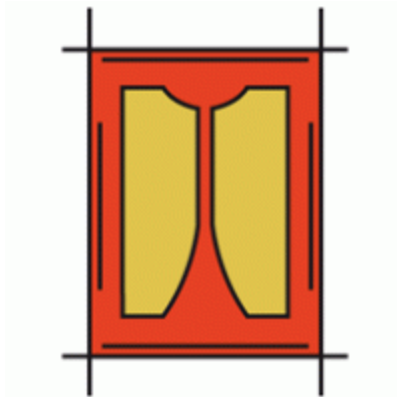


# Asociación entre el tabaquismo y la prevalencia de patología periapical post-endodóntica: una revisión sistemática



Autores:

Laura milena salazar monsalve

Harold arturo herrera olarte

Institución universitaria colegios de colombia unicoc

Colegio de odontología

Posgrado de endodoncia

Bogotá

2020

El trabajo de grado  
“ASOCIACIÓN ENTRE EL TABAQUISMO Y LA PREVALENCIA DE PATOLOGÍA  
PERIAPICAL POST-ENDODÓNTICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”  
Fue elaborado por Laura Milena Salazar Monsalve, Harold Arturo Herrera Olate como  
requisito para optar el título de especialistas en Endodoncia.

La sustentación se llevó a cabo el 17 de noviembre de 2020.

Acta No. \_\_\_\_\_

por  
LAURA MILENA SALAZAR MONSALVE  
HAROLD ARTURO HERRERA OLARTE

NESTOR RAUL RIOS OSORIO  
Asesor Científico

NESTOR RAUL RIOS OSORIO  
Asesor Científica

NESTOR RAUL RIOS OSORIO  
Asesor Metodológico

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
POSGRADO DE PERIODONCIA  
BOGOTÁ  
2020

## **DEDICATORIA**

A Dios por darnos esta oportunidad de culminar nuestro posgrado con éxito, por darnos la sabiduría e inteligencia la paciencia y el amor hacia nuestra profesión, por ayudarnos en cada dificultad que se nos presente.

A nuestra Familia, quienes nos han brindado todo el apoyo para poder cumplir con éxito este sueño

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a nuestros padres y hermanos por todo el apoyo emocional y financiero, por creer en nosotros, por animarnos hacer cada día mejores, por no dejar que nos rindiéramos y por estar siempre con nosotros

Gracias a todos nuestros docentes del posgrado de endodoncia Unicoc, por brindarnos su sabiduría por enseñarnos con amor y paciencia,

Gracias a la Universidad por ser parte de este proceso de formación, a los administrativos, a las auxiliares por siempre brindarnos ayuda, a cada paciente que creyó y confió en nosotros.

## CONTENIDO

<b>1. ASPECTO TEORICO CIENTIFICO</b>	<b>Pag 4</b>
1.1 Planteamiento del problema	Pag 4
1.2 Justificacion	Pag 4
1.3 Proposito	Pag 5
1.4 Marco teorico	Pag 5
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>Pag 7</b>
2.1 General	Pag 7
2.2 Especifico	Pag 7
<b>3. ASPECTO METODOLOGICOS</b>	<b>Pag 7</b>
3.1 Tipo de estudio	Pag 7
3.2 Hipotesis opertativas	Pag 7
3.3 Poblacion de studio	Pag 7
3.4 Muestra	Pag 7
<b>4. Criterios de elegibilidad</b>	<b>Pag 7</b>
4.1 Criterios de inclusion	Pag 7
4.2 Criterios de exclusion	Pag 7
<b>5. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS</b>	<b>Pag 8</b>
5.1 Estrategia de busqueda	Pag 8
5.2 Diagrama de flujo de la investigacion bibliografica	Pag 8
5.3 Tabla 1 características de los estudios que evaluand la prevalencia post endodoncia de periodontitis apical en pacientes fumados vs no fumadores.	Pag 9
5.4 Tabla 2 características de los estudios que evaluand la prevalencia post endodoncia de periodontitis apical en pacientes fumados vs no fumadores.	Pag 10
<b>6. EVALUACION SEGUN LA ESCADA DE EVALUACION DE CALIDAD DE NEWCASTLE – OTAWA</b>	<b>Pag 11</b>
<b>7. CONCLUSIÓN</b>	<b>Pag 11</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>Pag 12</b>

## I. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICO

### 1.1 Planteamiento del problema:

Aproximadamente 16 millones de personas en el mundo experimentan graves problemas de salud relacionados con el hábito de fumar. El hábito de fumar causa aproximadamente 7 millones de muertes anualmente en todo el mundo, y se espera que para 2030 el consumo de tabaco cause una mortalidad de 10 millones de personas por año.<sup>1,2</sup> causando enfermedades sistémicas graves; además se ha visto una asociación entre el tabaquismo y la reparación periapical, causando de esta manera destrucción ósea y dificultad en la reparación de tejidos.

Se sabe según la literatura que el fumar afecta la reparación periapical y ósea cuando no hay presencia de endodoncia.

Sin embargo los estudios más recientes no evalúan esta reparación cuando el paciente ya presenta la endodoncia previa a la aparición de una lesión periapical.

Por eso esta revisión sistemática de literatura se realiza con el fin de aportar conocimientos acerca de si el hábito del cigarrillo afecta de alguna manera en el curso de la reparación periapical pos endodoncia.

### 1.2 Justificación

Aproximadamente 1,3 billones de personas según la OMS tienen el hábito del cigarrillo, en la literatura reciente se ha reportado una asociación entre el hábito del cigarrillo y la prevalencia de lesiones periapicales pos endodoncia.

Bergstrom et al; (2004); sugirió que fumar puede provocar una mayor destrucción del hueso periodontal cuando ocurre una patología existente y podría retrasar el proceso de reparación, provocando así una peor respuesta inmune, ya que la nicotina se difunde a través de los vasos sanguíneos y previene de manera la proliferación osteoclástica,<sup>20</sup> French D et al; (2019) sugirieron que fumar podría degradar el tejido conectivo y comprometer la reparación ósea causada por la isquemia local generada por el consumo de tabaco,<sup>21</sup> Pretropoulos et al; (2004) encontraron que fumar bloquea la formación de interleucina 1-alfa e interleucina 8 por parte de los macrófagos, células importantes en el proceso de curación ósea.<sup>22</sup> Además, fumar podría tener un impacto en los tejidos

perirradiculares al reducir los niveles locales de oxígeno. Segura-Ega et al; (2015) postula que el papel de los cigarrillos en este proceso ha cobrado relevancia ya que podría comprometer el resultado endodóntico en comparación con pacientes no fumadoras por sus efectos sobre el metabolismo óseo, facilitando la degeneración del hueso apical.

La investigación es posible debido a que hay reportes de mayor prevalencia de patología periapical en pacientes fumadores, pero no hay revisiones sistemáticas de cómo afecta este hábito cuando el paciente presenta terapia endodóntica.

### **1.3 Propósito-Impacto**

Determinar si el cigarrillo interfiere en el curso de la cicatrización de las lesiones periapicales posendodoncia mediante una revisión sistemática de la literatura

### **1.4 Marco teórico.**

Alrededor de 16 millones de personas en el mundo experimentan graves problemas de salud relacionados con el hábito de fumar. El hábito de fumar causa aproximadamente 7 millones de muertes anualmente en todo el mundo, y se espera que para 2030 el consumo de tabaco cause una mortalidad de 10 millones de personas por año. <sup>1,2</sup> los fumadores tienen más probabilidades de desarrollar enfermedades cerebrovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis, neumonía, taquicardia, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, así como degeneraciones neurológicas como depresión y deterioro cognitivo. <sup>3</sup>

Las alteraciones asociadas al tabaquismo están directamente relacionadas con la liberación de componentes químicos durante la combustión del tabaco, que incluyen nicotina, monóxido de carbono, nitrosamina, radicales de oxidación y cianuro de hidrógeno, entre otros. <sup>4,5</sup> Se sabe que fumar tiene efectos deletéreos sobre la respuesta inmunitaria. Tales efectos se reflejan en reacciones inmunes alteradas como la fagocitosis, la diapedesis de neutrófilos y la quimiotaxis, además de generar altas concentraciones sistemáticas de radicales libres y citocinas proinflamatorias. <sup>6,7</sup> Asimismo, el tabaquismo tiene efectos deletéreos sobre el flujo sanguíneo local y sistémico, ya que provoca

disfunción vascular ante la modificación de la presión osmótica. Además, algunos compuestos químicos de los cigarrillos, como la nicotina, inducen vasoconstricción, lo que restringe el suministro tisular de nutrientes y previene la proliferación celular y la reparación tisular, lo que conduce a una degradación progresiva de los tejidos.<sup>8-10</sup> En particular, tanto el sistema inmunológico como el vascular son clave. componentes de todos los procesos de remodelación y cicatrización de tejidos.<sup>9</sup>

La enfermedad endodóntica se manifiesta tanto a nivel pulpar como periapical. Las reacciones pulpares y periapicales a estímulos nocivos se caracterizan por una respuesta inflamatoria neurogénica inicial, ya que el sistema nervioso gobierna el sistema vascular mediante la liberación de potentes neuropéptidos vasoactivos que actúan directamente sobre el endotelio y liso. células musculares, lo que afecta la permeabilidad vascular y ejerce reacciones proinflamatorias e inmunes en el sitio de la lesión.<sup>11</sup> Estas respuestas inflamatorias dependen del curso, la naturaleza y la magnitud del agente causal y la capacidad del tejido para responder y recuperarse de los estímulos nocivos, lo que permite diferenciarla en una respuesta inflamatoria aguda o crónica<sup>12</sup>.

El proceso de cicatrización de la periodontitis crónica apical depende de la actividad de los osteoblastos, las células formadoras de hueso.<sup>23</sup> Los osteoblastos se originan como células madre mesenquimales en la médula ósea bajo la influencia de proteínas morfogénicas óseas (BMP), estas células madre son inducidas a diferenciarse y dar lugar a células osteoprogenitoras fusiformes. Los factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), el factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF), las BMP, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor estimulante de colonias (CSF) pueden inducir y / o aumentar la proliferación de células osteoprogenitoras. Las células osteoprogenitoras se acumulan en los sitios de formación ósea por diferentes mecanismos como la proliferación local, la atracción quimiotáctica de las células osteoprogenitoras de los sitios adyacentes o por ambos procesos<sup>23,24</sup>. Las BMP inducen la diferenciación final de las células osteoprogenitoras en osteoblastos cuboidales metabólicamente activos. que recubren la superficie ósea y comienzan el proceso de aposición ósea<sup>23,24</sup>. Los osteoblastos secretan colágeno y BMP, así como varios factores de crecimiento para formar inicialmente tejido osteoide que eventualmente se mineralizará y formará hueso maduro. Cuando se completa la aposición osteoide, los

osteoblastos se diferencian en células de revestimiento plano que cubren el hueso nuevo.  
23,24.

El hueso inicialmente formado eventualmente será reabsorbido y reemplazado por nuevas formaciones óseas en ciclos a través de un proceso conocido como remodelación. Por tanto, se puede deducir que el proceso de curación ósea en la lesión apical implica ciclos repetidos de aposición y remodelación. Figura 1 <sup>23,24</sup>

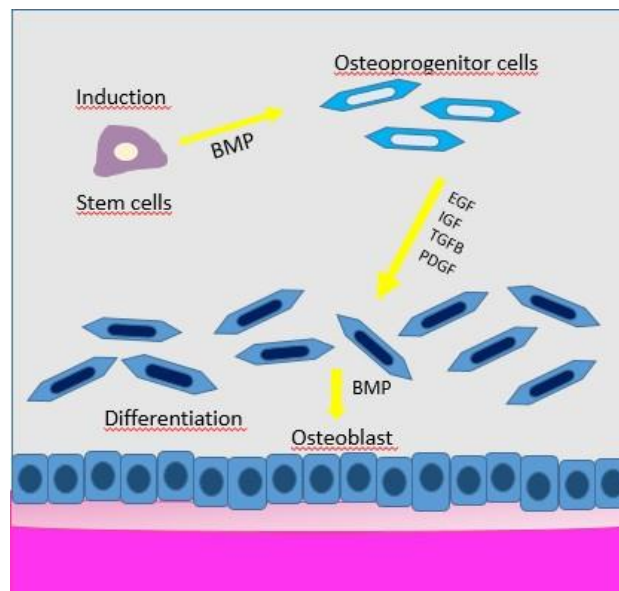
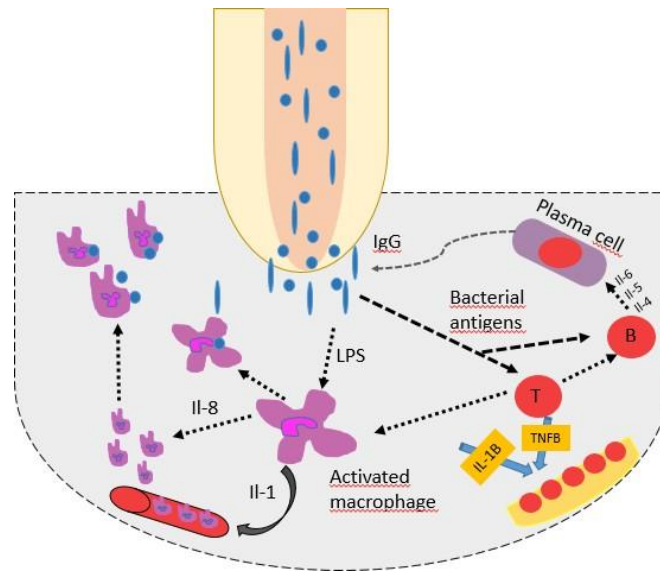


Fig 1. Aposición de hueso nuevo. Los osteoprogenitores dan lugar a la formación de nuevos osteoblastos y posterior hueso nuevo.

Las células osteoprogenitoras se originan como células madre mesenquimales de la médula ósea inducidas por las BMP para diferenciarse en células osteoprogenitoras. Ciertos factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), TGFβ y PDGF, son factores quimiotácticos y proliferantes de las células osteoprogenitoras. En consecuencia, las células osteoprogenitoras fusiformes se acumulan junto con el futuro sitio de aposición ósea. Las BMP causan la eventual diferenciación de las células osteoprogenitoras en osteoblastos cuboidales metabólicamente activos que recubren la superficie ósea y producen osteoide (mostrado en rosa) que luego se mineralizará en hueso (mostrado en violeta) <sup>23,24</sup>.

Las bacterias que emergen del conducto radicular infectado proporcionan un estímulo continuo para la activación de células inmunitarias como los linfocitos T y los macrófagos, activando y manteniendo las señales osteoclásticas. el conducto radicular infectado para extenderse al hueso adyacente <sup>23,24</sup>. Cuando estas bacterias han sido eliminadas

mediante terapia endodóntica y el canal se ha sellado adecuadamente, este estímulo cesa. Entonces, la actividad osteoclástica, iniciada por IL-1 $\beta$  y TNF $\beta$ , disminuirá y el potencial osteogénico circundante se hará cargo.<sup>23,24</sup>



**Fig 2.** Respuesta del huésped en la lesión apical. El objetivo principal de la respuesta del huésped es eliminar las bacterias y sus respectivos subproductos que emergen del conducto radicular infectado. Para alcanzar este objetivo, se requieren IgG específicas. Estas IgG se pueden producir localmente activando los linfocitos B, que luego se convierten en células plasmáticas que secretan IgG. Este proceso requiere la activación local previa de linfocitos T específicos de antígeno. Los linfocitos activados producen una serie de citoquinas necesarias para la activación de los linfocitos B y la maduración de las células plasmáticas. El interferón gamma es otra citocina derivada de los linfocitos T que activa los macrófagos locales y hace que produzcan IL-1, que a su vez induce la expresión de moléculas de unión en las células endoteliales locales. Los PMN se adhieren al endotelio local, lo que los hace disponibles para el reclutamiento mediante quimiotaxis en el sitio donde emergen las bacterias. Dos citocinas producidas por linfocitos y macrófagos localmente activados, TNF $\beta$  e IL-1 $\beta$ , son las señales primarias que inducen la resorción ósea osteoclástica local. Tal reabsorción ósea puede verse como un efecto secundario destructivo de la actividad local de la respuesta del huésped.<sup>24</sup>

La aposición gradual de hueso nuevo, seguida de su remodelación y los ciclos subsiguientes de aposición, eventualmente resultará en la cicatrización del defecto óseo, inicialmente provocado por el encuentro dinámico entre las bacterias y el sistema inmunológico<sup>23,24</sup>.

## **2. Objetivos**

**2.1 Objetivo general:** Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar el impacto de fumar cigarrillos en el curso de cicatrización periapical en pacientes sometidos a terapia endodóntica.

### **2.2 Objetivos específicos.**

- Evaluar si el hábito del cigarrillo afecta en la prevalencia de lesiones periapicales posendodoncia mediante el análisis de artículos
- Determinar cómo afecta el cigarrillo en la reparación periapical posendodoncia

## **3. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

**3.1 Tipo de estudio (Diseño)** revisión sistemática de la literatura

### **3.2 Hipótesis operativas:**

H nula : no hay asociación entre el fumar cigarrillo y la prevalencia de lesiones periapicales posendodoncia

**3.3 Población de estudio.** Artículos contenidos en las bases de datos PUBMED, WEB OF SCIENCE, SCOPUS.

**3.4 Muestra :** Artículos que cumplan los criterios de elegibilidad

## **4. Criterios de elegibilidad**

### **4.1 Criterios de Inclusión.**

Estudios observacionales publicados en artículos revisados por pares (dentro de revistas clasificadas como Q1 a Q4)

Estudios que definen la muestra

Estudios que asocien el cigarrillo con la lesión periapical

#### 4.2 Criterios de exclusión.

Estudios sin análisis detallados entre el uso de tabaco y la cicatrización periapical

Estudios donde no se define método de evaluación

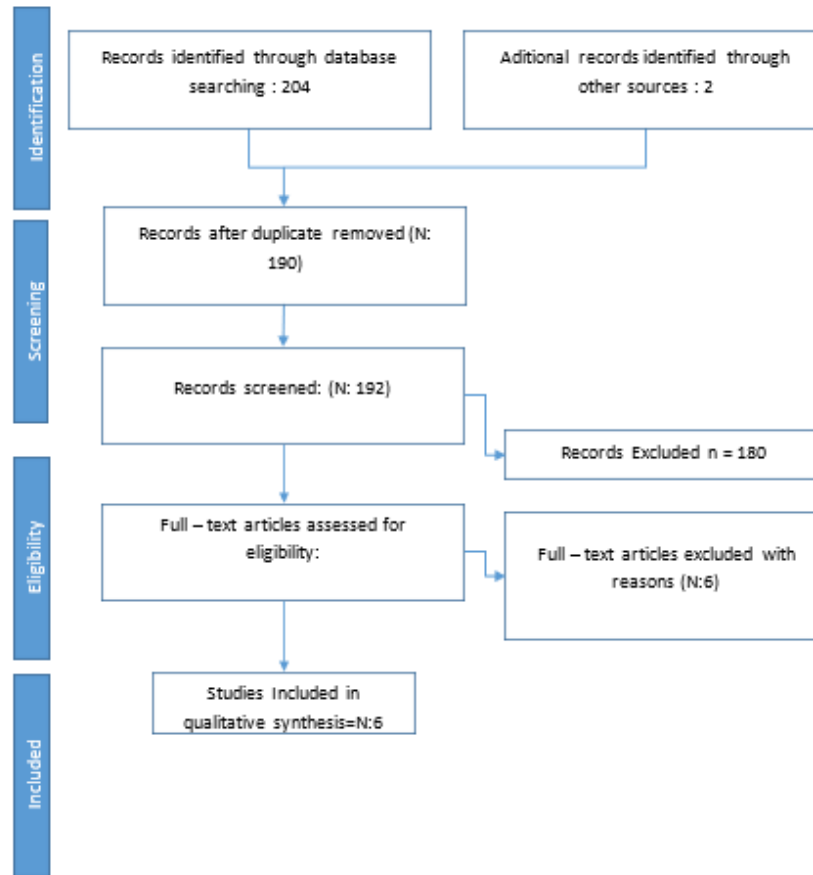
Estudios in vitro con animales, revisiones narrativas, informes de casos y opiniones de expertos.

### 5. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

#### 5.1 ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	FINDINGS
PubMed	(Smokers OR no smokers AND smoking OR tobacco)	178089
	(Endodontics OR endodontic risk factors AND periodontitis OR pulpal disease AND apical periodontitis AND periodical condition AND root canal therapy OR periodical periodontitis OR root canal treatment) NOT implants	29545
	#1 AND #2	174
Scopus	( smokers OR no AND smokers AND smoking OR tobacco )	188435
	( endodontics OR endodontic AND risk AND factors AND periodontitis OR pulpal AND disease AND apical AND periodontitis AND periodical AND condition AND root AND canal AND therapy OR periodical AND periodontitis OR root AND canal AND treatment ) AND NOT implants	8
	#1 AND #2	1
ISI web	(TS=(Smokers OR no smokers AND smoking OR tobacco) )	8896
	(TS=(Endodontics OR endodontic risk factors AND periodontitis OR pulpal disease AND apical periodontitis AND periodical condition AND root canal therapy OR periodical periodontitis OR root canal treatment) NOT TS= (implants) )	197735
	#1 AND #2	29

## 5.2 DIAGRAMA DE FLUJO DE LA INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA



## 5.3 TABLA CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA PREVALENCIA POST- ENDODÓNTICA DE PERIODONTITIS APICAL EN PACIENTES FUMADORES VS NO FUMADORES

#Art	Title of Article	first author	journal	year	sample (#)	Sample characteristics (Smoker and/or non-smoker)	Periapical diagnosis	Indice periapical (PAI)	CRITERIOS DE REPARACION
1	Tobacco smoking and dental periapical condition.	Bergstrom J, Babcan J,	European Journal of Oral Sciences	2004	247	81 current smokers, 63 former smokers, 103 non- smokers	periapical disease by x-ray	NO	R X

2	High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults.	Segura-Egea, J J	Int Endod J	2008	180	109 SMOKERS AND 71 NON-SMOKERS	periapical disease by x-ray	SI	R X
3	THE INFLUENCE OF TOBACCO SMOKING ON DENTAL PERIAPICAL CONDITION IN A SAMPLE OF AN ADULT POPULATION OF THE ŁÓDŹ REGION, POLAND	KATARZYNA Sopińska, ELŻBIETA BOŁTACZ-RZEPKOWSKA	Int J Occup Med Environ Health	2020	703	317 NON-SMOKERS, 386 SMOKERS	periapical disease by x-ray	NO	R X
4	Tobacco Smoking and Dental Periapical Condition in a Sample of Saudi Arabian Sub-Population	Laila A. Bahammam	JKAU: Med. Sci	2012	98	20 SMOKERS AND 78 NON-SMOKERS	periapical disease by x-ray	NO	R X
5	Influence of tobacco smoking on dental periapical condition in a sample of Croatian adults	Romana Peršić Bukmir	Wien Klin Wochenschr	2016	259	151 NON-SMOKERS, 108 SMOKERS	periapical disease by x-ray	SI	R X
6	Relationship between Smoking and Endodontic Variables in Hypertensive Patients	Segura-Egea, J J	JOE	2011	100	50 SMOKERS, 50 NON-SMOKERS	periapical disease by x-ray	yes	R X

## 5.4 TABLA CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS QUE EVALÚAN LA PREVALENCIA POST-ENDODÓNTICA DE PERIODONTITIS APICAL EN PACIENTES FUMADORES VS NO FUMADORES

OBJETIVO	RELACION ENDODONCIA CON AP - TABAQUISMO	Análisis Estadístico	Nivel de Confianza	CONCLUSIÓN
The objective of this study was to investigate whether smoking could be associated with the prevalence or severity of periapical lesions.	The prevalence of periapical lesions among individuals with endodontic treatment was 69% in current smokers, 74% in ex-smokers and 85% in non-smokers	anova no paramétrica (Kruskal-Wallis).	p: 0,128	It is concluded that these observations do not support the assumption that smoking is associated with apical periodontitis.
The goal is to study the prevalence of apical periodontitis in smoking and non-smoking patients.	Among smoking patients with clogged teeth, 36 (71%) had PA that affected at least one treated tooth. Among non-smokers with root-sealed teeth, 12(55%) had PA that affected at least one treated tooth (P x 0.19).	KAPPA DE COHEN	p<0.05	In this study population, smoking was significantly associated with a higher frequency of duct treatment and with a higher prevalence of apical periodontitis.
The objective of the study was to assess the influence of smoking on the prevalence of PA in the population of the region of Ododo, Poland	No significant difference was found in the percentage of teeth treated endodontically with AP (37.6% vs 35.8%)	Chi2 test	p<0.06	Smokers are a group facing an increased risk of PA and therefore there is a need for early detection and treatment of cavities and their complications in this group of patients
Based on the assumption that smoking could influence apical periodontitis, the objective of this exploratory study was to investigate the possible association of smoking with the prevalence of periapical lesions.	The frequency of PA patients with endodontics in smokers and non-smokers was 5.73% and 5.12%, respectively. The frequency of patients with PA without PSTN was 0.95% in smokers and 1.46% in non-smokers.	T statistical test	p<0.05	These observations do not favor the assumption that smoking is associated with apical periodontitis. However, the research was cross-cutting by design and the conclusion should be considered temporary until confirmed by long-term observations.
The objective of this study was to investigate the difference in the periapical state of the teeth treated endodontically and untreated in current smokers and never smokers.	Smoking patients with endodontically treated teeth, 67 (72.0%) they had PA. Among the never smokers with endodontically treated teeth, 93 (78.8%) they had PA	chi-square test	P=0.328	This study strongly supports the hypothesis that smoking influences the periapical state of the teeth, but not on teeth treated with endodontics. However, since this study was cross-cutting by design, conclusions should be considered temporary until confirmed by long-term observations.

<p>The objective of this study was to investigate the relationship between smoking and the prevalence of apical periodontitis and duct treatment in hypertensive patients.</p>	<p>Among smoking patients with RCT, 20 (70%) had PA that affected at least 1 treated tooth. Among non-smokers with RCT, 9 (90%) had PA that affected at least 1 treated tooth.</p>	<p>chi-square test</p>	<p>P&gt; 0,05</p>	<p>The prevalence of apical periodontitis and root canal treatment was significantly higher in hypertensive smoking patients compared to non-smokers.</p>
--	--	------------------------	-------------------	---

## 6. EVALUACIÓN SEGÚN LA ESCALA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE NEWCASTLE - OTTAWA

<b>EVALUATION ACCORDING TO THE NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE</b>				
<b>STUDY</b>	<b>SELECTION</b>	<b>COMPARABILITY</b>	<b>OUTCOME</b>	<b>CONCLUSION</b>
<i>CROSS-SECTIONAL STUDIES</i>				
Bergström et al., 2004	★	★★	★★★	HIGH RISK
Segura-Egea et al., 2008	★	★★	★★★	HIGH RISK
Segura-Egea et al., 2011	★	★★	★★★	HIGH RISK
Bahammam, 2012	★★	-	★★	HIGH RISK
Peršić Bukmir et al., 2016	★★	★★	★★★	LOW RISK
Sopińska and Bołtacz-Rzepkowska, 2020	★★★	★★	★★★	LOW RISK

## **7. Conclusion**

La mayor evidencia disponible actual detallada en esta revisión sistemática sugiere que el tabaquismo no tiene asociación con la prevalencia de patología periapical post endodoncia en estudios transversales. Considerando que no ha estudios longitudinales para apoyar este resultado se necesita más estudios para descartar la asociación del tabaquismo y la patología periapical post endodoncia con estudios de muestra más grande que se ajusten a todas las posibles covariables.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calafat AM, Polzin GM, Saylor J, Richter P, Ashley DL, Watson CH. Determination of tar, nicotine, and carbon monoxide yields in the mainstream smoke of selected international cigarettes. Tobacco control [Internet]. 2004 Mar [cited 2020 Dec 14];13(1):45–51. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=14985595&lang=es&site=eds-live>.
2. Manuela R, Mario M, Vincenzo R, Filippo R. Nicotine stimulation increases proliferation and matrix metalloproteinases-2 and -28 expression in human dental pulp cells. Life Sciences [Internet]. 2015 Aug 15 [cited 2020 Dec 14];135:49–54. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=108966471&lang=es&site=eds-live>
3. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of Ischemic Stroke in Patients With Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Feb [cited 2020 Dec 14];28(2):355. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=16060902&lang=es&site=eds-live>
4. Esfahrood ZR, Zamanian A, Torshabi M, Abrishami M. The effect of nicotine and cotinine on human gingival fibroblasts attachment to root surfaces. Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology [Internet]. 2015 Sep [cited 2020 Dec 14];26(5):517. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=108540535&lang=es&site=eds-live>
5. Kinnula VL. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking related airway diseases. Thorax [Internet]. 2005 Aug [cited 2020 Dec 14];60(8):693–700. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=16061713&lang=es&site=eds-live>
6. Reibel J. Tobacco and oral diseases: Update on the evidence, with recommendations. Med Princ Pract. 2003;12(SUPPL. 1):22–32.
7. Cano M( 1 ), Fujihara M( 1 ), Nagai N( 1 ), Handa JT( 1 ), Thimmalappula R( 2 ), Biswal S( 2 ), et al. Cigarette smoking, oxidative stress, the anti-oxidant response through Nrf2 signaling, and Age-related Macular Degeneration. Vision Research [Internet]. [cited 2020 Dec 14];50(7):652–64. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-77950519283&lang=es&site=eds-live>
8. Özsezer Demiryürek E, Sakallıoğlu EE, Kalyoncuoğlu E, Yılmaz Miroğlu Y,

- Sakallioğlu U. The Effects of Smoking on the Osmotic Pressure of Human Dental Pulp Tissue. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 14];24(5):465–9. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=26111632&lang=es&site=eds-live>
9. Scott DA, Poston RN, Wilson RF, Coward PY, Palmer RM. The influence of vitamin C on systemic markers of endothelial and inflammatory cell activation in smokers and non-smokers. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* . [et al] [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Dec 14];54(3):138–44. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=15883748&lang=es&site=eds-live>
  10. Krall EA, Abreu Sosa C, Garcia C, Nunn ME, Caplan DJ, Garcia RI. Cigarette smoking increases the risk of root canal treatment. *Journal of dental research* [Internet]. 2006 Apr [cited 2020 Dec 14];85(4):313–7. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=16567550&lang=es&site=eds-live>
  11. Caviedes-Bucheli J, Gomez-Sosa JF, Azuero-Holguin MM, Ormeño-Gomez M, Pinto-Pascual V, Munoz HR. Angiogenic mechanisms of human dental pulp and their relationship with substance P expression in response to occlusal trauma. *International endodontic journal* [Internet]. 2017 Apr [cited 2020 Dec 14];50(4):339–51. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=26953220&lang=es&site=eds-live>
  12. Ríos-Osorio N, Muñoz-Alvear HD, Cañón SM, Restrepo-Mendez S, Aguilera-Rojas SE, Jiménez-Peña O, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence International* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Dec 14];51(2):100–7. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=141483665&lang=es&site=eds-live>
  13. Pinto KP, Ferreira CM, Maia LC, Sassone LM, Fidalgo TKS, Silva EJNL. Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *International endodontic journal* [Internet]. 2020 Aug [cited 2020 Dec 14];53(8):1068–83. Available from: <https://search-ebscobhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=32344459&lang=es&site=eds-live>
  14. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication

of systematic reviews and meta-analyses]. *Medicina clinica* [Internet]. 2010 Oct 9 [cited 2020 Dec 14];135(11):507–11. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=20206945&lang=es&site=eds-live>

15. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2019 [citado 4 nov 2020] Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
16. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC public health* [Internet]. 2013 Feb 19 [cited 2020 Dec 14];13:154. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=23421987&lang=es&site=eds-live>
17. Segura EJJ, Martín GJ, Castellanos CL. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal* [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Dec 14];48(10):933–51. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=109307439&lang=es&site=eds-live>
18. Aminoshariae A, Kulild J, Gutmann J. The association between smoking and periapical periodontitis: a systematic review. *Clinical Oral Investigations* [Internet]. 2020 Feb [cited 2020 Dec 14];24(2):533–45. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=141414222&lang=es&site=eds-live>
19. Walter C, Rodriguez FR, Taner B, Hecker H, Weiger R. Association of tobacco use and periapical pathosis - a systematic review. *International Endodontic Journal* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Dec 14];45(12):1065–73. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=83512914&lang=es&site=eds-live>
20. Bergström J, Babcan J, Eliasson S. Tobacco smoking and dental periapical condition. *European Journal of Oral Sciences* [Internet]. 2004 Apr [cited 2020 Dec 14];112(2):115. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=12673270&lang=es&site=eds-live>
21. French D, Grandin HM, Ofec R. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Journal of periodontology* [Internet]. 2019 Jul [cited

2020 Dec 14];90(7):691–700. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=30644101&lang=es&site=eds-live>

22. Petropoulos G, McKay IJ, Hughes FJ. The association between neutrophil numbers and interleukin-1 $\alpha$  concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2004 May [cited 2020 Dec 14];31(5):390–5. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=ddh&AN=12817557&lang=es&site=eds-live>
23. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone biology and clinical applications. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* [Internet]. [cited 2020 Dec 14];84(6):1032–44. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edselc&AN=edselc.2-52.0-0036599845&lang=es&site=eds-live>
24. Healing of Apical Lesions: How Do They Heal, Why Does the Healing Take So Long, and Why Do Some Lesions Fail to Heal? *Disinfection of Root Canal Systems* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Dec 14];297. Available from: <https://search-ebSCOhost-com.ezproxy.javeriana.edu.co/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=100806600&lang=es&site=eds-live>