

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Odontología

Carrera de Odontología

**INFLUENCIA DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS EN LA REPARACIÓN
POSTENDODÓNTICA**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Odontólogo


Autor:

Carolina Michelle Azanza Santacruz

Johanna Estefanía Freire Narvaez

Director:

Kenia Karen Kun Astudillo

ORCID:  0000-0001-5954-4115

Cuenca, Ecuador

2024-09-11

Resumen

Las enfermedades sistémicas son afecciones que impactan en varios sistemas de órganos, lo que afecta el sistema inmunológico de quienes las padecen. A nivel oral, estas enfermedades manifiestan signos y síntomas los cuales, combinados con la deficiencia en los mecanismos de defensa de los pacientes y las alteraciones en los procesos de curación, influyen directamente en la eficacia de los tratamientos dirigidos a abordar patologías endodónticas. El propósito de esta investigación consiste en examinar la literatura seleccionada que aborda la influencia de las enfermedades sistémicas (diabetes, VIH, enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias intestinales y el tabaquismo) en la reparación posendodóntica. Materiales y métodos: La obtención de información se llevó a cabo a través de búsquedas en bases de datos como Pubmed, Google académico, Scopus, EBSCO host, Science Direct, Elsevier y ResearchGate, seleccionando investigaciones de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión. Resultados: Las enfermedades sistémicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH, enfermedad inflamatoria intestinal y el hábito de fumar pueden interferir en el proceso de reparación de los tejidos periapicales después de un tratamiento endodóntico. Conclusiones: Se sugiere el impacto de las enfermedades sistémicas en el proceso de reparación posterior al tratamiento endodóntico. Sin embargo, se requiere más estudios longitudinales para evaluar el efecto de las enfermedades sistémicas en la curación periapical. Además, se resalta la importancia del conocimiento sobre la salud sistémica de los pacientes ya que puede alterar el resultado del tratamiento de infecciones endodónticas.

Palabras clave del autor: enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunes, VIH, hábito tabáquico, reparación postendodóntica



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Systemic diseases are conditions that impact several organ systems, affecting the immune system of those who suffer from them. At the oral level, these diseases manifest signs and symptoms which, combined with the deficiency in the patients' defense mechanisms and alterations in the healing processes, directly influence the efficacy of treatments aimed at addressing endodontic pathologies. The purpose of this research is to review selected literature addressing the influence of systemic diseases (diabetes, HIV, cardiovascular diseases, autoimmune diseases, inflammatory bowel diseases and smoking) on post-endodontic repair. Materials and methods: Information was obtained by searching databases such as Pubmed, Google Scholar, Scopus, EBSCO host, Science Direct, Elsevier and ResearchGate, selecting research according to inclusion and exclusion criteria. Results: Systemic diseases such as diabetes, cardiovascular disease, HIV infection, inflammatory bowel disease and smoking can interfere with the repair process of periapical tissues after endodontic treatment. Conclusions: The impact of systemic diseases on the repair process following endodontic treatment is suggested. However, further longitudinal studies are required to evaluate the effect of systemic diseases on periapical healing. In addition, the importance of knowledge about the systemic health of patients is highlighted as it may alter the outcome of endodontic infection treatment.

Author Keywords: systemic diseases, autoimmune diseases, HIV, smoking, post-endodontic repair



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Introducción	5
Metodología	7
Resultados y Discusión	8
Conclusión	18
Referencias	19

Introducción

La infección en la pulpa dental se origina debido a diversos factores, tales como caries, procedimientos dentales sin éxito y traumatismos (Sasaki et al., 2016). La caries dental es la causa más común de afectaciones en la pulpa y el tejido periapical (JOSHIPURA et al., 2006). A medida que la lesión cariosa progresa, la pulpa sufre cambios significativos que desencadenan una infección polimicrobiana, destacando la presencia predominante de anaerobios gramnegativos (Niazi & Bakhsh, 2022; Sasaki et al., 2016). Esto provoca una respuesta inflamatoria reconocida como pulpitis reversible (Guerrero-Gironés et al., 2021). Cuando la pulpa no puede recuperarse, se utiliza el término pulpitis irreversible. La pulpa inflamada de manera aguda se manifiesta con síntomas, mientras que la inflamación crónica puede ser asintomática (AAE Consensus Conference Recommended Diagnostic Terminology, 2009). Con la progresión de la pulpitis irreversible, puede surgir la necrosis pulpar; ambas condiciones, la pulpitis irreversible y la necrosis pulpar en dientes restaurables, requieren intervención endodóntica, ya que, de lo contrario, podrían resultar en la propagación de la lesión más allá del ápice del diente, dando lugar a una enfermedad periapical (Guerrero-Gironés et al., 2021; Segura-Egea et al., 2023). Las lesiones apicales pueden actuar como una fuente de infección en diferentes partes del cuerpo, exacerbando los síntomas de enfermedades inflamatorias sistémicas (Guerrero-Gironés et al., 2021). El principal objetivo del tratamiento endodóntico es poder conservar el diente comprometido y eliminar el foco causal, de tal manera que el tejido inflamatorio crónico se convierta en tejido reparador (Michael & Edgar, 2012).

Las enfermedades sistémicas más comunes a nivel global incluyen la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares, las enfermedades autoinmunitarias y el hábito de fumar (Dash et al., 2022). Los pacientes con enfermedades sistémicas crónicas se asocian con frecuencia a problemas y enfermedades de la salud oral, provocando alteraciones en las células sanguíneas y los mediadores de la inflamación, lo cual afecta a la respuesta reparadora del tejido e incluso puede mantener el proceso inflamatorio y la resorción ósea periapical después de haber finalizado el tratamiento de conducto (RCT) (Michael & Edgar, 2012b). En otras palabras, la condición de salud sistémica de un paciente puede tener un impacto en el resultado del RCT (Laukkanen et al., 2019). En situaciones donde la salud sistémica del paciente sea desfavorable o exista la presencia de otras condiciones sistémicas, la lesión

puede persistir y experimentar un impacto duradero en el proceso de reparación incluso después de la eliminación de los irritantes locales (Aminoshariae et al., 2017).

El término “reparación” hace alusión a que las células madre asumen el reemplazo de las células necróticas para que el tejido recupere una estructura similar a la normal (Segura-Egea et al., 2023), sin embargo, la estructura de la pulpa dental reparada se diferencia de la pulpa normal, mostrando áreas de fibrosis, cálculos pulpares y zonas de mineralización difusa (Goldberg, 2011). De manera análoga, el tejido periapical reparado tras un tratamiento endodóntico puede presentar cicatrices fibrosas periapicales postendodónticas, conformadas por tejidos fibrosos colágenos densos sin células inflamatorias (Zmener et al., 2022). El proceso de curación empieza con la inflamación y se resuelve mediante la eliminación del inmunógeno que induce la respuesta inmune. La reparación pulpar y periapical requiere que la respuesta inmune, los mecanismos de reparación y regeneración de los tejidos funcionen correctamente. La respuesta inmune innata constituye la primera línea de defensa contra los patógenos y es crucial para iniciar los procesos de reparación de los tejidos, cualquier condición sistémica que altere la función de las células de inmunidad innata, disminuyendo la quimiotaxis o la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, podría retrasar la cicatrización de heridas e impedir la reparación de la pulpa o de los tejidos periapicales (Segura-Egea et al., 2023). La competencia del sistema inmunológico no específico emerge como un predictor crucial en el tratamiento endodóntico y la recuperación del tejido periapical. Así, el entorno proinflamatorio y la respuesta inmunológica comprometida asociada con condiciones sistémicas, podrían tener un impacto negativo en la capacidad del organismo para reparar tanto la pulpa como el tejido periapical (Guerrero-Gironés et al., 2021). En resumen, las enfermedades sistémicas pueden afectar un tratamiento endodóntico al aumentar el riesgo de infecciones, ralentizar la cicatrización, influir en la respuesta inflamatoria y afectar la coagulación sanguínea (Cintra et al., 2021). De la misma forma, las enfermedades endodónticas pueden influir en la salud sistémica. En una investigación llevada a cabo por Miller en 1981, se observó la presencia de bacterias en los tejidos apicales, las cuales podrían diseminarse por todo el cuerpo, dando lugar a la aparición de otras enfermedades e incluso riesgo de mortalidad (Pérez et al., 2022). Algunas investigaciones determinaron que la PA puede influir en la patogénesis de los trastornos sistémicos. La PA a menudo persiste sin tratamiento durante períodos prolongados, a veces sin síntomas evidentes, provocando que los mediadores inflamatorios se liberen de manera continua en el torrente sanguíneo, llegando así a áreas donde coexisten otros procesos patológicos de enfermedades sistémicas (Cintra et al., 2021).

Las alteraciones sistémicas y las infecciones a nivel oral tienen en común diversos factores de riesgo asociados. La relación entre ambas puede evidenciar información importante acerca del pronóstico del tratamiento de endodoncia (Pérez et al., 2022). Diversos estudios han determinado que las condiciones sistémicas son un factor etiológico de las infecciones pulpares, pero también se consideran como factores que afectan en el resultado de los tratamientos endodónticos realizados (Segura-Egea et al., 2023). Aunque el proceso inflamatorio es un mecanismo de defensa para el organismo, la constante liberación de los mediadores puede alterar otros procesos inflamatorios preexistentes (Cintra et al., 2021). De manera similar, se establece una conexión importante entre las enfermedades autoinmunitarias y la enfermedad endodóntica, dado que ambas afecciones comparten mecanismos patogénicos desencadenados por elementos microbianos que conducen a la pérdida ósea (Guerrero-Gironés et al., 2021).

El RCT reduce la carga bacteriana intraconducto, sella el sistema de conductos radiculares e impide el paso de antígenos pulpares a los tejidos periapicales (Segura-Egea et al., 2023), no obstante, es crucial señalar que, a pesar de la eficacia del protocolo para gestionar la microbiota en las áreas instrumentadas del sistema de conductos radiculares, la anatomía apical contribuye al foco de infección. La relación entre la infección apical residual y las defensas del huésped perdura después de completar el tratamiento de conducto, aunque experimenta alteraciones en su dinámica durante el proceso de curación (Gulabivala & Ng, 2023). Para abordar adecuadamente la influencia de las enfermedades sistémicas en la reparación posendodóntica, es fundamental una evaluación exhaustiva del paciente, tener una estrecha colaboración con otros profesionales de la salud y un plan de tratamiento adaptado a las necesidades específicas del paciente (Sindi, 2023). Además, se deben tomar precauciones adicionales para garantizar la seguridad y el éxito del tratamiento. Esto puede incluir la optimización del control de la enfermedad sistémica, la elección de medicamentos adecuados y la coordinación de cuidados entre diferentes especialistas médicos y odontológicos (Michael & Edgar, 2012b). Esta revisión de la literatura tiene como objetivo analizar la literatura seleccionada sobre la influencia de las enfermedades sistémicas (diabetes, VIH, enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias intestinales y el hábito de fumar) en la reparación posendodóntica.

Metodología

El presente artículo es una revisión integrativa de la literatura de carácter cualitativo destinada a analizar la evidencia científica existente acerca de la influencia de las enfermedades

sistémicas en la reparación postendodóntica (Mattos, P. C. 2015) (Pereira A. S. et al. 2018). La búsqueda de artículos relacionados con el tema de investigación se llevó a cabo mediante el uso de diversas fuentes de información, incluyendo buscadores especializados en literatura científica mediante base de datos como: Pubmed, Google Académico, Scopus, EBSCO host, Science Direct, Elsevier y Reserch Gate. Se incluyeron metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, reportes de caso, ensayos clínicos aleatorios. Toda esta búsqueda complementa el conocimiento que se quiere obtener para la realización de este trabajo. Los criterios de inclusión considerados fueron: publicaciones completas en los idiomas inglés, español, portugués e italiano, artículos donde se menciona la relación de las enfermedades sistémicas con un tratamiento post endodóntico, análisis donde se describa la relación entre las enfermedades sistémicas y la endodoncia investigaciones donde se determine el éxito y fracaso de los tratamientos de endodoncia en pacientes con enfermedades sistémicas. Para esta revisión se excluyó literatura gris, investigaciones que abordaron el tema de manera general, artículos duplicados. No se aplicó restricción de idioma y año.

En la búsqueda inicial se recolectaron 84 artículos; al aplicar los criterios de inclusión y exclusión se eligieron 59 con un aporte significativo a la investigación. En los artículos seleccionados se destaca principalmente la influencia de las enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad inflamatoria intestinal) y hábito de fumar en la evolución y reparación de los tejidos pulpares y periapicales.

Resultados y Discusión

Esta revisión se centró en la influencia de las enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad inflamatoria intestinal) y el hábito de fumar en la reparación posendodóntica.

Diabetes Mellitus (DM)

La Diabetes Mellitus (DM) es la tercera enfermedad más prevalente en todo el mundo y aumenta con los años. Actualmente, el 9.3% de personas entre 20 y 79 años tienen diabetes (Liu et al., 2023; Wang et al., 2011). Esta enfermedad sistémica se clasifica en dos:

La diabetes tipo 1 se da por la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas las cuales producen insulina o también puede producirse en personas que presentan

enfermedades de larga duración en la que el páncreas tiene pocas células productoras de insulina y las células β no pueden regenerarse. Suele presentarse en la niñez y adolescencia (Cintra et al., 2021; Liu et al., 2023). Por otro lado, la diabetes tipo 2 es una enfermedad crónica que generalmente suele estar relacionada al estilo de vida, aunque también puede deberse a una influencia genética (Zheng et al., 2018), se caracteriza por una resistencia a los efectos metabólicos de la insulina sobre los órganos diana (Liu et al., 2023).

Las complicaciones vasculares asociadas a enfermedades metabólicas pueden incrementar las infecciones, especialmente las anaerobias, debido a la insuficiente difusión de oxígeno a través de las paredes capilares, dando lugar a infecciones más intensas y de mayor duración (Pérez et al., 2022). Esta enfermedad puede alterar el sistema inmune, produciendo una condición de inflamación crónica elevando los niveles de varios marcadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , CRP e IL-6.), lo que puede afectar negativamente la curación periapical dando lugar a una degeneración gradual del tejido y una capacidad de regeneración tisular debilitada (Koenig et al., 2006). La DM inhibe la formación de colágeno y afecta la degeneración de proteínas de la matriz y la remodelación de tejido, afectando la cicatrización de heridas (Niazi & Bakhsh, 2022). (Garber et al., 2009) demostraron una cicatrización de heridas deficiente con el uso de MTA en ratas que presentaban diabetes además de una menor formación de puentes de dentina. Otra de las complicaciones de la diabetes es la disminución del flujo sanguíneo reduciendo los nutrientes y oxígeno a los tejidos periodontales, de tal manera que aumenta la progresión de la enfermedad periodontal. Los mecanismos por los cuales la DM afecta el estado periapical se resumen en tres vías principales: La inmunidad innata alterada, hiperglucemia y la formación irreversible de proteínas glicosiladas que dan lugar a sus productos finales de glicación avanzada (AGE) (Segura-Egea et al., 2015).

Inmunidad Innata alterada: Esto se debe a que la capacidad de fagocitar de los neutrófilos disminuye y los macrófagos se regulan de manera positiva dando lugar a un aumento en la cantidad de citocinas proinflamatorias (Lima et al., 2013). Sin embargo, puede existir una inhibición de los macrófagos lo que altera la proliferación celular, el tiempo de cicatrización de los tejidos perirradiculares y la pulpa dental (Garber et al., 2009).

Hiperglucemia: Causa disminución de IL-4, osteoprotegerina (OPG) y una regulación positiva en IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a y RANKL (García-Hernández et al., 2012; Lima et al., 2013). También regula la actividad de los osteoclastos lo que aumenta la reabsorción ósea (Dienelt & zur Nieden, 2011).

Productos finales de glicación avanzada (AGE): Se sintetizan gracias a la glicación y oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos; además, interactúan con receptores específicos de los macrófagos y activan el factor nuclear kappa beta (NF- κ B), lo que aumenta el estrés oxidativo de las células y regula las citoquinas proinflamatorias. Todo esto compromete los tejidos y altera la matriz extracelular afectando gravemente en los tejidos periapicales. Además, los AGE se unen al colágeno provocando alteraciones en el metabolismo óseo reduciendo la formación de hueso y afectando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos (Tanaka et al., 2013).

Bender y Seltzer en 1963 empezaron a realizarse los primeros estudios que relacionaban a la DM con el resultado de los RCT (Bender et al., 1963). Probaron que sin una adecuada terapia de insulina antes del tratamiento endodóntico, no es posible la reparación completa del tejido y la lesión inicial podría aumentar de tamaño o mantenerse. Sin embargo, existen otros estudios que mencionan que los tratamientos endodónticos eran tan exitosos en pacientes diabéticos como en pacientes de control no diabéticos (Segura-Egea et al., 2023).

Existe gran evidencia que afirma que la diabetes mellitus tiene una mayor prevalencia de PA, y mayor cantidad de infecciones en comparación con pacientes que no presentan diabetes (Niazi & Bakhsh, 2022; Segura-Egea et al., 2015; Sindi, 2023). Sin embargo, aún hay controversia en otros estudios entre la asociación de DM y la PA tratados endodónticamente.

Según el estudio de Segura- Egea et al., demostró una prevalencia mayor de lesiones periapicales no tratadas y tratamientos endodónticos fracasados en pacientes con DM (Segura-Egea et al., 2005). Yip et al., vinculan la DM y el nivel de glucemia con el aumento de la prevalencia de PA. Este estudio menciona que los medicamentos como la estatina y metformina tienen un efecto protector en esta relación, ya que se asociaron con una menor prevalencia de PA (Yip et al., 2021).

Se deduce que hay una mayor prevalencia de pacientes con PA después del tratamiento en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos. Además, la diabetes mellitus es un factor de riesgo de PA en dientes tratados endodónticamente y puede conducir a una mala cicatrización de las lesiones periapicales. Por lo que los pacientes que presentan esta enfermedad deben ser tratados adecuadamente para que el profesional pueda intervenir a tiempo y evitar complicaciones futuras.

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) está caracterizado por la presencia de infecciones oportunistas y las células diana son principalmente los macrófagos y los linfocitos T CD4 + (Pinto Neto et al., 2021; Vasconcellos et al., 2015). Las primeras horas tras la infección se caracteriza por un aumento de la carga viral y una disminución drástica de linfocitos T CD4+, la cual se da debido a tres factores: a lisis inducida por el VIH, la acción de los linfocitos T CD8+ y la activación crónica en respuesta al desafío del VIH (Vasconcellos et al., 2015). Durante la fase asintomática de la infección, la replicación del virus y la destrucción de los linfocitos T (LT) provoca una muerte de 109 células cada 24 horas, mientras que solo el 6-7% de linfocitos T CD4+ se renuevan cada día. El VIH provoca cambios en las funciones de los macrófagos como: la producción de citocinas, quimiotaxis, función celular accesoria y actividad microbicida (Ho et al., 1995).

Debido a que el VIH provoca una gran deficiencia inmunitaria, se considera que también puede actuar como un factor modificador del desarrollo y la reparación de periodontitis apical (Vasconcellos et al., 2015). El VIH puede representar un desafío durante el tratamiento endodóntico debido a que puede provocar reacciones negativas en pacientes inmunocomprometidos, lo que va a requerir importantes precauciones durante el procedimiento endodóntico (Tootla, 2012).

El pronóstico endodóntico de los pacientes infectados con VIH se puede determinar a través de estudios histológicos y principios básicos inmunológicos (Quesnell et al., 2005). Las células T participan en el desarrollo y resolución de lesiones perirradiculares (Márton & Kiss, 2000). Un informe de caso sobre la extracción de dientes con periodontitis apical crónica en un paciente diagnosticado con SIDA, se encontró que las lesiones perirradiculares estaban casi desprovistas de células T CD4 + con una sobreabundancia de células CD8 +. Concluyeron que, la relativa falta de células T auxiliares es probablemente una razón importante para la mala defensa contra diversos agentes microbianos y puede contribuir al retraso en la curación de la PA después del tratamiento de endodoncia (Gerner et al., 1988). Considerando los linfocitos T CD4+ actúan en la activación de las células B, macrófagos y otras células T, es sensato sospechar que los pacientes con recuentos bajos de estas células tendrían problemas para montar una defensa inmunológica eficaz contra los microorganismos patógenos que invaden el conducto desde el ápice (Quesnell et al., 2005).

Vasconcellos et al., concluyen que la infección del VIH no interfiere en la reparación de lesiones endodónticas, aunque existe una diferencia significativa en los pacientes infectados por VIH y los no infectados (Vasconcellos et al., 2015). Por su parte, el estudio realizado por

Quesnell et al., durante 12 meses en 33 pacientes con VIH y 33 paciente sistémicamente sanos, demostraron que no hay gran diferencia en la curación de pacientes VIH positivos y negativos, por lo que no se debe alterar las expectativas y resolución de las lesiones perirradiculares basados en el estado serológico de los pacientes (Quesnell et al., 2005). (Tootla, 2012) postula que, aunque las diferencias no fueron significativas en el tiempo de curación de los pacientes con VIH + el proceso fue más lento que en los pacientes sanos, lo cual puede deberse por la presencia de trombocitopenia que suele ser común en pacientes inmunodeprimidos (Gama et al., 2016).

Los autores atribuyen el éxito del tratamiento a la terapia antirretroviral de gran actividad (HAART), en los cuales el número de células T CD4 + es prácticamente normal aumentando la respuesta inmune del huésped (Michael & Edgar, 2012b). Sin embargo, las investigaciones sugieren que la HAART puede inducir a la xerostomía y conducir a un riesgo mayor de sufrir lesiones de caries.

Enfermedades cardiovasculares (ECV)

La enfermedad cardiovascular (ECV) representa la causa principal de fallecimiento a nivel mundial, de discapacidad y baja calidad de vida (Noites et al., 2022). La ECV engloba trastornos que afectan el corazón y el sistema vascular, abarcando diversas condiciones como la cardiopatía coronaria (CHD), la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular (Segura-Egea et al., 2023). Entre las afecciones cardiovasculares más frecuentes en pacientes que buscan atención dental se encuentran la ECV, la hipertensión (HTA), las arritmias, la endocarditis infecciosa y la insuficiencia cardíaca (Dash et al., 2022).

Existe una asociación positiva entre ECV y PA (Karem et al., 2023). Un mecanismo patogénico fundamental en la ECV y la enfermedad cerebrovascular es la aterosclerosis, caracterizada por la aparición de ateromas en la capa interna de los principales vasos sanguíneos. Estas placas consisten en la acumulación de lípidos y tejido conectivo, junto con células inflamatorias, endoteliales y de músculo liso. Se reconoce que la inflamación es el factor principal que desencadena, impulsa la progresión y contribuye a la ruptura de la placa aterosclerótica (Niazi & Bakhsh, 2022). Se ha explicado la relación de las enfermedades endodónticas y la aterosclerosis de la ECV a través de tres vías fundamentales: 1) se produce bacteremia transitoria como consecuencia de un sistema de conductos radiculares infectado. 2) la diseminación vascular de toxinas y subproductos de microorganismos endodónticos 3) la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y estrés oxidativo como consecuencia de la

presencia de PA crónica. Los principales mecanismos patogénicos se enfocan en el posible papel de la microflora endodóntica y sus toxinas en el inicio de la disfunción endotelial, lo que favorece el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas (Cintra et al., 2021; Ye et al., 2023). Se describe que la microflora bucal puede influir en la modulación y maduración del ateroma, facilitando su ruptura y la consiguiente trombosis vascular (Cintra et al., 2021; Niazi & Bakhsh, 2022). En el año 2015, se informó que las enfermedades cardiovasculares y las infecciones derivadas de problemas endodónticos comparten mediadores inflamatorios semejantes tanto en el inicio como en la evolución de sus respectivos procesos (Slavena, 2019). Las lesiones inflamatorias periapicales generan una bacteremia crónica subclínica y una liberación regular de citocinas (proteína C reactiva, alfa-antitripsina, haptoglobina, fibrinógeno, tromboxano, IL-1, IL-6, IL-8 y TNF), que ingresan a la circulación general causando impacto en la salud cardiovascular (Aminoshariae et al., 2020; Koletsi et al., 2021). El riesgo de ECV podría estar influenciado por el aumento en los niveles de citoquinas, proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y ácido siálico. Se ha establecido una asociación entre lesiones periapicales radiolúcidas, la carga inflamatoria sistémica y el riesgo cardiovascular, evaluado a través de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) (Aminoshariae et al., 2020).

Investigaciones anteriores sobre enfermedades sistémicas en relación con el resultado endodóntico han puesto mayor énfasis en la supervivencia del diente en lugar de la curación periapical. En este sentido, existe escasa evidencia científica sobre este tema (Laukkanen et al., 2019). Las conclusiones de los estudios previos generan debate, ya que mientras dos artículos señalan que la supervivencia es inferior en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), otro artículo no identificó tal diferencia (Laukkanen et al., 2019). Diferentes autores sugirieron que existe una asociación entre una carga inflamatoria sistémica elevada y la presencia de PA y ECV. Esta hipótesis ha sido respaldada recientemente por diversos estudios y una revisión sistemática (Aminoshariae et al., 2020). La respuesta inmune alterada asociada con la enfermedad junto con el estado proinflamatorio puede afectar la curación periapical (Laukkanen et al., 2019). Un análisis combinado de estudios de cohortes a largo plazo indicó que los individuos con ECV tienen un riesgo del 67% de obtener un resultado desfavorable en procedimientos endodónticos. Considerando que tanto las enfermedades cardiovasculares como las afecciones endodónticas pueden generar una carga biológica inflamatoria, perturbar la homeostasis y potencialmente exacerbar el deterioro de la respuesta inmunitaria, esto podría tener un impacto negativo en los resultados del tratamiento de endodoncia (Niazi & Bakhsh, 2022). Las enfermedades

sistémicas provocan una respuesta inflamatoria más intensa, con la activación de NF- κ B en los macrófagos y un incremento en el estrés oxidativo celular, teniendo así, el potencial de afectar el proceso de renovación ósea y la recuperación de lesiones periapicales (Segura-Egea et al., 2023). Por lo tanto, pueden modificar factores inmunológicos fundamentales relacionados con la patogénesis de la periodontitis apical y pueden afectar el resultado de la curación de los dientes sometidos a tratamiento endodóntico (Aminoshariae et al., 2017).

En términos generales, la mayoría de las enfermedades cardiovasculares no congénitas, como la HTA, la enfermedad de las arterias coronarias y los accidentes cerebrovasculares, involucran una patogénesis aterosclerótica que está asociada con una mayor carga inflamatoria sistémica. En consecuencia, las condiciones y trastornos sistémicos pueden ejercer una influencia en el resultado de la curación de los dientes tratados endodónticamente (Aminoshariae et al., 2017). Tanto la HTA como la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) tuvieron un impacto negativo en los resultados de la reparación; en cuanto al mecanismo biológico que podría explicar la influencia de las enfermedades cardiovasculares en los resultados de los tratamientos de endodoncia, un estudio experimental realizado en ratas examinó el efecto de la hipertensión en la respuesta tisular y la capacidad de mineralización del agregado de trióxido mineral blanco y gris. Se utilizaron tubos de polietileno que contenían MTA gris o MTA blanco e implantados en el tejido conectivo dorsal. Los resultados indicaron que la hipertensión afecta adversamente la reparación y mineralización de los tejidos (Segura-Egea et al., 2023). En un estudio prospectivo de cohortes llevada a cabo por Wang y cols, se observó que hay un riesgo elevado de extracción dental tras someterse a un tratamiento de conducto no quirúrgico, y esta asociación se vincula de manera significativa con la presencia individual de HTA y enfermedad de las arterias coronarias (CAD) (Wang et al., 2011). Por otro lado, los pacientes con ECV reciben tratamiento con estatinas, un grupo de medicamentos diseñados para reducir los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) en la sangre. Se ha investigado el efecto de las estatinas en la curación de la PA (Niazi & Bakhsh, 2022). Alghofaily et al., en el 2018, exploraron los efectos de la administración a largo plazo de estatinas en la recuperación de la PA y encontraron una asociación significativa entre el uso prolongado de estatinas y la mejora en la curación de la PA después de un tratamiento de conducto no quirúrgico (Alghofaily et al., 2018). Estudios en animales encontraron que la administración de estatina disminuye la resorción ósea al disminuir los macrófagos CD-68 positivos y la protección de los osteoblastos (Lin et al., 2009). Aunque estos estudios brindan cierta evidencia sobre el impacto positivo de las estatinas en la recuperación de la PA, se requiere más investigación para validar este

descubrimiento (Niazi & Bakhsh, 2022). En una revisión sistemática los autores informaron que podría existir una asociación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y los resultados de la endodoncia (Aminoshariae et al., 2017), sin embargo, un artículo reciente informó que las ECV no tuvieron impacto en el éxito del RCT (Laukkanen et al., 2019). De la misma forma, en un estudio se analizó todos los diagnósticos cardiovasculares y no encontraron diferencias en el resultado del tratamiento de conducto entre pacientes cardiovasculares y sanos (Slavena, 2019). Se necesitan más estudios longitudinales para evaluar el efecto de las enfermedades sistémicas en la curación periapical (Laukkanen et al., 2019).

Enfermedades autoinmunes

Los trastornos autoinmunes constituyen un conjunto de enfermedades que comparten una respuesta inmunológica autorreactiva, implicando diversos mediadores inflamatorios, similares al sistema autoinmune, como las células T y B, macrófagos e inmunoglobulinas sintetizadas por células plasmáticas (Ye et al., 2023). Desde el punto de vista etiológico, se identifica un componente influenciado tanto por factores genéticos como ambientales. En la actualidad, se ha confirmado que inciden en alrededor del 5% de la población. (26) Entre estos trastornos se incluyen las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, así como la artritis reumatoide (AR). Varios estudios han evidenciado una prevalencia más elevada de PA en ciertos trastornos autoinmunes, como la EII y la AR (Niazi & Bakhsh, 2022).

Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII)

El término "enfermedades inflamatorias intestinales (EII)" engloba dos fenotipos principales de inflamación crónica recurrente que afectan el tracto gastrointestinal: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (Barta, 2020). Se han establecido conexiones entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la salud bucal. Estas afecciones se caracterizan por una inflamación extensa de la mucosa intestinal, dando lugar a episodios clínicos de inflamación en el intestino (Cotti et al., 2018; Segura-Egea et al., 2023). Como resultado, las constantes alteraciones en el sistema inmunológico general, el uso de inmunosupresores, antibióticos y terapias biológicas, aumentan la probabilidad de desarrollar procesos inflamatorios e infecciones como la PA (Barta, 2020). El funcionamiento del sistema inmunológico desempeña un papel fundamental en la evolución y progreso de la PA. Este fenómeno puede atribuirse a la producción excesiva de citocinas inflamatorias comunes, como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-23 e IL-17, que desempeñan un papel crucial en el desarrollo, progresión y persistencia de ambas enfermedades (Niazi & Bakhsh, 2022).

La EC es un tipo de enfermedad inmunitaria, donde el tipo celular principal son los linfocitos T colaboradores Th1, mientras que la CU se define como un tipo de enfermedad inmunitaria donde las células protagonistas son los linfocitos Th2. La EII podría estar vinculada con la manifestación y deterioro de la PA, esto se debe a que la activación de los osteoclastos en la respuesta de los linfocitos Th1 está involucrada en el progreso de la destrucción ósea periapical, mientras que la respuesta de los linfocitos Th2 se asocia con la recuperación de la PA tras un tratamiento endodóntico. (Ye et al., 2023)

En relación con la prevalencia, los resultados de una investigación indicaron que las mujeres que padecen enfermedades inflamatorias intestinales exhibieron una mayor frecuencia de lesiones periapicales en comparación con aquellas que no presentaban estas enfermedades (Ye et al., 2023). Un estudio de casos y controles, emparejado en términos de edad y género, señaló que los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales tienen una probabilidad cinco veces mayor de desarrollar lesiones periapicales en comparación con individuos sin estas enfermedades (Poyato-Borrego et al., 2020). En un estudio clínico han evidenciado que los pacientes que padecen EII y PA experimentan una recuperación más efectiva y rápida cuando se someten a tratamientos de endodoncia combinados con terapia anti-TNF (Nilsson & Kopp, 2008). En términos teóricos, el uso de los agentes anti-TNF modulan el exceso de citocinas, bloquean el efecto directamente estimulante del TNF- α sobre los osteoclastos y contrarrestan el impacto negativo en la actividad y diferenciación de los osteoblastos. Esto contribuye a aliviar la destrucción del tejido periapical y promover la regeneración del tejido de soporte (Cotti et al., 2018).

Los pacientes con trastornos autoinmunes y PA pueden experimentar cambios en el pronóstico posterior al RCT debido a respuestas inmunológicas alteradas y la influencia de tratamientos inmunomoduladores (Niazi & Bakhsh, 2022; Sindi, 2023). En pacientes inmunodeprimidos la recuperación posterior al tratamiento de conducto podría enfrentar obstáculos debido a la presencia de infección residual o inflamación en el tejido periapical. Varios autores llegaron a la conclusión de que sería apropiado para los dentistas vigilar la progresión de las lesiones periapicales en dientes sometidos a tratamientos de conducto en pacientes con CU o EC (Segura-Egea et al., 2023). En un estudio prospectivo, los participantes fueron clasificados en un grupo de "recuperación comprometida", que abarcaba a aquellos con enfermedades autoinmunes, y un grupo de "recuperación no comprometida", que comprendía a individuos sanos y con problemas médicos diferentes al mencionado anteriormente. Se observó que el proceso de recuperación post endodóntica fue más lento

en el grupo con recuperación comprometida (Laukkanen et al., 2019). El análisis sistemático realizado por Guerrero-Gironés et al., examinaron la conexión entre la patología periapical y las enfermedades autoinmunes. Se encontró que las lesiones periapicales estaban relacionadas con tres enfermedades autoinmunes específicas: diabetes mellitus tipo I, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. A pesar de que la mayoría de los estudios no informaron asociaciones estadísticamente significativas, de los siete estudios incluidos, cuatro mostraron un riesgo de sesgo bajo, mientras que tres presentaron un riesgo de sesgo moderado (Guerrero-Gironés et al., 2021).

Hábitos de Fumar

El consumo del tabaco se considera una pandemia mundial, la cual mata a la mitad de las personas que lo consumen y provoca la muerte de 8 millones de personas cada año (Cintra et al., 2021).

Este hábito es un factor de riesgo tanto a nivel sistémico como bucal aumentando el riesgo de caries y enfermedad periodontal (Cintra et al., 2021; Segura-Egea et al., 2015). Además, tiene una respuesta importante del huésped frente a infecciones, ya que induce a una neutrofilia sistémica, liberación de proteasas de los neutrófilos, supresión de la diseminación de los neutrófilos, quimiotaxis y fagocitosis (Segura-Egea et al., 2023). De tal manera que las respuestas defensivas del tejido pulpar disminuyen en los fumadores, además que, el proceso de reparación perirradicular se vería alterado tras el tratamiento endodóntico (Segura-Egea et al., 2023).

Teniendo esta información como base, se considera que además de influir en el proceso de cicatrización, el tabaquismo podría alterar las variables endodónticas a través de 4 mecanismos: afectando la microvasculatura, disminuyendo el suministro de oxígeno a la sangre y causando daño a nivel de las células endoteliales debido a los radicales libres (Freiman et al., 2004), también retrasa la migración de los fibroblastos en el sitio afectado causando una disfunción de los mismos y perjudicando su reparación al exacerbar la pérdida ósea y alterar la síntesis de colágeno (Segura-Egea et al., 2023; Wong et al., 2004). En tercer lugar, el tabaquismo puede alterar la respuesta innata y adquirida del sistema inmune de tal manera que suprime las funciones de las células polimorfonucleares, macrófagos, linfocitos T, disminuyendo la quimiotaxis de los leucocitos y reduciendo los niveles de anticuerpos (Johannsen et al., 2014). Finalmente, Aumenta la relación RANKL/osteoprotegerina en la saliva y en el suero con exacerbación de pérdida ósea. Cualquiera de estas vías puede

afectar el hueso perirradicular y la pulpa aumentando la frecuencia de lesiones periapicales en pacientes con hábito de fumar (Segura-Egea et al., 2023).

Según la revisión sistemática realizada por Pinto et al, en el 2020, existe una mayor frecuencia de PA y tratamientos de conducto, siendo 2.5 veces mayor que en pacientes que no presentan este hábito (Pinto et al., 2020). El estudio longitudinal retrospectivo realizado por Herbs et al, en el 2022 evidencia que fumar se asocia significativamente con el fracaso de los tratamientos endodónticos (Herbst et al., 2022). Dos estudios retrospectivos determinaron que los pacientes fumadores con tratamientos de conductos tenían más fracasos que en pacientes no fumadores (Khalighinejad et al., 2017; Rodriguez et al., 2013). El estudio de Jansson en 2015 informa acerca de la significativa asociación entre el tabaquismo y la frecuencia de RCT con lesiones periapicales (Jansson, 2015). Cabanillas-Balsera et al, en su revisión sistemática concluyen que los dientes con RCT de pacientes fumadores tienen tres veces más posibilidades de ser extraídos (Cabanillas-Balsera et al., 2020).

Conclusión

El principal objetivo del tratamiento endodóntico es erradicar la infección presente en los conductos radiculares a través de la eliminación de los microorganismos mediante una correcta preparación quimiomecánica. Los pacientes que padecen enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, VIH, enfermedades cardiovasculares, autoinmunitarias, inflamatorias intestinales y el hábito de fumar, son condiciones las cuales pueden presentar alteraciones en la cicatrización de las heridas y se asocian con respuestas inmunes alteradas. Esta revisión resalta la importancia del conocimiento sobre la salud sistémica de los pacientes puesto que podrían interferir en el proceso y en la reparación de los tejidos periapicales afectando el éxito del tratamiento endodóntico.

Referencias

- AAE Consensus Conference Recommended Diagnostic Terminology. (2009). *Journal of Endodontics*, 35(12).
- Alghofaily, M., Tordik, P., Romberg, E., Martinho, F., & Fouad, A. F. (2018). Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Root Canal Treatment: The Role of Statin Intake. *Journal of Endodontics*, 44(9), 1355–1360. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.06.013>
- Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Mickel, A., & Fouad, A. F. (2017). Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, 43(4), 514–519. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.008>
- Aminoshariae, A., Kulild, J., & Fouad, A. F. (2020). The impact of cardiovascular disease and endodontic outcome: a systematic review of longitudinal studies. *Clinical Oral Investigations*, 24(11), 3813–3819. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03596-8>
- Barta, Z. (2020). Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Puppet Master? *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(2), 280–282. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz129>
- Bender, I. B., Seltzer, S., & Freedland, J. (1963). The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 16(9), 1102–1115. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(63\)90226-3](https://doi.org/10.1016/0030-4220(63)90226-3)
- Cabanillas-Balsera, D., Segura-Egea, J. J., Bermudo-Fuenmayor, M., Martín-González, J., Jiménez-Sánchez, M. C., Areal-Quecuty, V., Sánchez-Domínguez, B., Montero-Miralles, P., & Velasco-Ortega, E. (2020). Smoking and Radiolucent Periapical Lesions in Root Filled Teeth: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3506. <https://doi.org/10.3390/jcm9113506>
- Cintra, L. T. A., Gomes, M. S., da Silva, C. C., Faria, F. D., Benetti, F., Cosme-Silva, L., Samuel, R. O., Pinheiro, T. N., Estrela, C., González, A. C., & Segura-Egea, J. J. (2021). Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology*, 109(4), 741–769. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00636-x>
- Cotti, E., Mezzena, S., Schirru, E., Ottonello, O., Mura, M., Ideo, F., Susnik, M., & Usai, P. (2018). Healing of Apical Periodontitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and under Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Therapy. *Journal of Endodontics*, 44(12), 1777–1782. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.09.004>
- Dash, G., Mishra, L., Singh, N. R., Behera, R., Misra, S. R., Kumar, M., Sokolowski, K., Agarwal, K., Behera, S. K., Mishra, S., & Lapinska, B. (2022). Prevalence and Quality of Endodontic Treatment in Patients with Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6046. <https://doi.org/10.3390/jcm11206046>
- Dienelt, A., & zur Nieden, N. I. (2011). Hyperglycemia Impairs Skeletogenesis from Embryonic Stem Cells by Affecting Osteoblast and Osteoclast Differentiation. *Stem Cells and Development*, 20(3), 465–474. <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0205>

Freiman, A., Bird, G., Metelitsa, A. I., Barankin, B., & Lauzon, G. J. (2004). Cutaneous Effects of Smoking. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 8(6), 415–423. <https://doi.org/10.1007/s10227-005-0020-8>

Gama, T. G. V., Pires, F. R., Armada, L., & Gonçalves, L. S. (2016). Cellular Profile and Expression of Immunologic Markers in Chronic Apical Periodontitis from HIV-infected Patients Undergoing Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Endodontics*, 42(6), 921–927. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.03.008>

Garber, S. E., Shabahang, S., Escher, A. P., & Torabinejad, M. (2009). The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats. *Journal of Endodontics*, 35(1), 60–62. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.010>

García-Hernández, A., Arzate, H., Gil-Chavarría, I., Rojo, R., & Moreno-Fierros, L. (2012). High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*, 50(1), 276–288. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.032>

Gerner, N. W., Hurlen, B., Dobloug, J., & Brandtzaeg, P. (1988). Endodontic treatment and immunopathology of periapical granuloma in an AIDS patient. *Dental Traumatology*, 4(3), 127–131. <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1988.tb00310.x>

Goldberg, M. (2011). Pulp Healing and Regeneration. *Advances in Dental Research*, 23(3), 270–274. <https://doi.org/10.1177/0022034511405385>

Guerrero-Gironés, J., Ros-Valverde, A., Pecci-Lloret, M. P., Rodríguez-Lozano, F. J., & Pecci-Lloret, M. R. (2021). Association between Pulpal-Periapical Pathology and Autoimmune Diseases: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(21), 4886. <https://doi.org/10.3390/jcm10214886>

Gulabivala, K., & Ng, Y. L. (2023). Factors that affect the outcomes of root canal treatment and retreatment—A reframing of the principles. *International Endodontic Journal*, 56(S2), 82–115. <https://doi.org/10.1111/iej.13897>

Herbst, C. S., Schwendicke, F., Krois, J., & Herbst, S. R. (2022). Association between patient-, tooth- and treatment-level factors and root canal treatment failure: A retrospective longitudinal and machine learning study. *Journal of Dentistry*, 117, 103937. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103937>

Ho, D. D., Neumann, A. U., Perelson, A. S., Chen, W., Leonard, J. M., & Markowitz, M. (1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373(6510), 123–126. <https://doi.org/10.1038/373123a0>

Jansson, L. (2015). Relationship between apical periodontitis and marginal bone loss at individual level from a general population. *International Dental Journal*, 65(2), 71–76. <https://doi.org/10.1111/idj.12143>

Johannsen, A., Susin, C., & Gustafsson, A. (2014). Smoking and inflammation: evidence for a synergistic role in chronic disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 111–126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00456.x>

JOSHUPURA, K., PITIPHAT, W., HUNG, H., WILLETT, W., COLDITZ, G., & DOUGLASS, C. (2006). Pulpal Inflammation and Incidence of Coronary Heart Disease. *Journal of Endodontics*, 32(2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.10.039>

Karem, P., Gabriella, S., Cláudio, A., Luciana, S., & Tatiana, da S. (2023). Association between Apical Periodontitis and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Iranian Endodontic Journal*, 18(3).

Khalighinejad, N., Aminoshariae, A., Kulild, J. C., Wang, J., & Mickel, A. (2017). The Influence of Periodontal Status on Endodontically Treated Teeth: 9-year Survival Analysis. *Journal of Endodontics*, 43(11), 1781–1785. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.022>

Koenig, W., Khuseyinova, N., Baumert, J., Thorand, B., Loewel, H., Chambless, L., Meisinger, C., Schneider, A., Martin, S., Kolb, H., & Herder, C. (2006). Increased Concentrations of C-Reactive Protein and IL-6 but not IL-18 Are Independently Associated With Incident Coronary Events in Middle-Aged Men and Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(12), 2745–2751. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000248096.62495.73>

Koletsis, D., Iliadi, A., Tzanetakakis, G. N., Vavuranakis, M., & Eliades, T. (2021). Cardiovascular Disease and Chronic Endodontic Infection. Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9111. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179111>

Laukkanen, E., Vehkalahti, M. M., & Kotiranta, A. K. (2019). Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *International Endodontic Journal*, 52(10), 1417–1426. <https://doi.org/10.1111/iej.13143>

Lima, S. M. F., Grisi, D. C., Kogawa, E. M., Franco, O. L., Peixoto, V. C., Gonçalves-Júnior, J. F., Arruda, M. P., & Rezende, T. M. B. (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal*, 46(8), 700–709. <https://doi.org/10.1111/iej.12072>

Lin, S.-K., Kok, S.-H., Lee, Y.-L., Hou, K.-L., Lin, Y.-T., Chen, M.-H., Wang, C.-C., & Hong, C.-Y. (2009). Simvastatin as a Novel Strategy To Alleviate Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*, 35(5), 657–662. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.02.004>

Liu, X., He, G., Qiu, Z., Chen, F., Wang, J., Huang, Z., Zhang, P., Zhang, J., Zhong, L., Ding, C., & Chen, X. (2023). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Apical Periodontitis in Endodontically-Treated Teeth: A Meta-Analysis from 15 Studies. *Journal of Endodontics*, 49(12), 1605–1616. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.07.016>

Márton, I. J., & Kiss, C. (2000). Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 15(3), 139–150. <https://doi.org/10.1034/j.1399-302x.2000.150301.x>

Mattos, P. C. (2015). Tipos de revisão de literatura. Unesp, 1-9.

Michael, H., & Edgar, S. (2012a). Endodoncia y salud general: interacciones y consecuencias terapéuticas (I). *Elsevier*, 25(8), 452–459.

Michael, H., & Edgar, S. (2012b). Endodoncia y salud general: interacciones y consecuencias terapéuticas (II). *Elsevier*, 25(9), 514–522.

Niazi, S. A., & Bakhsh, A. (2022). Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Medicina*, 58(7), 931. <https://doi.org/10.3390/medicina58070931>

Nilsson, M., & Kopp, S. (2008). Gingivitis and Periodontitis Are Related to Repeated High Levels of Circulating Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Periodontology*, 79(9), 1689–1696. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070599>

Noites, R., Teixeira, M., Cavero-Redondo, I., Alvarez-Bueno, C., & Ribeiro, F. (2022). Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 23(3), 0100. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303100>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.

Pérez, L., López, R., Salame, V., & Arroyo, E. (2022). Neutrosophic multicriteria method to estimate the success or failure of endodontic treatment of diabetes mellitus. *Neutrosophic Computing & Machine Learning*, 20(19).

Pinto, K. P., Ferreira, C. M., Maia, L. C., Sassone, L. M., Fidalgo, T. K. S., & Silva, E. J. N. L. (2020). Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 53(8), 1068–1083. <https://doi.org/10.1111/iej.13316>

Pinto Neto, L. F. da S., Perini, F. de B., Aragón, M. G., Freitas, M. A., & Miranda, A. E. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo HIV em adolescentes e adultos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30(spe1). <https://doi.org/10.1590/s1679-4974202100013.esp1>

Poyato-Borrego, M., Segura-Sampedro, J. J., Martín-González, J., Torres-Domínguez, Y., Velasco-Ortega, E., & Segura-Egea, J. J. (2020). High Prevalence of Apical Periodontitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: An Age- and Gender- matched Case-control Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(2), 273–279. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz128>

Quesnell, B. T., Alves, M., Hawkinson, R. W., Johnson, B. R., Wenckus, C. S., & BeGole, E. A. (2005). The Effect of Human Immunodeficiency Virus on Endodontic Treatment Outcome. *Journal of Endodontics*, 31(9), 633–636. <https://doi.org/10.1097/01.don.0000157985.88883.81>

Rodriguez, F.-R., Taner, B., Weiger, R., & Walter, C. (2013). Is smoking a predictor of apical periodontitis? *Clinical Oral Investigations*, 17(8), 1947–1955. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0893-z>

Sasaki, H., Hirai, K., M. Martins, C., Furusho, H., Battaglino, R., & Hashimoto, K. (2016). Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 22(15), 2204–2215. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160216145107>

Segura-Egea, J. J., Cabanillas-Balsera, D., Martín-González, J., & Cintra, L. T. A. (2023). Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *International Endodontic Journal*, 56(S2), 219–235. <https://doi.org/10.1111/iej.13789>

Segura-Egea, J. J., Jiménez-Pinzón, A., Ríos-Santos, J. V., Velasco-Ortega, E., Cisneros-Cabello, R., & Poyato-Ferrera, M. (2005). High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*, 38(8), 564–569. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2005.00996.x>

Segura-Egea, J. J., Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, 48(10), 933–951. <https://doi.org/10.1111/iej.12507>

Sindi, A. S. (2023). Evaluation of Association Between Infection of Endodontic Origin, Their Management and Systemic Health: A Narrative Literature Review. *Bangladesh Journal of Medical Science*, 78–86. <https://doi.org/10.3329/bjms.v22i20.66314>

Slavena, S. (2019). Association between Systemic Diseases and Endodontic Treatment Outcome- Review of Literature. *Juniper*, 11(5).

Tanaka, K., Yamaguchi, T., Kaji, H., Kanazawa, I., & Sugimoto, T. (2013). Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activating endoplasmic reticulum stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 438(3), 463–467. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.07.126>

Tootla, S. O. C. (2012). A comparison of endodontic treatment outcomes between HIV positive and HIV negative patient. *The Shouth African Dental Journal*, 67(7).

Vasconcellos, T., Vidal, F., & Souza, L. (2015). *Endodontic infection in HIV-infected individuals: An overview*. 9(1), 15–23.

Wang, C.-H., Chueh, L.-H., Chen, S.-C., Feng, Y.-C., Hsiao, C. K., & Chiang, C.-P. (2011). Impact of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Coronary Artery Disease on Tooth Extraction after Nonsurgical Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*, 37(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.08.054>

Wong, L. S., Green, H., Feugate, J., Yadav, M., Nothnagel, E. A., & Martins-Green, M. (2004). Effects of “second-hand” smoke on structure and function of fibroblasts, cells that are critical for tissue repair and remodeling. *BMC Cell Biology*, 5(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2121-5-13>

Ye, L., Cao, L., Song, W., Yang, C., Tang, Q., & Yuan, Z. (2023). Interaction between apical periodontitis and systemic disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 52(1), 60. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2023.5263>

Yip, N., Liu, C., Wu, D., & Fouad, A. F. (2021). The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 152(6), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.01.005>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global etiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Zmener, O., Pameijer, C. H., & Boetto, A. C. (2022). Noninvasive Endodontic Periapical Biopsy of a Periapical Fibrous Scar: Case Report. *Journal of Endodontics*, 48(3), 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2021.12.005>