparación de la corona y aislamiento del campo operatorio.
- b. **Acceso al conducto radicular:** Consta de la apertura coronaria, limpieza de la cámara pulpar, localización y preparación de la entrada de los conductos radiculares.
- c. **Preparación del conducto radicular:** Acá hay ciertas diferencias entre la biopulpectomía (pulpa vital) y la necropulpectomía (pulpa necrótica). Mediante preparación mecánica y química, tiene la finalidad de limpiar, conformar y desinfectar el conducto radicular para crear condiciones para que el diente pueda ser obturado.
- d. **Medicación intraconducto entre sesiones:** Se caracteriza por la colocación de un fármaco en el interior de la cavidad pulpar entre las sesiones necesarias para la conclusión del tratamiento endodóntico. En los casos de diente con pulpa, la medicación intraconducto servirá para el control de la inflamación consecuencia del acto quirúrgico. En los dientes con pulpa necrótica, la medicación será un auxiliar valioso en la desinfección del sistema de conductos radiculares, sobre todo en lugares inaccesibles a la instrumentación, como las ramificaciones del conducto principal y los túbulos dentinarios.

e. **Obturación del conducto radicular:** Tiene como objetivo el llenado de la porción conformada del conducto con materiales inertes y antisépticos que promuevan un sellado estable y tridimensional y estimulen en el proceso de reparación.

2.2 Diabetes mellitus

2.2.1 Definición

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes mellitus se asocia con daño, disfunción e insuficiencia a largo plazo de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

Un buen control de la diabetes depende de la diligencia en el control de la glucosa en sangre, el ajuste frecuente de los medicamentos, el cumplimiento de una dieta regular y un plan de ejercicio y el tratamiento de afecciones comórbidas como hipertensión e hiperlipidemia. (19)

Con frecuencia, los signos y síntomas (20) de la DM2 se desarrollan lentamente y pueden ser los siguientes: aumento de la sed, micción frecuente, aumento del hambre, pérdida de peso involuntaria, fatiga, visión borrosa, llagas que tardan en sanar, infecciones frecuentes, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pie, entre otros.

2.2.2 Tipo de diabetes (21)

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

a. Diabetes tipo 1(DM1): Debido a la destrucción de las células β autoinmunes, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina.

b. Diabetes tipo 2(DM2): Debido a una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β con frecuencia en el contexto de la resistencia a la insulina.

c. Diabetes mellitus gestacional (DMG):

Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no era claramente una diabetes manifiesta antes de la gestación.

d. Tipos específicos de diabetes debida a otras causas: Por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de madurez en los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y -diabetes inducida (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos)

2.2.3 Factores de riesgo de diabetes (20)

Dentro de los factores de riesgo de la diabetes pueden ser: sobrepeso y distribución de grasa (almacenamiento principal en abdomen, caderas y muslos), inactividad física, antecedentes familiares de DM, raza y origen étnico, edad (mayor riesgo sobre 45 años), prediabetes, riesgos relacionados con el embarazo (DMG o si se da a luz un bebé de más de 4 kg) y síndrome de ovario poliquístico

También se considera riesgo un bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad en sangre (HDL) y altos niveles de triglicéridos.

2.2.4 Epidemiología mundial y en Chile

a) Epidemiología mundial (2):

Según las estadísticas presentadas por la OMS, el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. En el atlas 2019 de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF), se afirma que hay 463 millones de

personas viviendo algún tipo de Diabetes Mellitus, de los cuales 1.110.000 serían niños y adolescentes con DM1.

En el atlas del año 2019, también aparecen algunos datos relevantes como:

- 1 de cada 11 adultos entre 20 y 79 años, tienen diabetes (463 millones de personas).
- 1 de cada 5 personas con diabetes tienen más de 65 años (136 millones de personas).
- El 10% del gasto sanitario mundial se dedica a la diabetes (760 millones de dólares).
- 3 de cada 4 personas con diabetes (79%) vive en países de ingresos bajos y medios

b) Epidemiología en Chile (3)

En Chile habría 1.372.700 personas con DM, lo que representa el 11% de la población adulta entre 20-79 años. Esta cifra colocaría a nuestro país en el segundo lugar de Sudamérica.

La prevalencia de DM2 es ligeramente más alta en el sexo femenino, sin poder hablar de predominio. En Chile la prevalencia fue 8,4% en varones y 10,4% en mujeres.

La DM1 da cuenta del 85% de todos los casos de DM en menores de 20 años, sin embargo, esto está cambiando a favor de la DM2.

Chile gastó 21.200 millones de dólares en asistencia sanitaria el 2014, de los cuales 10,2% fue destinado a diabetes. Lo anterior significa un promedio de 1.427 dólares por persona diabética por año. El 10,2% del presupuesto en salud en Chile lo consume la DM. Frente al envejecimiento de la población y el aumento en la frecuencia de trastornos nutricionales por exceso es probable que este gasto aumente marcadamente en los próximos años.

2.2.5 Efectos a nivel sistémico (20)

La DM es un trastorno que se caracteriza por hiperglicemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones. Se puede asociar a diversas complicaciones, que pueden ser agudas (metabólicas o infecciosas) o crónicas y éstas a su vez pueden ser micro o macrovasculares. Estas complicaciones son causa importante de morbilidad, incapacidad y muerte.

La DM2, que es la más frecuente, habitualmente se diagnostica cuando ya se ha producido una serie de trastornos que se podrían tratar si se pesquisarón antes de que se presente la hiperglicemia. Dentro de estos factores están: aumento del fibrinógeno; aumento del PAI-1; aumento de la proteína C reactiva; aumento de la presión arterial; aumento de los triglicéridos; disminución del colesterol HDL y glicemia en rango intermedio. Estos factores son muy similares a los que se encuentran en el síndrome metabólico. Cuando la persona está en rango de prediabetes tiene riesgo macrovascular; cuando aparece la hiperglicemia ya existe riesgo de enfermedades por daño microvascular, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía (22)

Los factores que aumentan el riesgo de diabetes a su vez aumentan el riesgo de otras enfermedades crónicas, por lo que afectará a múltiples órganos y sistemas del organismo. Dentro de los efectos a nivel sistémicos se encuentran:

- Enfermedad macrovascular y enfermedades al corazón como un mayor riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, aumento de presión arterial y aterosclerosis.
- Neuropatía de las extremidades.
- Nefropatía. Enfermedad renal crónica o enfermedad renal en etapa terminal que requiera diálisis o un trasplante
- Retinopatía: Daño ocular aumentando el riesgo de cataratas, glaucoma y pudiendo dañar los vasos sanguíneos de la retina pudiendo provocar ceguera
- Cicatrización lenta aumentando el riesgo de infecciones.

- El control deficiente de los niveles de glucosa en sangre está asociado a un deterioro de la memoria y un mayor riesgo a padecer trastornos que causan demencia como Alzheimer.
- Disfunción inmunitaria y mayor probabilidad de tener infecciones bacterianas y hongos.

2.2.6 Respuesta inmune

La respuesta inmune variará dependiendo del tipo de diabetes que presente el individuo.

a) DM1:

Representa al 5 a 10% de la población total de diabéticos y es causada por la destrucción causada por una enfermedad autoinmune de las células β productoras de insulina en los islotes de Langerhans, conduciendo a la dependencia de insulina exógena para la supervivencia.

Los marcadores de la destrucción inmunitaria de la célula β incluyen anticuerpos de células de los islotes, autoanticuerpos contra la insulina, anticuerpos contra GAD (GAD65) y autoanticuerpos contra las tirosinas fosfatasas IA-2 e IA-2 β . Uno y más de estos autoanticuerpos están presentes en 85 a 90% de los individuos cuando se detecta inicialmente hiperglucemia en ayunas.

La tasa de destrucción de las células β es bastante variable y determinará la intensidad del cuadro clínico, siendo rápida o de mayor intensidad en algunos individuos (principalmente lactantes y niños) y lenta o de menor intensidad en otros (principalmente adultos) (23).

En la actualidad se sabe que el individuo presenta la DM1 cuando 90% de sus células beta han sido destruidas, pero esto evoluciona en etapas y es posible detectar el proceso en forma temprana mediante screening de glucemia, lo que permite iniciar un tratamiento precoz. Sin embargo, no se sabe cómo se produce el proceso de autodestrucción de las células beta; tampoco se sabe que lo inicia, porque una vez que parte no se puede detener ni por qué las células beta no se regeneran (24).

b)DM2

Representa al 90 a 95% de la población total de diabéticos, la cual abarca a personas que tienen resistencia a la insulina y que suelen tener parientes con deficiencia de esta (23).

En la fisiopatología de la DM2 se conjugan varios defectos para determinar finalmente la hiperglicemia. El primero de ellos es la insulinoresistencia a nivel de hígado, músculo liso y tejido adiposo; se habla de resistencia periférica a la insulina a la que se produce en el músculo estriado, donde disminuye la captación y metabolismo de la glucosa; y de resistencia central a la insulina a la que se desarrolla en el hígado, donde aumenta la producción de glucosa determinando la hiperglicemia de ayuno. Lo anterior estimula la producción de insulina en las células beta, pero cuando éstas no pueden producir la cantidad de hormona suficiente para contrarrestar esta insulinoresistencia aparece la hiperglicemia, que siempre indica la presencia de una falla, que puede ser relativa, en la secreción de insulina.

Otro defecto que favorece el desarrollo de DM es la disminución del efecto de la incretina en conjunto con el aumento de la secreción de glucagón en el período postprandial, lo que se ha podido comprobar sólo en algunos pacientes, porque la producción y desaparición de estas sustancias es relativamente rápida. Cuando la hiperglicemia se mantiene, aunque sea en nivel moderado, se produce glicolipotoxicidad sobre la célula beta, lo que altera la secreción de insulina y aumenta la resistencia a esta hormona a nivel hepático y muscular; por lo tanto, la falta de tratamiento apropiado favorece la evolución progresiva de la diabetes. (22)

2.2.7 Como afecta al hueso

En la actualidad siguen siendo objeto de discusión la proporción e intensidad con las que la presencia de alteraciones como la DM y osteoporosis en la cantidad y la calidad de hueso, además de las alteraciones en el metabolismo mineral, se asocian tanto a la DM1 como la DM2, e influyen un aumento de la tasa de fracturas. (25) La pérdida de masa

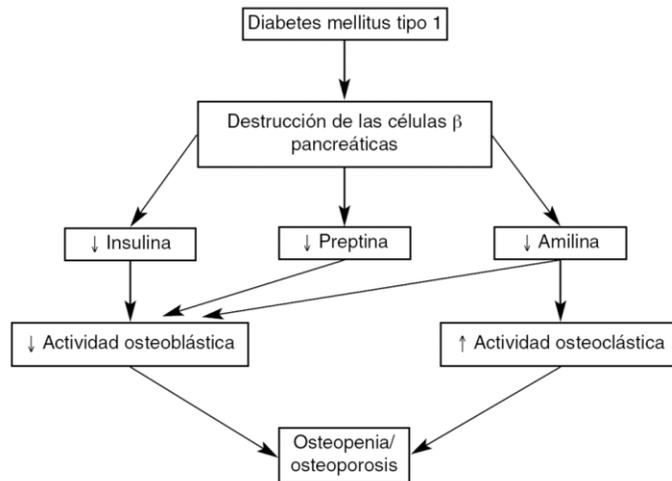
ósea en pacientes con osteoporosis se asocia a la edad temprana de diagnóstico de la diabetes, a la duración de la enfermedad, al deficiente control glucémico y a las dosis elevadas de insulina. Numerosos estudios caso-control llevados a cabo en estos pacientes han demostrado un riesgo de fracturas óseas, sobre todo de cadera, significativamente mayor en individuos diabéticos que en no diabéticos. (26)

La diabetes de inicio juvenil puede asociarse a una reducción en el pico de densidad mineral ósea (DMO), con las consecuencias que ello conlleva para las fracturas en edades más avanzadas. Además, en la DM2 se ha descrito una DMO mayor de la esperada, a diferencia de la DM1 en la que se ha descrito una reducción de la DMO, especialmente asociada a la aparición de complicaciones crónicas. Así mismo, se ha descrito un hipoparatiroidismo funcional en las personas con DM, además de las alteraciones secundarias a la aparición de nefropatía u otras complicaciones crónicas. Además, las personas con diabetes sufren un número inesperadamente alto de fracturas en esqueleto apendicular (brazos, tobillos, piernas, etc.), por lo que se ha sugerido un papel de la neuropatía, e incluso de la microangiopatía localizada en esas zonas. (27)

Actualmente, parece demostrado que la diabetes mellitus tipo 1, que implica la destrucción de las células β pancreáticas, conlleva una pérdida significativa de masa ósea, que puede conducir a osteoporosis a largo plazo. Este efecto parece remitir con el control de la glucemia mediante una dieta adecuada y la administración de insulina.

Existen una serie de factores polipeptídicos pancreáticos asociados a la alteración del metabolismo óseo en la DM1. Estos factores, la insulina, la amilina y la preptina, poseen receptores específicos en las células óseas y aumentan la actividad osteoblástica. La administración de insulina normaliza los valores de DMO en DM1. La figura 1 resume la posible interacción de la insulina y de otros péptidos relacionados con la pérdida de masa ósea en esta situación.

Fig. 1. *Mediadores moleculares pancreáticos posiblemente implicados en la pérdida de masa ósea asociada a diabetes mellitus tipo 1.*



En la DM2, por el contrario, no existen datos concluyentes que la relacionen con una disminución en la DMO. La amilina, que inhibe la resorción ósea, se ha detectado en el suero de pacientes con diabetes tipo 2, pero no en los de tipo 1, por lo que este factor podría ser un elemento de diferenciación entre ambos tipos de diabetes y su relación con la osteoporosis.

Existen otros factores locales o sistémicos que podrían contribuir a la pérdida de masa ósea en la diabetes, aunque en la actualidad no se ha establecido una relación de causa-efecto. Entre estos factores se encuentran el IGF-1 y sus proteínas ligadoras, cuyo verdadero papel en este sentido está aún por caracterizar. La leptina, sintetizada por el tejido adiposo, podría estar implicada en la aparente protección frente a la osteoporosis de pacientes con DM2. De las incretinas intestinales, el GLP-2 podría ser conservador de la masa ósea y utilizarse en el futuro para el tratamiento de la diabetes por sus propiedades insulínótropas. Otros factores no proteicos asociados a la diabetes que podrían afectar a la pérdida de masa ósea serían el aumento de la excreción de calcio y el déficit de vitamina D observado en niños y adolescentes diabéticos. (26)

2.2.8 Exámenes para su detección y control

La diabetes mellitus se sospecha en pacientes con signos y síntomas típicos y se confirma a través de diversas pruebas de laboratorio.

Una de las pruebas que busca la detección de la diabetes es la glucemia plasmática en ayunas (FPG) (28) (29) la cual mide la cuantificación después de un ayuno entre 8 y 12

horas, además se puede solicitar el valor de glucosa plasmática de 2 horas (PD 2H) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g(OGTT) o los criterios de Hemoglobina glicosilada (HbA1C).

- FPG \geq 126 mg / dL (7.0 mmol/L).
- PG 2 h \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante OGTT.
- HbA1C \geq 6,5% (48 mmol/ mol).
- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dL (11.1 mmol / L).

Una glucemia con un valor de > 200 mg/dL en una muestra aleatoria puede ser diagnosticada la presencia de diabetes, aunque se puede confirmar con varias pruebas para ver la variación

Ahora, en la práctica la DM o la alteración de la regulación de la glucemia suele diagnosticarse midiendo la concentración de HbA1C ya que esta prueba refleja la glucemia correspondiente a los 3 meses previos teniendo una visión más general del paciente.

2.2.9 Tipos de medicamentos para su control

El uso de medicamentos en este tipo de pacientes es utilizado para poder regular su estado sistémico.

En el caso de los pacientes con DM1 deben aplicarse inyecciones de insulina o el uso de una bomba de insulina con controles frecuentes del nivel de glucosa en sangre y cálculo de hidratos de carbono. Dentro de las opciones de insulina se encuentran insulina de corta acción (regular), de acción rápida, de acción prolongada, etc. La insulina no puede tomarse por vía oral ya que las enzimas del estómago obstaculizan su acción por lo que su administración debe ser subcutánea. (20)

Ahora hablando del tratamiento de la DM2 el MINSAL en la “Guía de Práctica clínica de tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2” (30) dice que la minoría de las

personas diabéticas logran mantener los niveles de glucosa sanguínea controlada por periodos extensos de tiempo solamente con cambios en el estilo de vida que comprenden intervenciones alimentarias y programas de actividad física. Si bien, lo anterior es fundamental para el control de la enfermedad, se hace necesaria la indicación de medicamentos para un control adecuado y permanente de la glucosa sanguínea en las personas con DM2.

El objetivo del uso de medicamentos es poder alcanzar la meta fijada en el tratamiento de la HbA1C <8% en adultos mayores frágiles con Diabetes Mellitus 2 (Tabla 2)

Tabla 2. Resumen de las recomendaciones para metas HbA1C en adultos mayores con diabetes Mellitus 2

Estado del paciente	HbA1C
Saludable, independiente (pocas comorbilidades, con integridad funcional y cognitiva)	7-7,5%
Frágil	<8%
Estado de salud muy complejo (comorbilidades crónicas en etapa terminal, declinación funcional o cognitiva severa)	8,5%

La elección de estos, el orden y combinación con que se prescriben para el tratamiento va en estrecha relación con: la prevención del posible daño micro y macrovascular, el adecuado control glicémico, el riesgo de efectos secundarios y la evaluación de los inconvenientes tales como costos y preferencias de los pacientes.

Existen 3 posibles líneas de tratamiento:

A. Primera línea de tratamiento

La metformina, de la familia de las biguanidas, es el fármaco de elección en todas las etapas de tratamiento por su efectividad en bajar la glicemia, baja incidencia de efectos

secundarios, bajo riesgo de hipoglicemia, etc. Sus mecanismos farmacológicos son múltiples, siendo los principales la activación de la enzima AMPK y la inhibición de la señalización del glucagón. Todos estos mecanismos generan aumento de la recaptación de glucosa y almacenamiento de glucógeno en el músculo esquelético, disminución de producción de glucosa a nivel hepático, disminución de glucosa a nivel intestinal, disminución de oxidación de ácidos grasos libre y un aumento en la síntesis de receptores de insulina, etc. Esto resulta en una disminución de la HbA1C en personas con DM2 de entre 1 y 2% dependiendo de la dosis. Además, genera una disminución del peso corporal de entre 0,5 y 2 Kg en promedio en pacientes obesos.

En el caso de que el paciente tenga contraindicación o no tolere el uso de la metformina se recomienda el uso de inhibidores de DPP4 por sobre las Sulfonilureas como tratamiento de primera línea. En el caso de indicar alguna Sulfonilurea se recomienda utilizar Gliclazida o Glimepirida comparado con Glibenclamida como tratamiento de primera línea en personas adultas con DM2 que tengan contraindicación o no toleren el uso de Metformina

B. Segunda línea de tratamiento

Hace referencias a pacientes DM2 que no logran alcanzar la meta de HbA1C con monoterapia farmacológica. Se recomienda en este tipo de pacientes como primera opción la combinación de metformina con inhibidores de DPP4, en segunda opción metformina con sulfonilureas y por último metformina con GLP-1.

C. Tercera línea de tratamiento

De acuerdo a recomendación de expertos, en pacientes que no alcanzan la meta individualizada con dos fármacos de segunda línea, que están clínicamente estables y con HbA1c < 9%, se podría elegir un tercer fármaco no insulínico. La elección del fármaco deberá basarse en características del paciente.

2.2.10 Efectos en la cavidad oral

El paciente diabético tiene más prevalencia de presentar periodontitis, pérdida de dientes y xerostomía.

Diferentes estudios han evaluado el potencial impacto de la diabetes en el tejido periodontal, por ejemplo, en la pérdida de inserción, asociándose a mayor prevalencia, severidad y extensión de la enfermedad periodontal (31).

También, la diabetes se ha considerado una condición de riesgo para la cirugía oral y los implantes dentales ya que se asocia a un retraso en la cicatrización de las heridas, prevalencia de enfermedades microvasculares y una respuesta alterada a la infección (32).

En diversos estudios se ha encontrado una mayor prevalencia de trastornos de la mucosa oral en pacientes con DM en comparación con pacientes sin DM la cual puede deberse a un control metabólico inadecuado o un proceso de curación lento.

También se encontró una disminución del flujo salival lo cual podría deberse a daños en el parénquima glandular, alteraciones en la microcirculación de glándulas salivales, deshidratación y alteraciones en el control glucémico.

J. Matczuk y col. observaron que el régimen de dieta alta en grasas había provocado cambios significativos en la composición lipídica de las glándulas salivales, especialmente con respecto a los fosfolípidos (PH) y triacilglicerol (TG) en ratas. La reducción observada en la concentración de PH es un fenómeno interesante que frecuentemente significa atrofia y disfunciones en los órganos secretores de saliva. Por otro lado, el aumento de la acumulación de TG en las glándulas puede ser una manifestación clínica importante del síndrome metabólico y la DM2(33).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general:

- Determinar si existe una relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis apical de origen endodóntico en base a una revisión crítica de la literatura.

3.2 Objetivo específico:

a. Identificar la influencia de la diabetes mellitus en la presencia de periodontitis apical de origen endodóntico.

b. Determinar si la diabetes influye en la respuesta inmune y en la susceptibilidad de lesiones apicales de origen endodóntico.

c. Caracterizar el éxito del tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos con periodontitis apical de origen endodóntico según signos y síntomas, en relación a variables clínicas y radiográficas.

4. Materiales y métodos

4.1 Estrategia de búsqueda

Para elaborar esta revisión de la literatura se recopiló artículos científicos relacionados con el tema de estudio y la pregunta de investigación: ¿Existe una relación entre la diabetes mellitus y la periodontitis apical de origen endodóntico?

La búsqueda se realizó en julio de 2021 en tres bases de datos electrónicas, PubMed, Scopus y Web of Science (WOS). Además, se realizó una búsqueda manual para identificar artículos que no se encontraron con las llaves de búsqueda.

Para iniciar la búsqueda se identificaron palabras claves, asignándose en filiales según cada tópico a abordar, en base a los requerimientos del tema de investigación. A continuación, se describen las palabras claves asignadas a cada filial y el tópico abordado.

a. Pubmed

Tabla 3. Llaves de búsqueda en Pubmed

Filial	Tópico abordado	Resultados encontrados
#1	“apical periodontitis”	2.199
#2	“periapical periodontitis”	2.886
#3	“apical inflammation”	13
#4	“apical abscess”	141
#5	“diabetes mellitus”	472.256
#6	“diabetes”	759.661

#7	"glycosylated hemoglobin"	8.175
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2.301
#9	#5 OR #6 OR #7	760.648
#10	#8 AND #9	57
#11	#8 AND últimos 5 años	37

b. Scopus

Tabla 4. Llaves de búsqueda en Scopus

Filial	Tópico abordado	Resultados encontrados
#1	"apical periodontitis"	2.548
#2	"periapical periodontitis"	2.804
#3	"apical inflammation"	19
#4	"apical abscess"	206
#5	"diabetes mellitus"	808.465
#6	"diabetes"	978.020
#7	"glycosylated hemoglobin"	40.296
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4.135
#9	#5 OR #6 OR #7	982.575

#10	#8 AND #9	90
	(últimos 5 años)	56

c. Web of Science

Tabla 5. Llaves de búsqueda en Web of Science

Filial	Tópico abordado	Resultados encontrados
#1	“apical periodontitis”	2.958
#2	“periapical periodontitis”	268
#3	“apical inflammation”	10
#4	“apical abscess”	170
#5	“diabetes mellitus”	265.606
#6	“diabetes”	1.015.664
#7	“glycosylated hemoglobin”	8.314
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4	3.222
#9	#5 OR #6 OR #7	1.017.146
#10	#8 AND #9	96
	Últimos 5 años	70

Buscando reducir un posible sesgo una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se procedió a la lectura de los títulos y el resumen de los papers seleccionados para determinar su inclusión o exclusión del trabajo de investigación.

Cuando existió una discrepancia entre los investigadores sobre la inclusión o exclusión de un artículo, se leyó exhaustivamente de forma completa para poder tomar la decisión en conjunto con el tutor guía, quien es especialista en endodoncia.

Además, se discutieron los resultados obtenidos y se contrastaron con los de la literatura encontrada con el tutor guía.

Lo anteriormente mencionado permite la replicabilidad de la estrategia de búsqueda de esta revisión crítica de la literatura.

4.2 Criterios de selección y exclusión

4.2.1 Criterios de exclusión

- Papers de más de 5 años de antigüedad y/o duplicados.
- Estudios in vitro y animales.
- Imposibilidad de acceder al estudio completo.

4.2.2 Criterios de selección

- Estudios que incluyan pacientes con diabetes mellitus.
- Estudios que incluyan pacientes con periodontitis apical de origen endodóntico.
- Revisión de literatura y sistemáticas.
- Ensayos Clínicos (EC) o Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA).
- Estudios de casos y controles.
- Estudios de cohorte.
- Estudios de series de casos.
- Estudios publicados en español, inglés y portugués.
- Filtro de búsqueda: Papers últimos 5 años, humanos in vivo, full text, artículos de revistas /publicaciones.

5. Resultados

La búsqueda arrojó un total de 163 artículos. Después de la eliminación de los duplicados (n=76), 87 fueron leídos para su elegibilidad. Se excluyeron un total de 9 artículos debido a que no cumplían con el idioma y/o no pertenecían a especie humana. A continuación, se descartaron los estudios por el título y resumen sin relación a los objetivos del estudio (n=28). Posteriormente se descartaron los que no se pudo acceder al artículo (n=3) y luego se excluyeron los artículos que una vez leídos en su "full text" no son acorde con nuestros objetivos (n=17). Además, se seleccionó por búsqueda manual 1 artículo. Incluyendo un total de 31 estudios para su revisión completa y posterior discusión. El organizador bibliográfico utilizado para el desarrollo del estudio fue Rayyan. El algoritmo de búsqueda y resultados se resumen en la Figura 1.

En cuanto al nivel de evidencia, los estudios escogidos en esta revisión fueron principalmente de tipo primarios (n=15) que correspondían a un nivel más bajo comparados con las revisiones sistemáticas y bibliográficas que fueron un total de (n = 16).

En 12 artículos se estudió la influencia de los niveles de hemoglobina glicosilada/glicemia capilar en la presencia de PA. En 2 artículos se estudió la influencia de la presencia de la diabetes en la respuesta inmune asociada a la PA y en 5 artículos se estudió el éxito de tratamiento clínico (signos y/o síntomas) y radiográfico de la PA en pacientes con DM.

Además, se realizó un posterior análisis de las revisiones sistemáticas encontradas las cuales dieron como resultado un total de 16.

Figura 2. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica

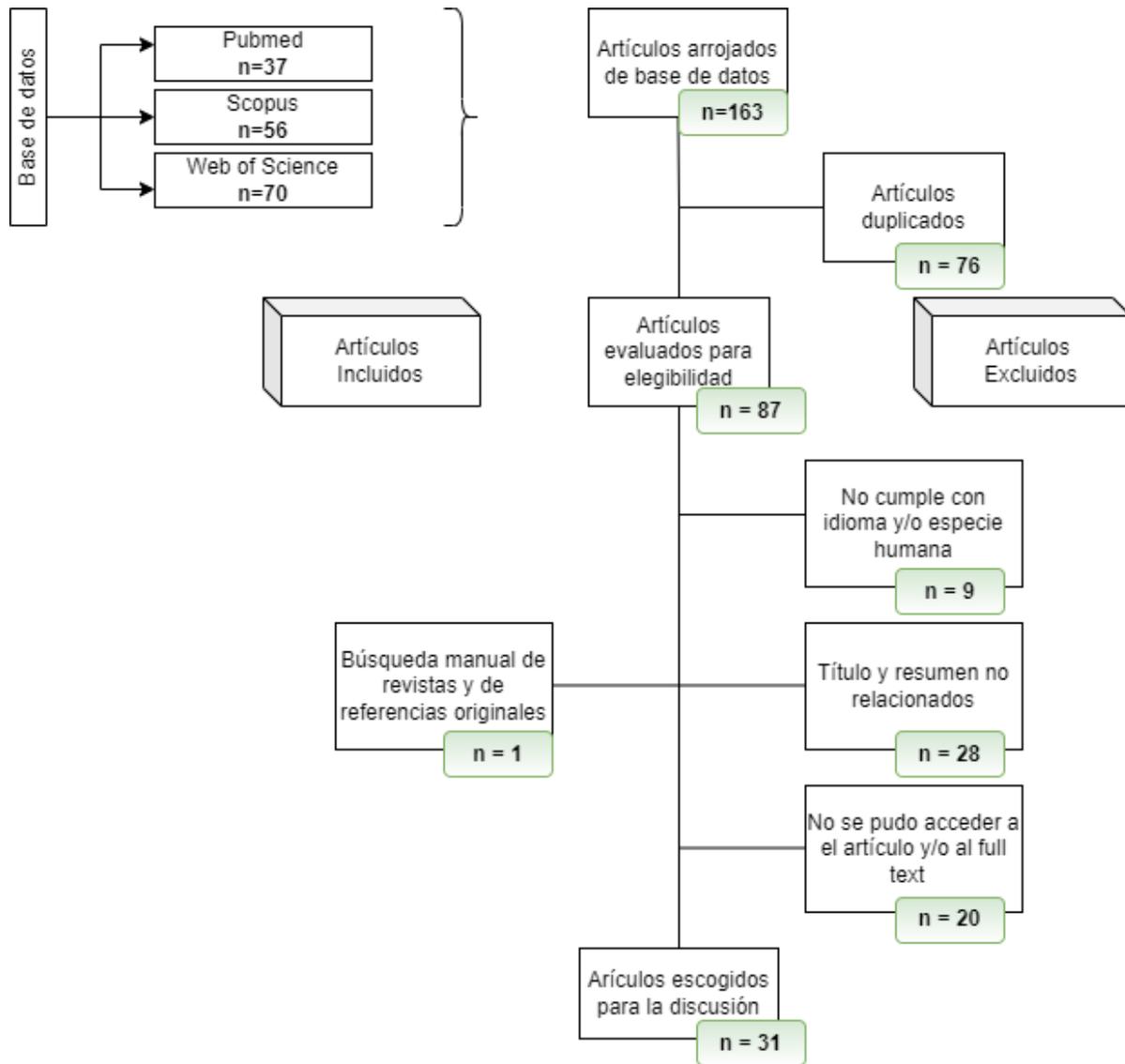


Tabla 6. Resultados relacionados al objetivo específico 1

Publicación Autores Año de publicación	Influencia de los niveles de hemoglobina glicosilada/glicemia capilar en la presencia de PA	Principales resultados
<p>Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and apical periodontitis: Preliminary findings (34)</p> <p>Preto et al. 2021</p>	<p>Para la DM2, los pacientes fueron evaluados a través de la historia clínica y el uso actual de agentes antidiabéticos orales o insulina.</p>	<p>El H1bAc fue significativamente mayor en los individuos asignados en el grupo T2DM, en comparación con los grupos Sanos y con presencia de PA.</p> <p>A pesar de la ausencia de diferencias significativas, la media de H1bAc también fue mayor en el grupo DM2- PA, en relación a los respectivos controles.</p> <p>La mitad de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían valores de H1bAc superiores al 10%, muy por encima de los límites recomendados para el control de la diabetes.</p> <p>Las áreas de lesión PA fueron significativamente más altas en el grupo DM2- PA , en comparación con el grupo PA.</p>
<p>Impairment of the angiogenic</p>	<p>Existe influencia entre la hiperglicemia y la</p>	<p>La hiperglicemia actúa como el principal precursor</p>

<p>process may contribute to lower success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. (35)</p> <p>Martinho et al. 2021</p>	<p>PA.</p>	<p>de las complicaciones microvasculares, debido a cambios en las funciones vasculares e inmunes. Estos provocan isquemia, desarrollo de necrosis pulpar y sucesivamente la periodontitis apical, y, por tanto, menor éxito del tratamiento del conducto radicular en pacientes con DM.</p> <p>Hay menos casos de PA en pacientes sin diabetes mellitus.</p>
<p>The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study. (36)</p> <p>Yip et al. 2021</p>	<p>La HbA1c se informó como una variable continua, se clasifica la HbA1c en 3 grupos de uso común para ayudar en la realización del análisis de datos (bien controlado <6,5, moderadamente controlado 6,5-8,0, mal controlado > 8,0).</p>	<p>Este estudio mostró la asociación altamente significativa entre la DM2 y la glucemia mal controlada con AP, en datos de una gran red hospitalaria. El uso de metformina y estatinas se asoció con reducción de la prevalencia de PA.</p>
<p>Odontogenic inflammatory lesions in patients with type 2 diabetes mellitus: A prospective</p>	<p>El grupo objetivo se dividió en dos subgrupos en función del grado de compensación de la DM2 utilizando un umbral de HbA1c del 7%,</p>	<p>Existe una incidencia de infección periodontal apical de aproximadamente el 50%, con un valor ligeramente superior para los pacientes con DM</p>

<p>study of 128 cases (37)</p> <p>Juncar R. 2020</p>	<p>para la comparación de las variables monitorizadas.</p>	<p>descompensada comparados con los compensados. El grado de compensación de la DM2 no influyó significativamente en la presencia de enfermedad periodontal apical ($P = 0,6283$)</p> <p>La DM2 se asocia con una mayor incidencia de lesiones inflamatorias periodontales marginales y apicales independientemente del nivel de compensación.</p>
<p>Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. (38)</p> <p>Pérez et al. 2020</p>	<p>Su uso la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para evaluar el control glucémico, considerando un nivel de HbA1c <6,5% como diabetes bien controlada.</p>	<p>Los resultados no revelan asociación del control glucémico con la prevalencia de PA o tratamiento de conducto en pacientes diabéticos.</p> <p>El valor medio de HbA1c fue de $7,0 \pm 2,2\%$. 47 pacientes (21,8%) tenían niveles de HbA1c inferiores al 6,5%, considerándose pacientes bien controlados, y 169 (78,2%) tenían un nivel de HbA1c $\geq 6,5\%$, considerándose pacientes mal controlados. El 44% de los diabéticos tenía periodontitis apical, el 12,5% tenía obturaciones radiculares y el 52,3% tenían obturaciones radiculares con lesiones periapicales radiolúcidas.</p>

		<p>No se observaron diferencias significativas en ninguna de estas tres variables entre pacientes con buen o mal control glucémico. En el análisis de regresión logística multivariante, la presencia de lesiones periapicales radiolúcidas en al menos un diente no se correlacionó significativamente con los niveles de HbA1c (OR = 1,4; IC 95% = 0,70 - 3,09; $p = 0,31$)</p>
<p>Root Canal Treatment and Apical Periodontitis in a Brazilian Population with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Paired Study. (39)</p> <p>Rodrigues et al. 2020</p>	<p>Individuos con un diagnóstico de DM1 basado en los criterios establecidos por la AAD, la cual dice que los niveles recomendados para adultos de glucosa en ayunas en sangre se encuentran entre 80-130 mg / dl y 90-130 mg / dl para adolescentes. La HbA1c recomendada para adultos es de 7,0% y 7,5% para adolescentes.</p>	<p>Los dientes tratados endodónticamente (RCT), PA y la combinación entre ambas fue más prevalente en individuos con DM1 que en no diabéticos, y fueron significativamente asociados con la presencia de DM1. (OR = 15,611, $p = 0,016$)</p>

<p>Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study (40)</p> <p>Nihal S</p> <p>2019</p>	<p>Según los niveles de hemoglobina glicosilada, los pacientes con DM se dividieron en dos subgrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de HbA 1c \leq6,5% - Nivel de HbA 1c $>$ 6,5%. 	<p>La frecuencia de periodontitis apical fue 37,3% para el grupo de DM y 28,4% para el grupo control, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).</p> <p>Según CBCTPAI (índice periapical mediante tomografía computarizada de haz cónico), se considera periodontitis apical con una puntuación igual a 1.</p> <p>La frecuencia de puntuación CBCTPAI \geq3 en el grupo DM fue del 21,3%, mientras que fue del 6,79% en el grupo control, y esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).</p> <p>La prevalencia de PA fue significativamente mayor en los pacientes con DM en comparación con los no diabéticos. Este resultado puede interpretarse como que la DM retrasa el proceso de curación de los tratamientos de conducto porque se realizaron al menos 1 año antes. Dado que no se realizó la evaluación radiológica y clínica preoperatoria de los dientes tratados, fue imposible discriminar los</p>
---	--	--

		casos aún en curación, que es la principal limitación de este estudio.
Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. (41)	<p>Para determinar el estado de control metabólico de los pacientes diabéticos, La HbA1c se registró el día de inicio del tratamiento. El control glucémico adecuado se definió según la Asociación Estadounidense de Endocrinólogos clínicos como HbA1c <6,5%. Basado en estos criterios, los sujetos del estudio se dividieron en 2 grupos: tipo 2 pacientes diabéticos y no diabéticos.</p>	<p>Los resultados del estudio deben extrapolarse con precaución porque la mayoría de los participantes no tenían un buen control diabético, lo que podría haber actuado como un factor de confusión importante en la determinación de la asociación de curación periapical y niveles de HbA1c.</p> <p>El hallazgo más importante de este estudio a pesar del aumento de los niveles de HbA1c fue la mejora de los puntajes PAI (90% y 100% en diabéticos y pacientes no diabéticos, respectivamente) después del tratamiento endodóntico.</p> <p>Los hallazgos sugieren que la RCT es eficaz para retener los dientes incluso en pacientes diabéticos tipo 2 controlados.</p>
Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi	Los pacientes rellenaron un formulario estructurado para cada sujeto donde se veía, entre otros parámetros, estado de salud	En conclusión, la PA se asoció significativamente con la diabetes, el tabaquismo y el tratamiento endodóntico inadecuado. Este estudio sólo evaluó

<p>population. (42)</p> <p>Al-Nazhan SA; Alsaeed Sa; et al. 2017</p>	<p>(diabético o no).</p>	<p>la condición periapical mediante radiografías panorámicas, y se debe realizar un examen clínico para obtener mejores resultados con imágenes CBCT.</p>
<p>Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey</p> <p>Smadi L (43) 2017</p>	<p>Se consideró diabetes bien controlada la hemoglobina glicosilada de <7%, y la diabetes mal controlada se considera > 7 %.</p>	<p>Los diabéticos mostraron un mayor número de dientes con PA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.</p> <p>El grupo de diabéticos tenía más dientes tratados con endodoncia (ET) en comparación con el grupo de no diabéticos (4,18 frente a 1,82%, respectivamente); Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,001) junto con una relación PA / ET más alta (27,7 vs 19,3 respectivamente).</p> <p>El grupo de diabéticos mal controlados tuvo más lesiones periapicales en comparación con los diabéticos bien controlados (18,29 frente a 9,21. respectivamente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0,001);</p> <p>El grupo de DM mal controlado también tuvo un</p>

		mayor porcentaje de ET (5,55 vs 3,13% respectivamente) y la razón PA/ ET (32.0 vs 21.8% respectivamente).
The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients (44) Al-Zahrani 2017	Se evalúa según hemoglobina glicosilada. Todos los pacientes de la muestra poseen DM2.	El 14% no tenía lesiones periapicales, mientras que el 25% tenía una o 2 lesiones, el 32% tenía 3 o 4 lesiones y el 29% tenía 5 o más lesiones periapicales. La presencia de lesiones periapicales se asoció significativamente con un nivel más alto de HbA1c independientemente de la edad, el sexo, la profundidad del sondaje y el índice de placa. Además, la prueba t de muestra independiente mostró que los sujetos con valores de HbA1c $\geq 9\%$ tenían un número significativamente mayor de lesiones periapicales (media = $3,8 \pm 3,3$) en comparación con aquellos con niveles de HbA1c $< 9\%$ (media = $2,6 \pm 2,2$), ($p = 0,047$)
Periapical healing outcome following single visit endodontic	Grupo control (Grupo I): sujetos normales sin antecedentes de enfermedad sistémica y	Con base en los criterios CPDR (diagnóstico clínico periapical) y QTDR (diagnóstico radiográfico

<p>treatment in patients with type 2 diabetes mellitus</p> <p>Rudranaik S. (45) 2016</p>	<p>niveles normales de hemoglobina glicosilada (HbA1c > 6,5 < 7,5).)</p> <p>Grupo de casos (Grupo II): sujetos con diabetes mellitus, diagnosticados por hemoglobina glicosilada > 7,5%, sin hábitos y otras enfermedades sistémicas.</p> <p>Se considera:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mal controlado con una hemoglobina glicosilada de $[\geq 9,5\%]$ (6 personas). - regulares $[8,5-9,5\%]$ (26 personas) - buen control $[7,5-8,5\%]$ (8 personas) 	<p>cualitativo del diente), las lesiones agudas fueron más en el grupo I, mientras que las lesiones crónicas fueron más en el grupo II.</p> <p>La evaluación preoperatoria del estado periapical, el diagnóstico radiográfico cualitativo del diente mostró una mayor incidencia de enfermedad periapical en el grupo II. Los sujetos del grupo II tenían lesiones de tamaño significativamente mayor en comparación con los del grupo I.</p> <p>Se observó una diferencia significativa en el tamaño de la radiolucidez periapical desde el primer mes hasta el año. Las lesiones ≤ 1 mm cicatrizaron en 6 meses, mientras que solo unos pocos dientes con grandes lesiones periapicales cicatrizaron por completo en un año de evaluación. Se observó una mayor tasa de falla en lesiones de mayor tamaño.</p> <p>La evaluación clínica del resultado de la cicatrización periapical utilizando los criterios de Strindberg mostró un éxito del 100% en el grupo I</p>
--	---	--

		<p>en 1 mes, sin embargo, se observó después de 2 meses en el grupo II.</p> <p>La evaluación radiográfica del resultado de la curación periapical durante un período de 1 año utilizando los criterios de Strindberg mostró una tasa de éxito significativamente baja ($p = 0,0026$) en el primer mes que mejoró al 85% durante un período de un año. Sin embargo, se observó una tasa de éxito del 100% en el grupo I en 6 meses.</p> <p>Se observó curación clínica en todos los pacientes diabéticos; y radiográficamente, todos los pacientes excepto los diabéticos mal controlados mostraron una curación exitosa.</p>
--	--	---

Tabla 7. Resultados relacionados a objetivo específico 2

Publicación Autores Año de publicación	Respuesta inmune alterada	Principales resultados
--	---------------------------	------------------------

<p>Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and apical periodontitis: Preliminary findings (46)</p> <p>Preto L. 2021</p>	<p>Los principales resultados fueron los niveles séricos de marcadores inflamatorios (IL-1β, IL-6, IL-10, CCL3 y CCL4) y los niveles de HbA1c. Se recogieron la sangre y el suero totales para determinar la HbA1c y los mediadores inflamatorios, respectivamente.</p>	<p>La evaluación de las citocinas séricas mostró niveles indetectables de la citocina proinflamatoria IL-6 en cualquiera de los grupos.</p> <p>La citocina antiinflamatoria IL-10 se identificó en el suero de tres pacientes, independientemente del grupo experimental.</p> <p>Dos pacientes en el grupo AP mostraron niveles séricos detectables de CCL3, mientras que esta quimiocina se encontró en un paciente en cada uno de los otros grupos.</p> <p>Se observaron niveles séricos detectables de CCL4 en dos pacientes del grupo AP, mientras que tres pacientes en los grupos T2DM y T2DM-AP mostraron niveles detectables de esta quimiocina.</p>
---	--	--

<p>Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics (47)</p> <p>Sarmiento EB; Gomes CC; et al. 2020</p>	<p>Se les solicitó evaluar los niveles de glucosa en sangre de todos individuos. El nivel de HbA1c en individuos normoglucémicos ha aumentado al 5,7% de la Hb total, en personas con mayor riesgo para la diabetes mellitus se sitúa entre el 5,7% y el 6,4% y en diabéticos, está por encima del 6,4%.</p>	<p>La inmunoexpresión de los biomarcadores implicados en el proceso de reabsorción ósea, RANK, MMP-9 y PTHRP no fueron significativamente diferentes en lesiones periapicales de sujetos diabéticos en comparación con individuos normoglucémicos. Se cree que el control glucémico eficaz de los pacientes diabéticos en este estudio evitó el aumento de la resorción ósea.</p>
--	--	---

Tabla 8. Resultados relacionados a objetivo específico 3

Publicación Autores Año de publicación	Éxito de tratamiento clínico (signos y/o síntomas)	Éxito de tratamiento radiográfico (signos y/o síntomas)	Principales resultados
The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth	N/A	Si	La dimensión fractal indica la complejidad del trabeculado óseo. Los valores de dimensión fractal aumentaron significativamente tanto en el grupo de DM como en el grupo de control después del tratamiento endodóntico en comparación a los valores

<p>after root canal treatment: a fractal analysis study (48)</p> <p>Uğur et al.</p> <p>2021</p>			<p>previos al tratamiento. ($P < 0,05$).</p> <p>El aumento de FD en el tiempo fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo DM ($P < 0,05$).</p> <p>Después de un seguimiento de 1 año, los pacientes con DM2 tuvieron cambios significativamente más bajos en la FD en el área de la lesión apical en comparación con los individuos sanos.</p>
<p>Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. (35)</p> <p>Martinho et al.</p> <p>2021</p>	<p>Diabéticos: Éxito de tratamiento de 47,8%</p> <p>No diabéticos: Éxito de tratamiento de 89,4%</p>	<p>Diabéticos: Éxito de tratamiento de 47,8%</p> <p>No diabéticos: Éxito de tratamiento de 89,4%</p>	<p>Los pacientes diabéticos tuvieron una tasa de éxito de tratamiento endodóntico menor después del tratamiento de conducto que los no diabéticos.</p> <p>La probabilidad de éxito de tratamiento en pacientes sanos fue mayor que en pacientes diabéticos.</p> <p>La diabetes es un factor de riesgo para un menor éxito después del tratamiento de conducto radicular, ya que los no diabéticos tienen mayor frecuencia de éxito del tratamiento ($p < ,001$; OR=9,42; IC: 3,65–24,31).</p>
<p>Impact of systemic diseases and tooth-based factors on</p>	N/A	<p>Las radiografías fueron evaluadas por dos examinadores</p>	<p>En los análisis primarios, la tasa de éxito de los dientes tratados endodónticamente (ECA) fue del 73,2% en pacientes con DM y del 85,6% en pacientes sin enfermedad sistémica ($p = 0,043$).</p>

<p>outcome of root canal treatment (49)</p> <p>Laukkanen et al.</p> <p>2019</p>		<p>en condiciones estandarizadas. El índice periapical se utilizó para definir los casos radiográficamente "sanos" y "curativos" como exitosos.</p>	<p>En el análisis multifactorial, el impacto de la DM se volvió no significativo y los ECA tuvieron más probabilidades de éxito en ausencia de periodontitis apical (AP; odds ratio (OR) = 4,4; P <0,001), en dientes con una calidad de obturación radicular óptima (OR = 2,5; P <0,001), en dientes restaurados con restauraciones indirectas (OR = 3,7; P = 0).</p>
<p>Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study (50)</p>	<p>N/A</p>	<p>El estado periapical de los dientes fue evaluado con el índice periapical de tomografía computarizada de haz cónico (CBCTPAI). Una puntuación CBCTPAI ≥ 1 se consideró un signo de PA.</p>	<p>La frecuencia de PA fue 37,3% para el grupo DM y 28,4% para el grupo control, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La frecuencia de puntuación CBCTPAI ≥ 3 en el grupo DM fue del 21,3%, mientras que fue del 6,79% en el grupo control, y esta diferencia también fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Según los resultados del presente estudio, la prevalencia de PA fue significativamente mayor en los pacientes con DM en comparación con los no diabéticos. Este resultado puede interpretarse como que la DM afecta negativamente o retrasa el proceso de curación de los tratamientos de conducto porque se realizaron al menos 1 año antes.</p>

Sisli et al. 2019			
Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. (45)	La evaluación preoperatoria del estado periapical incluía dolor, sensibilidad apical y tracto sinusal se realizó utilizando los criterios CPDR (diagnóstico clínico periapical de la raíz).	Se utilizaron criterios QLDR (diagnóstico radiográfico cualitativo del diente) y QTDR (diagnóstico radiográfico cuantitativo del diente) para el análisis.	<p>El estudio presentó un grupo de control(I) compuesto por 40 sujetos sin antecedentes de enfermedad sistémica y HbA1c > 6,5 < 7,5. Mientras que el grupo de casos (II) estaba compuesto por 40 sujetos con DM, diagnosticados por hemoglobina glucosilada > 7,5%, sin hábitos y otras enfermedades sistémicas.</p> <p>La evaluación preoperatoria del dolor, el tracto sinusal y la sensibilidad apical mediante la prueba de Friedman mostró una mejoría estadísticamente significativa en ambos grupos durante un período de 6 meses.</p> <p>Con base en los criterios CPDR y QTDR, las lesiones agudas fueron más en el grupo I, mientras que las lesiones crónicas fueron más en el grupo II. Evaluación preoperatoria del estado periapical de acuerdo con los Criterios QLDR, el diagnóstico radiográfico cualitativo del diente mostró una mayor incidencia de enfermedad periapical</p>
Rudranaik S 2016			

			<p>en el grupo II. Los sujetos del grupo II tenían lesiones de tamaño significativamente mayor en comparación con los del grupo I.</p> <p>Se observó una diferencia significativa en el tamaño de la radiolucidez periapical desde el primer mes hasta el año. Las lesiones ≤ 1 mm cicatrizaron en 6 meses, mientras que solo unos pocos dientes con grandes lesiones periapicales cicatrizaron por completo en un año de evaluación. Se observó una mayor tasa de falla en lesiones de mayor tamaño.</p> <p>La evaluación clínica del resultado de la cicatrización periapical utilizando los criterios de Strindberg mostró un éxito del 100% en el grupo I en 1 mes, sin embargo, se observó después de 2 meses en el grupo II.</p>
--	--	--	--

Tabla 9. Revisiones bibliográficas y sistemáticas

Publicación Autores Año de publicación	Cantidad y tipo de estudios	Principales resultados
Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions (51) Cintra et al. 2021	Menciona 3 revisiones que demuestran relación entre PA y diabetes. Se realiza metaanálisis	Tres revisiones sistemáticas y metaanálisis confirmaron asociaciones entre AP y diabetes: Objetivo 3: -Segura-Egea y col. y Gupta et al. mostró que la diabetes está significativamente relacionada con la presencia de lesiones periapicales en dientes que recibieron tratamiento endodóntico. Objetivo 3: -Cabanillas-Balsera et al. mostró que la prevalencia de dientes con el conducto radicular extraído en pacientes diabéticos fue significativamente mayor.
Diabetes Mellitus May Negatively Influence the Outcome of Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment (52) Jakovljevic A	[4 revisiones sistemáticas] 30 revisiones primarias que investigaron el resultado del tratamiento del conducto radicular en pacientes diabéticos en	Dos de cada cuatro revisiones sistemáticas informaron que los pacientes diabéticos tenían una mayor prevalencia de radiolucidez periapical asociado a dientes obturados en radiografía. Una de las cuatro revisiones sistemáticas reveló una relación entre la diabetes y una mayor frecuencia de dientes con obturación radicular.

<p>2020</p>	<p>comparación con pacientes no diabéticos. Todas las revisiones incluidas se publicaron entre 2016 y 2019.</p>	<p>Una revisión sistemática concluyó que no había ningún efecto general de la diabetes en el tratamiento de conducto radicular. El estudio concluye que la diabetes mellitus está asociada al resultado del tratamiento de conducto radicular no quirúrgico convencional y debe ser considerado como factor importante del pronóstico preoperatorio, pero se requieren estudios con seguimientos más prolongados para mejorar la calidad de los estudios primarios.</p>
<p>Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis (53)</p> <p>Gupta et al.</p> <p>2020</p>	<p>10 estudios. 6 estudios transversales, 1 estudio retrospectivo, 1 estudio clínico transversal y 2 prospectivos.</p>	<p>Objetivo 2: La diabetes reduce la capacidad de reparación de los tejidos debido a la acumulación de productos de glicosilación avanzados, lo que conlleva a una mayor respuesta inflamatoria que aumenta la resorción ósea, por lo que en pacientes diabéticos se ve afectado el estado periapical de los dientes tratados endodónticamente.</p> <p>La diabetes aumenta la microflora patógena incluyendo Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus micro y streptococcus Sp. Estos patógenos contribuyen al desarrollo de PA.</p> <p>7 estudios reflejan las diferencias en la aparición de periodontitis apical persistente entre diabéticos y no diabéticos.</p> <p>3 estudios informaron la diferencia entre diabéticos y no diabéticos</p>

		<p>con respecto a la presencia de periodontitis apical.</p> <p>Objetivo 3: Existe una mayor prevalencia de lesiones periapicales en dientes tratados endodónticamente en diabéticos que en no diabéticos.</p> <p>OR: 1,42 (Estudios observacionales)</p> <p>OR: 6,36 (Estudios clínicos)</p> <p>OR general: 1.56</p>
<p>Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. (54)</p> <p>Nagendrababu V; Segura-Egea; et al.</p> <p>2020</p>	<p>[Revisión bibliográfica]</p> <p>Después de excluir estudios durante la fase inicial, 12 revisiones fueron incluido para la evaluación de texto completo quedando finalmente 4 para su síntesis cualitativa</p>	<p>Objetivo 2 y 3: Se puede concluir que la diabetes tiene un impacto en el resultado del tratamiento del conducto radicular y debe considerarse como un factor pronóstico preoperatorio importante. Las posibles razones atribuidas para la asociación entre la diabetes y el resultado del tratamiento del canal radicular son: la diabetes predispone a la inflamación crónica; la diabetes reduce la capacidad de reparación de tejidos; la diabetes altera la respuesta inmunitaria aumentando la susceptibilidad a las infecciones; la diabetes afecta la deposición ósea y retrasa la cicatrización de heridas; y la diabetes tiene una fuerte asociación con la enfermedad periodontal, que en sí misma tiene una fuerte asociación con la periodontitis apical y con la pérdida de dientes.</p>

<p>Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis.(6)</p> <p>Pérez-Losada FI; Estrugo-Devesa A; et al.</p> <p>2020</p>	<p>[Revisión sistemática]</p> <p>Finalmente, se incluyeron 21 artículos, 10 estudios en animales, 10 estudios en humanos y 1 revisión sistemática.</p>	<p>Objetivo 1: El análisis de los estudios incluidos en esta revisión sugiere que existe una asociación entre periodontitis apical y diabetes mellitus. Sin embargo, la calidad de los estudios epidemiológicos realizados en humanos es medio o bajo. Se necesitan más estudios prospectivos en humanos para investigar la asociación entre estas dos enfermedades.</p>
<p>Endodontics and diabetes: association versus causation. (5)</p> <p>Segura-Egea JJ; Cabanillas-Balser D; et al.</p> <p>2019</p>	<p>[Revisión bibliográfica]</p> <p>Se seleccionaron 76 artículos y se analizaron sus resultados.</p>	<p>Objetivo 1: Existen estudios que encuentran una prevalencia significativamente mayor de lesiones periapicales en diabéticos en comparación con sujetos sanos. Por otro lado, existen estudios que no han encontrado una asociación significativa.</p> <p>Otros estudios han encontrado un mayor porcentaje de RFT con AP en diabéticos, en comparación con sujetos de control, pero sin una diferencia significativa.</p> <p>Objetivo 3: Estudios demuestran un retraso en la cicatrización periapical en sujetos diabéticos, con una menor tasa de reparación asociada con los dientes tratados endodónticamente y reducción más lenta de las lesiones periapicales en pacientes diabéticos mal controlados. En resumen, se puede concluir que el pronóstico de los dientes tratados endodónticamente es peor en pacientes diabéticos,</p>

		<p>que tienen más probabilidades de perder sus dientes tratados endodónticamente.</p> <p>Los valores de OR evaluados por separado, aunque son altos y significativos, no indican por sí mismos asociaciones causales. Las dos variables analizadas se asocian por tener factores de riesgo, pero sin que exista una relación causa-efecto entre ellos.</p>
<p>Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis (55)</p> <p>Cabanillas et al.</p> <p>2019</p>	<p>3 estudios. 1 longitudinal retrospectivo y 2 longitudinal prospectivo.</p>	<p>Objetivo 2: La función de los leucocitos está alterada en diabéticos, hay un aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias y disminución de la secreción de factores de crecimiento de macrófagos, facilitando el desarrollo de procesos inflamatorios crónicos y reduciendo capacidad de reparación de tejidos.</p> <p>Objetivo 3: Tasas de éxito de tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos son de 53-95%. Los 3 estudios analizados demostraron relación entre diabetes y la extracción de dientes tratados endodónticamente (OR: 2.44; CL 95%: 1.54–3.88; p: 0,0001).</p>
<p>IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health – A two-way relationship of clinical importance (56)</p>	<p>No especifica</p>	<p>Objetivo 1: Los participantes con diabetes mal controlada (HbA1c > 7%) tenían el doble de prevalencia de dientes con lesiones periapicales (18,3%) en comparación con los participantes bien controlados (HbA1c ≤ 7%) con diabetes (9,2%).</p>

Wenche et al. 2019		
Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. (57) Cintra LTA; Estrela C; et al. 2018	[Revisión bibliográfica] Se seleccionaron 47 estudios que relacionaron la condición sistémica con la PA donde solo 22 relacionaron la diabetes	Objetivo 1: Está bien establecido que la diabetes puede influir en la patogénesis de la PA, especialmente en su gravedad y desarrollo. Existen múltiples estudios que identifican la PA como un factor que puede potenciar los síntomas provocados por enfermedades inflamatorias como la diabetes. Sin embargo, existe evidencia limitada en la literatura que muestra la PA como la causa principal de trastornos sistémicos. Tomados en conjunto, estos estudios sugieren fuertemente una relación bidireccional entre la infección endodóntica y diabetes, destacando la importancia de la endodoncia tratamiento para mejorar la condición de salud sistémica.
Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical (58) Eyzaguirre P. et al. 2018	[Revisión narrativa] Se seleccionaron 5 estudios retrospectivos sobre la relación de la DM con la prevalencia de la PA.	Objetivo 1: La interacción entre diabetes y enfermedades orales, como la periodontitis apical, es bidireccional. Por un lado, la diabetes produce un estado proinflamatorio, generando una respuesta exagerada a las bacterias, en tanto que, por otro, afecta la reparación de tejidos y la capacidad del hospedero. Por esta razón las infecciones son más severas y probablemente tarden más

		<p>tiempo en recuperarse.</p> <p>Actualmente, existe una mayor prevalencia de PA en pacientes diabéticos. Se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre la diabetes y la presencia de lesiones periapicales en DET, demostrando la importancia de la atención integral del paciente.</p>
<p>Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review (59)</p> <p>Aminoshariae A. 2017</p>	<p>Dieciséis artículos cumplieron los criterios de inclusión con riesgo de sesgo de moderado a alto. No hubo ningún artículo con bajo riesgo de sesgo.</p>	<p>Objetivo 3: 11 artículos entregan información sobre diabetes mellitus. 6 de estos artículos presentan riesgo moderado a alto e informaron que existe asociación entre la diabetes mellitus y el resultado del tratamiento endodóntico.</p>
<p>Influence of Diabetes in the Development of Apical Periodontitis: A Critical Literature Review of Human Studies.</p> <p>Tibúrcio-Machado CD; Bello MC; et al. (60)</p>	<p>[Revisión crítica de la literatura]</p> <p>Se incluyeron 9 estudios: 1 ensayo clínico no aleatorizado, 1 estudio retrospectivo y 7 estudios transversales, que fueron</p>	<p>Objetivo 1: Teniendo en cuenta los estudios incluidos en esta revisión crítica, más estudios indican una asociación entre periodontitis apical y diabetes que aquellos que no encuentran evidencia de tal asociación.</p> <p>Sin embargo, los estudios relacionados con este tema aún son escasos, especialmente estudios longitudinales y ensayos clínicos bien diseñados, que podrían proporcionar más evidencia científica.</p>

2017	publicados entre 1968 y 2015	Por lo tanto, fue difícil determinar la verdadera asociación entre periodontitis apical y diabetes, principalmente porque los estudios han defectos evidentes en términos de cálculo del tamaño de la muestra, clasificación de la diabetes, métodos para obtener el estado de diabetes, uso de sesiones de capacitación, determinación del acuerdo entre examinadores e intraexaminadores, cegamiento de la examinador y control de posibles variables de confusión que pueden afectan el desarrollo de lesiones apicales.
Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth (61) Holland et al. 2017	No especifica	Objetivo 1: La hiperglicemia eleva los niveles de mediadores inflamatorios y altera las distintas funciones del sistema inmunitario.
Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis (62)	16 estudios incluidos. 13 casos y controles. 3 cohorte retrospectivo.	Objetivo 1: Las patologías endodónticas estaban altamente correlacionadas con los niveles de hemoglobina glicosilada. Objetivo 3: La diabetes mellitus se asoció con un resultado de tratamiento endodóntico reducido de los dientes con infecciones

<p>Khalighinejad et al. 2016</p>		<p>preoperatorias, siendo la diabetes un factor modificador. Conclusión principal: Evidencia inconclusa entre asociación de DM y PA.</p>
<p>Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders (63)</p> <p>Sasaki et al. 2016</p>	<p>No especifica</p>	<p>Objetivo 1: La diabetes afecta la función y la actividad bactericida de los neutrófilos. La hiperglicemia puede atraer neutrófilos a través de una mayor liberación de superóxido y actividad de la proteína quinasa C, que se asocian con la gravedad de la periodontitis apical. Un control glicémico deficiente da como resultado una menor formación ósea con un aumento de la resorción ósea, lo que en última instancia causa pérdida ósea.</p> <p>Objetivo 2: La diabetes mellitus inhibe la formación de fibrillas de colágeno y también interfiere con la reticulación del colágeno y puede afectar la degradación de las proteínas de la matriz y la posterior remodelación del tejido, lo que lleva a una cicatrización deficiente de las heridas en los diabéticos.</p> <p>Como consecuencia de la inflamación sistémica en la diabetes mellitus, el nivel sérico de mediadores proinflamatorios TNF-α, IL-1α, IL-1β, PCR (proteína C reactiva) e IL-6 se elevó significativamente en pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticados o con enfermedad de larga data. Dado que estos</p>

		<p>mediadores desempeñan funciones proinflamatorias y destructivas óseas en las lesiones periapicales, la elevación de los mediadores proinflamatorios puede afectar negativamente la inflamación periapical local.</p>
<p>Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis (64)</p> <p>Segura et al. 2016</p>	<p>7 estudios incluidos. 6 estudios transversales y 1 longitudinal.</p>	<p>Objetivo 2: El estado proinflamatorio y la respuesta inmune deteriorada son factores implicados en la PA persistente.</p> <p>Objetivo 3: Los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de lesión radiolúcida periapical en dientes tratados endodónticamente que los pacientes no diabéticos (OR = 1,42; CL 95 % = 1,11–1,80; p = 0,0058).</p> <p>La diabetes se asocia significativamente con una mayor prevalencia de radiolucidez periapical en dientes tratados endodónticamente.</p> <p>Falk et al: Mujeres diabéticas tienen mayor prevalencia de radiolucidez periapical que las no diabéticas.</p> <p>Fouad et al: La frecuencia de radiolucidez apical en pacientes diabéticos con lesión periapical preoperatoria es mayor que en los no diabéticos.</p> <p>Britto et al: Los hombres diabéticos tipo 2 son más probables a tener radiolucidez periapical residual posterior al tratamiento que los no diabéticos.</p>

6. Discusión

Objetivo específico 1: Identificar la influencia de la diabetes mellitus en la presencia de periodontitis apical de origen endodóntico.

En cuanto a la influencia de la DM en la presencia de PA, la búsqueda arrojó un total de 12 artículos, donde 9 de estos toman como parámetro principal de comparación la HbA1c, la que se considera en parámetros normales entre <6,5% y <7,5% dependiendo del autor; y los 3 estudios restantes solo nombran la presencia o ausencia de diabetes por parte de la muestra.

Varios estudios transversales retrospectivos encuentran una asociación estadísticamente significativa de mayores niveles de HbA1c con la presencia de PA como es el caso de Rodrigues et al(39) que encontró en la regresión logística multivariante una asociación entre el control de DM1 y al menos 1 diente con PA; a su vez Nihal S. et al(40) reportó que la frecuencia de PA fue de 37,3% para el grupo con DM y 28,4% para el grupo control, diferencia que fue estadísticamente significativa; también Al- Zahrani M et al(44) mencionó que la presencia de lesiones apicales se asoció significativamente con un nivel más alto de HbA1c, al igual que el último estudio de Al-Nazhan et al(42), teniendo como diferencia la no especificación de los niveles de HbA1c, sí no que sólo la presencia de diabetes.

Por otro lado, se encontraron estudios en los cuales se obtuvieron asociaciones pero sin ser estas estadísticamente significativas, como en el estudio de Martinho et al(35) que si bien encontró que hay menos casos de PA en pacientes sin diabetes mellitus, no asoció diferencias significativas entre control y pacientes diabéticos, destacando que la hiperglicemia actúa como el principal precursor de las complicaciones microvasculares, provocando isquemia, desarrollo de necrosis pulpar y sucesivamente la periodontitis apical. Al igual que Martinho, Juncar et al (37) encontró que, si bien hay un valor ligeramente superior de infección periodontal para los pacientes con DM descompensada

en comparación con aquellos con DM compensada, pero sin encontrar una diferencia significativa entre ambas variables.

A diferencia de los autores anteriores, en el estudio de Pérez - Losada FL. et al (38) no se encontró que el grado de compensación de la DM2 influyera significativamente en la presencia de PA. Perez-Losada dijo que, en el análisis de regresión logística multivariable, la presencia de lesiones periapicales radiolúcidas en al menos un diente no se correlacionó significativamente con los niveles de HbA1c.

Por otro lado, en los estudios de casos y controles hay mayor variedad en cuanto a los resultados obtenidos, teniendo estudios que encontraron una diferencia significativa, como el de Yip N(36), que mencionó que la DM2 y la glicemia mal controlada se asociaron significativamente con la PA; a su vez Smadi L. et al(43) mencionó una mayor prevalencia de PA en pacientes con DM en comparación con el grupo no diabético, con una mayor prevalencia de PA crónica persistente; Preto et al(34) mencionó que a pesar de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, la media de H1bAc también fue mayor en el grupo de DM1 - PA; al igual que Rudranaik et al(45) que mostró que los pacientes con DM tienen una presentación más compleja y comprometida de la enfermedad periapical.

A diferencia del resto de los estudios observacionales, Arya S, et al. (41) en su estudio no encontró una diferencia significativa en la curación apical de la PA entre un buen control de la HbA1c y pacientes mal controlados o con niveles elevados de la HbA1c.

Otro dato interesante a destacar de los estudios anteriormente mencionados es la forma de distribución de sus grupos estudiados. Hubo estudios (39) (42) (44) (35) en los cuales no se habló de si existen pacientes diabéticos controlados y no controlados, sólo incluyen a todos los participantes que posean la patología dentro de un mismo grupo; y también hubo estudios que excluyen a cualquier tipo de paciente que no tuvieran DM controlada mediante agentes antidiabéticos, insulina (34) o agentes hipoglucemiantes orales (41).

Por otro lado, tenemos el estudio de Nihal S. et al (40), que si bien separó a aquellos pacientes diabéticos controlados con niveles de HbA1c $\leq 6,5\%$, y los no controlados con niveles de HbA1c $> 6,5\%$, no comparó los resultados entre ambos grupos.

Siguiendo la misma línea, tenemos los estudios que separaron los grupos entre diabéticos controlados y no controlados como los de Juncar R. et al (37), Pérez-Losada F. et al (38), a diferencia de Nihal S. et al, quien comparó los grupos encontrando que no existe una diferencia significativa en cuanto a el grado de control de la DM (37) o el buen o mal control glucémico (38) relacionado a la presencia de PA.

Y en contraste a los autores anteriores se encuentran los estudios de Yip N (45) el cual dividió para el análisis de grupos según el control de la HbA1c, encontrando que existió una asociación estadísticamente significativa entre HbA1c mal controlada y presencia de PA, mientras que la HbA1c moderadamente controlada no se asoció con presencia de PA.

Al igual que el anterior autor, Rudranaik S. et al (45) dividió en grupos según el control de la HbA1c, obteniendo en el grupo con mayores niveles de HbA1c lesiones significativamente más grandes en comparación con el grupo de menores niveles de HbA1c.

Smadi L (43), por otro lado, subdivide al grupo de diabéticos en 2 grupos, bien controlados con HbA1c $< 7\%$ y mal controlados con HbA1c $> 7\%$, encontrando que el grupo diabético mal controlado tuvo más lesiones de PA en comparación a los diabéticos bien controlados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Esta comparación toma relevancia en cuanto a las posibles consideraciones para futuros estudios, ya que una limitación de ellos fue que hubo variedad de resultados relacionado a control o no control de la DM y la presencia de PA, entregando conclusiones controversiales, por lo que establecer esta diferencia sería de gran relevancia científica.

Objetivo específico 2: Determinar si la DM influye en la respuesta inmune y en la susceptibilidad de lesiones apicales de origen endodóntico.

En el estudio de Sarmiento et al. (47) que corresponde a casos y controles, se compararon los marcadores involucrados en la resorción ósea RANK, MMP-9 y PTHrP en un grupo de pacientes diabéticos y otro de no diabéticos, en donde ambos grupos tuvieron una inmunoexpresión similar en las lesiones periapicales en todos los marcadores. Este resultado similar se puede deber a que los pacientes del grupo de diabéticos tenían los niveles de glicemia controlados, de 6,9% en comparación a 5,1% de los pacientes no diabéticos, por lo que, según el autor, el proceso de resorción ósea se asimila al de un paciente sano.

Respecto a la evaluación histológica de las lesiones periapicales, tanto los pacientes diabéticos como los normoglucémicos tenían un 69% de granulomas y un 31% de quistes, por lo que la respuesta inmune e inflamatoria del huésped es similar en ambos grupos al tener niveles glicémicos controlados, el fundamento de lo anterior es porque el autor encontró que la expresión de RANK fue similar en ambos grupos, lo que sugiere que la unión de RANKL al receptor RANK, activa la osteoclastogénesis y la posterior reabsorción ósea tanto en pacientes diabéticos y normoglucémicos

El estudio de Preto et al. (34) también corresponde a casos y controles, sí bien no concluye que la DM contribuye en la susceptibilidad de desarrollar PA, sí mencionó que aumenta su severidad, viéndose reflejado en que las áreas de lesión de PA fueron significativamente más grandes en tamaño en el grupo con DM, en comparación con el grupo que no tenía DM. Además, en este estudio se comparan los niveles séricos de los marcadores inflamatorios IL-1 β , IL-6, IL-10, CCL3 y CCL4, los cuales no mostraban diferencias entre ambos grupos, sin embargo, los pacientes incluidos presentaban PA crónica, lo que reduce la expresión de estos marcadores inflamatorios y podría explicar estos resultados. Sólo un paciente tuvo los marcadores inflamatorios elevados, excepto la IL-6, esto se debe a que tenía antecedentes de hiperplasia prostática benigna, cuyo proceso inflamatorio aumenta los niveles de interleucinas.

En relación a lo anterior, el autor concluye que estos mediadores inflamatorios no tienen un alto impacto en el desarrollo de la periodontitis apical, debido a que se encontraron niveles séricos indetectables de interleucinas, además de que no mostraban diferencias entre ambos grupos, sin embargo, se requieren estudios con pacientes que no tengan periodontitis apical de larga data, ya que esto podría haber afectado los resultados de este estudio.

Considerando ambos estudios, es difícil realizar una comparación debido a que los mediadores inflamatorios y/o biomarcadores analizados fueron diferentes, sin embargo, a partir de los resultados y conclusiones de ambos estudios, se puede interpretar que la diabetes no se relaciona con una respuesta inmune alterada cuando los niveles de glicemia están controlados.

Respecto a las limitaciones, existe una falta de estudios relacionados al segundo objetivo, principalmente de estudios que comparen los mismos mediadores inflamatorios, por lo que no se podría determinar una asociación entre estas variables. Además, la muestra que los autores utilizaron para sus estudios fue muy limitada, por lo que es difícil extrapolar los resultados a la realidad. Los estudios que son necesarios son estudios longitudinales y ensayos clínicos bien diseñados, junto con pacientes que tengan niveles de glicemia no controlados, esto podría proporcionar más evidencia científica.

Se puede destacar como fortaleza, que en estos estudios no fueron incluidos dientes con diagnóstico endo-periodontal, lo que podría haber alterado los resultados. Asimismo, las comorbilidades de los pacientes y enfermedades sistémicas fueron controladas previo a los estudios, al igual que los niveles de glucosa de ellos, por lo que se realizaron en ausencia de factores confusores.

Objetivo específico 3: Caracterizar el éxito del tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos con periodontitis apical de origen endodóntico según signos y síntomas, en relación a variables clínicas y radiográficas.

Respecto al éxito de tratamiento, cinco estudios primarios respondieron a este objetivo. De estos, sólo dos mencionaron hallazgos en el examen clínico para determinar el éxito de tratamiento endodóntico. Si bien Rudranaik S (45) y Martinho et al (35) midieron de distinta forma las variables a evaluar, ambos concluyeron en sus estudios que los signos y síntomas, tales como dolor, tracto sinusal y sensibilidad apical, tardan más tiempo en desaparecer por completo en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Cabe mencionar que en el estudio de Rudranaik, el grupo de casos estaba constituido por pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada mayor o igual a 7,5% clasificándolos en controlados (7,5% a 8,5%), control regular (8,5% a 9,5%) y mal controlados (mayor o igual a 9,5%), mientras que el grupo control estaba constituido por pacientes sanos y pacientes con nivel de hemoglobina <7,5%. En este estudio se mencionó que la sintomatología puede desaparecer al mes en los pacientes del grupo control, mientras que se demoraría hasta 6 meses en el grupo de casos.

Respecto al éxito de tratamiento medido radiográficamente, los cinco estudios primarios analizaron esta variable. Tres autores (35, 45, 48) evaluaron mediante distintos parámetros los exámenes radiográficos para llegar a la conclusión de que los pacientes diabéticos tardan más en cicatrizar posterior al tratamiento que los no diabéticos (48) (Ugur et al, mediante índice fractal, Martinho et al mediante análisis radiográfico y Rudranaik et al mediante criterios de Strindberg). Rudranaik, además mencionó que los pacientes diabéticos tienden a tener lesiones apicales de mayor tamaño, lo que posteriormente influye en el éxito del tratamiento endodóntico y que los pacientes diabéticos bien controlados mostraron una mejor curación que los mal controlados.

Martinho (35) y Sisli (50) concluyeron que los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia de desarrollar PA previo y posterior al tratamiento endodóntico. Martinho, quien no mencionó si los pacientes diabéticos estaban o no en tratamiento, mencionó que un 39.1% de pacientes diabéticos poseía PA , número que aumentó en un 78,3% posterior al tratamiento. Por otro lado, el grupo de no diabéticos disminuyó de un 42.5% con periodontitis apical a un 21,3% al término del tratamiento.

Sisli evaluó el éxito del tratamiento endodóntico con un año mínimo de antigüedad en pacientes sanos y diabéticos (controlados y no controlados), encontrándose con un resultado estadísticamente significativo de un 37,3% de pacientes diabéticos con periodontitis apical posterior al tratamiento y un 28,4% en el grupo de no diabéticos. Esto también se vio reflejado en la evaluación del índice de periodontitis apical en tomografía computarizada de haz cónico (CBCTPAI), donde un 21.3% de pacientes diabéticos vs un 6.79% poseían un puntaje mayor a 3 considerado como periodontitis apical (nivel donde se observa una destrucción ósea significativa).

Estos hallazgos están de acuerdo con el metaanálisis realizado por Segura-Egea et al. (2016), que se basó en radiografías, y reveló cómo la diabetes mellitus se asoció significativamente con una mayor persistencia de periodontitis apical en dientes con tratamiento endodóntico.

Respecto al éxito del tratamiento como tal, por un lado, Martinho mencionó que la probabilidad de éxito en pacientes sanos fue mayor que en los pacientes diabéticos (89,4% y 47,8% respectivamente). Laukkanen (49) por otro lado corroboró esta información en su estudio con un éxito de tratamiento de un 85.6% en pacientes sin enfermedades sistémicas, mientras que en pacientes diabéticos fue de un 73.2%.

Laukkanen también analizó el éxito de tratamiento del punto de vista de presencia o ausencia de PA previa al tratamiento, donde los pacientes con PA tuvieron menor tasa de éxito posterior que los sin PA (77.3% y 94,5% respectivamente). Esta tasa de éxito en pacientes diabéticos con PA también fue menor que los diabéticos sin PA (56% y 100% respectivamente).

Estos resultados en el éxito de tratamiento pueden deberse a la deficiencia del sistema inmunológico presente en pacientes diabéticos, influyendo en el proceso de curación después del tratamiento endodóntico por la mayor predisposición a inflamación crónica, disminución de la capacidad de reparación tisular y descomposición progresiva del tejido, afectando así el éxito del tratamiento (35,49).

A esto se le suma el estado de isquemia tisular presente en los tejidos, disminución de circulación colateral y menor tasa de proliferación celular retrasando el proceso de cicatrización de heridas (35).

Debido a esto, la DM parece influir negativamente en la erradicación de la PA, aumentando la aparición de brotes endodónticos y el fracaso del tratamiento de conducto (35).

Discusión de revisiones sistemáticas y revisiones críticas de la literatura

En la revisión crítica de la literatura de Cintra et al. (51) de los doce estudios analizados, todos demostraron una asociación entre DM y PAI. Una de sus principales conclusiones es que la condición diabética influye en la gravedad y progresión de la PA, además de encontrar una relación bidireccional entre ambas variables.

Asimismo, Jakovljevic A. (52) concluyó que la DM está asociada al resultado del tratamiento de conducto radicular no quirúrgico convencional y debe ser considerado como un factor pronóstico preoperatorio importante. Estos resultados se condicen a los encontrados en estudios primarios, en donde los pacientes diabéticos tuvieron una mayor radiolucidez apical en dientes tratados endodónticamente, ya que su capacidad de cicatrización está disminuida, por lo que el éxito de tratamiento clínico y radiográfico es menor.

El estudio de Gupta et al. (53) mencionó que la acumulación de productos de glicosilación avanzados y ciertos patógenos provocados por la DM como *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micro*, and *streptococcus sp.* aumentan la resorción ósea, sin embargo, en los estudios primarios analizados no mencionaron este tema, por lo que no se puede realizar una comparación. Asimismo, este autor concluyó que existe una mayor prevalencia de lesiones periapicales en dientes tratados endodónticamente en diabéticos que en no diabéticos, lo que se condice con lo encontrado en esta revisión.

Por otro lado, Nagendrababu et al. (54) en su estudio concluyó que la diabetes aumenta la susceptibilidad a tener infecciones, por lo que los diabéticos son más propensos a desarrollar PA. Por otro lado, lo encontrado en la literatura de esta revisión indica que la DM solamente aumenta la severidad de la PA, pero no la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Además, el autor mencionó que la diabetes se relaciona con la enfermedad periodontal y la periodontitis apical, al tener ambas patologías una flora bacteriana similar.

Pérez et al. (6) concluyó que existe asociación entre DM y PA tanto en estudios realizados en animales como en humanos, sin embargo, la calidad de los estudios realizados en humanos es media o baja, por lo que una extrapolación de estos resultados a la realidad no sería fidedigna, al igual que en algunos de los estudios primarios encontrados en esta revisión, en donde la metodología utilizada no era mencionada.

En el estudio de Segura et al. (5) del año 2019, no se mencionó la metodología utilizada, ni tampoco concluye si existe o no relación entre ambas variables, pero mencionó que el pronóstico de los dientes tratados endodónticamente es peor en pacientes diabéticos que en los pacientes sanos, esto debido a que son más propensos a perder los dientes en el tiempo. Sin embargo, este autor en su publicación del año 2016 mencionó que la frecuencia de radiolucidez apical en pacientes diabéticos con PA previo al tratamiento endodóntico es mayor que en los no diabéticos, por lo que la DM es un factor predisponente que podría afectar en el éxito del tratamiento.

En concordancia con lo anterior, en el estudio de Cabanillas et al. (55) en el que analizan 3 estudios, concluyó que existe relación entre la DM y la pérdida de dientes tratados endodónticamente, resultando en un éxito de tratamiento endodóntico menor en estos pacientes. A pesar de que el tratamiento endodóntico se realice bajo óptimas condiciones y este sea considerado exitoso, a largo plazo es más propenso a fracasar en pacientes diabéticos, en comparación a pacientes sanos.

Respecto al control glicémico, el estudio de Wenche et al. (56) concluyó que los niveles de HbA1c mal controlados aumentan el doble la probabilidad de desarrollar lesiones periapicales, sin embargo, este estudio no mencionó metodología, por lo que no se podría extrapolar a la realidad.

El estudio de Cintra et al. (57) mencionó que existe una relación bidireccional entre ambas variables estudiadas, lo que se puede atribuir a que ambas enfermedades se relacionan con la inflamación y podrían potenciarse entre sí. Se encontró la misma bidireccionalidad en el estudio de Eyzaguirre et al. (58) en donde la DM produce un estado proinflamatorio que genera una respuesta exagerada a las bacterias, es por esto que las infecciones son más severas y tardan más tiempo en recuperarse. Respecto a la metodología de los dos estudios anteriores, en ambos se mencionan los artículos incluidos, pero no mencionaron las llaves de búsqueda utilizadas. Los resultados mencionados se condicen con lo encontrado en nuestros estudios primarios, donde la DM influye en la severidad de la PA.

Aminoshariae et al. (59) en su estudio encontró que 6 de 11 estudios demostraron que la DM influía en el éxito del tratamiento endodóntico, al igual que el estudio de Machado et al (60), en donde la mayoría de los estudios indicaron una asociación entre PA y DM, por sobre los que no encuentran evidencia. Estos resultados se asemejan a los de esta revisión, en donde el éxito de tratamiento en diabéticos es menor, como en el estudio de Laukkanen et al. (53) que investigó el impacto de las enfermedades sistémicas con el éxito del tratamiento endodóntico y encontró que el éxito era más pobre en pacientes que padecían de DM, y que las otras enfermedades sistémicas no tuvieron impacto en el resultado del tratamiento.

Holland et al. (61) concluyó que la hiperglicemia eleva los niveles de mediadores inflamatorios, pero no asocia estos niveles con la presencia de PA directamente.

A diferencia de lo encontrado en el estudio de Khalighinejad et al. (62) en donde las patologías endodónticas estaban altamente correlacionadas con los niveles de hemoglobina glicosilada, sin embargo, la relación entre ambas variables es insuficiente.

Por otro lado, el estudio de Sasaki et al. (63) concluyó que el control glicémico deficiente disminuye la formación ósea y aumenta la resorción ósea, por lo que se puede inferir que el éxito de tratamiento endodóntico es menor al persistir las lesiones apicales posterior al tratamiento endodóntico.

Una limitación general de los estudios es que no especificaron qué tipo de diabetes tienen los pacientes, sino que toman la enfermedad en general. Sumado a esto, si bien hay estudios que hablan de los niveles de hemoglobina glicosilada y el control de la DM en algunos pacientes, también hay muchos estudios que no especificaron sobre esto, sino que nuevamente toman la DM como enfermedad en general y sólo notifican su presencia. Como grupo investigador sugerimos a los futuros investigadores tener esto en consideración para poder realizar estudios primarios más específicos y así poder pesquisar alguna diferencia entre las variables antes mencionadas.

Los datos encontrados en este estudio generan un gran impacto dentro del mundo de la endodoncia, ya que, según las estadísticas presentadas por la Organización Mundial de la Salud (2) el número de personas con DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, llegando a 463 millones de personas en el año 2019. Este relevante número va en aumento, por lo que los profesionales del área de la salud se verán cada vez más enfrentados a pacientes que padecen esta patología en la consulta odontológica, por lo que demuestra la importancia de realizar una minuciosa anamnesis previa al tratamiento y tenerlo en cuenta al momento de realizar un tratamiento endodóntico, ya que como se pudo observar, esta enfermedad es un factor relevante a considerar como una variante más del éxito del tratamiento endodóntico. Si bien la DM no es una enfermedad que los odontólogos deben tratar, si se deben manejar otros aspectos que pueden influir en el tratamiento endodóntico, como, por ejemplo, una adecuada asepsia del campo operatorio, desinfección adecuada del sistema de conductos radiculares, medicación óptima y un buen control de longitud para lograr una adecuada obturación y así favorecer a un mayor éxito del tratamiento.

7. Conclusión

Es base a los objetivos planteados y a los resultados obtenidos referente a si existe relación entre la presencia de DM y PA de origen endodóntico se concluye lo siguiente:

Objetivos específicos:

1. Existe una fuerte asociación entre la presencia de DM con la presencia de PA, pero esta relación debe ser ampliamente estudiada para así poder establecer si existe una diferencia significativa que permita determinar una relación causal entre ambas variables.
2. La DM no se relacionaría con una respuesta inmune alterada, ni con la susceptibilidad de lesiones apicales cuando el paciente tiene los sus niveles de glicemia controlados, sin embargo, esta enfermedad influye en la severidad de la PA.
3. Respecto al éxito de tratamiento, los pacientes diabéticos tienen un menor porcentaje de tratamiento endodóntico exitoso que los no diabéticos. Esto se ve reflejado en que los pacientes con DM tardan más en la desaparición de la sintomatología, en la cicatrización y son más susceptibles a desarrollar periodontitis apical posterior al tratamiento que los no diabéticos.

Podemos concluir que sí existe una relación entre la DM y la PA de origen endodóntico, por lo que la DM debe ser considerada como uno de los principales indicadores preoperatorios de mayor riesgo de fracaso endodóntico por distintos motivos, tales como, presencia de lesiones de mayor magnitud que influiría en el éxito final, aumento en la prevalencia de lesiones apicales posterior al tratamiento endodóntico y reparación tardía del tejido apical. Esto lleva a una mayor prevalencia de retratamientos endodónticos, necesidad de cirugía apical y en el peor de los casos, pérdida del diente afectado.

Es necesario que para extrapolar estos resultados a la población se realicen más estudios de tipo experimental, debido a que los estudios incluidos en esta revisión tenían debilidades metodológicas que son necesarias de corregir.

8. Referencias bibliográficas

- 1- Roden M. Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis. *Wien Klin Wochenschr* .2016; 128: 37-40. Doi: 10.1007/s00508-015-0931-3. PMID: 27052219.
- 2- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th ed. 2019.
- 3- Sapunar J. Epidemiología de la diabetes mellitus en Chile. *Rev Med Clínica las Condes*.2016 ;27(2): 146-51. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.04.003.
- 4- Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2204–15.
- 5- Segura J, Cabanillas D, Jimenez M.Martín J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int endod j* .2019;52(6):790-802.<https://doi.org/10.1111/iej.13079>.
- 6- Pérez F, Estrugo A, Castellanos L, Segura J, López J et al. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus type 2: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):540. doi: 10.3390/jcm9020540.
- 7- Tavares L, Estrela C, Maffei M, Olinta I, Kawai T, Gomes J. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz. oral. res*.2018;32(1). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068>.
- 8- Zero, D. T.; Zandona, A. F.; Vail, M. M. & Spolnik, K. J. Dental caries and pulpal disease. *Dent. Clin. North Am*.2011; 55(1):29-46. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.010>
- 9- Zohrabian, V. M. & Abrahams, J. J. Inflammatory diseases of the teeth and jaws. *Semin. Ultrasound CT MR*.2015; 36(5):434-43. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2015.09.003>
- 10- León A, Sulay G. Tesis Tratamiento periodontal en un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/29457>.
- 11- Gerald N, Jordan L. *Endodontic Diagnosis*. AAE. 2013.
- 12- Marroquín T, García C. Guía de diagnóstico clínico para patologías pulpares y periapicales. Versión adaptada y actualizada del “Consensus conference commended diagnostic terminology”. *Fac Odontol Univ Antioq*. 2015; 26(2): 398-424.

- 13- Jiménez M, Bravo D, Hernández E. Susceptibilidad antimicrobiana asociada a diferentes perfiles de LPS de *Porphyromonas endodontalis* en periodontitis apical asintomática. Biblioteca digital U. de Chile. 2015.
- 14- Singh H. Microbiology of Endodontic Infections. *J Dent Oral Health*. 2016;2 (5): e044 - e047.
<https://scionline.org/open-access/microbiology-of-endodontic-infections.pdf>
- 15- Cohen S, Hargreaves K. Patobiología periapical. En : *Vías de la pulpa*, editor. 10a ed. Barcelona:Elsevier; 2011. p.532-533.
- 16- Tibúrcio C, Michelon C, Zanatta F, Gomes M, Marin J, Bier C. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2021 ;54(5):712-35. DOI: 10.1111/iej.13467.
- 17- León P, Ilabaca M, Alcota M, González F. Frecuencia de periodontitis apical en tratamientos endodónticos de pregrado. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2011; 4(3): 126-9. DOI: 10.4067/S0719-01072011000300009.
- 18- Soares I, Goldberg F. *Endodoncia, Técnica y fundamentos*. Editorial médica panamericana. 2002.
<https://books.google.com.pe/books?id=P6W48Hf6tggC&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false>
- 19- Schuster D, Duvuuri V. Diabetes mellitus. *Clin Podiatr Med Surg*. 2002 ;19(1):79-107. DOI: 10.1016/S0891-8422(03)00082-X. PMID: 11806167.
- 20- AskMayoExpert. Type 2 diabetes. Mayo Clinic; 2021. Disponible en <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/syc-20351193>.
- 21- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* . 2020; 38 (1): 10–38. DOI: 10.2337/cd20-as01.
- 22- López G. Diabetes mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. *Medwave*. 2009 ; 9 (12) : 4315.DOI: 10.5867/medwave.2009.12.4315
- 23- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 ; 37 (1) : 81-90.
DOI:10.2337/dc14-S081

- 24- Herold, Bundy, Long, Bluestone, Dimeglio, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 ; 381 (7) : 603-13.DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
- 25- Napoli N, Chandran M, Pierroz D, Abrahamsen B, Schwartz A, Ferrari S. Mechanisms of diabetes mellitus- induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-19.DOI: 10.1038/nrendo.2016.153.
- 26- Lozano D, Fernández de castro L , Esbrit P , Álvarez M. Diabetes Mellitus y pérdida de masa ósea. Elsevier. 2007 ; 16 (2) : 29-33.DOI: 10.1016/S1132-8460(07)73499-2.
- 27- Gimeno J. Diabetes y hueso: una relación inesperada pero intensa. *Rev. Osteoporos Metab Miner.* 2017 ; 9 (4) : 105-6.DOI: 10.4321/s1889-836x2017000400001
- 28- Bakris G, Blonde, Boulton, Alessio, Groot. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES. 2018; 41(1): e14 - e22.
(<https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>).
- 29- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 . *Diabetes Care.* 2018 ; 41 (1) : 13-27.
DOI: 10.2337/dc18-S002
- 30- Walbaum M, Aylwin C, Bezanilla C , Maíz A, Cuevas A et al. Guía de Práctica Clínica Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Chile : ; 2016-2017.((https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/01/DIABETES-MELLITUS-TIPO-2-1.pdf).
- 31- Smith P, Retamal I , Cáceres M , Romero A, Silva D. Diabetes y su impacto en el territorio periodontal. *Rev Clin Periodoncia Implantol.* 2012 ; 5 (3) : 90-2.
DOI:10.4067/S0719-01072012000200008
- 32- Quezada M, Palma A. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. *ARS MEDICA Rev de Ciencias Médicas.*2018; 43(3), 67–76. DOI: 10.11565/arsmed.v43i3.1032
- 33- Velasco E, Delgado R, López J. Dentistry and Diabetes: The Influence of Diabetes in Oral Diseases and Dental Treatments. *J Diabetes Res.* 2016 ; 2016 (1).
DOI: 10.1155/2016/6073190
- 34- Preto L, Böttcher D, Kochenborger R, Gonçalves S, Poli de Figueiredo J, et all. Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and

apical periodontitis: Preliminary findings. *Aust Endod J.* 2021; 48(1): 105- 15. DOI: 10.1111 / aej.12569.

35- Martinho J, Coelho A, Oliveiros B, Pires S, Abrantes A, et al. Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. *Int Endod J.* 2021; 54 (10): 1687-98. DOI: 10.1111/iej.13572.

36- Yip N, Liu C , Wu D, Fouad A. The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study. *Asociación J Am Dent.* 2021; 152 (6): 434-43. DOI: 10.1016/j.adaj.2021.01.005

37- Juncar R, Precopa IA, Juncar M. Odontogenic inflammatory lesions in patients with type 2 diabetes mellitus: A prospective study of 128 cases. *Niger J Clin Pract.* 2020; 23 (3): 298-303. DOI: 10.4103/njcp.njcp_112_19

38- Pérez F, López J, Martín J, Jané E ,Segura J, et al. Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. *J Clin Exp Dent.* 2020; 12 (10): 964 – 71. DOI: 10.4317 / jced.57191.

39- Rodrigues F, Costa D, Oliveira C, Pita D, Silami C, et al. Root Canal Treatment and Apical Periodontitis in a Brazilian Population with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Paired Study. *J Endod.* 2020; 46 (6): 756-62. DOI: 10.1016/j.joen.2020.02.010.

40- Nihal S. Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract.* 2019; 28 (6): 533-8. DOI: 10.1159 / 000500472.

41- Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, et al. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod.* 2017; 43 (10): 1623-7. DOI: 10.1016/j.joen.2017.05.013.

42- Al-Nazhan S, Alsaeed S, Al-Attas H, Dohaithem A, Al-Serhan M, et al. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population. *Saudita Med J.* 2017; 38 (4): 413-21. DOI: 10.15537/smj.2017.4.16409.

43- Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017; 18 (5): 358-62. DOI: 10.5005 / jp-journals-10024-2046.

- 44- Al-Zahrani M, Abozor B, Zawawi K. The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Saudita Med J*. 2017; 38 (1): 36-40. DOI: 10.15537/smj.2017.1.16052.
- 45- Rudranaik S, Nayak M, Babshet M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent*. 2016. 1;8(5): 498-504. DOI: 10.4317/jced.52859.
- 46- Stys L, Böttcher D, Scarparo R, Gonçalves Waltrick S, de Figueiredo J, Gomes M, Campos M. Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and apical periodontitis: Preliminary findings. *Aust Endod J*. 2021. DOI: 10.1111/aej.12569.
- 47- Sarmiento E, Gomes C, Pires F, Pinto L, Antunes L, Armada L. Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics. *Int Endod J*. 2020; 53(8):1025-32. DOI: 10.1111/iej.13305.
- 48- Uğur Z, Ocak M, Bayrak S, Göller D, Orhan K. The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. *Int Endod J*. 2021;54(2):181-9. DOI: 10.1111/iej.13409.
- 49- Laukkanen E, Vehkalahti M, Kotiranta A. Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *Int Endod J*. 2019;52(10):1417-26. DOI: 10.1111/iej.13143.
- 50- Sisli S. Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract*. 2019;28(6):533-8. DOI: 10.1159/000500472.
- 51- Cintra L, Gomes M, da Silva C, Faria F, Benetti F, Cosme-Silva L, Samuel R, Pinheiro T, Estrela C, González A, Segura-Egea J. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology*. 2021 ;109(4):741-69. DOI: 10.1007/s10266-021-00636-x.
- 52- Jakovljevic A, Duncan H. Diabetes Mellitus May Negatively Influence the Outcome of Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment. *J Evid Based Dent Pract*. 2020 ;20(3):101467. DOI: 10.1016/j.jebdp.2020.101467.

- 53- Gupta A, Aggarwal V, Mehta N, Abraham D, Singh A. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int End J.* 2020; 53(11):1472-84.DOI: 10.1111/iej.13366.
- 54- Nagendrababu V, Segura J, Fouad A, Pulikkotil S, Dummer P. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: An umbrella review. *Int end j.* 2020; 53(4), 455-66.DOI: 10.1111/iej.13253
- 55- Cabanillas D, Martín J, Montero P, Sánchez B, Jiménez M, Segura J. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal.* 2019; 52(3):297-306.DOI: 10.1111/iej.13011
- 56- Borgnakke W. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health—A two-way relationship of clinical importance. *Diabetes res clin pract.* 2019; 157:107839.DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107839
- 57- Cintra L, Estrela C, Azuma M, Queiroz I, Kawai T, Gomes J. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz oral res.* 2018; 32.DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068
- 58- Eyzaguirre P. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas.* 2018; 43(3), 67-76. DOI:10.11565/arsmed.v43i3.1032
- 59- Aminoshariae A, Kulild J, Mickel A, Fouad A. Association between systemic diseases and endodontic outcome: a systematic review. *J Endod.* 2017; 43(4):514-9. DOI: 10.1016/j.joen.2016.11.008
- 60- Machado C, Bello M, Maier J, Wolle C, Bier C. Influence of diabetes in the development of apical periodontitis: a critical literature review of human studies. *Journal Endod.* 2017; 43(3), 370-6.DOI: 10.1016/j.joen.2016.11.012
- 61- Holland R, Gomes J, Cintra L, Queiroz Í, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J. Appl. Oral Sci.* 2017; 25:465-76.DOI: 10.1590/1678-7757-2016-0464
- 62- Khalighinejad N, Aminoshariae M, Aminoshariae A, Kulild J, Mickel A, Fouad A. Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod.* 2016; 42(10):1427-34.DOI: 10.1016/j.joen.2016.07.007

- 63- Sasaki H, Hirai K, Martins C, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(15):2204–15. DOI: 10.2174/1381612822666160216145107
- 64- Segura J, Martín J, Cabanillas D, Fouad A, Velasco E, López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(6):1133–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>.