



ASOCIACIÓN ENTRE LESIONES PERIAPICALES Y DIABETES MELLITUS

AUTORA: DRA. MARÍA INÉS GARCHITORENA
TUTOR: PROF. ADJ. DR. ERNESTO ANDRADE
CO-TUTORA: PROFA. ADJ. DRA. ADRIANA RODRÍGUEZ

Carrera de Especialización en Endodoncia
Escuela de Graduados-Facultad de Odontología
Universidad de la República
Uruguay, año 2023

Abreviaturas

AGE	Productos finales de glicosidación avanzada
CBCT	Tomografía computarizada de haz cónico
DET	Diente endodónticamente tratado
DF	Dimensión fractal
DM	Diabetes mellitus
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EP	Enfermedad periodontal
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
IL	Interleuquina
LPA	Lesiones periapicales
LPS	Lipopolisacárido
NaOCl	Hipoclorito de sodio
OPG	Osteoprotegerina
PA	Periapical
PAA	Periodontitis apical asintomática
PAI	Índice periapical
PAS	Periodontitis apical sintomática
PNM	Polimorfonucleares
RAGE	Receptores de productos finales de glicosidación
RANK	Receptor activador para el factor nuclear kappa B
RANKL	Ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa B
SNC	Sistema nervioso central
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α

Resumen

Introducción: La comunidad científica ha valorado desde hace décadas el vínculo entre la salud general y las infecciones dentales pero el surgimiento en años recientes de la “Medicina endodóntica” ha vuelto a poner en consideración el tema buscando evidencia que lo sustente.

Objetivos: Este trabajo de revisión tiene como **objetivo general** identificar la asociación entre la diabetes mellitus (DM) y las lesiones periapicales (LPA).

Los **objetivos específicos** son:

- Conocer si los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia y severidad de LPA comparado con pacientes sin DM.
- Valorar la forma en la que esta enfermedad sistémica influye en el resultado del tratamiento endodóntico.
- Analizar el posible impacto de las LPA en relación al control metabólico de la glicemia en el paciente diabético.
- Fundamentar el abordaje terapéutico, el manejo de la urgencia y los controles clínicos recomendados en el tratamiento endodóntico de pacientes diabéticos.

Método: Se realizó una revisión amplia de la literatura disponible, de tipo narrativa, para identificar trabajos que abordan la relación entre la DM como enfermedad sistémica asociada a las LPA, tanto en lo referente a la prevalencia y severidad como a los resultados en los tratamientos endodónticos. Se consultaron las bases de datos PubMed (Medline) y SciELO y los recursos Timbó y Google Scholar. Los criterios de exclusión fueron: trabajos anteriores al año 2010 y reportes de caso. Se seleccionaron 43 documentos a analizar de los cuales 25 fueron documentos primarios (artículos originales) y 18 secundarios (revisiones sistemáticas, metaanálisis, umbrella review). Se completó la búsqueda con lectura y rastreo de bibliografía referenciada en esos artículos, reuniendo un total de 75 documentos (en inglés, portugués y español) publicados desde el año 1986 al 2020. Se incluyeron artículos anteriores a la fecha de exclusión por considerarse relevantes para el trabajo.

Desarrollo: Las lesiones periapicales, que se producen como resultado de la necrosis pulpar, son procesos inflamatorios en las estructuras perirradiculares que dan como resultado la reabsorción de las estructuras mineralizadas y se observan como zonas

radiolucidas en las imágenes radiográficas. Para su resolución se requiere la realización de tratamiento endodóntico. La reparación está condicionada a múltiples factores locales, pero podría, además, verse afectada por la salud sistémica del huésped.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica ampliamente difundida que afecta el sistema inmune y la reparación tisular, por lo que su presencia podría asociarse a un aumento de prevalencia y severidad de las lesiones periapicales, así como a un retraso en la reparación post tratamiento.

Conclusiones: A pesar que la evidencia científica continúa siendo insuficiente y el diseño de los estudios debe mejorarse, parece existir asociación entre lesiones periapicales y diabetes mellitus. La misma implica que los pacientes diabéticos podrían presentar mayor prevalencia y severidad de lesiones, lo que podría considerarse un factor pronóstico importante. En estos pacientes se requiere no solamente el manejo competente y oportuno de materiales y técnicas, sino también del conocimiento profundo del terreno biológico y de la integralidad del individuo. Es necesario prolongar el período de controles post tratamiento debido al posible retraso en los procesos de reparación.

Palabras clave

Apical periodontitis, periapical diseases, diabetes mellitus

Sumario

1. Introducción	4
2. Antecedentes.....	7
3. Objetivos	9
4. Método	9
5. Desarrollo.....	10
5.1 Lesiones periapicales (LPA).....	10
5.1.1 Etiopatogenia de las LPA.....	10
5.1.2 Diagnóstico de las LPA.....	11
5.2 Diabetes mellitus (DM).....	13
5.2.1 Diagnóstico de la DM.....	17
5.2.2 Tratamiento y control de la DM.....	18
5.2.3 Manifestaciones orales de la DM.....	18
6 Discusión.....	20
6.1 Severidad y prevalencia de LPA en pacientes diabéticos.....	20
6.2 Respuesta del paciente diabético al tratamiento endodóntico.....	27
6.3 Impacto de las LPA en el control metabólico del paciente diabético.....	32
7 Conclusiones	36
8 Referencias.....	38
9 Agradecimientos.....	43

1. Introducción

Cuando se presentan lesiones periapicales (LPA) el objetivo del tratamiento endodóntico es lograr las condiciones para que se de la neoformación de los tejidos. La regeneración implica un proceso de renovación de tejidos con células que tienen características similares a las que se perdieron previamente, por lo que implica la restauración morfológica y funcional del tejido. Por el contrario, la reparación se caracteriza por la formación de tejido conectivo en el sitio de la lesión, con infiltrado de fibroblastos. El proceso de curación comienza con inflamación y se resuelve con la neoformación tisular. (1)

La reparación o regeneración apical, por lo tanto, es un proceso que implica mecanismos de remodelado óseo. La reabsorción ósea y la formación de hueso son procesos que involucran la actividad de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos. Es importante tener en cuenta que el metabolismo de estas células es afectado tanto por condiciones locales como por factores sistémicos. (1)

La periodontitis apical persistente se ha atribuido a factores relativos al huésped y a factores relativos al tratamiento, incluidas las bacterias que permanecen en el sistema de conductos radiculares, la falta de un sello coronal adecuado, presencia de quistes verdaderos, infección extrarradicular o reacción a cuerpo extraño. (2)

La diabetes mellitus (DM) es una patología altamente prevalente en nuestro país. La 2da. Encuesta Nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles (3) realizada por el Ministerio de Salud Pública en el año 2013 muestra que la prevalencia de diabetes se ubica en el orden del 7,6% para la población de 25 a 64 años y este porcentaje está fuertemente asociado con la edad: a mayor edad más alto es el porcentaje. Entre las personas de 55 a 64 años la estimación es de 16,8%. No se registran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

En un estudio descriptivo transversal realizado en el Servicio de Registro de la Facultad de Odontología (Udelar) entre agosto del 2015 y mayo del 2016 se detectó una prevalencia de 15,6% de pacientes diabéticos. Estas cifras se elevan al 30,3% en pacientes mayores de 65 años. (4)

La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial (5) se estima en un 9,3% (463 millones de personas). Según este estudio publicado en 2019 la mitad de los diabéticos no conoce su condición. Para el año 2045 se prevé que alcance al 10.9% de la población mundial.

La integridad del sistema inmunológico, el remodelado tisular y la regulación en la diferenciación y actividad osteoclástica podrían verse alterados en los pacientes diabéticos (6), condicionando la susceptibilidad a las LPA y la posibilidad de reparación apical.

Sería interesante saber si, efectivamente, existe una relación entre enfermedad sistémica y LPA. ¿Existe conexión entre los procesos inflamatorios orales y la salud sistémica? ¿Es mayor la prevalencia de LPA en pacientes diabéticos? ¿Los desórdenes sistémicos afectan la reparación de las LPA? ¿Contribuye la periodontitis apical al

desarrollo o agravamiento de alguna o varias enfermedades sistémicas? ¿De qué manera? (7,8)

En 1994, la Sociedad Europea de Endodoncia estableció como criterio de éxito para la terapia endodóntica la ausencia de dolor, hinchazón y fístula, el mantenimiento del diente en función, así como la evidencia radiográfica de espacio normal del ligamento periodontal, ausencia de periodontitis apical y de reabsorciones radiculares. (9)

El criterio de éxito en la valoración clínica y radiográfica podría establecerse de la siguiente manera (10,11) :

- a) Salud/Éxito- Salud de los tejidos periapicales (PA) Los casos pre operatorios sin imagen de lesión PA se mantienen radiográficamente sin alteración y los casos con imagen pre operatoria de lesión muestran deposición de tejido óseo en las radiografías de control
- b) En curación/ Incierto- Radiolucidez apical más pequeña en los controles radiográficos en relación a la radiografía pre operatoria luego de 6 meses a 3 años de realizado el tratamiento. Transcurridos 4 años post tratamiento todos los casos deben ser considerados en las categorías de éxito o fracaso
- c) Sin curación/ Fracaso - La lesión PA permanece del mismo tamaño. Signos de infección persistente (dolor, fístula)
 - Se desarrolla una radiolucidez apical luego del tratamiento
 - Una lesión preoperatoria no se resuelve o se resuelve parcialmente luego de tres a cuatro años con o sin síntomas clínicos

Las estrategias antibacterianas aplicadas en el tratamiento endodóntico y la respuesta inmune del huésped colaboran en la reparación de los tejidos perirradiculares. Los desafíos que enfrenta un tratamiento de conductos incluye la complejidad de la anatomía, número de canales, curvaturas, ramificaciones, dimensión y localización del foramen apical, etc., así como también las también condiciones sistémicas del huésped. (1)

Holland y col. enumeran, en un trabajo de revisión, los factores que condicionan el éxito del tratamiento endodóntico (1):

- Conformación
- Irrigantes
- Medicación intracanal
- Material obturador
- Límite apical de la obturación
- Expansión del foramen apical
- Factores sistémicos que alteran el proceso de reparación (condiciones crónicas)

Estos hallazgos concuerdan mayormente con los encontrados por Doyle y col. (12), aunque éstos últimos no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre los factores sistémicos y el éxito en el tratamiento. En este estudio la presencia preoperatoria de LPA resultó ser el factor más asociado al fracaso endodóntico.

Una revisión sistemática de la literatura concluye que se identifican cuatro factores principales que mejoran significativamente el resultado del tratamiento endodóntico. (13) Estos son:

- Ausencia de radiolucidez apical preoperatoria
- Obturación sin espacios
- Obturación dentro de los dos milímetros al ápice radiográfico
- Restauración coronaria satisfactoria

En un estudio prospectivo publicado en el año 2011 se identificaron 11 factores que afectan el pronóstico del tratamiento endodóntico no quirúrgico (14)

- Ausencia preoperatoria de LPA;
- En presencia de una LPA a menor tamaño mejor será el pronóstico del tratamiento
- Ausencia de fístula preoperatoria
- Logro de la permeabilidad en el canal
- Extensión de la limpieza del canal lo más cerca posible de su límite apical
- El uso de solución de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) como penúltimo lavado seguido de un enjuague final con solución de hipoclorito de sodio (NaOCl)
- Abstenerse de usar clorexidina al 2% como irrigante conjuntamente con NaOCl
- Ausencia de perforación en corona o raíz
- Ausencia de reagudizaciones entre citas (dolor o hinchazón)
- Ausencia de extrusión de cemento o material de obturación
- Presencia de una restauración coronal satisfactoria

Los estudios mencionados anteriormente coinciden en la importancia de la presencia preoperatoria de LPA como factor en el pronóstico del tratamiento endodóntico.

2. Antecedentes

A principios del siglo XX la teoría de la “infección focal” afirmaba que las bacterias que se alojaban en el sistema de conductos, así como aquellas que eventualmente permanecieran en el mismo luego del tratamiento endodóntico, podrían ser causa de trastornos sistémicos, como enfermedades renales, cardíacas o artritis. (8) De acuerdo a esta teoría los microorganismos presentes en la cavidad oral podrían causar infección e inflamación en distintas localizaciones del huésped a través de tres mecanismos (15):

- Infección metastásica por bacteriemia transitoria
- Inflamación metastásica debida a injuria inmunológica
- Injuria metastásica por toxinas microbianas

Esta teoría fue tan popular que marcó una era en la que las extracciones dentales eran indicadas no solamente como forma de tratar desórdenes sistémicos sino también para prevenirlos. Como contrapartida surgieron, entonces, trabajos científicos mejor diseñados que lograron desacreditar la teoría de la infección focal. (8)

En lo referente a las LPA, podría pensarse que no sean solamente un fenómeno con repercusión local ya que, a pesar de que no hay evidencia concluyente que indique que un conducto radicular infectado puede actuar como foco de infección a sitios distantes del cuerpo (excepto en casos de pacientes comprometidos), lo contrario tampoco ha sido probado. Esto significa que no hay evidencia clara que demuestre que las infecciones endodónticas son un evento aislado sin efecto sobre el resto del cuerpo.(7)

En el año 2012 la Asociación Americana de Endodoncia estableció que no existe evidencia científica válida que vincule causalmente los dientes tratados endodónticamente (DET) a enfermedades sistémicas. La asociación clínica entre infecciones orales y condiciones sistémicas, como la DM, podría deberse a factores de riesgo en común, como la desregulación de funciones biológicas, incluyendo la respuesta inmune, más que a la teoría de la infección focal.(15)

Según Tjaderhane (1) la cuestión de si la inflamación detectada apicalmente es una amenaza para la salud sistémica ha vuelto a ser discutido, y esto genera cuestionamientos a los que los especialistas en endodoncia necesitan dar respuesta.

En el año 2014 la Sociedad Europea de Endodoncia (ESE) reconoció la necesidad de contar con evidencia de calidad para responder estas preguntas y realizó un simposio, denominado “Relación entre periodontitis apical y salud general”. Las conclusiones determinaron que el nivel de evidencia en relación a este tema es bajo. (8) Ese mismo año Cintra (16) concluye que existe plausibilidad biológica que apoya la asociación entre las infecciones dentales y la diabetes, a pesar que la relación sigue sin estar clara.

Desde la década de 1990 y con más fuerza a partir del año 2000, se ha desarrollado la “Medicina periodontal” como un área enfocada en la relación entre la enfermedad periodontal (EP) y las enfermedades sistémicas. Varios estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre la EP y la DM.(17,18) Debido a que la EP y los procesos

inflamatorios crónicos apicales comparten una serie de características (ambas son infecciones orales polimicrobianas que comparten microbiota con predominancia de bacterias anaerobias gramnegativas que desencadenan procesos inflamatorios) se podría asumir que las LPA también podrían relacionarse con enfermedades sistémicas.(7,19)

De forma semejante, entonces, surge el concepto de “Medicina endodóntica” (7) Este término se refiere a la relación bidireccional entre las infecciones endodónticas y las enfermedades sistémicas y se sustenta en evidencia que demuestra que las enfermedades sistémicas influyen en la patogénesis de la infección endodóntica, así como ésta última puede causar alteraciones a nivel de la salud general (20)

Segura-Egea plantea dos preguntas clave: ¿puede el proceso inflamatorio PA o el tratamiento del conducto radicular comprometer la salud general? ¿los trastornos sistémicos influyen en la salud PA o en el resultado del tratamiento de conductos? La Medicina endodóntica está intentando responder estas preguntas y este término busca rescatar los aspectos biológicos de la endodoncia por sobre los aspectos técnicos y mecánicos. (7)

Tomando este concepto múltiples autores han investigado la relación entre las LPA y la DM, mediante estudios en animales (16,21–27), ensayos clínicos transversales (19,28–36), prospectivos (37,38) y retrospectivos (2,9–12,39,40).

3. Objetivos

Este trabajo de revisión tiene como **objetivo general** identificar la asociación entre la diabetes mellitus y las lesiones periapicales.

Los **objetivos específicos** son:

- Conocer si los pacientes diabéticos tienen mayor prevalencia y severidad de LPA comparado con pacientes sin DM.
- Valorar la forma en la que esta enfermedad sistémica influye en el resultado del tratamiento endodóntico.
- Analizar el posible impacto de las LPA en relación al control metabólico de la glicemia en el paciente diabético.
- Fundamentar el abordaje terapéutico, el manejo de la urgencia y los controles clínicos recomendados en el tratamiento endodóntico de pacientes diabéticos.

4. Método

Se realizó una revisión amplia de la literatura disponible, de tipo narrativa, para identificar trabajos que abordan la relación entre la DM como enfermedad sistémica asociada a las LPA, tanto en lo referente a la prevalencia y severidad como a los resultados en los tratamientos endodónticos.

Se consultaron las bases de datos PubMed (Medline) y SciELO y los recursos Timbó y Google Scholar.

La estrategia de búsqueda fue:

("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields] OR ("apical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "apical periodontitis"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields])

Los criterios de exclusión fueron: trabajos anteriores al año 2010 y reportes de caso.

Se seleccionaron 43 documentos a analizar de los cuales 25 fueron documentos primarios (artículos originales) y 18 secundarios (revisiones sistemáticas, metaanálisis, umbrella review).

Se completó la búsqueda con lectura y rastreo de bibliografía referenciada en esos artículos, reuniendo un total de 75 documentos (en inglés, portugués y español) publicados desde el año 1986 al 2020. Se incluyeron artículos anteriores a la fecha de exclusión por considerarse relevantes para el trabajo.

5. Desarrollo

5.1 Lesiones periapicales

Las LPA son procesos inflamatorios alrededor del ápice de una raíz, principalmente como secuela de una Infección microbiana a nivel pulpar. Esta inflamación conlleva la reabsorción de las estructuras mineralizadas de la zona perirradicular (dentina, cemento y tejido óseo), lo que se observa como áreas radiolúcidas en las imágenes radiográficas. (7)

5.1.1 Etiopatogenia de las LPA

La colonización bacteriana en el espacio pulpar puede ocurrir como consecuencia de exposición por trauma o caries dental dando como resultado un proceso inflamatorio perirradicular que se caracteriza por reabsorción ósea, dentinaria y cementaria.

El proceso inflamatorio resultante es un mecanismo defensivo del huésped en el que se sintetizan citoquinas que desencadenan la respuesta inmune para controlar la infección pero que, simultáneamente, genera efectos adversos, como dolor, pérdida de soporte óseo o incluso la pérdida del diente (20). Es, por lo tanto, necesario equilibrar células inflamatorias y mediadores para activar e inhibir la inflamación y lograr que la respuesta inflamatoria afecte a las bacterias con el mínimo daño a los tejidos circundantes. (26)

Varios mediadores inflamatorios a nivel local, en particular citoquinas inflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), juegan un papel central y complejo en la regulación de la respuesta inmune. Es probable que estas citoquinas se liberen en la circulación porque los modelos animales indican que las concentraciones de citoquinas proinflamatorias son más altas en el suero de animales con periodontitis apical. (24) Las citoquinas aumentan la inflamación, estimulan la resorción ósea e inhiben la formación de hueso. La IL-1 parece estar fuertemente asociada con la gravedad de la pérdida ósea periapical; dentro de la familia de IL-1 se encuentra la IL-1 β que juega un papel destacado en la pérdida ósea periapical en humanos. La potencia de estimulación de los osteoclastos de esta citoquina es, aproximadamente, 500 veces mayor al TNF. Ahora se sabe que la actividad de los osteoclastos, mediada por estas citoquinas, se debe en parte a la capacidad de estos mediadores para inducir la expresión de ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa B (RANKL). La diferenciación y la actividad de los osteoclastos depende en gran medida del RANKL. Esta molécula se encuentra en la superficie de los osteoblastos, de las células del estroma y de los linfocitos T. El enlace de RANKL al receptor expresado en la superficie de los precursores de osteoclastos (RANK) inicia una cascada de señalización que, finalmente, da como resultado la activación de los osteoclastos. La interacción RANKL-RANK puede ser inhibida por un receptor endógeno, llamado Osteoprotegerina (OPG), por lo tanto, la relación RANKL/OPG es un factor crítico en la regulación de la diferenciación y actividad de los osteoclastos (15)

El tratamiento endodóntico busca eliminar la infección por medio de la remoción de los microorganismos del espacio sistema de conductos radicular a través de la limpieza, conformación, medicación y, posteriormente, su sellado tridimensional para que se mantengan las condiciones logradas con la terapéutica, y se propicie el restablecimiento de la salud perirradicular.

5.1.2 Diagnóstico de las LPA

Diversos cuadros patológicos, como las periodontitis apicales sintomáticas (PAS), las periodontitis apicales asintomáticas (PAA), las lesiones quísticas y los abscesos agudos y crónicos, generan lesiones periapicales. Estas lesiones se observan en las radiografías como imágenes radiolúcidas de diferente magnitud rodeando el área apical.

En las investigaciones, tanto en animales como en estudios en humanos, se utilizan comúnmente las imágenes radiográficas como forma de determinar la presencia de LPA, así como para monitorear la evolución de las mismas luego de los tratamientos endodónticos. (9,11,42,19,27–30,32,38,41)

En el año 1986 Orstarvik (43) presenta, simplificando el método de interpretación radiográfica propuesto por Brynolf, un sistema de puntuación para la valoración radiográfica de la PA. Este sistema denominado Índice periapical (PAI por su sigla en inglés) propone una escala ordinal de 5 puntos, desde el 1 (sano) al 5 (destrucción ósea periapical definida). La validez del índice se basa en radiografías de referencia de dientes con diagnóstico histológico verificado. Ante casos dudosos se recomienda asignar la puntuación más alta y en las piezas multirradiculares se utilizará la puntuación más alta asignada individualmente a cada raíz. (Figura 1)

Es un índice diseñado y aplicado en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos y, por ser ampliamente utilizado, permite la comparación entre los estudios y ha demostrado ser reproducible entre los observadores (12,28) Sin embargo, algunos autores lo cuestionan por tratarse de una escala que no define términos radiográficos cuantificables. (44)

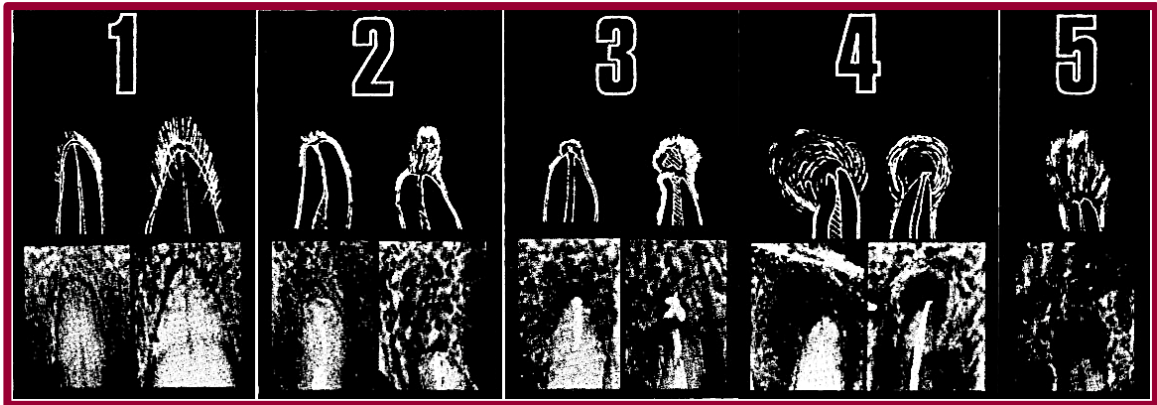


Figura 1. Índice periapical. (PAI) Imagen tomada de Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. Dent Traumatol. 1986;2(1):20–34.

Las radiografías panorámicas podrían resultar convenientes por la velocidad con la que pueden obtenerse, en comparación con radiografías periapicales de boca completa. Así, la radiografía panorámica es una herramienta altamente viable para implementar estudios de manera rápida, siendo utilizadas en muchos estudios epidemiológicos. Además, aunque el PAI fue descrito originalmente para radiografías periapicales también se ha utilizado en muchos estudios epidemiológicos para radiografías panorámicas. (32)

La posibilidad de comparaciones, entre estudios realizados con observadores calibrados, hace que este sistema sea útil para estandarizar las evaluaciones y permitir la comparación con el resultado de otros investigadores. Es importante considerar que el PAI se basó en hallazgos radiográficos e histológicos en la región periapical de los incisivos superiores, por lo que, la validez de su uso para todos los dientes puede ser cuestionable teniendo en cuenta que el espesor del hueso cortical y la posición del ápice radicular en relación con la cortical varía con la posición del diente. (32)

Las radiografías convencionales son un método que tiene limitaciones, ya que es una imagen bidimensional de una estructura tridimensional, que puede sufrir distorsión geométrica y dificultar la detección de lesiones periapicales dentro del hueso esponjoso. (33)

Es así que la tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) ha ganado popularidad en estudios epidemiológicos por su naturaleza 3D que permite la detección de LPA antes de que puedan ser reconocidas radiográficamente. (33)

En el año 2008 Estrela y col. (45) proponen un nuevo índice periapical basado en CBCT. Las lesiones se valoran utilizando herramientas de software en tres dimensiones: vestibulopalatino, mesiodistal y coronoapical. El índice propone un sistema de puntuación de 6 puntos (0-5) utilizado con 2 variables adicionales: expansión de cortical ósea y destrucción del hueso cortical. Los beneficios de utilizar CBCT en endodoncia se relacionan a su alta precisión en la detección de LPA, incluso en sus etapas más tempranas, colaborando en el diagnóstico diferencial.

Torabinejad y col. (44) analizaron 120 raíces que no presentaban imagen radiolúcida periapical en radiografías y determinaron que un 20% presentaban imágenes radiolúcidas mayores a 1mm cuando se examinaron con CBCT. Los autores advierten que la presencia de estas imágenes no significa que sean alteraciones patológicas, por lo que el clínico debe asegurarse de conocer la naturaleza del hallazgo antes de tomar la decisión de una intervención terapéutica. El uso de CBCT evidencia que en muchas situaciones se subestima el diagnóstico de lesiones apicales, pero también plantea algunas interrogantes: ¿debería ser una preocupación pequeñas lesiones persistentes que sólo se detectan con una tomografía? La decisión de revisar piezas asintomáticas y funcionales no siempre es fácil. Un diente que puede parecer al clínico como un caso claro para revisión podría, sin embargo, estar bien para el paciente, y tenemos que valorar cuidadosamente si los beneficios de una reintervención supera los riesgos. (8)

El uso de la tomografía de manera rutinaria en la clínica y con fines de investigación, es cuestionada por algunos autores por tratarse de un método más costoso y con mayor emisión de radiación (28,33) Asimismo, debido a que, actualmente, no hay evidencia científica sobre la verdadera naturaleza de los hallazgos de imágenes en CBCT, los autores recomiendan radiografías intraorales como la modalidad de imagen de elección para la evaluación posoperatoria de DET, conjuntamente con los signos clínicos. Hallazgos tomográficos podrían representar un diente que está en proceso de curación. (44)

5.2 Diabetes mellitus

La Asociación Americana de Diabetes postuló, en el año 2010, que la DM es un grupo de enfermedades metabólicas, caracterizado por hiperglucemia, que resulta de defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambos (16) La insulina es una hormona secretada por las células β pancreáticas que regula, conjuntamente con el glucagón, el metabolismo de los carbohidratos. Es un agente hipoglucemiante, ya que estimula la captación celular de glucosa, por lo que disminuye su concentración en la circulación general.(24)

La glucosa es el combustible que necesita el sistema nervioso central (SNC) para su funcionamiento y, por lo tanto, la concentración plasmática de glucosa es controlada por el sistema nervioso autónomo de forma de mantener el suministro de esta sustancia crucial para el SNC. La glucosa es, también, fuente de energía para los músculos y el hígado. (46)

Cuando los niveles de insulina descienden la concentración de glucosa aumenta en la circulación plasmática y en la excreción urinaria.(46) La hiperglucemia altera la presión osmótica intracelular lo que resulta en diuresis de las células y este exceso de fluido que se acumula en el plasma es eliminado a través de la orina. De esta manera la alteración metabólica se manifiesta clínicamente en forma de poliuria, fundamentalmente en la noche (nocturia). Esta condición genera deshidratación y pérdida de electrolitos que provocan otro síntoma característico de la DM como es la polidipsia. El tercer síntoma que, frecuentemente, presentan los pacientes diabéticos es la polifagia. Este apetito

voraz se debe a la inadecuada absorción y metabolismo de los nutrientes ingeridos y a la pérdida urinaria de calorías.(46)

Los pacientes diabéticos pueden presentar hipoglicemias debido a un desequilibrio entre la ingesta de glucosa y la medicación hipoglucemiante. Cuando el nivel de glucosa en suero cae por debajo de 50 a 70 miligramos por decilitro (mg/dl) el paciente sufre debilidad, sudoración, confusión mental, falta de coordinación y temblores. Los síntomas son graves cuando los niveles caen por debajo de los 40mg/dl, produciéndose pérdida de conocimiento y convulsiones.(47)

Desde el punto de vista clínico la DM se clasifica en tipo 1 y tipo 2 pero, a pesar de las diferencias en la etiología y severidad, ambos tipos comprometen de manera similar la circulación sanguínea, particularmente la microvascular, afectando el intercambio metabólico de la sangre con los tejidos. (48)

Tipo 1

En la DM tipo 1 la causa de la hiperglicemia es debido a la destrucción de las células β del páncreas. Esta destrucción celular puede ser idiopática o consecuencia de una alteración inmune, y determina una completa deficiencia de insulina.(46) La evidencia señala a los linfocitos T como los mayores agentes destructores de células β . (bender) (49)

La aparición de los síntomas se presenta de forma abrupta, con la clásica tríada polifagia, polidipsia y poliuria, así como pérdida de peso, irritabilidad, somnolencia y fatiga. (ship) (47)

Comúnmente se manifiesta en pacientes pediátricos o adolescentes, pero puede aparecer a cualquier edad, representando entre 5% a 10% de los pacientes con DM. (46)

Tipo 2

En la DM tipo 2 la hiperglicemia se produce como consecuencia de una combinación de alteraciones metabólicas, como la resistencia a la acción de la insulina, deficiencia de insulina o exceso de producción de glucosa a nivel de hígado. Muchos de los pacientes con DM tipo 2 son obesos o tienen aumentado su porcentaje de grasa corporal, localizado preferentemente en el abdomen. Con el aumento de la edad y la falta de ejercicio físico se incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad, existiendo, también cierta predisposición genética. Es el tipo de DM más frecuente, alcanzando al 90% a 95% de los pacientes diagnosticados (46)

Los síntomas se presentan de forma más lenta e incluye neuropatía periférica y visión borrosa. Puede presentarse infecciones oportunistas como la candidiasis oral y vaginal. (47)

Algunos autores han desarrollado el concepto de que la diabetes tipo 2 es una condición inflamatoria vinculada a situaciones metabólicas como la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que los adipocitos expresan citoquinas pro inflamatorias que producen resistencia a la acción de la insulina (50) Estas mismas citoquinas, fundamentalmente TNF- α , son expresadas en presencia de lesiones perirradiculares,

demostrando el posible vínculo entre la PA y la DM. El TFN- α afecta la acción de la insulina ya que altera la expresión de las proteínas de señalización y transporte de glucosa (24).

La DM afecta varias funciones del sistema inmune, alterando la respuesta celular y retrasando la cicatrización. (TABLA 1) Esta situación predispone a la inflamación crónica y a la progresiva destrucción tisular (51) Las complicaciones comunes asociadas con la DM son la retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad microvascular, infección y deterioro en la cicatrización de heridas.(47,49)

La hemoglobina es una proteína adherida a los glóbulos rojos. Su principal la función es el transporte de oxígeno en el cuerpo. Cuando se encuentra rodeada de elevadas concentraciones de glucosa dentro del torrente sanguíneo, parte de la glucosa se adherirá a la hemoglobina. A esto se le llama glicosilación. Esta hemoglobina seguirá siendo glicosilada hasta que el glóbulo rojo al que está unida muere (aproximadamente tres meses). (52) La hemoglobina glicosilada (HbA1c) es menos eficaz en el transporte de oxígeno en relación a la hemoglobina normal. (49)

Los productos finales de glicosilación avanzada (AGE), que se incrementan en los pacientes diabéticos, estimulan la proliferación del músculo liso, lo que resulta en engrosamiento de las paredes de los vasos capilares. La luz capilar se reduce y el flujo sanguíneo se ve comprometido. Estos cambios microvasculares afectan la difusión de oxígeno y nutrientes a través de las membranas basales..(46,49) Se comprometen todos los vasos sanguíneos por igual, desde la arteria aorta a los capilares más pequeños. (49)

Los AGE's también modifican la síntesis de colágeno, lo que resulta en aumento de la reticulación. Hay una rápida degradación, por colagenasas del huésped, del colágeno recientemente sintetizado. Predomina, entonces, el colágeno antiguo y altamente reticulado. Los AGE's incrementan, además, la producción de citoquinas proinflamatorias en respuesta a los lipopolisacáridos bacterianos (46)

Los efectos directos de la glucemia elevada pueden tener importantes consecuencias patológicas. No obstante, la evidencia sugiere que los efectos indirectos de la hiperglucemia, como la formación de AGE, está implicada en la inducción de efectos tóxicos. La interacción de los AGE con los receptores para productos finales de glicosilación avanzada (RAGE), presentes en los neutrófilos, parece mediar una perturbación y disfunción celular crónica. En individuos diabéticos ocurre una respuesta alterada del huésped a la infección y esto puede estar relacionado con la acumulación de los AGE y su interacción con RAGE en los tejidos. (27)

Esta asociación aumenta la inducción de citoquinas, la proliferación de fibroblastos defectuosos, y la quimiotaxis de células inflamatorias, además de producir un aumento del estrés oxidativo, ya que los AGE's estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (53)

Los AGE's también adelgazan la membrana basal de los vasos sanguíneos, generando una alteración en la respuesta de los leucocitos, menor capacidad defensiva de los

polimorfonucleares (PMN), y una falla en el transporte de los componentes celulares y humorales del sistema.(53)

En el mismo sentido, se relacionan con en el desarrollo de la microangiopatía diabética, generada por una disfunción endotelial, lo que disminuye la irrigación de las áreas dañadas, que, sumado a la menor difusión de oxígeno desde las paredes de los capilares, junto a la menor efectividad en el transporte de oxígeno de la HbA1c, resulta en una resistencia disminuida frente a infecciones bacterianas, especialmente anaeróbicas. (53)

Los AGE's, además, se unen al colágeno y alteran el metabolismo óseo al reducir la osteogénesis como resultado de perturbaciones en la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas. También puede actuar sobre los receptores de fibroblastos del ligamento periodontal generando apoptosis e inhibición de la producción de colágeno, afectando por tanto la capacidad de reparación tanto de la pulpa como de los tejidos periapicales. (54)

En contextos de hiperglicemia crónica, la respuesta inflamatoria puede estar asociada a una reducción de IL-4 y OPG y una regulación al alza en IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α y RANKL. Esta contrainteracción podría explicar el efecto de la hiperglucemia en la remodelación ósea bajo condiciones infecciosas. También, en condiciones hiperglicémicas, disminuye la actividad, proliferación y maduración de los osteoblastos, con la consecuente inhibición de la aposición de calcio y alteración de la secreción de la matriz ósea, lo que, sumado al efecto en los osteoclastos, genera una alteración en el recambio óseo y en la microarquitectura del tejido óseo, traduciéndose en un tejido de menor calidad y densidad. (6,53)

La hiperglucemia también afecta la adherencia, quimiotaxis y fagocitosis de los leucocitos polimorfonucleares (PMN)..(46)

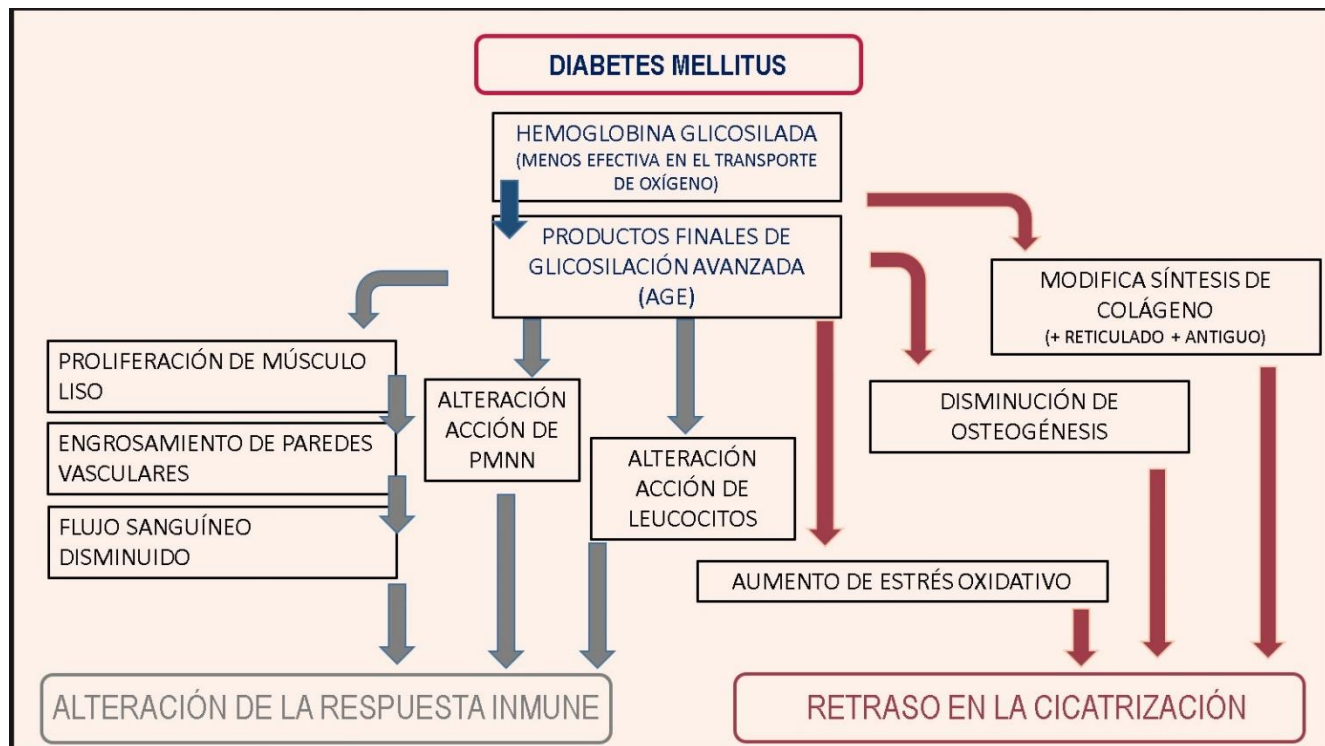


TABLA 1. Esquema de los efectos de la DM en la respuesta inmune y los procesos de cicatrización.

5.2.1 Diagnóstico de la DM

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza en base a la aparición de los síntomas mencionados (polidipsia, polifagia, poliuria) y a estudios paraclínicos que miden la concentración de glucosa en sangre. Los valores que se consideran límite son (46) :

- a) Más de 200mg/dl de glucosa en sangre inmediatamente luego de una ingesta
- b) Más de 125mg/dl de glucosa en sangre con al menos 8 horas de ayuno
- c) Más de 200mg/dl de glucosa en sangre luego de 2 horas de ingesta de el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua (test de tolerancia)

En el año 2010 la Asociación Americana de Diabetes recomendó la prueba de la HbA1c como criterio diagnóstico. (38) Es una herramienta que permite obtener el nivel promedio de glucosa de los últimos tres meses y se utiliza para monitorear el control de la enfermedad. Es expresado como un porcentaje de la hemoglobina total. En adultos no diabéticos el porcentaje oscila entre el 4% y el 8%, por lo que el objetivo del tratamiento en los pacientes diabéticos es alcanzar este rango. (46) Cuando la HbA1c es mayor a 9% refleja una diabetes pobremente controlada. (47)

5.2.2 Tratamiento y control de la DM

El objetivo de la terapéutica en el manejo de la enfermedad es reducir los niveles de glucosa en sangre a menos de 120mg/dl y alcanzar niveles de HbA1c menores a 7%. (46)

El tratamiento de la DM requiere cambios en hábitos y estilo de vida, mejorar la calidad de la alimentación y realizar ejercicio físico regular. Para la DM tipo 2 puede ser suficiente con estas modificaciones del comportamiento y, si no lo fuera, se prescribe medicación oral. Sin embargo, en la DM tipo 1 siempre es necesario, además, el tratamiento farmacológico. Se prescribe insulina, de corta, media o larga duración. (46)

No es una enfermedad curable por lo que el objetivo del tratamiento es prevenir las complicaciones agudas, eliminar los síntomas y prevenir o minimizar las complicaciones crónicas. (47)

Se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D está relacionada con la DM y se ha sugerido la suplementación con esta vitamina como agente terapéutico potencial para tratar la diabetes modulando el sistema inmunológico. (55) La forma biológicamente activa de vitamina D (1,25 (OH) ₂D₃), tiene la capacidad de formar y mantener el tejido óseo y posee una potente actividad antiinflamatoria, aspectos críticos para el pronóstico de las patologías endodónticas. Por lo tanto, la ingesta de vitamina D, podría mejorar el resultado del tratamiento de endodoncia en los pacientes diabéticos mejorando la respuesta inflamatoria. Además, puede mejorar la producción de insulina, la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa a través de la regulación de la concentración intracelular de calcio. También podría inhibir la generación de citoquinas, macrófagos, etc., alterando la patogénesis de la DM y modulando el sistema inmunológico y los procesos inflamatorios. No se ha establecido aún qué tipo y qué dosis de suplementación con vitamina D proporciona el mejor resultado clínico. (55)

5.2.3 Manifestaciones orales de la DM

La asociación entre la DM no controlada y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones orales, incluida la enfermedad periodontal, ha sido bien establecido. (56)

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la mayor susceptibilidad a enfermedades periodontales, incluidas las alteraciones en la respuesta del huésped, el metabolismo del colágeno, la vascularización, el líquido crevicular y aspectos hereditarios. Múltiples mecanismos fisiopatológicos (función alterada de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis y leucotaxis) han sido implicados en el aumento de pérdida ósea encontrada en pacientes con diabetes. (47)

Una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes diabéticos es la candidiasis. La *Cándida albicans* es un microorganismo que forma parte de la flora normal de la cavidad oral pero las alteraciones en la homeostasis del huésped provocan la metamorfosis de comensal a parásito. A menudo es asintomática, pero los pacientes pueden describir una sensación de ardor, disfagia o alteración del sentido del gusto. La

candidiasis eritematosa es particularmente prevalente en pacientes diabéticos y aparece como manchas rojas, generalmente en el paladar o el dorso de la lengua y en superficies de soporte de prótesis. Los posibles mecanismos para el desarrollo de candidiasis en pacientes con diabetes no controlada incluyen los cambios cualitativos y cuantitativos en la saliva, los elevados niveles salivales de glucosa y la función alterada de los neutrófilos. (46)

Se ha observado aumento en la prevalencia de liquen plano y estomatitis aftósica recurrente. (47)

Algunos estudios han reportado disminución del flujo salival en pacientes diabéticos. (46) La glándula parótida aumenta de tamaño pero el volumen del fluido salival disminuye, (49) lo que podría llevar al desarrollo de mucositis, úlceras, infecciones oportunistas, síndrome de boca urente y aumento de la actividad de caries.(46)

Se ha demostrado una incidencia y gravedad significativamente mayor de lesiones cariosas en ratones diabéticos en relación a ratones no diabéticos. (25)

Dos revisiones desarrollan las manifestaciones y posibles complicaciones orales como consecuencia de la DM.(57,58) En una revisión sistemática publicada en el año 2017 (57) se analizaron 19 estudios, de los cuales 4 fueron longitudinales y 15 transversales. Los resultados mostraron que la enfermedad periodontal, las LPA, la xerostomía y las lesiones de la mucosa son más prevalentes en los pacientes diabéticos.

Posteriormente, en el año 2019, Verhulst y col. (58) afirmaron que existe evidencia suficiente que sugiere que varias complicaciones orales son más prevalentes en pacientes con DM, incluyendo periodontitis, xerostomía, caries dental, infecciones orales por cándida, cáncer oral y trastornos del gusto.

6. Discusión

6.1 Severidad y prevalencia de LPA en pacientes diabéticos

El estado de hiperglucemia que genera la DM afecta la circulación y produce diversos cambios en la pulpa y los tejidos PA. La DM perjudica la función bactericida de los neutrófilos, afectando seriamente la respuesta inmune. (15)

Los problemas vasculares asociados con la DM provocan un aumento de la infección anaeróbica, que puede atribuirse a la reducción de la difusión de oxígeno a través de la pared capilar. (49)

Sasaki (15) afirma que, como consecuencia de la inflamación sistémica en la DM, el nivel sérico de mediadores proinflamatorios es significativamente más elevado en pacientes con diabetes tipo 2, lo que podría afectar negativamente la inflamación local, similar a lo que sucede en la enfermedad periodontal. (FIGURA 2)

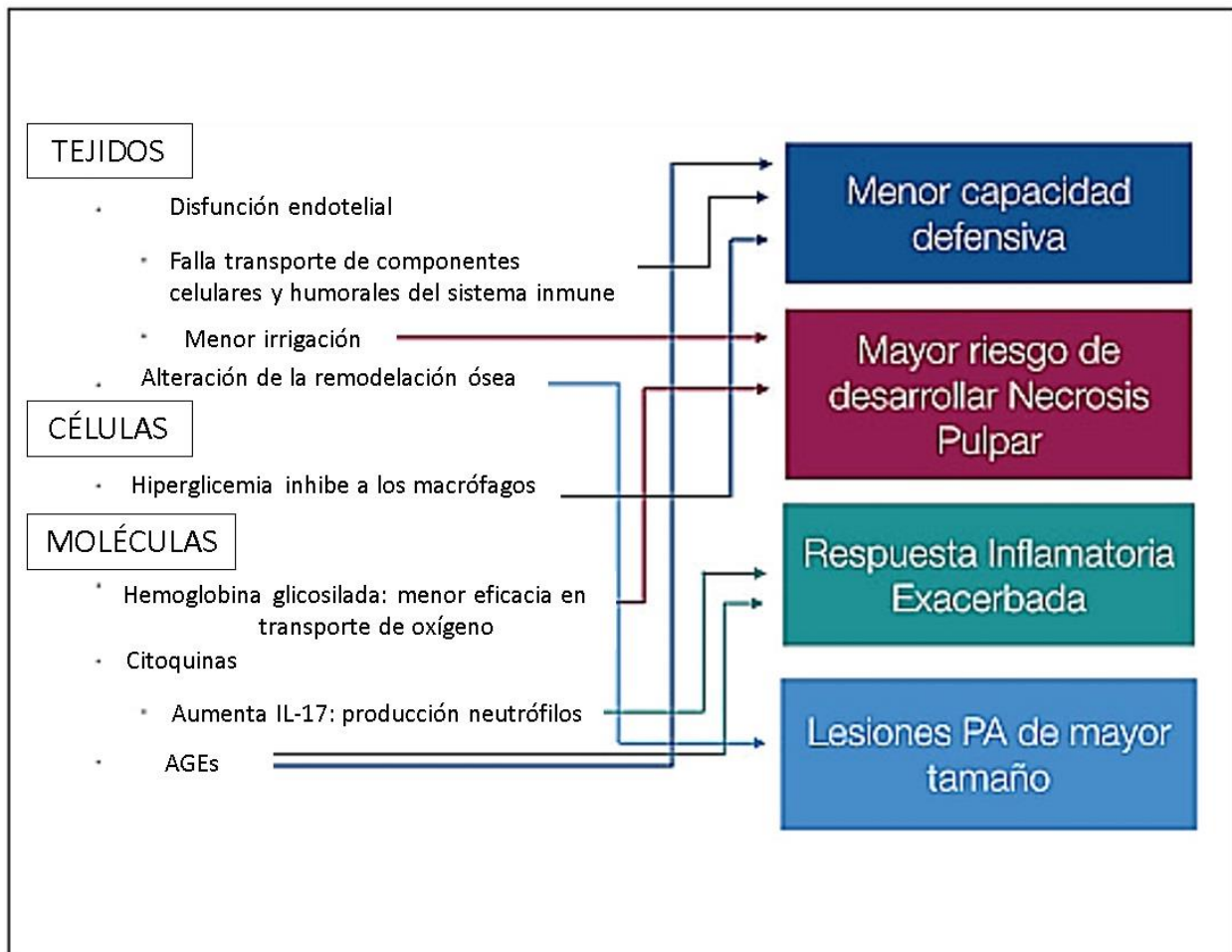


FIGURA 2 Esquema de las alteraciones producidas a partir del aumento de la glicemia y su posible consecuencia a nivel endodóntico. Extraído de Quezada García MA, Palma Eyzaguirre AM. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas. 2018;43(3):67–76. (53)

Según un estudio publicado en el año 2020 los pacientes con DM tipo 2 (fundamentalmente pacientes con varios años de diabetes) presentan *Cándida albicans*, en las infecciones primarias, con mayor frecuencia que los pacientes sanos, y esto podría explicar la mayor prevalencia de procesos perirradiculares en estos pacientes. (51)

Podría, entonces, suponerse que existe una mayor prevalencia de algunos **patógenos endodónticos virulentos** en conductos radiculares de pacientes diabéticos y que la prevalencia tan alta de estos microorganismos puede ser una de las posibles razones por las que las LPA son más severas en diabéticos que en no diabéticos. (27,59)

Las especies de *Cándida* poseen múltiples factores de virulencia que ayudan en la invasión del tejido y la evasión de los mecanismos de defensa del huésped. Tales factores incluyen la producción de enzimas hidrolíticas, interacción hidrofóbica y actividad hemolítica. Las enzimas hidrolíticas causan la inhibición de la fagocitosis degradando inmunoglobulinas y proteínas de la matriz extracelular. La interacción hidrofóbica juega un papel importante en la adherencia de patógenos a las células huésped facilitando el contacto entre el parásito y la célula huésped. La actividad hemolítica, seguida de la adquisición de hierro, se considera un importante atributo de virulencia de las especies de *Candida*. El hierro es utilizado por el hongo para el metabolismo, el crecimiento y para facilitar la invasión durante la infección al huésped. (59)

Se encontraron, además, otras especies microbianas virulentas en pacientes diabéticos, como *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus* y varias especies de *Streptococcus*. (60)

Varios estudios realizados en animales han demostrado que el desarrollo de periodontitis y su progresión puede verse acelerada en presencia de diabetes. En comparación con las ratas de control, las ratas diabéticas exhibieron mayor gravedad de la inflamación en el ligamento periodontal, mayor reabsorción radicular y mayor reabsorción ósea. **Las LPA en ratas diabéticas fueron significativamente más grandes que las de las ratas de control**, lo que sugiere una intensa respuesta inflamatoria en condiciones de hiperglicemia. (16,22,23,25–27)

Modelos experimentales en animales diabéticos parecen apoyar la asociación entre la DM y la alteración del equilibrio fosfocálcico. Se ha reportado que la falta de insulina en ratas diabéticas se correlaciona con un balance negativo de calcio en el cuerpo, lo que conduce a una reducción del recambio óseo y a una disminución en el crecimiento. Este desequilibrio de calcio y la reducción del recambio óseo puede, en parte, explicar por qué **las lesiones perirradiculares presentan formas más graves en las ratas diabéticas**. (22)

Sin embargo, en un estudio publicado en 2013 (42) **no se encontraron diferencias significativas en la extensión de las LPA de las ratas diabéticas comparadas con el grupo control**. Los autores reconocen que los resultados podrían verse afectados por el limitado número de la muestra, ya que se utilizaron únicamente 20 ejemplares en la investigación.

El metabolismo óseo fue investigado en pacientes con diabetes tipo 2 y los resultados sugieren que **la formación ósea se altera y por lo tanto la reparación es afectada**. (61) El remodelado óseo es un proceso cíclico continuo caracterizado por dos actividades: formación de hueso por osteoblastos y reabsorción ósea por osteoclastos. En los pacientes diabéticos la alteración en el recambio óseo podría deberse a una disminución en el número y la función de los osteoblastos, así como a otras alteraciones metabólicas tales como anomalías de la vitamina D. Sin embargo, los autores señalan que los pacientes diabéticos no parecen tener mayor susceptibilidad a la reabsorción ósea, por lo que podría afirmarse que la diabetes se caracteriza por un estado de recambio bajo, con reducción en la formación de tejido óseo en lugar de un aumento en la reabsorción. (61) (FIGURA3)

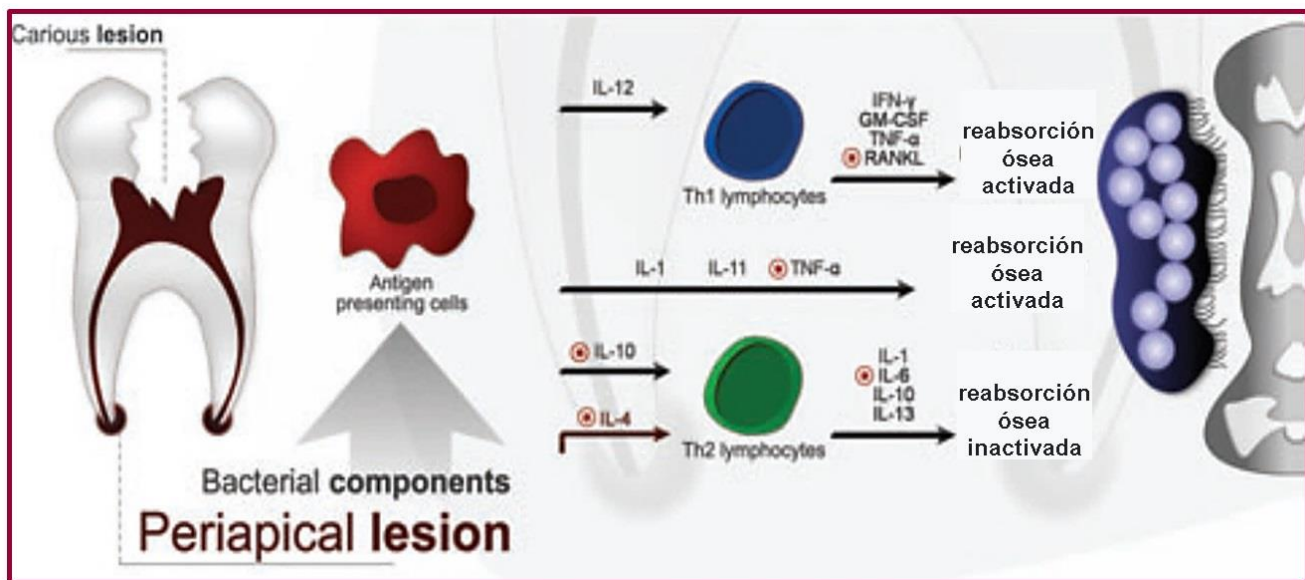


FIGURA 3. Se señalan con puntos rojos los mediadores que podrían afectarse en pacientes diabéticos. Extraído y modificado de Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. Int Endod J. 2013;46(8):700–9. (6)

El impacto de la DM en la prevalencia y severidad de las LPA ha sido motivo de numerosos estudios observacionales y ensayos clínicos. (19,28,30–35,40)

- Segura-Egea y col. llevaron adelante un estudio retrospectivo en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla en el que encontraron que **la diabetes tipo 2 está significativamente asociada a un aumento en la prevalencia de LPA** (40) Se analizaron radiografías de boca completa de 32 pacientes diabéticos y 38 pacientes no diabéticos, del mismo rango etario. Para valorar la situación perirradicular se utilizó el PAI. El promedio de dientes presentes fue menor en los pacientes diabéticos. Encontraron 81% de los pacientes diabéticos con al menos un

diente con LPA en contraste con un 58% de pacientes sin DM que presentaron al menos un diente con LPA.

Varios estudios transversales han investigado la prevalencia de LPA y DET en pacientes diabéticos en relación a los pacientes no diabéticos. (19,28,30)

- La prevalencia radiográfica de LPA y de DET fueron evaluados en pacientes con DM tipo 2 y pacientes sanos en un estudio transversal realizado en una población de Cataluña, España. (19) Los resultados mostraron que, en pacientes adultos, **la DM tipo 2 se asocia significativamente con una mayor prevalencia de LPA y tratamientos de endodoncia**. Los autores plantean la hipótesis de que la diabetes también podría aumentar la tasa de fracaso de los tratamientos endodónticos y la persistencia de LPA, pero los resultados del estudio no pudieron demostrarlo.
- Marotta y col. publicaron en el año 2012 otro estudio transversal que evaluó los mismos parámetros (prevalencia de PA y DET en pacientes con DM tipo 2) pero esta vez en una población de Brasil. (30) Se registraron LPA y tratamientos endodónticos a partir de radiografías panorámicas de 30 pacientes con DM tipo 2 y 60 pacientes no diabéticos, ambos grupos comparables en relación a género y edad. **Las PA fueron significativamente más prevalentes en personas diabéticas en relación a los controles no diabéticos**. Al analizar por separado los dientes tratados de los no tratados, se observó que la diferencia se debía, principalmente, a la prevalencia de PA en dientes no tratados. El hecho de que la PA sea significativamente más prevalente en dientes no tratados de pacientes con DM tipo 2 sugiere que la diabetes puede servir como un modificador de la enfermedad PA en el sentido de que los individuos con diabetes pueden ser más propensos a desarrollarla. En el estudio no se consideró el tiempo de evolución de la diabetes ni los valores de HbA1c.
- Otro estudio transversal publicado en 2015 investigó la asociación entre la prevalencia de DET y PA y algunas condiciones sistémicas o hábitos en una población portuguesa adulta. (28) Para el mismo se analizaron los registros de 421 pacientes, alcanzando 10.540 dientes. Se observó una correlación positiva entre DET y DM, pero **los datos no fueron estadísticamente significativos**. El número de la muestra analizada es una fortaleza de este estudio, mientras que una limitación es el hecho de no considerar la calidad del tratamiento endodóntico, aspecto que podría incidir significativamente en la situación perirradicular del DET.

Algunos estudios toman en consideración, dentro de su metodología, aspectos relativos a la evolución de la DM o a los niveles de HbA1c.(31–35)

- En un estudio realizado en el año 2014 se investigó la frecuencia de lesiones perirradiculares en pacientes con diabetes de larga evolución (> 48 meses) y corta evolución (<48 meses), y se demostró que **es mayor en pacientes con DM de larga evolución**. (31)
- En el mismo año otro estudio transversal (32) analizó radiografías de 83 pacientes con DM tipo 2, utilizando el PAI. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según

el nivel de control de la enfermedad: pacientes con buen control (HbA1c <6,5%) y pacientes con DM pobremente controlada (HbA1c >6,5%) **Los resultados del modelo de regresión logística final revelan una prevalencia significativamente mayor de LPA en pacientes diabéticos tipo 2, con niveles de HbA1c \geq 6.5%, es decir con DM pobremente controlada.** Este es el primer informe que muestra una asociación entre el estado periapical y el control glicémico en pacientes diabéticos.

- Una metodología similar se utilizó en un trabajo publicado en 2017. (34). El grupo de pacientes diabéticos se subdividió, según el nivel de control glicémico, en dos subgrupos: pacientes con DM controlada (HbA1c <7%) y pacientes con DM mal controlada (HbA1c >7%). Se consideraron LPA aquellas zonas radiolúcidas con PAI \geq 3. También se compararon los DET y el porcentaje de fracaso en los tratamientos. **Los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan el número de DET y porcentaje de fracasos, siendo mayor en los pacientes diabéticos y, considerando los subgrupos, mayor en el grupo de pacientes con DM mal controlada.**
- La tomografía computada fue utilizada en un estudio transversal en el que se evaluó una posible asociación entre DM tipo 2 y PA y **se observó una mayor prevalencia de PA y destrucción ósea severa en pacientes con DM en comparación con pacientes no diabéticos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los subgrupos con DM, bien y mal controlada.** (33)
- Otro resultado arrojó un estudio transversal publicado en 2020 en el que se examinaron radiografías de 216 pacientes con diabetes tipo 2. La evaluación del control de la glicemia se realizó midiendo la HbA1c, considerando que niveles por debajo de 6,5% corresponden a diabetes controlada. Se utilizó el PAI para evaluar las lesiones radiolúcidas periapicales. **Los resultados no mostraron asociación entre el control glucémico y la prevalencia de periodontitis apical o tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos tipo 2.** Los autores reconocen como una limitación del trabajo el hecho de que el porcentaje de pacientes con diabetes no controlada fue muy alto y que un diseño que incluya el mismo número de pacientes diabéticos bien y mal controlados, podría proporcionar datos más consistentes.(35)

Los resultados reportados en estos estudios no son concluyentes, pero muestran algunas diferencias en la historia natural de las lesiones periapicales en el paciente diabético que sugiere una asociación entre la DM y las LPA. (19)

El estudio de la **severidad** y la **prevalencia** de LPA en pacientes diabéticos ha sido objeto de múltiples revisiones y metaanálisis de la literatura. (6,7,64,65,20,36,48,53,54,60,62,63)

En la Tabla 2 se especifican los aspectos metodológicos de estas revisiones.

AUTOR	AÑO	NÚMERO DE ARTÍCULOS	METODOLOGÍA	RIESGO DE SESGO
Fouad (60)	2003	No especificado	Revisión	No especificado
Segura-Egea et al.(36)	2012	No especificado	Revisión	No especificado
Lima et al. (6)	2013	No especificado	Revisión	No especificado
Sgura-Egea et al. (7)	2015	No especificado	Revisión	No especificado
Khalinghinejad et al. (62)	2016	5	Revisión sistemática	moderado y alto
Tomazoli et al. (63)	2018	27	Revisión	No especificado
Quezada et al. (53)	2018	No especificado	Revisión	No especificado
Cintra et al. (20)	2018	22	Revisión	No especificado
Iliescu et al. (48)	2019	No especificado	Revisión	No especificado
Segura-Egea et al. (64)	2019	No especificado	Revisión	No especificado
Perez Lozada et al. (65)	2020	21 (10 estudios en animales, 10 en humanos y una revisión sistemática)	Revisión sistemática y	No especificado
Rios Osorio et al. (54)	2020	10 (2 estudios longitudinales y ocho estudios transversales)	Revisión sistemática	3 con bajo riesgo y 7 con alto riesgo

TABLA 2. Artículos de revisión que analizan la prevalencia y severidad de LPA en pacientes con DM.

En base a la tabla anterior se concluye que:

- Para algunos autores (48,60,62) **la evidencia actual no es concluyente y es insuficiente para sugerir una asociación entre DM y aumento de prevalencia y severidad de LPA.** Por lo tanto, no es razonable concluir que podría haber una asociación definitiva entre estas dos condiciones, sobre la base de la evidencia disponible.
- Para Fouad (60) **la información disponible en relación a la patogénesis, la progresión y la reparación de lesiones PA en pacientes diabéticos continúa siendo insuficiente.** Afirma que es importante considerar que los pacientes diabéticos, particularmente de edad avanzada con DM tipo 2, tienen una serie de condiciones médicas concomitantes que deben evaluarse cuidadosamente cuando se realizan estudios que buscan entender la asociación entre esta enfermedad y las LPA.

Varios autores remarcan la importancia de las consideraciones que requieren los pacientes diabéticos (6,48,63) y plantean el riesgo de exacerbaciones y dificultad en la reparación apical en estos pacientes y el conocimiento de la patología diabética para actuar de forma consciente, segura y eficaz.

- Para Lima (6) el control inadecuado de la DM puede predisponer a estos pacientes a infecciones bucales, incluida la infección de la pulpa dental. Además, la presencia de periodontitis apical tiene correlación con pacientes con DM no controlada. **Esta relación demuestra una susceptibilidad cruzada entre ambas enfermedades.** Conocer más sobre la microbiología de las infecciones endodónticas y el proceso inmunoinflamatorio en la DM podría ser de utilidad para implementar nuevas terapias para estos pacientes y mejorar las tasas de éxito.
- Para Perez-Losada y col. (65) **la evidencia científica sugiere que podría haber un factor fisiopatológico común entre periodontitis apical y DM, pero se necesitan más estudios prospectivos para investigar la asociación entre estas dos enfermedades.**
- Quezada (53) afirma que **existe una mayor prevalencia de PA en pacientes diabéticos y que se ha visto una asociación estadísticamente significativa entre la DM y la presencia de LPA en DET**, demostrando la importancia de la atención integral del paciente.
- Para Cintra y col. (20) los estudios sugieren fuertemente una **relación bidireccional** entre la infección endodóntica y la diabetes, y destacan la importancia del tratamiento endodóntico para mejorar la condición de salud sistémica.
- Ríos-Osorio y col. (54) concluyen que los resultados demuestran que **existen bases biológicas para sugerir que la DM tipo 2 puede actuar como un factor de riesgo para desarrollar patología endodóntica**, afectando el curso de la enfermedad en términos de susceptibilidad, prevalencia, progresión y capacidad de cicatrización tisular como consecuencia de una respuesta inmune alterada. Los autores, sin embargo, advierten que **los resultados de la revisión no son concluyentes**, ya que se necesitan investigaciones mejor diseñadas, con metodologías de investigación adecuadas para dilucidar la influencia de la DM tipo 2 en la evolución de la PA.
- Segura-Egea y col. de la Universidad de Sevilla, España, han publicado una serie de revisiones en las que estudian la asociación entre la DM y la PA. (7,36,64) **Los autores establecen que los resultados de los estudios no son concluyentes, pero sugieren una asociación entre DM y PA, asegurando que hay datos suficientes en la literatura para relacionar la DM con una mayor prevalencia de LPA, mayor tamaño de las lesiones osteolíticas, mayor probabilidad de infecciones asintomáticas y peor pronóstico para los DET.** También concluyen que **no hay evidencia científica que demuestre un efecto causal de la inflamación periapical en el control metabólico del paciente diabético.** (7) En el año 2019 publicaron un estudio cuyo objetivo fue analizar la diferencia entre

asociación y causalidad, aplicando el criterio de causalidad al caso específico de la asociación de la enfermedad endodóntica y la DM.

A pesar de que **varios estudios demuestran una asociación** entre la prevalencia de LPA, DET y DET perdidos con enfermedades sistémicas como la DM, esto **no prueba la existencia de una relación de causa-efecto**.(64)

6.2 Respuesta del paciente diabético al tratamiento endodóntico

La integridad del sistema inmunológico condiciona la curación de los tejidos periapicales. Por lo tanto, el estado proinflamatorio y la respuesta inmunitaria alterada asociadas a enfermedades sistémicas pueden afectar la respuesta reparadora y la cicatrización tanto del tejido pulpar como de los tejidos perirradiculares. (38)

Como se mencionó anteriormente, la DM inhibe la formación de fibras colágenas e interfiere con el establecimiento de los enlaces cruzados del colágeno. Esto puede perjudicar el remodelado tisular determinando una reparación pobre de los tejidos en pacientes diabéticos. (15)

La regulación en la diferenciación y actividad osteoclástica podría verse alterada en los pacientes diabéticos, ya que se ha comprobado que la reabsorción ósea se incrementa en situaciones de hiperglicemia debido a la disminución de OPG y al aumento de RANKL (6)

Por otro lado, según algunos autores, las LPA en pacientes diabéticos controlados curan tan fácilmente como en los pacientes sanos (49) y la enfermedad no condicionaría el resultado del tratamiento endodóntico. (12)

Un estudio en animales evaluó la influencia de la diabetes mellitus en la respuesta tisular y la capacidad de mineralización de dos selladores endodónticos (Sealapex® y MTA Fillapex®) y **no encontró diferencias entre el grupo con diabetes y el grupo control**. (21)

- En un estudio retrospectivo a 10 años se realizó el relevamiento epidemiológico de una población americana con el objetivo de identificar los factores locales y sistémicos que afectan la retención de los DET. (30). Los resultados del estudio sugieren que la DM es un factor que puede contribuir a disminuir la retención de los DET, y se estableció que la restauración inmediata es uno de los factores más importantes a considerar en la retención de los DET (30)
- Fouad publicó los resultados de tratamientos endodónticos no quirúrgicos realizados por estudiantes de pre grado y post grado en la Universidad de Connecticut entre los años 1995 y 2001, con el objetivo de investigar si la DM afecta el éxito en el tratamiento. (11) Fueron tratados 5494 casos de los cuales 284 fueron en pacientes diabéticos. 540 casos, incluyendo 73 en pacientes con DM, fueron controlados durante 2 años o más. El protocolo de controles incluyó un primer control a los 6 meses y luego controles anuales hasta los dos o cuatro años. Entre los hallazgos más importantes de este estudio, se encuentra el hecho de que **el éxito, dos años**

o más después del tratamiento en casos con lesiones preoperatorias (es decir, infecciones endodónticas), se redujo en pacientes con diabetes en comparación con pacientes sin diabetes. Sin embargo, no encontraron diferencias en el resultado entre pacientes con y sin diabetes considerando todos los casos en general, incluidos aquellos sin lesiones perirradiculares previas.

- El estudio realizado por Marotta y col. no confirma que la diabetes pueda influir en la respuesta al tratamiento endodóntico porque **los DET en pacientes diabéticos no tuvieron una mayor prevalencia de LPA en relación a los DET en pacientes no diabéticos.** (30)
- Un estudio clínico retrospectivo evaluó la influencia de la DM en el éxito del tratamiento endodóntico. (9) Se analizaron 737 casos de tratamientos endodónticos no quirúrgicos, de los cuales 23 correspondieron a pacientes diabéticos, realizados entre los años 2003 y 2012. En cuanto a la evaluación del éxito de los tratamientos de endodoncia analizados, **se encontró que el porcentaje de éxito en los pacientes diabéticos es menor, aunque no estadísticamente significativo.** Por esta razón no se puede decir que el éxito de los tratamientos de endodoncia en estos pacientes esté comprometido. Los autores plantean como una limitación del trabajo el hecho de que los pacientes diabéticos incluidos en el estudio tenían su enfermedad controlada.
- Un estudio prospectivo publicado en el año 2011 mostró los resultados del seguimiento a 2 años de dientes con tratamiento endodóntico no quirúrgico. (66) Se seleccionaron 43.334 dientes de forma aleatoria de los cuales 1592 fueron extraídos en el período de dos años posterior a la realización del tratamiento endodóntico, por lo que la tasa de retención alcanzó el 96.8%. El 8,13% de los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes diabéticos. Los autores afirman que solo el 10,7% de los dientes con tratamiento endodóntico no quirúrgico son extraídos como resultado de enfermedades relacionadas a la endodoncia mientras que el 89,3% de los dientes se extraen como resultado de otras variables, como las enfermedades periodontales (26,8%), grandes caries o piezas que no se pueden restaurar (46,4%) y fracturas dentales (32,1%) **Se encontró que la DM es un factor de riesgo estadísticamente significativo de pérdida de piezas post endodoncia y que en los pacientes con DM, el riesgo de extracción de los DET en 2 años es un 30% más alto que para aquellos sin DM.**
- En un estudio clínico se evaluó la reparación apical luego del tratamiento endodóntico en una sesión, en pacientes sanos y pacientes diabéticos. (37) Se seleccionaron 80 pacientes, entre 20 y 60 años, con diagnóstico de pulpitis y periodontitis apical y se dividieron en dos grupos: 40 pacientes sin antecedentes de enfermedad sistémica y niveles normales de ($> 6,5 < 7,5$) (Grupo Control) y 40 pacientes con diabetes mellitus, diagnosticados por $HbA1c > 7,5\%$ (Grupo de pacientes diabéticos). Se realizó una evaluación clínica y radiográfica preoperatoria y **los resultados arrojaron mayor frecuencia de lesiones crónicas, fístulas, exacerbaciones y mayor tamaño de las áreas periapicales radiolúcidas en los**

pacientes diabéticos. La remisión de los síntomas y la reparación radiográfica se vio retrasada en los pacientes diabéticos, demostrando que los pacientes con DM tienen una presentación más compleja y comprometida de la enfermedad periapical. Las lesiones de menor tamaño curaron más rápido, mientras que las de mayor tamaño mostraron una mayor tasa de fracaso. El resultado de la reparación al final de un año fue deficiente en los diabéticos mal controlados en comparación con los diabéticos controlados. Aunque pocas lesiones persistieron radiográficamente durante el período de un año, el seguimiento a largo plazo probablemente habría mostrado una mayor disminución en el tamaño de las lesiones, lo que se sumaría a la tasa de éxito. Por lo tanto, este trabajo sugiere que **se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la cicatrización periapical y determinar el resultado del tratamiento en pacientes con diabetes.**

- En el año 2017, un estudio prospectivo comparó el éxito del tratamiento de conductos radicular primario entre pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos, e investigó el efecto que la reparación periapical tuvo sobre la HbA1c de los primeros. (38) Se seleccionaron 30 pacientes con diabetes tipo 2 ($HbA1c \geq 6,5\%$) y 30 pacientes sanos con molares necróticos y evidencia radiográfica de lesiones perirradiculares (tamaño mínimo $\geq 2\text{mm} \times 2\text{mm}$) El tratamiento endodóntico fue realizado por un único operador siguiendo un protocolo estandarizado de dos sesiones clínicas con medicación de hidróxido de calcio entre sesiones. Se realizaron consultas de seguimiento y control clínico y radiográfico cada 3 meses hasta la evaluación final a los 12 meses. La HbA1c se midió al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses. Tanto el grupo de pacientes diabéticos como el de no diabéticos mostró una reducción significativa de la puntuación periapical, utilizando el PAI, luego del tratamiento endodóntico. **En el control a los 12 meses se observó una cicatrización periapical significativamente menor en los diabéticos (43%) en comparación con el grupo no diabético (80%).** Esto podría significar que la curación se retrasa en los pacientes diabéticos, pero no se ve comprometida, por lo que sería indicado realizar seguimiento y monitoreo del tratamiento en pacientes diabéticos con características diferenciadas. Un aspecto llamativo de este estudio es el hecho de que los niveles de HbA1c, en algunos pacientes del grupo de diabéticos, aumentaron en las consultas de seguimiento después del tratamiento de endodoncia, indicando **que el tratamiento endodóntico no quirúrgico no tendría incidencia en el control metabólico de la enfermedad.**
- Según un estudio publicado en el año 2016 el tiempo promedio requerido para que una LPA cure es de 11,78 meses. (2) Los resultados muestran que el tiempo de curación aumenta en pacientes con salud general comprometida, pacientes mayores de 40 años, en función de la complejidad del sistemas de conductos radiculares, en aquellos conductos preparados con tamaño de la lima apical maestra <35 , y en raíces con sobreextensión de la obturación. Esto sugiere que en pacientes de mayor edad o con salud general comprometida, como en el caso de los pacientes diabéticos, **sería necesario aumentar el período de seguimiento y controles.** En

estos casos no significa que el tratamiento no sea exitoso, sino que el protocolo de seguimiento debe adecuarse a la situación clínica y de salud general.

- Entre los años 2008 y 2011 se realizó un seguimiento de los pacientes que recibieron tratamiento endodóntico no quirúrgico en la Universidad de Helsinki con el objetivo de investigar el impacto de la salud sistémica y factores relativos al diente en el resultado del tratamiento. (10) Se incluyeron aquellos casos que contaran con una radiografía de seguimiento tomada un mínimo de 6 meses luego de la obturación del conducto radicular, radiografías preoperatorias y posoperatorias disponibles, pacientes con registros adecuados y disponibles del tratamiento, que no existiera ningún instrumento fracturado preoperatoriamente y que no tuvieran planificado un tratamiento quirúrgico complementario a la endodoncia. Los dientes extraídos por razones no endodónticas fueron excluidos. De los 504 pacientes incluidos en el estudio, un 6% fueron diabéticos. En el análisis primario se encontró éxito en el tratamiento del 73.2% en los pacientes diabéticos y de 85.6% en pacientes sin enfermedades sistémicas, pero **en el análisis multifactorial el impacto de la diabetes no resultó significativo, encontrando que los factores relativos al diente (diagnóstico, calidad del tratamiento endodóntico, restauración coronaria y pérdida ósea) son más relevantes.** Una limitación, que los autores reconocen, es que los datos referentes a la situación sistémica de los pacientes fueron obtenidos en interrogatorio y en documentación aportada por los pacientes, sin realizarse pruebas de laboratorio que confirmaran la condición.
- En el año 2021 se publicó un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en un solo centro, utilizando radiografías periapicales de pacientes de la Universidad Bolu Abant İzzet Baysal, Facultad de Odontología (Turquía) (67) Todos los tratamientos fueron realizados por dos endodoncistas en una única visita. Se establecieron dos grupos: 37 pacientes diabéticos con un total de 47 molares mandibulares y 41 pacientes del grupo control con un total de 52 molares mandibulares. En ambos grupos se contó con radiografías pre operatorias y radiografías de control al año de realizado el tratamiento. El nivel de reparación apical, de ambos grupos, fue evaluado teniendo en cuenta los cambios observados en la dimensión fractal (DF) La DF es una medida de la complejidad estructural del tejido óseo. El análisis fractal es un método cuantitativo y objetivo, que proporciona información sobre el tejido óseo de forma no invasiva y se utiliza para evaluar los cambios óseos asociados con periodontitis apical, enfermedad periodontal, cirugía ósea y enfermedades sistémicas. El aumento de la DF sugiere osteoformación. Por lo tanto, el estudio comparó los cambios en la DF dependientes del tiempo en pacientes diabéticos y no diabéticos. Los resultados mostraron que los valores de DF aumentaron significativamente, tanto en el grupo de pacientes con DM como en el grupo control, luego del tratamiento en comparación con los valores previos al tratamiento. **El aumento dependiente del tiempo, luego de un año de control, fue significativamente mayor en el grupo de control en relación al grupo de pacientes diabéticos, lo que demuestra que en los pacientes con DM la reparación apical demanda períodos más prolongados en el tiempo.**

Múltiples revisiones sistemáticas han evaluado los trabajos que estudian el éxito del tratamiento endodóntico en pacientes diabéticos.(68–73) (Tabla 3)

AUTOR	AÑO	NÚMERO DE ARTÍCULOS	METODOLOGÍA	RIESGO DE SESGO
Segura-Egea et al. (68)	2016	7 (uno longitudinal y 6 transversales)	Revisión sistemática y metaanálisis	2 con mediano riesgo y 5 con alto riesgo
Tiburcio Machado et al. (71)	2017	9 (1 estudio clínico no randomizado, 1 estudio retrospectivo y 7 transversales)	Revisión	No especificado
Aminoshariae et al. (72)	2017	11	Revisión sistemática	Moderado a alto
Cabanillas-Balsera et al. (69)	2019	3	Revisión sistemática y metaanálisis	Alto
Nagendrababu et al. (70)	2020	4	Revisión panorámica	Moderado
Gupta et al. (73)	2020	10 (7 estudios transversales, 2 prospectivos y 1 longitudinal)	Revisión sistemática y metaanálisis	3 con bajo riesgo, 1 con riesgo moderado y 6 con alto riesgo

Tabla 3. Artículos de revisión que analizan el impacto de la DM en el resultado del tratamiento endodóntico.

- Segura-Egea y col. **Concluyen que la evidencia científica disponible indica que la diabetes está significativamente asociada a una mayor prevalencia de LPA en DET. Los autores advierten que algunas de las LPA asociadas con DET pueden no representar lesiones persistentes, sino una reparación incompleta luego del tratamiento de conducto, cicatrices periapicales de tejido conectivo o patologías no endodónticas.** Sugieren que la diabetes debe ser reconocida como un factor pronóstico importante en el tratamiento endodóntico. (68)
- Tiburcio Machado y col. (71) resaltan las **limitaciones metodológicas** de los estudios publicados. Estas limitaciones se evidencian en el tamaño de las muestras, la manera de obtener la información acerca del estado de la diabetes del paciente (estudios de laboratorio, datos de historias médicas, reporte del paciente, etc.), diferenciar entre pacientes con DM tipo 1 o tipo 2, calibración de los examinadores, diferencias en los estudios paraclínicos utilizados y su evaluación y la existencia de factores de confusión (como coexistencia de factores sistémicos, calidad de los tratamientos endodónticos y las restauraciones coronarias, edad, etc.)
- Aminoshariae y col. (72) evaluaron once trabajos científicos, advirtiendo que la **evidencia es inconclusa en la asociación de la DM con el resultado del tratamiento endodóntico.**
- Cabanillas-Balsera y col. (69) encontraron que **los pacientes diabéticos tienen una prevalencia significativamente mayor de DET extraídos en relación a los sujetos sanos no diabéticos.** Los autores advierten de factores de confusión que deben contemplarse, como considerar la edad de los pacientes y la presencia de

otras posibles causas de pérdida de las piezas, particularmente la enfermedad periodontal. Como estos factores no han sido considerados en los estudios analizados, **los hallazgos de esta revisión deben interpretarse con precaución**; se requieren estudios prospectivos para poder determinar la contribución exacta de la diabetes al aumento del riesgo de la enfermedad endodóntica postratamiento.

- Nagendrababu y col. (70) **concluyen que la diabetes mellitus está asociada con el resultado del tratamiento endodóntico y puede considerarse como un factor pronóstico preoperatorio**. Como limitación los autores advierten que, en esta revisión panorámica, no fue posible valorar dos resultados (persistencia de periodontitis apical independiente de la periodontitis marginal y la relación entre la periodontitis apical persistente y el nivel de glucemia del paciente) porque las revisiones no abordaron estos aspectos.
- Para Gupta y col. (73) **no es posible establecer una opinión concluyente en la relación entre LPA de DET y DM, pero los datos sugieren una fuerte conexión entre la presencia de imágenes radiolúcidas en DET y pacientes diabéticos**.

6.3 Impacto de las LPA en el control metabólico del paciente diabético

La Interacción entre el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias anaerobias gramnegativas que causan la PA con receptores presentes en macrófagos y neutrófilos activa la inmunidad innata, regulando la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α y prostaglandina E2 (PGE2). Estas citoquinas pueden liberarse en la circulación sistémica induciendo o perpetuando un nivel inflamatorio sistémico crónico elevado. (7,53) Varios estudios han confirmado que la presencia de inflamación crónica predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. (36,50) Las lesiones perirradiculares podrían alterar la señalización y la sensibilidad a la insulina, probablemente como consecuencia de la elevación plasmática de TFN- α . (FIGURA 4) Podría ser importante, por lo tanto, controlar la inflamación local como forma de prevenir la resistencia a la insulina. (24)

- Un estudio en animales publicado en el año 2013 tuvo como objetivo evaluar el efecto de las LPA sobre la señalización y la sensibilidad a la insulina en ratas. Las lesiones fueron inducidas exponiendo el tejido pulpar a la cavidad oral. Luego de 30 días las ratas con LPA presentaron niveles más elevados de TFN- α en plasma, así como disminución en la sensibilidad a la insulina. **Sin embargo, el estudio no mostró aumento de la glicemia en animales con LPA** (24)
- Resultado diferente arrojó otro estudio realizado en ratas en el año 2014, que encontró que **las infecciones orales afectan el estado glucémico en ratas diabéticas y que se aumentan los niveles de HbA1c en ratas normoglucémicas o diabéticas en presencia de LPA**. (16)
- Un estudio transversal realizado entre setiembre de 2013 y febrero de 2015 y publicado en 2017 (41) investigó la relación entre la presencia de LPA y los niveles de HbA1c y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con diabetes tipo 2. La PCR es

un marcador de enfermedades sistémicas inflamatorias, que aumenta su concentración cuando aumenta la hiperglicemia. Se analizaron 100 pacientes mayores de 30 años, con al menos 5 años de diagnóstico de diabetes tipo 2. **Se encontró que la presencia de LPA se asoció significativamente con un mayor nivel de HbA1c** independientemente de la edad, el sexo, la profundidad de sondaje y el índice de placa.

- Por otro lado, Arya y col. en un estudio prospectivo encontraron **que el tratamiento endodóntico no quirúrgico no tendría incidencia en el control metabólico de la DM tipo 2, ya que no mejora los niveles de Hba1c en pacientes diabéticos.** (38)
- Perez- Losada y col. (35) encontraron que, entre los factores implicados en la patogenia de la diabetes tipo 2, la inflamación parece ocupar un lugar destacado. A través de este mecanismo, la periodontitis apical podría inducir o perpetuar una situación de estado inflamatorio sistémico crónico, que contribuye a un aumento de la resistencia a la insulina y a un deficiente control del nivel glucémico. Sin embargo, **los resultados de su estudio transversal no mostraron asociación del control glicémico con aumento de prevalencia de PA o DET en pacientes diabéticos.**

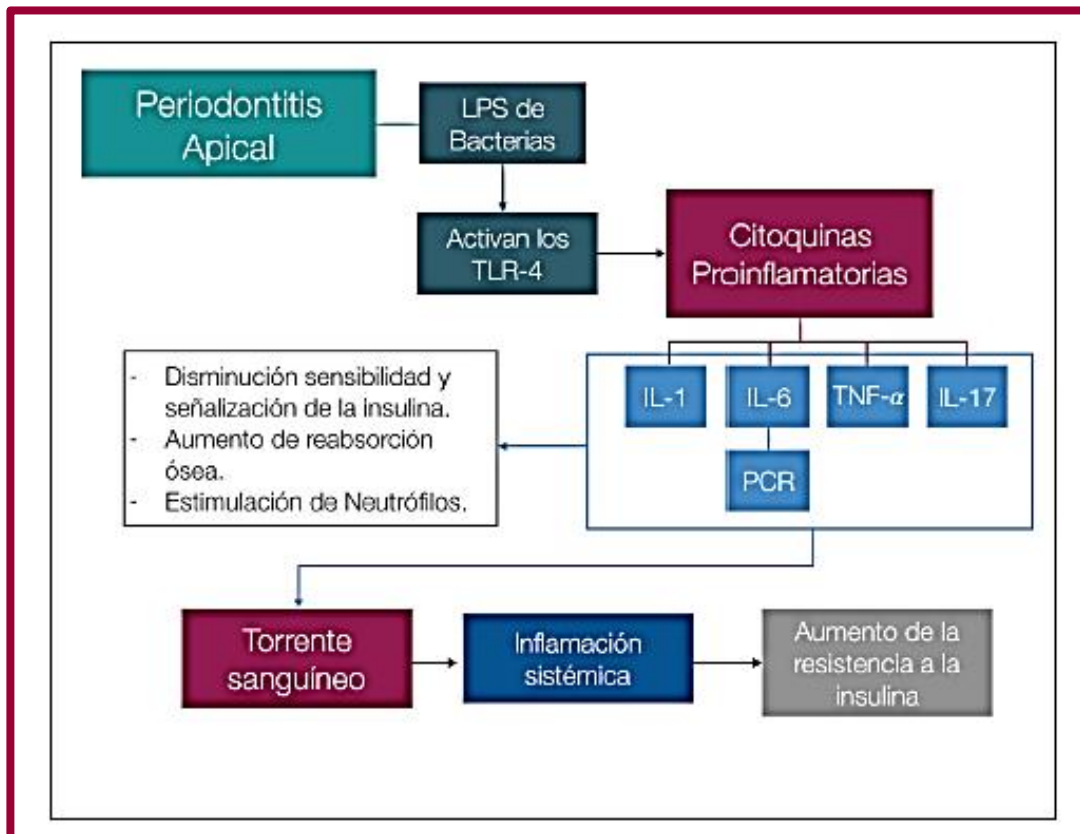


FIGURA 4 Posible mecanismo de aumento de resistencia a la insulina a partir de la infección PA. Extraído de Quezada García MA, Palma Eyzaguirre AM. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas. 2018;43(3):67–76. (53)

Uno de los aspectos relevantes a discutir es definir los conceptos de asociación y relación causal.

El concepto de asociación se refiere a la existencia de un vínculo de dependencia entre una variable y otra. En los estudios clínicos la asociación se verifica comparando dos o más grupos, para determinar si la frecuencia, la magnitud o la presencia de una de las variables modifica la frecuencia de la otra. Demostrar una asociación implica descartar que la misma no se observa simplemente por azar, es decir, que no ocurrió por razones fortuitas. Para esto se aplican tests estadísticos que se expresan a través del valor “p”. Si los resultados del test sugieren que la asociación encontrada no se debe al azar se habla de una asociación “estadísticamente significativa”. Es importante, además, controlar en los estudios el efecto de las variables confusoras, aplicando metodología que disminuya el riesgo de sesgo. (74)

El hallazgo de una asociación a través de una investigación clínica no implica necesariamente que exista una relación de causa-efecto entre las variables. La relación causal se define cuando una variable contribuye al desarrollo de otra, y su eliminación reduce la frecuencia de la enfermedad. (64) Para demostrar una relación causal debe analizarse si se cumplen ciertas condiciones, como se muestra en la tabla 4.

Critero	Comentarios
Temporalidad	La causa precede al efecto. No todos los estudios permiten establecer fehacientemente que la exposición estuvo presente por tiempo suficiente antes de que se manifestara el efecto.
Fuerza de asociación	Mientras mayor la magnitud de la asociación, mayor probabilidad de que la relación sea causal. Ejemplos: Un fármaco que reduce la mortalidad 5 veces. Un factor ambiental que aumenta la frecuencia de cáncer 20 veces.
Dosis-respuesta (Gradiente biológico)	A mayor exposición mayores tasas de la enfermedad
Reversibilidad	Reducción de la exposición se asocia con menores tasas de la enfermedad
Consistencia	Observaciones repetidas para diferentes grupos en distintos lugares, circunstancias y momentos dan los mismos resultados.
Plausibilidad biológica	La asociación tiene sentido y está de acuerdo al conocimiento biológico que se dispone.
Especificidad	Una causa produce un solo efecto.
Evidencia experimental	Las evidencias deben tener la validez del estudio experimental. No siempre es posible en investigación humana por razones éticas.
Analogía	Existe relación causa-efecto ya establecida para una exposición o enfermedad similares.
Modificado de Bradford-Hill AB. The environment and disease: association and causation. Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.	

TABLA 4 Evidencias de causalidad entre una variable de exposición y un resultado. Extraído de Araujo Alonso M. Asociación ¿Por qué es importante utilizar un grupo de control en los estudios clínicos? Medwave. 2011;11(1) (74)

Es importante, además, considerar el diseño de los estudios, ya que el mismo condiciona el análisis de los resultados. Los estudios transversales observan las variables en un mismo momento y, por lo tanto, tienen la limitación de que no se puede establecer una relación causa/ efecto. (33). Por el contrario, los estudios con seguimiento, especialmente los estudios longitudinales, permiten establecer una relación temporal. (64)

En el caso específico de la asociación entre las LPA y la DM, los estudios transversales desconocen la situación previa de los dientes evaluados, y por lo tanto no es posible saber si las imágenes que se observan en los estudios paraclínicos podrían, eventualmente, corresponder a lesiones en proceso de curación. La curación del tejido periapical depende del tiempo y, por lo tanto, es un proceso que es difícil de evaluar a través de un estudio transversal. (27) Este dato es particularmente importante en el tema de este trabajo, ya que la mayor prevalencia de LPA en pacientes diabéticos podría significar mayor incidencia de la infección, pero también un retraso en el proceso de reparación. (64) Los diversos estudios publicados utilizan las imágenes radiolúcidas de la región periapical, sin considerar, además, si se trata efectivamente de procesos activos o imágenes que quedaron como secuela una vez eliminada la infección. Este aspecto es trascendente ya que es posible que, frecuentemente, se clasifique una imagen paraclínica como “fracaso endodóntico” desconociendo el diagnóstico previo al tratamiento. Sería interesante incorporar el concepto de “tolerancia al tratamiento endoóntico” como una categorización para aquellos casos en los que algunos aspectos, como la persistencia de imágenes radiolúcidas, torna inconveniente la inclusión en la categoría de “éxito” pero, al mismo tiempo, la pieza permanece funcional y asintomática.

Es muchas veces complejo controlar y evaluar todas las variables involucradas en el resultado del tratamiento endodóntico, las que actúan como factores de confusión. (33) Pese a que la asociación entre la DM y la enfermedad periodontal está comprobada, en los estudios clínicos no se evalúa la profundidad de sondaje ni se considera la enfermedad periodontal como causa de pérdida de DET en pacientes diabéticos.

En la mayoría de los estudios la determinación del grupo de pacientes diabéticos se realiza por anamnesis, sin medición de la glicemia ni diferenciación entre DM tipo 1 y tipo 2, ni pacientes bien y mal controlados.

Fouad (60) propone que los estudios se basen en un número mayor de pacientes, preferiblemente en múltiples centros. Además, sugiere que debería investigarse las diferencias que podrían evidenciarse entre los diabéticos tipo 1 y tipo 2 frente a la patogenia y a los resultados de los tratamientos endodónticos.

Nagendrababu (70) recomienda realizar estudios con tamaños de muestra representativos y suficientes, en los que se analice a los pacientes en función del tipo de diabetes, cuyo status glicémico se obtenga mediante estudios de laboratorio y en los que se controlen factores de confusión como enfermedad periodontal, edad, género, idoneidad del examinador, calidad del tratamiento y las restauraciones, etc.

7. Conclusiones

Los estudios que relacionan la DM con la prevalencia y la severidad de las LPA, tanto en animales de laboratorio como estudios clínicos transversales y longitudinales en humanos, continúan siendo contradictorios e insuficientes. Las estrategias metodológicas y las dificultades en el control de las variables involucradas comprometen los resultados y la posibilidad de establecer conclusiones. Sin embargo, la evidencia parece mostrar una asociación entre la DM y la mayor prevalencia y severidad de las LPA. Asimismo, el estado inflamatorio PA podría impactar en el control metabólico del paciente diabético. En relación a cómo se ve afectado el resultado del tratamiento endodóntico en los pacientes diabéticos es importante considerar a la DM como una variable a tener en cuenta para la planificación del tratamiento y su seguimiento.

Los pacientes con diabetes controlada pueden recibir tratamiento de forma convencional. Si se detecta un paciente con diabetes mal controlada, es decir, que presente más de 200mg/dl de azúcar en sangre o HbA1 mayor a 6,5%, se deberá adoptar ciertas precauciones. En primer lugar, estos casos deberán ser derivados al médico tratante para que autorice el tratamiento odontológico. (53)

Se debe considerar, además, que los niveles de glicemia, especialmente en los diabéticos insulino dependientes, sufren alteraciones importantes en presencia de procesos infecciosos. Los procedimientos quirúrgicos, las infecciones orofaciales y el estrés de los tratamientos dentales puede aumentar los niveles de glucosa y, por lo tanto, los requerimientos de insulina. Puede ser pertinente la interconsulta con el médico tratante ya que los pacientes cuya condición se controla con insulina generalmente requerirán mayores dosis en presencia de una infección oral aguda. (47)

En casos de emergencia (presencia de infección oral / cirugía dentoalveolar) se sugiere indicar terapia antibiótica para minimizar infecciones posoperatorias y colaborar en la cicatrización de la herida. (6) La resolución de estos procesos infecciosos, sea por extracción, drenaje o medicación con antibióticos puede producir una importante disminución de la glucosa en sangre, por lo que podría ser necesario que el paciente con diabetes tipo 1 disminuya la dosis de insulina en esta etapa. (52)

En la atención odontológica de pacientes diabéticos el profesional debe considerar aspectos relacionados al tratamiento que pueden afectar el control metabólico de la glicemia. Uno de estos aspectos es la utilización y prescripción de medicamentos. El uso de corticoides en pacientes diabéticos está contraindicado ya que estas drogas aumentan los niveles de glucosa circulante. (49) Grandes cantidades de epinefrina pueden antagonizar con la insulina, por lo que podría ser conveniente evitar el uso de esta sustancia. (47) El ácido acetilsalicílico tiene efecto hipoglucemiante por lo que se sugiere la prescripción de analgésicos como la dipirona o el paracetamol. Los antiinflamatorios pueden potenciar el efecto de los hipoglucemiantes orales, por lo que se sugiere la consulta con el médico tratante. (75)

Dado que parece existir una asociación entre DM y patología apical, se debe sospechar que los pacientes diabéticos desarrollen periodontitis apical crónica tanto en DET como en dientes sin tratar. Un seguimiento adecuado de los DET, así como el control periódico

de la glucemia es imprescindible para mejorar el pronóstico endodóntico. (48) Debido a la elevada prevalencia de biofilm resistente detectado en los pacientes diabéticos el profesional debe ser riguroso al intentar controlar microorganismos como la *C. albicans* dentro del sistema de conductos radicular. (51)

Es recomendable que la consulta se realice por la mañana, cuando la producción de corticoesteroides endógenos es más elevada y, por lo tanto, el paciente puede tolerar mejor los procedimientos que generan stress. También, por la mañana, los niveles de glucosa son más altos por lo que se puede prevenir una eventual hipoglicemia. Se sugiere que las consultas sean cortas y se minimice el stress del paciente. Debe verificarse que el paciente se haya alimentado correctamente, evitando la atención en ayunas. (75)

Los pacientes con diabetes requieren seguimientos más rigurosos, terapia intervencionista más activa en lugar de actitud expectante, comunicación con los médicos y mayores medidas preventivas. (47)

En virtud de que la reparación apical puede verse retrasada luego del tratamiento endodóntico, las consultas de control deberían prolongarse, de ser necesario, por más de 4 años. (37)

8. Referencias

1. Holland R, Gomes Filho JE, Cintra LTA, Queiroz IODA, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(5):465–76.
2. Azim AA, Griggs JA, Huang GTJ. The Tennessee study: Factors affecting treatment outcome and healing time following nonsurgical root canal treatment. *Int Endod J.* 2016;49(1):6–16.
3. MINISTERIO DE SALUD PUBLICA DE URUGUAY M. 2^a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles. 2013;83. Available from: http://www.who.int/chp/steps/2DA_ENCUESTA_NACIONAL_final_WEB22.pdf?ua=1
4. Lorenzo-Erro SM, Skapino E, Musto M, Olmos P, Álvarez R, Fabruccini A, et al. Salud Bucal y Enfermedades no transmisibles en pacientes de un centro de enseñanza universitaria, Montevideo-Uruguay. Parte 1. *Odontostomatología.* 2020;22(36):55–64.
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2019;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
6. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. *Int Endod J.* 2013;46(8):700–9.
7. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015;48(10):933–51.
8. Tjäderhane L. Endodontic infections and systemic health - where should we go? *Int Endod J.* 2015;48(10):911–2.
9. Marques Ferreira M, Carrilho E, Carrilho F. Diabetes Mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: Um estudo clínico retrospectivo. *Acta Med Port.* 2014;27(1):15–22.
10. Laukkanen E, Vehkalahti MM, Kotiranta AK. Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *Int Endod J.* 2019;52(10):1417–26.
11. Fouad, A. F. BJ. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome Data from an electronic patient record. *JADA.* 2003;134(january):43–51.
12. Doyle SL, Hodges JS, Pesun IJ, Baisden MK, Bowles WR. Factors Affecting Outcomes for Single-Tooth Implants and Endodontic Restorations. *J Endod.* 2007;33(4):399–402.
13. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: Systematic review of the literature - Part 2. Influence of clinical factors. *Int Endod J.* 2008;41(1):6–31.
14. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: Part 1: Periapical health. *Int Endod J.* 2011;44(7):583–609.
15. 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.
16. Cintra LTA, Samuel RO, Facundo ACS, Prieto AKC, Sumida DH, Bomfim SRM,

- et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *Int Endod J*. 2014;47(3):228–37.
17. Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):40–5.
 18. Sanz M, Ceriello A, Buyschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2018;45(2):138–49.
 19. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study. *J Endod*. 2011;37(5):598–601.
 20. Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz Índia O de A, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: Interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*. 2018;32:66–81.
 21. Gomes Filho JE, Queiroz ÍO de A, Watanabe S, Cintra LT avare. A, Ervolino E. Influence of diabetes mellitus on the mineralization ability of two endodontic materials. *Braz Oral Res*. 2016;30(e25):1–8.
 22. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M, et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res*. 2003;82(4):322–5.
 23. Kodama Y, Matsuura M, Sano T, Nakahara Y, Ozaki K, Narama I, et al. Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. *Comp Med*. 2011;61(1):53–9.
 24. Astolphi RD, Curbete MMH, Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, Prieto AKC, et al. Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance. *J Endod [Internet]*. 2013;39(5):648–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.12.031>
 25. Sano T, Matsuura T, Ozaki K, Narama I. Dental caries and Caries-Related periodontitis in type 2 diabetic mice. *Vet Pathol*. 2011;48(2):506–12.
 26. Samuel RO, Ervolino E, de Azevedo Queiroz ÍO, Azuma MM, Ferreira GT, Cintra LTA. Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Apical Periodontitis of Normoglycemic and Diabetic Rats. *J Endod*. 2019;45(8):1009–15.
 27. Armada-Dias L, Breda J, Provenzano JC, Breitenbach M, Rôças IDN, Gahyva SMM, et al. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. *J Appl Oral Sci*. 2006;14(5):371–5.
 28. Correia-Sousa J, Madureira AR, Carvalho MF, Teles AM, Pina-Vaz I. Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study. *Rev Port Estomatol Med Dent e Cir Maxilofac [Internet]*. 2015;56(4):226–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpemd.2015.08.004>
 29. Limeira FIR, Arantes DC, de Souza Oliveira C, de Melo DP, Magalhães CS, Bento PM. 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.
 30. Marotta PS, Fontes T V., Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. *J Endod*. 2012;38(3):297–300.
 31. Mesgarani A, Eshkevari N, Ehsani M, Khafri S, Nafarzade S, Damankesh Z. Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Casp J Intern*

- Med. 2014;5(1):22–5.
32. Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. *J Endod.* 2015;41(5):601–6.
 33. Sisli SN. 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.
 34. 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.
 35. Pérez-Losada F, López-López J, Martín-González J, Jané-Salas E, Segura-Egea JJ, Estrugo-Devesa A. Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(10):e964–71.
 36. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):356–61.
 37. 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;8(5):e498–504.
 38. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod [Internet].* 2017;43(10):1623–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.013>
 39. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic Treatment in an American Indian Population: A 10-Year Retrospective Study. *J Endod.* 2006;32(9):828–32.
 40. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos J V., Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38(8):564–9.
 41. Al-Zahrani MS, Abozor BM, Zawawi KH. The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* 2017;38(1):36–40.
 42. Wolle CFB, Zollmann LA, Bairros PO, Etges A, Leite CE, Morrone FB, et al. Outcome of periapical lesions in a rat model of type 2 diabetes: Refractoriness to systemic antioxidant therapy. *J Endod.* 2013;39(5):643–7.
 43. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: A scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Dent Traumatol.* 1986;2(1):20–34.
 44. Torabinejad M, Rice DD, Maktabi O, Oyoyo U, Abramovitch K. Prevalence and Size of Periapical Radiolucencies Using Cone-beam Computed Tomography in Teeth without Apparent Intraoral Radiographic Lesions: A New Periapical Index with a Clinical Recommendation. *J Endod [Internet].* 2018;44(3):389–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.11.015>
 45. Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD. A New Periapical Index Based on Cone Beam Computed Tomography. *J Endod.* 2008;34(11):1325–31.
 46. Miley DD, Terezhalmay GT. The patient with diabetes mellitus: Etiology, epidemiology, principles of medical management, oral disease burden, and

- principles of dental management. *Quintessence Int (Berl)*. 2005;36(10):779–95.
47. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc [Internet]*. 2003;134 Spec N:4S-10S. Available from: <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2003.0367>
 48. Iliescu AA, Earar K, Iliescu MG, Ionel D, Gheorghiu IM, Iliescu A, et al. Chronic Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Relationship in Oral Rehabilitation. *Rom J Oral Rehabil*. 2019;11(1):71–8.
 49. Bender IB BA. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod*. 2003;29(6):383–9.
 50. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004;25(1):4–7.
 51. De la Torre-Luna R, Domínguez-Pérez RA, Guillén-Nepita AL, Ayala-Herrera JL, Martínez-Martínez RE, Romero-Ayala ME, et al. Prevalence of *Candida albicans* in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):131–8.
 52. Wray L. The diabetic patient and dental treatment: An update. *Br Dent J [Internet]*. 2011;211(5):209–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2011.724>
 53. Quezada García MA, Palma Eyzaguirre AM. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. *ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas*. 2018;43(3):67–76.
 54. Riós-Osorio N, Munõz-Alvear HD, Canõ´n SM, Restrepo-Mendez S, Aguilera-Rojas SE, Jiménez-Penã O, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence Int (Berl)*. 2020;51(2):100–7.
 55. Su Y, Ye L. Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Med Hypotheses [Internet]*. 2010;74(4):673–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.005>
 56. American Academy of Periodontology. Diabetes and periodontal disease (position paper). *J Periodontol*. 1999;70:935–49.
 57. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(5):e586–94.
 58. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(FEB):1–49.
 59. Gomes CC, Guimarães LS, Pinto LCC, Camargo GADCG, Valente MIB, Sarquis MIDM. Investigations of the prevalence and virulence of *Candida albicans* in periodontal and endodontic lesions in diabetic and normoglycemic patients. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(3):274–81.
 60. Fouad AF. Diabetes Mellitus as a Modulating Factor of Endodontic Infections. *J Dent Educ*. 2003;67(4):459–67.
 61. Achemlal L, Tellal S, Rkiouak F, Nouijai A, Bezza A, Derouiche EM, et al. Bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. *Clin Rheumatol*. 2005;24(5):493–6.
 62. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J Endod [Internet]*. 2016;42(10):1427–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.07.007>
 63. Tomazoli ATP, Endo MS, Pavan NNO. The implications of diabetes mellitus in Endodontics. *Dent Press Endod*. 2018;8(2):47–52.

64. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J*. 2019;52(6):790–802.
65. Pérez-Losada F de L, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López-López J, Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):540.
66. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod [Internet]*. 2011;37(1):1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2010.08.054>
67. Uğur Aydın, Z., Ocak, M. G., Bayrak, S., Göller Bulut, 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.
68. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig [Internet]*. 2016;20(6):1133–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>
69. Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Montero-Miralles P, Sánchez-Domínguez B, Jiménez-Sánchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019;52(3):297–306.
70. Nagendrababu V, Segura-Egea JJ, Fouad AF, Pulikkotil SJ, Dummer PMH. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J*. 2020;53(4):455–66.
71. Tibúrcio-Machado C dos S, Bello MDC, Maier J, Wolle CFB, Bier CAS. Influence of Diabetes in the Development of Apical Periodontitis: A Critical Literature Review of Human Studies. *J Endod*. 2017;43(3):370–6.
72. Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod [Internet]*. 2017;43(4):514–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.008>
73. 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 Endod J*. 2020;53(11):1472–84.
74. Araujo Alonso M. Asociación ¿ Porqué es importante utilizar un grupo de control en los estudios clínicos ? *Medwave*. 2011;11(1).
75. Cintra L. Relação da diabetes com o desenvolvimento e tratamento da periodontite apical.[Ponencia]. In: 12avo Congreso Internacional de la Sociedad Brasileira de Endodoncia. 2020.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores por la dedicación y los consejos que hicieron posible este trabajo.

Al equipo docente de la Carrera de Especialización en Endodoncia Profa. Dra. Beatriz Vilas, Profa. Adj. Dra. Sylvia Martinelli, Profa. Adj. Dra. Diana Golubchin, Profa. Adj. Dra. Mariana Vilas y Profa. Adj. Dra. Adriana Rodriguez por la generosidad en compartir sus conocimientos, la paciencia y acompañamiento durante estos años y la imaginación y constante entusiasmo durante los meses de confinamiento por la pandemia que nos permitieron continuar con el aprendizaje.

A mis compañeros de la Carrera con los que transitamos años de intercambio académico y siempre fueron un gran apoyo, trabajando con alegría, música y compartiendo los almuerzos de los viernes.

A las Asistentes de Farmacia Andrea, Alicia, Miriam y Claudia por la constante disposición y colaboración en la asistencia clínica.

A las Lic. Claudia Silvera y Lic. Carina Patrón por el asesoramiento en los aspectos metodológicos de la búsqueda de información.