



unicoc

Institución Universitaria Colegios de Colombia

LA EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA PULPAR Y PERIAPICAL Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS TIPO II. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTORES

DDS. HERNÁN DARÍO MUÑOZ ALVEAR

DDS. SANTIAGO MONTOYA CAÑÓN

ASESOR CIENTÍFICO:

MSc. NÉSTOR RAÚL RÍOS OSORIO

MSc. SANDRA ELIZABETH AGUILERA

ASESOR METODOLÓGICO

PhD. IVONNE ANDREA ORDOÑEZ MONAK

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC

ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA

POSTGRADO EN ENDODONCIA

BOGOTÁ, MAYO DE 2018

Contenido

1. Aspectosteórico-científicos	5
2. Aspectos Metodológicos	18
2.1. Tipo de estudio	18
2.2. Objeto de estudio	18
2.3. Material objeto de estudio	18
2.4. Unidad de observación	18
2.5. Muestra	19
2.6. Criterios de selección	19
2.6.1. Criterios de inclusión	19
2.6.2. Criterios de exclusión	19
2.7. Procedimiento	19
2.8. Aspectos éticos	28
3. Resultados	2820
4. Discusión	2823
5. Conclusiones	2827
6. Recomendaciones	37
7. Referencias bibliográficas	378
8. Anexos	3137

Introducción.

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos, considerado como uno de los desafíos de salud pública más importantes del siglo XXI en todo el mundo, ya que según la Organización Mundial de la Salud tiene una prevalencia del 4.7% al 9 % de la población adulta(1), cuya característica común es una alta concentración de niveles plasmáticos de glucosa conocido como "hiperglucemia" que produce síntomas clínicos específicos como poliuria, polifagia y polidipsia. La DM se relaciona con un defecto en la producción de insulina y de resistencia a la acción de la insulina o un aumento en la producción de glucosa. Estas afecciones también se acompañan de anomalías en el metabolismo de lípidos, proteínas y sales minerales (2).

Tal estado hiperglucémico crónico multifactorial ha permitido la creación de una clasificación según ciertos criterios etiológicos y terapéuticos, propuesta por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) y revisada por un grupo de expertos patrocinados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la OMS, de la siguiente manera (3).

Diabetes Mellitus tipo I (DM tipo I): anteriormente llamada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, es una enfermedad inmuno-inflamatoria crónica, desencadenada por tres factores predisponentes: (a) Factores genéticos: en los que el paciente hereda la predisposición a desarrollar diabetes, (b) Factor autoinmune: asociado a un trastorno característico de DM tipo I relacionado con una destrucción selectiva de células β pancreáticas por linfocitos T y (c) Factores ambientales: que se relaciona a virus, agentes tóxicos y dieta, entre otros; este último factor se considera como el puente entre el factor genético y la autoinmunidad (3,4)

Finalmente, la DM tipo II se ha asociado comúnmente con el deterioro de la cicatrización de heridas, en una relación directamente proporcional al estado de hiperglucemia. Dicha condición está relacionada con la baja regulación de diversos factores de crecimiento, lo que predispone a la inflamación crónica, la degradación progresiva del tejido y por ende la reducción de la capacidad de reparación del tejido. Las manifestaciones orales de DM tipo II

consisten principalmente en xerostomía, alteraciones del gusto, hipoplasia del esmalte, retraso en la cicatrización y enfermedad periodontal. También se ha demostrado que existe una relación directa con la evolución de las patologías endodónticas(5, 6).

La patología endodóntica se puede manifestar tanto a nivel pulpar como periapical en respuesta a varios factores que predispone al desarrollo de esta como la caries y la colonización bacteriana por enfermedad periodontal. Es así como en la respuesta inmune-patológica resultante puede ser, una respuesta inflamatoria aguda o una inflamación crónica, dependiente del tiempo de evolución de la patología, la magnitud del agente causal y la capacidad de recuperación de la pulpa y el tejido periapical (7).

Por otro lado, si la respuesta se desencadena por infecciones de origen endodóntico derivadas de una necrosis pulpar, la respuesta estará mediada por la liberación de mediadores proinflamatorios, como la interleucina (IL) -1, -6 y -8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), producido en respuesta a la activación del factor nuclear Kappa B (NF-KB) en odontoblastos y fibroblastos, también por la activación del factor C5a del sistema del complemento y por productos bacterianos como lipopolisacáridos (8). El objetivo principal de estas interleuquinas es reclutar y diferenciar células del sistema inmunitario tales como neutrófilos, macrófagos, linfocitos y Natural Killer; cuya función es interactuar con microorganismos y productos bacterianos en la zona periapical lo que conducirá a una destrucción progresiva y marcada del tejido, a menos que se elimine el factor etiológico (9).

Sin embargo, existen factores intrínsecos predisponentes como condiciones genéticas como estrés, compromisos inmunológicos, deficiencias nutricionales o trastornos metabólicos inherentes al individuo que influyen en el mecanismo de defensa y capacidad de reparación de la pulpa dental y los tejidos periapicales (10, 11).

La DM tipo II se ha relacionado, tanto a la condición pulpar y la patología periapical, desde su desarrollo y prevalencia, dadas las alteraciones que se dan frente a la respuesta inmune y la cicatrización posterior a un tratamiento endodóntico (12).

Teniendo en cuenta lo anterior, y que existe una relación de la DM con el desarrollo de la patología endodóntica, el objetivo de esta revisión sistemática es identificar la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y periapical desde los estudios realizados y publicados a partir del 2001, teniendo en cuenta factores como los cambios biológicos y la presencia o ausencia de patología.

1. Aspectos teórico-científicos

1.1 Planteamiento del problema

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos, considerado como uno de los desafíos de salud pública más importantes del siglo XXI en todo el mundo, ya que afecta a 366 millones de pacientes de todas las edades (1), cuya característica común es una alta concentración de niveles plasmáticos de glucosa "hiperglucemia" que da como resultado síntomas clínicos específicos como poliuria, polifagia y polidipsia. La DM puede estar relacionada con un defecto en la producción de insulina, resistencia a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), o un aumento en la producción de glucosa. Estas afecciones también se acompañan de anomalías en el metabolismo de lípidos, proteínas y sales minerales (2).

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$) se puede obtener por hidrólisis de carbohidratos, que luego se transforma en energía (principalmente en forma de ATP) para impulsar las actividades celulares. La insulina es una hormona producida y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos, cuya función principal es reducir la concentración de glucosa en la sangre (glucemia), promoviendo su ingesta celular uniéndose a la glucosa al receptor de insulina de la célula (13). Por el contrario, cuando se producen niveles bajos de glucosa en plasma, las células alfa pancreáticas producen y segregan una hormona peptídica llamada glucagón, que hace que el hígado convierta el glucógeno almacenado en glucosa (14).

Con respecto a la etiología de la DM, se ha descubierto que puede existir asociaciones hereditarias, genéticas, inmunológicas y ambientales. Además, se han descrito varios factores

predisponentes como la obesidad, el estrés, el embarazo, las infecciones, la menopausia y las intervenciones quirúrgicas (2). Tales factores etiológicos pueden influir en la producción y la función de la insulina, o provocar un aumento de la secreción de glucagón, lo que genera un estado hiperglucémico crónico (15). Además, las disfunciones de los mediadores químicos como la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y el factor nuclear kappa-beta (NF- $\kappa\beta$) pueden provocar resistencia a la insulina, caracterizada por una menor captación sistémica de glucosa (16).

Tal estado multifactorial crónico hiperglucemiante ha permitido la creación de una clasificación de acuerdo con ciertos criterios etiológicos y terapéuticos, propuesto por el National Diabetes Data Group (NDDG) y revisado por un grupo de expertos patrocinado por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), y el Mundo Organización de la Salud (OMS), de la siguiente manera:

Diabetes Mellitus tipo I (DM tipo I): anteriormente llamada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica, desencadenada por tres factores predisponentes: (a) Factor genético: en los que el paciente hereda la predisposición a desarrollar diabetes, (b) Factor de autoinmune: asociado a un trastorno característico de la DM tipo I relacionado con una destrucción selectiva de células β pancreáticas por linfocitos T y (c) Factores ambientales: que describen virus, agentes tóxicos y dieta entre otros; este último factor se considera como el puente entre el factor genético y la autoinmunidad (4).

Diabetes mellitus tipo II (DM tipo II): también se describe como diabetes del adulto, es la forma más común de diabetes en personas mayores de 40 años, en la que predomina la resistencia a la insulina además de una secreción alterada de la hormona. En la DM tipo II la resistencia a la insulina ocurre a través de la elevación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de adipocitos; estos ácidos grasos libres inhiben la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y la glucólisis. La DM tipo II tiene un predominio hereditario respecto a la DM tipo I y vale la pena señalar que el 80% de las personas que desarrollan DM tipo II tienen sobrepeso (17).

La DM Tipo II se ha asociado comúnmente con la cicatrización de heridas deteriorada, en una relación directamente proporcional al estado hiperglucémico. Dicha condición está relacionada con la baja regulación patológica de diversos factores de crecimiento y una respuesta inmune alterada, lo que predispone a la inflamación crónica, la degradación progresiva del tejido y la capacidad limitada de reparación tisular(18).

Las manifestaciones orales de DM, consisten principalmente en infecciones por *Candida*, liquen plano, estomatitis protésica, xerostomía, alteraciones del gusto, hipoplasia del esmalte, retraso en la cicatrización y enfermedad periodontal (4). También se ha postulado una relación directa de DM con la progresión de patologías endodónticas (11,12).

La patología endodóntica se puede manifestar tanto a nivel pulpar como periapical, y la respuesta inmune-patológica resultante puede ser una respuesta inflamatoria aguda o una inflamación crónica, dependiendo del tiempo de evolución de la patología, la magnitud del agente causal y la capacidad de recuperación de la pulpa y el tejido periapical (7).

La respuesta pulpar aguda constituye la reacción inicial natural al estímulo nocivo, inicialmente caracterizado por cambios vasculares locales. Una vasoconstricción inicial seguida inmediatamente por una vasodilatación, conduce a una estasis vascular, produciendo la activación del sistema inmune a través de la migración y el reclutamiento de células inmunes seguido de la extravasación de componentes plasmáticos y celulares tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, generando un edema en los espacios intersticiales (21). El objetivo principal de esta reacción aguda es limitar o eliminar al agente agresor, para finalmente restablecer la permeabilidad vascular, regular el flujo sanguíneo y reabsorber el edema y los tejidos necróticos a través del drenaje linfático. Si esta respuesta inflamatoria aguda no cumple con lo anterior, pasara a una respuesta inflamatoria crónica (7).

A diferencia de la inflamación aguda, la inflamación crónica se caracteriza principalmente por una destrucción tisular acentuada relacionada con la perpetuación del agente agresor (baja intensidad - agente nocivo de larga duración), donde los macrófagos y los linfocitos representan las células inflamatorias predominantes (22). Inicialmente, el tejido de pulpa

responde a un ataque nocivo con diferenciación celular, formación y proliferación de nuevos vasos y fibras. Sin embargo, a medida que avanza este proceso, se produce una acumulación de líquido a nivel intersticial, generando edema y una reducción en el contenido celular, que provoca una interrupción de la circulación del flujo de sanguíneo, lo que conduce a anoxia, hipoxia tisular y finalmente a una necrosis tisular o una calcificación de la pulpa (13,16)

La relación anatómica-funcional directa entre la pulpa y los tejidos periapicales conduce a una repercusión inmediata de la enfermedad pulpar en el área periapical, como una secuela de infecciones endodónticas (22). Al igual que la pulpa dental, la respuesta inflamatoria del ligamento periodontal comienza como un proceso inflamatorio neurogénico, desencadenado por la liberación de neuropéptidos, principalmente de fibras nerviosas tipo C (24). Posteriormente, la respuesta inflamatoria será mediada, amplificada y sostenida por la liberación de mediadores proinflamatorios, como la interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), producidos en respuesta a la activación del factor nuclear Kappa B (NF-KB) en odontoblastos, fibroblastos y células inmunes, en respuesta a subproductos bacterianos tales como endotoxinas de membrana (25).

El objetivo principal de dicha IL es reclutar y diferenciar células del sistema inmunitario tales como neutrófilos, macrófagos, linfocitos y Natural Killer; que interactuará con microorganismos y productos bacterianos en la zona periapical lo que conducirá a una destrucción tisular progresiva y marcada, a menos que se elimine el factor etiológico (24).

Para que se produzca la regeneración tisular, el sistema del conducto radicular debe haberse descontaminado y se debe evitar un mayor acceso a la invasión microbiana. Luego, los tejidos periapicales comienzan una reacción inflamatoria caracterizada por la diferenciación, proliferación y migración de poblaciones celulares destinadas a restablecer la arquitectura original y la función biológica de los tejidos periapicales, caracterizados por una reducción gradual y resolución de la imagen radiolúcida en las radiografías de seguimiento (19,20).

Además, existen factores intrínsecos predisponentes como condiciones genéticas, estrés, compromisos inmunológicos, deficiencias nutricionales o trastornos metabólicos (como la DM

tipo II) inherentes al individuo que influyen en el mecanismo de defensa y la capacidad de reparación de la pulpa dental y los tejidos periapicales bajo procesos de inflamación (2,21).

Teniendo en cuenta todos los fenómenos biológicos que ocurren en términos de la respuesta inmune y procesos de curación durante una patología endodóntica y la terapia de endodoncia, la DM tipo II se ha descrito como un factor que puede afectar el curso de la patología periapical y pulpar en términos de susceptibilidad, progresión, curación e incluso prevalencia, en lugar de solo actuar como un factor etiológico causal (10). Sin embargo, tales relaciones siguen siendo poco estudiadas. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la influencia de la DM tipo II en la evolución de la patología periapical y pulpar.

1.2 Justificación

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos, considerado como uno de los desafíos de salud pública más importantes del siglo XXI en todo el mundo, ya que según la Organización Mundial de la Salud tiene una prevalencia del 4.7% al 9 % de la población adulta (1), cuya característica común es una alta concentración de niveles plasmáticos de glucosa conocido como "hiperglucemia" que produce síntomas clínicos específicos como poliuria, polifagia y polidipsia. La DM se relaciona con un defecto en la producción de insulina y de resistencia a la acción de la insulina o un aumento en la producción de glucosa (2). Las manifestaciones orales de DM, consisten principalmente en infecciones por *Candida*, liquen plano, estomatitis protésica, xerostomía, alteraciones del gusto, hipoplasia del esmalte, retraso en la cicatrización y enfermedad periodontal (14). También se ha postulado una relación directa de DM con la progresión de patologías endodónticas (20,28).

Por lo anterior, se evidencia la necesidad de identificar y contribuir en la creación de bases biológicas y científicas para el pronóstico de la evolución de la respuesta pulpar y/o periapical, como también los tratamientos realizados a pacientes con DM tipo II. Con el fin de utilizarlo de forma correcta para controlar y evitar posibles fallas o el fracaso de las terapias endodónticas. Por ende, la nueva información acerca del pronóstico de la terapia endodóntica en pacientes con DM tipo II mejorará nuestra habilidad para proveer utilidad tanto en el área clínica como a

nivel de la comunidad, además de demostrar sus beneficios en el campo de la salud pública, lo cual será nuestro objetivo principal.

1.3 Propósito

Realizar una revisión sistemática de la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y periapical en estudios realizados desde enero del año 2001 hasta febrero del año 2018.

1.4 Antecedentes

En una búsqueda realizada sobre la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y/o periapical, se encontraron 2 estudios sistemáticos que se relacionan, los cuales son "Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis" como primer autor [Segura-Egea \(2016\)](#) (29), donde realizaron una búsqueda de la relación de la diabetes en general con lesiones periapicales solamente y el otro estudio es "Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review" como primer autor [Anit Aminosbariae \(2017\)](#) (10) donde analizaron la relación entre las enfermedades sistémicas con el pronóstico endodóntico. Lo que los hacen estudios relacionados con nuestro tema investigativo, pero manejado en diferentes formas.

1.5 Marco teórico

La diabetes mellitus (DM) se define como un grupo de trastornos metabólicos, considerado como uno de los desafíos de salud pública más importantes del siglo XXI en todo el mundo, ya que afecta a 366 millones de pacientes de todas las edades (30), cuya característica común es una alta concentración de niveles plasmáticos de "hiperglucemia" de glucosa que produce síntomas clínicos específicos como poliuria, polifagia y polidipsia. La DM se relaciona con un defecto en la producción de insulina, resistencia a la acción de la insulina (resistencia a

la insulina) o un aumento en la glucosa producción. Estas afecciones también se acompañan de anomalías en el metabolismo de lípidos, proteínas y sales minerales (2).

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$) se puede obtener por hidrólisis de carbohidratos, que luego se transforma en energía (principalmente en forma de ATP) para impulsar las actividades celulares. La insulina es una hormona producida y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos, cuya función principal es reducir la concentración de glucosa en la sangre (glucemia), promoviendo su ingesta celular uniéndose a glucosa al receptor de la célula de insulina (13). Por el contrario, cuando se producen niveles bajos de glucosa en plasma, las células alfa del páncreas producen y segregan una hormona peptídica llamada glucagón, que hace que el hígado convierta el glucógeno almacenado en glucosa (14).

Con respecto a la etiología de la DM, se han descubierto asociaciones fuertes hereditarias, genéticas, inmunológicas y ambientales. Además, se han descrito varios factores predisponentes como la obesidad, el estrés, el embarazo, las infecciones, la menopausia y las intervenciones quirúrgicas (2). Tales factores etiológicos y predisponentes pueden influir en la producción de insulina o su utilización, generando un estado hiperglucémico crónico asociado a una secreción inadecuada de insulina o un aumento de la secreción de glucagón, lo que resulta en un aumento de la producción de glucosa en el hígado por glucogenosis (18). Además, las disfunciones de los mediadores químicos como la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa ($FNT\alpha$) y el factor nuclear kappa-beta ($NF-k\beta$) pueden provocar resistencia a la insulina, caracterizada por una menor captación sistémica de glucosa (16).

Tal estado crónico hiperglucémico multifactorial ha permitido la creación de una clasificación según ciertos criterios etiológicos y terapéuticos, propuesta por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) y revisada por un grupo de expertos patrocinados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el mundo. Organización de la Salud (OMS), de la siguiente manera (1, 26):

Diabetes mellitus tipo I (DM tipo I): anteriormente llamada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, es una enfermedad inmunoinflamatoria crónica, desencadenada

por tres factores predisponentes: (a) factores genéticos: en los que el paciente hereda la predisposición a desarrollar diabetes, (b) factor de autoinmunidad: asociado a un trastorno característico de DM tipo I relacionado con una destrucción selectiva de células β pancreáticas por linfocitos T y (c) factores ambientales: que pueden describir virus, agentes tóxicos y dieta entre otros; este último factor se considera como el puente entre el factor genético y la autoinmunidad (8, 26).

Diabetes mellitus gestacional (DMG): también llamada intolerancia a la glucosa durante el embarazo, es el único tipo de diabetes que puede ser reversible. La GDM se caracteriza por un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, donde las hormonas del embarazo pueden bloquear o alterar el rendimiento de la insulina (26, 27). Una situación importante es que se presenta resistencia a la insulina a través de la elevación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres derivados de los adipocitos; estos ácidos grasos libres inhiben la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y la glucólisis (17).

Diabetes mellitus gestacional (DMG): también llamada intolerancia a la glucosa durante el embarazo es el único tipo de diabetes que puede ser reversible. La GDM se caracteriza por un aumento en los niveles plasmáticos de glucosa durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, donde las hormonas del embarazo pueden bloquear o alterar el rendimiento de la insulina (3).

La DM tipo II se ha asociado comúnmente con el deterioro de la cicatrización de heridas, en una relación directamente proporcional al estado de hiperglucemia. Dicha condición está relacionada con la baja regulación de diversos factores de crecimiento, lo que predispone a la inflamación crónica, la degradación progresiva del tejido y por ende la reducción de la capacidad de reparación del tejido (17). Las manifestaciones orales de DM consisten principalmente en infecciones por *Candida*, liquen plano, estomatitis protésica, xerostomía, alteraciones del gusto, hipoplasia del esmalte, retraso en la cicatrización y enfermedad periodontal (14). También se ha demostrado que existe una relación directa con la evolución de las patologías endodónticas (12, 23). La patología endodóntica se puede manifestar tanto a

nivel pulpar como periapical en respuesta a varios factores que predispone al desarrollo de la misma como la caries y la colonización bacteriana por enfermedad periodontal. Es así como en la respuesta inmune-patológica resultante presenta dependiendo de la evolución, una respuesta inflamatoria aguda o una inflamación crónica, dependiente del tiempo de evolución de la patología, la magnitud del agente causal y la capacidad de recuperación de la pulpa y el tejido periapical (7).

La respuesta pulpar aguda constituye la reacción natural inicial al estímulo nocivo, inicialmente caracterizado por cambios vasculares locales. Una vasoconstricción inicial seguida inmediatamente de una vasodilatación lo que conduce a un estasis vascular, produciendo la activación del sistema inmune a través de la migración y el reclutamiento de células inmunes seguido de la extravasación de plasma y componentes celulares tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, generando así un edema en los espacios intersticiales (21). El objetivo principal de esta reacción aguda es limitar o eliminar el agente agresor, para finalmente restablecer la permeabilidad vascular, regular el flujo sanguíneo y reabsorber el edema y los tejidos necróticos a través del drenaje linfático. Si esta respuesta inflamatoria aguda no cumple con lo anterior, resultará en una respuesta inflamatoria crónica (7).

A diferencia de la inflamación aguda, la inflamación crónica se caracteriza principalmente por una acentuada destrucción tisular relacionada con la perpetuación del agente agresor de baja intensidad o un agente nocivo de larga duración, donde las células predominantes son los macrófagos y los linfocitos perpetuando un infiltrado inflamatorio. El tejido de la pulpa responde a un ataque nocivo con diferenciación celular, formación y proliferación de nuevos vasos y fibras. A medida que se lleva a cabo este proceso, se produce una acumulación de líquido a nivel intersticial, generando edema y una reducción del contenido celular, que provoca una interrupción en el flujo circulatorio, lo que provoca anoxia e hipoxia tisular y finalmente resulta en una **necrosis tisular**(21). La interrelación anatómica-funcional directa entre la pulpa y los tejidos periapicales conduce a una repercusión inmediata de la inflamación pulpar en el área periapical (31), caracterizada por una destrucción de los tejidos periapicales del diente, como una secuela de infecciones endodónticas. Sin embargo, también puede evolucionar independientemente como en los casos reportados de reabsorción externa después del tratamiento ortodóncico (32). Del mismo modo, las alteraciones oclusales como el

bruxismo, la sobrecarga oclusal y las maloclusiones pueden desencadenar daño en la periápice a través de una respuesta inmune-inflamatoria a expensas del ligamento periodontal (25).

Al igual que la pulpa dental, la respuesta inflamatoria del ligamento periodontal comienza como un proceso inflamatorio neurogénico, desencadenado por la liberación de neuropéptidos, principalmente de fibras nerviosas tipo C. Si tal proceso inflamatorio ocurre a expensas del ligamento periodontal, la respuesta inflamatoria evoluciona independientemente, pero de forma similar a la inflamación aguda del tejido de la pulpa, provocando cambios a nivel vascular y diferenciación de células clásticas que inician un proceso de reabsorción apical(24).

Por otro lado, si la respuesta se desencadena por infecciones de origen endodóntico derivadas de una necrosis pulpar, la respuesta estará mediada por la liberación de mediadores proinflamatorios, como la interleucina (IL) -1, -6 y -8 y el factor de necrosis tumoral (TNF), producido en respuesta a la activación del factor nuclear Kappa B (NF-KB) en odontoblastos y fibroblastos, también por la activación del factor C5a del sistema del complemento y por productos bacterianos como lipopolisacáridos (8). El objetivo principal de estas interleuquinas es reclutar y diferenciar células del sistema inmunitario tales como neutrófilos, macrófagos, linfocitos y Natural Killer; cuya función es interactuar con microorganismos y productos bacterianos en la zona periapical lo que conducirá a una destrucción progresiva y marcada del tejido, a menos que se elimine el factor etiológico (24). Sin embargo, existen factores intrínsecos predisponentes como condiciones genéticas como estrés, compromisos inmunológicos, deficiencias nutricionales o trastornos metabólicos inherentes al individuo que influyen en el mecanismo de defensa y capacidad de reparación de la pulpa dental y los tejidos periapicales (10). La DM tipo II se ha relacionado, tanto a la condición pulpar y la patología periapical, desde su desarrollo y prevalencia, dadas las alteraciones que se dan frente a la respuesta inmune y la cicatrización posterior a un tratamiento endodóntico (9, 30).

Al relacionar el tejido pulpar con el estado del paciente diabético probablemente presente un estrés oxidativo relacionado directamente con un mayor nivel de VEGF en la pulpa diabética con respecto a la sana, adicionalmente se presenta un aumento de la BMP-2, además, estudios reportan que las células de la pulpa dental que se afectan por el estrés oxidativo podrán resultar en un daño irreversible (16, 31, 32). Se pueden generar modificaciones estructurales en el tejido de la pulpa, como la reducción en la concentración de colágeno, aumento del espesor de la membrana basal de los vasos sanguíneos, angiopatía, frecuencia más alta de calcificaciones y endarteritis obliterante, por lo cual estos trastornos circulatorios generalizados afectan la defensa del huésped, la capacidad microbicida de los polimorfonucleares y la acción del sistema inmunitario (30, 33). Esta condición asociada al trastorno circulatorio generalizado, en el cual los vasos sanguíneos se dañan, por depósitos ateromatosos impiden la migración y la respuesta leucocitarias, además de la alteración en la circulación colateral, siendo más propenso a estar en riesgo de infección ya que no tiene como liberar los productos de desecho, por su limitado drenaje linfático (36). por este motivo, se presenta una limitada capacidad de reacción del sistema inmune (20). En consecuencia, al trastorno vascular habrá una disminución de oxígeno, por lo cual existe cierta susceptibilidad a la colonización de bacterias anaeróbicas Gram negativas en los conductos radiculares lo que indica que la DM tipo 2 disminuye la resistencia del huésped contra la infección bacteriana, por lo tanto, de presentarse el daño pulpar irreversible habrá un avance del proceso infeccioso a el tejido periapical (12).

En cuanto al estado periapical, habrá una alteración la inmunidad innata que es la primera línea de defensa se verá reflejada en la disminución de la fagocitosis por parte de los neutrófilos. A pesar del aumento del aumento de la producción de citoquinas pro inflamatorias por parte de los macrófagos (12,17), sin embargo, el aumento de la glucosa puede inhibir la función de los macrófagos resultando en un estado inflamatorio donde la proliferación celular del huésped es afectada, por tanto retrasando la cicatrización tanto del tejido periapical y pulpar, en la DM tipo 2 la inflamación crónica periapical podría inducir o perpetuar un estado sistémico inflamatorio crónico elevado, contribuyendo a un aumento de la resistencia a la insulina y un control glucémico deficiente, además, es posible asociar ese estado a la presencia de citoquinas pro inflamatorias como como IL-1b, IL -6, IL-8, factor de

necrosis tumoral alfa (TNF- α) y PGE2 (12), que pueden llegar al torrente sanguíneo donde van a interactuar con los ácidos grasos libres y los AGEs, adicionalmente, se presenta la activación de macrófagos o monocitos, células del endotelio, adipocitos, hepatocitos y células musculares, lo que se relaciona directamente al aumento a la resistencia a la insulina, por tanto alterado el control metabólico del paciente con DM tipo 2 y que presente periodontitis apical crónica (37). Es así como al presentarse un estado hiperglucémico, se presenta un aumento de IL-1 β , en IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α y el activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), además, habrá un aumento de la actividad de los osteoclastos lo que resulta en el aumento de la resorción ósea (36, 37).

Por otro lado, la presencia de los productos finales de la glicosilación avanzada AGEs, que se producen a través de la glicación no enzimática y la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos durante la hiperglucemia crónica, activan en el macrófago el factor nuclear-kappa beta (NF- κ b), aumentando el estrés oxidante celular y regulando positivamente las citoquinas pro inflamatorias generando un aumento en el estrés oxidativo celular y también pueden aumentar la expresión de ARNm de IL-1 β en células de pulpa dental (9, 35). Además, se pueden unir al colágeno y producen una alteración directa al metabolismo óseo, reduciendo la formación de hueso y la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas. Los AGEs, también pueden actuar sobre los receptores de los fibroblastos del ligamento periodontal, generando apoptosis e inhibición de la producción de colágeno (40) figura 1.

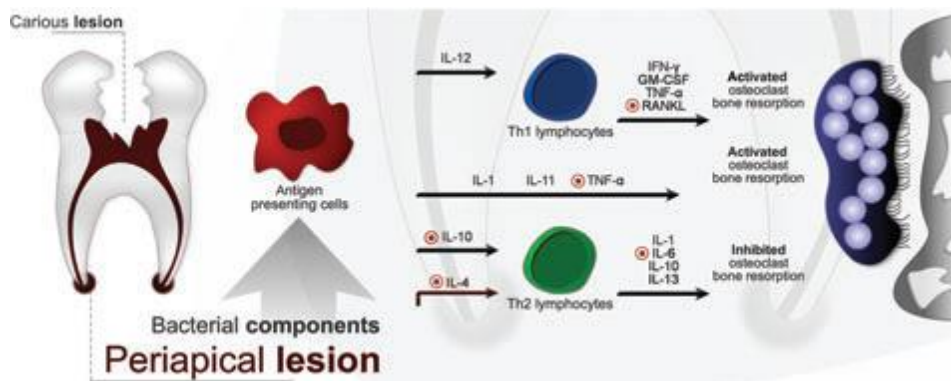


Figura 1. Figura representativa de los posibles efectos moleculares de la diabetes mellitus (DM) en la osteoclastogénesis basada en varios estudios. El esquema representa los componentes bacterianos y las

citocinas implicados en la regulación ascendente y descendente de la resorción periapical ósea. Las estrellas representan posibles efectos de la DM sobre la expresión de citoquinas en este proceso.

Por lo anterior se puede pensar que la DM tipo II tiene un efecto directo sobre la integridad de la pulpa dental, ya que un control glucémico deficiente puede tener un impacto negativo. La hiperglucemia puede causar diversas alteraciones en las estructuras de la pulpa principalmente en la circulación colateral, lo que lleva a un mayor riesgo de desarrollar patologías endodónticas (12,39). Además, los altos niveles de glucosa pueden inhibir la función de los macrófagos, como la quimiotaxis y la fagocitosis bacteriana, dando como resultado un estado inflamatorio que deteriora la proliferación celular y cicatrización de heridas del huésped, funciones esenciales para la restauración de la homeostasis de la pulpa además de interferir con la restitución de la pulpa ya que se ha observado la inhibición de la formación de dentina y un aumento en la inflamación de la pulpa (42). Además, la DM tipo II se asocia a una mayor prevalencia de lesiones periapicales, siendo éstas asintomáticas y de mayor tamaño. Asimismo, se ha descrito que existe un retraso en la reparación de los tejidos periapicales con mayor probabilidad de fracaso del tratamiento endodóntico, lo que implica un bajo pronóstico para los dientes tratados endodónticamente (14).

En vista de lo anterior, el objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática para determinar la relación entre la DM y la patología endodóntica. Siguiendo las guías de AMSTAR y PRISMA (43)(44). En consecuencia, la siguiente pregunta se formula de acuerdo con la estructura PICO: "En pacientes con diabetes mellitus tipo II, ¿cuál es la relación con la evolución de la patología pulpar y periapical?"

1.6 Objetivos generales y específicos.

1.6.1 Objetivo General:

Identificar la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y periapical desde los estudios realizados y publicados a partir del 2001.

1.6.2. Objetivos específicos:

- Identificar la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología pulpar.
- Identificar la relación de la DM tipo II con la evolución de la patología periapical.
- Realizar una búsqueda sistemática de estudios desde enero del 2001 hasta febrero del 2018 con la relación de la DM con la evolución de las patologías pulpares y periapicales.

2. Aspectos Metodológicos

2.1. Tipo de estudio

Revisión Sistemática

2.2. Objeto de estudio

Todos los artículos que relacionen DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y periapical.

2.3. Material objeto de estudio

Todos los artículos que relacionen DM tipo II con la evolución de la patología pulpar y periapical a partir del año 2001 en las bases de datos PubMed, SCOPUS e Isi Web of Science.

2.4. Unidad de observación

2.4.1. Población: artículos de pacientes con DM tipo II con enfermedad pulpar o periapical.

2.4.2. Muestra: artículos desde enero del año 2001 a febrero del año 2018 de Pacientes con DM tipo II con enfermedad pulpar o periapical.

2.5. Muestra

2.5.1. 10 artículos

2.6. Criterios de selección

2.6.1. Criterios de inclusión

- Revisión sistemática y/o meta-análisis
- Estudios que definen criterios de reparación clínicos y radiográficos
- Estudios que definan la relación de la condición de la pulpa dental o periodontitis apical con DM tipo 2
- Estudios que asocien la DM tipo 2 con patología endodóntica
- Estudios longitudinales
- Estudios transversales
- Estudios publicados en revista clasificados como Q1 a Q4
- Estudios del 1 de enero del 2001 al 28 de febrero del 2018

2.6.2. Criterios de exclusión

- Estudios que no definen método de evolución
- Estudios *in vitro* o en animales
- Estudios que no relacionen directamente la patología endodóntica con diabetes mellitus
- Revisión Narrativos
- Reporte de casos y opinión de expertos
- Estudios que relacionen otras enfermedades sistémicas
- Estudios publicados en revistas no clasificadas como Q1 a Q4.
- Estudios antes del año 2000

2.7. Procedimiento

El protocolo para esta revisión sistemática de la literatura se desarrolló y llevó a cabo siguiendo las pautas PRISMA y AMSTAR (25) (26).

Pregunta de Revisión

La siguiente pregunta PICO se formuló para una revisión sistemática de la literatura sobre la evolución de la patología endodóntica y la DM tipo II. Cuando se compara con individuos médicamente sanos, ¿cómo influye la DM tipo II en la evolución de la patología endodóntica?

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se usaron varias palabras clave para cada uno de los elementos de interés:

1. **Diabetes:** type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia
2. **Periapical condition:** periapical condition AND periapical index OR apical periodontitis OR periapical inflammation
3. **Pulp condition:** dental pulp OR dental pulp condition OR dental pulp cells AND humans

La búsqueda electrónica de literatura se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: Pubmed, ISI Web Of Science y Scopus, utilizando las siguientes combinaciones de palabras clave: (1 AND 2) and (1 AND 3), y los siguientes filtros: AND human, AND English AND 2001/01/01-2018/02/28 sin filtros por revista (Tabla 1).

También se realizó una búsqueda manual adicional, donde se tuvo en cuenta lo siguiente:

- Títulos en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, no identificados por el método descrito anteriormente.
- Artículos In-Press en revistas de endodoncia de alto impacto (1. Journal of Endodontics, 2. International Endodontic Journal, 3. Australian Endodontic Journal, 4. Journal of dental research). Estas revistas se eligieron debido a su factor de impacto reportado en el Journal Citation Reports.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda de base de datos

	PUBMED TÉRMINOS MESH	Artículos Encontrados
#1 and 2	<p>((("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields]) OR (type[All Fields] AND 2[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) OR (("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields]) AND ("oxidative stress"[MeSH Terms] OR ("oxidative"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "oxidative stress"[All Fields])) OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields])) AND ((periapical[All Fields] AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "condition"[All Fields])) OR (periapical[All Fields] AND ("abstracting and indexing as topic"[MeSH Terms] OR ("abstracting"[All Fields] AND "indexing"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "abstracting and indexing as topic"[All Fields] OR "index"[All Fields])) OR ("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]) OR (periapical[All Fields] AND ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields]))) OR tiab[All Fields] AND (("2001/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])</p>	71
#1 and 3	<p>((("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields]) OR (type[All Fields] AND 2[All Fields] AND diabetic[All Fields] AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields])) OR (("glucose"[MeSH Terms] OR "glucose"[All Fields]) AND ("oxidative stress"[MeSH Terms] OR ("oxidative"[All Fields] AND "stress"[All Fields]) OR "oxidative stress"[All Fields])) OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields])) AND ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields])) OR ((("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "condition"[All Fields]))</p>	59

	<i>Fields])) OR ("dental pulp diseases"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "dental pulp diseases"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])) OR tiab[All Fields] AND (("2001/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])</i>	
--	---	--

ISI WEB OF SCIENCE KEY WORDS		Artículos Encontrados
#1 and 2	((TS=(type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia) AND TS=(periapical condition OR periapical index OR apical periodontitis OR periapical inflammation AND humans))) AND LANGUAGE:(English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Timespan: 2001-2018.Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI.	15
#1 and 3	((TS=(type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia) AND TS=(dental pulp AND dental pulp cells OR dental pulp condition OR dental pulp diseases AND humans))) AND LANGUAGE: (English) AND DOCUMENT TYPES: (Article) Timespan: 2001-2018.Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI.	22

SCOPUS KEY WORDS PLUS		Artículos Encontrados
#1 and 2	((TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetes AND mellitus) OR TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetic AND patient) OR TITLE-ABS-KEY (glucose AND oxidative AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (hyperglycemia)) AND (TITLE-ABS-KEY (periapical AND condition) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND index) OR TITLE-ABS-KEY (apical AND periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (periapical AND inflammation) AND TITLE-ABS-KEY (humans))) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2000 AND PUBYEAR < 2019	10
#1 and 3	((TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetes AND mellitus) OR TITLE-ABS-KEY (type 2 diabetic AND patient) OR TITLE-ABS-KEY (glucose AND oxidative AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (hyperglycemia)) AND (TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp) AND TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND cells) OR TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND condition) OR TITLE-ABS-KEY (dental AND pulp AND disease) AND TITLE-ABS-KEY (humans))) AND DOCTYPE (ar) AND PUBYEAR > 2000 AND PUBYEAR < 2019	19

Selección de los estudios

La búsqueda electrónica (Fig. 1) se llevó a cabo hasta el 01/03/2018 siguiendo el diagrama de flujo sugerido por PRISMA (27). En la base de datos de PubMed, al usar los términos de malla, se obtuvieron 71 resultados con la combinación de los criterios 1 Y 2, y 59 resultados con la combinación de 1 Y 3. En ISI Web of Science, usando las palabras clave, para las mismas combinaciones, los resultados obtenidos fueron 15 y 22 respectivamente. Finalmente, en la base de datos Scopus, al usar palabras clave plus, se obtuvieron 10 y 19 resultados para las mismas combinaciones, para un total de 196 artículos.

Al eliminar duplicados para las búsquedas 1 Y 2 y 1 Y 3, quedaron 123 artículos. Además, se incluyeron 1 artículos de la búsqueda manual para un total de 126 estudios (Fig.1). Dos revisores H.M, S.M revisaron de forma independiente los títulos, resúmenes y textos completos (en los casos en que no había resumen) teniendo en cuenta los criterios de selección establecidos (Tabla 2).

Este proceso permitió excluir 110 artículos por ser irrelevantes y 6 por criterios de exclusión (tabla 3). Finalmente, se seleccionaron 10 estudios. En caso de desacuerdo entre los revisores, las decisiones se tomaron por consenso. Una vez seleccionados, los estudios se dividieron en A) Transversal (n = 8), B) Longitudinal (n = 2).

Extracción de la información

De los estudios seleccionados, se extrajeron los siguientes criterios: Título del artículo, Primeros autores, Nombre de la revista, Edad, Clasificación de la revista donde se publicó el estudio; Diseño del estudio; Muestra; Características de la muestra; Definición de alteración pulpar y periapical; Definición de DM tipo II; Método de evaluación; Índice de evaluación radiográfico; Relación de la condición pulpar / Periapical en pacientes con DM tipo II; Análisis estadístico; Nivel de confianza; Riesgo de Sesgo; Nivel de evidencia (Tabla 4). Estos datos permitieron someter cada estudio al análisis de la calidad metodológica y clasificarlos según el nivel de evidencia (Tabla 5).

Análisis de la calidad metodológica y nivel de evidencia

Dos revisores (S.M., H.M.) evaluaron de manera independiente la calidad metodológica y el nivel de evidencia de los artículos seleccionados (Tabla 4). Se ha establecido una clasificación de los niveles de evidencia según las recomendaciones de SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012) (28). Dicha clasificación también se muestra en la Tabla 5: donde A representa el nivel de evidencia más alto y C el más bajo

Figura 1. Diagrama de Flujo de búsqueda y selección de artículos

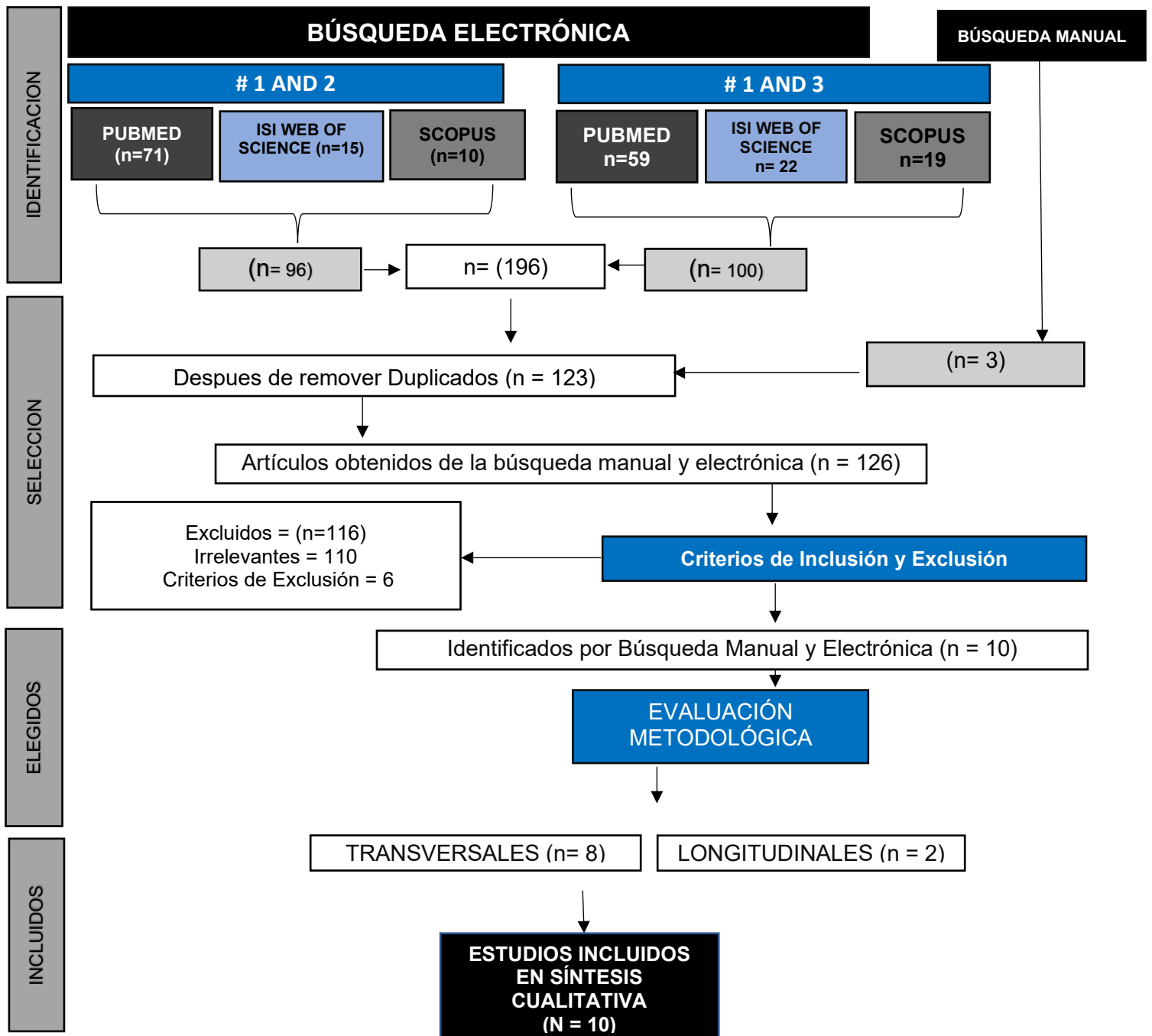


Tabla 2. Criterios de Selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Revisión sistemática y/o meta-análisis	1. Estudios que no definen método de evaluación
Estudios que definen criterios de reparación clínicos y radiográficos	2. Estudios <i>in vitro</i> o en animales
Estudios que definan la relación de la condición de la pulpa dental o periodontitis apical con DM tipo II	3, Estudios que no relacionen directamente la patología endodóntica con diabetes mellitus
Estudios que asocien la DM tipo II con patología endodóntica	4. Revisión narrativos
Estudios longitudinales	5. Reporte de casos y opinión de expertos
Estudios transversales	6. Estudios que relacionen otras enfermedades sistémicas
Estudios publicados en revista clasificados como Q1 a Q4	7. Estudios publicados en revistas no clasificadas como Q1 a Q4.
Estudios del 1 de enero del 2001 al 28 de febrero del 2018	8. Estudios antes del año 2000

Tabla 3 Lista de artículos excluidos según criterios de selección y evaluación metodológica.

	Autor	Revista/Año	Criterios de Exclusión
Después de aplicar los criterios de exclusión	Shetty V	J Am Dent Assoc./2010	3
	Ng YL	Int Endod J./2011	3
	Lee YH	J Endod./ 2013	2
	Lee YH	J Dent Res./ 2016	2
	Lima SM	Int Endod J./ 2013	4
	Bender IB	Int Endod J./ 2014	4

Tabla 5. Niveles de Evidencia

A	Revisiones Sistemáticas y Meta-Analisis
	Estudios con número de muestra de 100 pacientes o más
	Estudios que definan la característica de la muestra (diabéticos tipo II y no diabéticos)
	Estudios que definan la relación de la condición de la pulpa dental o periodontitis apical con DM tipo II
	Estudios con índice periapical (PAI)
	Estudios que asocien alteración pulpar/periodontitis apical referente a DM tipo II
	Estudios de revistas Q1

B	Estudios Longitudinales
	Estudios con número de muestra de 50 a 99 pacientes
	Estudios que definan la característica de la muestra (diabéticos tipo II y no diabéticos)
	Estudios que definan pulpa o periodontitis apical y diabetes mellitus
	Estudios con índice periapical (PAI) y Métodos de evaluación específicos.
	Estudios que asocien la condición pulpar y la condición periapical con DM tipo II
	Estudios de revistas Q2
C	Estudio Transversales
	Estudios con número de muestra inferior a 50 pacientes
	Estudios que definan diagnóstico pulpar, periodontitis apical o diabetes mellitus
	Estudios que no asocien alteración pulpar/periodontitis apical referente a DM
	Estudios con índice periapical diferente al (PAI)
	Estudios de revistas Q3 o Q4

Tabla 4. Sabana

#M1	Título de Artículo	Primer autor	Nombre de revista	Año	Factor de Impacto	Diseño del estudio	Muestra	Características de la muestra (número de pacientes y su DM tipo I)	Definición de la muestra (según el paper y AP)	Definición DM tipo I	Evaluación	Presencia enfermedad puparperiapical en paciente diabético tipo II	Análisis Estadístico	Nivel de Confianza	Risk Bias	Nivel de evidencia
1	The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients	Al-Zahrani MS	Saudi Med J. 2017	Q2	Estudio Transversal	100 pacientes	100 pacientes con DM tipo 2	100 pacientes con DM tipo 2	NP	SI	PAI	Los diabéticos tipo II con control de lesiones periapicales, un mayor número de lesiones periapicales.	SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) versión 20.	p<0.05	Alto	C
2	Periapical and Endodontic Status of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Catalonia, Spain: A Cross-sectional Study	López-López J	J Endod. 2011	Q1	Estudio Transversal	100 pacientes	50 pacientes con DM tipo 2 controlados y 50 pacientes sin DM	50 pacientes con DM tipo 2 controlados y 50 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	Tanto el estado periapical como endodóntico se asociaron significativamente con el estado diabético tipo II.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Modificado	B
3	Periapical radiographic assessment in diabetic and control individuals	Brito LR	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003	Q1	Estudio Transversal	53 pacientes	30 pacientes con DM tipo 1 (11) tipo 2 (19) y 23 pacientes sin DM	30 pacientes con DM tipo 1 (11) tipo 2 (19) y 23 pacientes sin DM	NP	SI	Srinberg	Los diabéticos tipo I que tenían tratamientos de endodoncia eran más propensos a tener lesiones radiolúcidas después del tratamiento.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Alto	C
4	High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients	Serges-Egjes JJ	Int Endod J. 2005	Q1	Estudio Transversal	70 pacientes	32 pacientes con DM tipo 2 controlada y 38 pacientes sin DM	32 pacientes con DM tipo 2 controlada y 38 pacientes sin DM	si	si	PAI	La Diabetes mellitus tipo II se asoció significativamente con una mayor prevalencia de AP.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Alto	B
5	Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis among Type 2 Diabetic Patients	Sánchez-Domínguez B	J Endod. 2015	Q1	Estudio Transversal	83 pacientes	24 pacientes con buen control de HbA1c y el grupo control 59 pacientes con diabete HbA1c	24 pacientes con buen control de HbA1c y el grupo control 59 pacientes con diabete HbA1c	SI	SI	PAI	Hay relación directamente proporcional entre el control glucémico y la inflamación periapical en pacientes diabéticos tipo II	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL).	p<0.05	Modificado	B
6	Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis: A Retrospective Study in an Adult Brazilian Population	Marotta PS	J Endod. 2012	Q1	Estudio Transversal	80 pacientes	30 pacientes con DM tipo 2 y 50 pacientes sin DM	30 pacientes con DM tipo 2 y 50 pacientes sin DM	NP	SI	Srinberg	AP fue significativamente más prevalente en dientes de individuos con DM tipo II.	chi-square tes	p<0.05	Alto	C
7	Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes	Ayres S	J Endod. 2017	Q1	Estudio Longitudinal	48 pacientes	21 pacientes con DM tipo 2 y 25 pacientes sin DM	21 pacientes con DM tipo 2 y 25 pacientes sin DM	SI	SI	PAI	La DM tipo I puede tener un impacto negativo en el resultado endodóntico en términos de reparación periapical.	chi-square tes	p<0.05	Alto	B
8	Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus	Rudrausk S	J Clin Exp Dent. 2016	Q2	Estudio Longitudinal	80 pacientes	40 pacientes con DM tipo 2 controlados, 33 pacientes sin DM	40 pacientes con DM tipo 2 controlados, 33 pacientes sin DM	SI	SI	Srinberg	Los pacientes diabéticos eran más propensos a tener lesiones periapicales con lesiones más grandes. Las lesiones periapicales fueron más prevalentes en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos.	chi-square tes	p<0.05	Alto	B
9	Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey	Small J	J Contemp Dent Pract. 2017	Q3	Estudio Longitudinal	281 pacientes	82 pacientes con DM tipo 2 controlados, 63 pacientes sin DM tipo 2 controlado y 146 pacientes sin DM tipo 2	82 pacientes con DM tipo 2 controlados, 63 pacientes sin DM tipo 2 controlado y 146 pacientes sin DM tipo 2	SI	SI	PAI	Este estudio sugiere una mayor prevalencia de AP en pacientes con DM tipo I y un mayor número de tratamiento endodóntico.	SPSS (Versión 11; SPSS, Inc, Chicago, IL), chi-square tes	p<0.05	Alto	C
10	The Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Bone Morphogenetic Protein 2 in Dental Pulp Tissue of Healthy and Diabetic Patients	Ik-J	J Endod. 2012	Q1	Estudio Transversal	58 Pacientes	28 con DM tipo 2 tipo 2 y 28 sin DM tipo 2	28 con DM tipo 2 tipo 2 y 28 sin DM tipo 2	SI	SI	OTHER	Los niveles de VEGF y BMP2 son más altos en pacientes diabéticos que en sujetos sanos.	SignaPlot 13 Software System, Inc, Chicago, IL	p<0.05	Bajo	B

DM: Diabetes mellitus PAI: índice periapical AP: Pericoronitis NP: No Presenta VEGF: Factor de crecimiento BMP2: La proteína morfogenética tipo 2 HbA1c: hemoglobina glicosilada

2.7.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

2.7.1.1. Se usaron varias palabras clave para cada uno de los elementos de interés:

2.7.1.1.1. **Diabetes:** type 2 diabetes mellitus OR type 2 diabetic patient OR Glucose Oxidative Stress OR hyperglycemia

2.7.1.1.2. **Periapical condition:** periapical condition AND periapical index
OR apical periodontitis OR periapical inflammation

2.7.1.1.3. **Pulp condition:** dental pulp OR dental pulp condition OR dental
pulp cells AND humans

La búsqueda electrónica de literatura se llevó a cabo a través de las siguientes bases de datos: Pubmed, ISI Web Of Science y Scopus, utilizando las siguientes combinaciones de palabras clave: (1 AND 2) and (1 AND 3), y los siguientes filtros: AND human, AND English AND 2001/01/01-2018/02/28 sin filtros por revista

2.8. Aspectos éticos

Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección Social, por el cual Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

- **ARTICULO 11.** Para efectos de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:
 - **Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.9.1. Posibles Pruebas a Aplicar

2.9.1.1. Análisis de PRISMA y AMSTAR

2.9.2. Conducción Del Estudio

2.9.2.1. **Lugar de Investigación:** UNICOC.

2.9.2.2. **Manejo de sustancias o especímenes:** NO APLICA

2.9.2.3. **Archivo de Datos y Sistematización:** Los datos se recolectarán en Microsoft Excel 2017.

3. Resultados

El rango de publicación de los 10 estudios fue desde el 2001 al 28 de febrero del 2018; de los cuales, todos se publicaron entre 2003 y 2017 (Tabla 4). Dos estudios longitudinales con un año de seguimiento, en el que se compararon el éxito del tratamiento del conducto radicular primario entre pacientes diabéticos tipo II y pacientes no diabéticos (18)(45), y los ocho restantes, fueron estudios transversales, los cuales, su número de muestra agrupado representan datos de 843 pacientes, 463 diabéticos Y 369 controles (5)(46)(47)(48)(15)(49)(50)(23).

Al-Zahrani MS et al. indagaron la relación entre las lesiones periapicales y los niveles séricos de la hemoglobina glucosilada y proteína C reactiva en pacientes diabéticos tipo II, por medio del índice PAI, donde revelaron que, de los 100 pacientes del estudio, el 61% presentaron lesiones periapicales (entre una +- 5 lesiones periapicales). Adicionando que, los sujetos con valores de HbA1c $\geq 9\%$ tenían significativamente más número de lesiones periapicales (media = $3,8 \pm 3,3$) en comparación con aquellos con niveles de HbA1c $< 9\%$ (media = $2,6 \pm 2,2$), ($p = 0.047$) (5).

Del mismo modo, en el estudio transversal de Britto et al. evaluaron el estado periapical de 53 pacientes, 19 pacientes diabéticos tipo II y 23 pacientes control, utilizando los criterios de Strindberg. Los resultados sobre los dientes con tratamiento de conducto con lesión periapical fueron de 27 dientes en los pacientes control y en los diabéticos tipo II fue de 17 dientes ($F = 4.292$; $P < .05$). Por otro lado, los dientes sin tratamiento de conducto con lesión periapical en los pacientes control fueron de 18 dientes frente a 33 dientes con lesión en pacientes diabéticos ($F = 4.241$; $P < .05$). Concluyendo que, los hombres diabéticos tipo II tenían más probabilidades de tener lesión periapical en los dientes sin tratamiento endodóntico (47). Segura- Egea et al. incluyeron en su estudio a 32 pacientes diabéticos y 38 pacientes control, por medio de radiografías periapicales y el índice PAI, en este estudio transversal encontraron lesiones radiolúcidas periapicales en el 83% de dientes tratados endodónticamente en el grupo de diabéticos, mientras que solo el 60% en el grupo control ($OR = 3,33$, IC del 95% = 0,48-37,93; $p = 0,17$) (48). El estudio transversal de López-López et al. (46) comparó la prevalencia de tratamiento endodóntico con lesión periapical en pacientes diabéticos y pacientes control. El estado periapical de los tratamientos de conducto se evaluó mediante el índice PAI. Los resultados mostraron que el porcentaje de tratamientos endodónticos con lesión periapical fue mayor en pacientes diabéticos (46%) que en los pacientes control (24%) ($OR = 2,67$; IC del 95% = 0,76 a 10,06; $p = 0.09$) (46).

Igualmente, en el estudio de Sánchez Domínguez B et al. donde el propósito fue estudiar la posible asociación entre la prevalencia de periodontitis apical y el control glucémico de pacientes diabéticos tipo II, evaluados por el nivel medio de HbA1c usando el índice PAI. En este estudio transversal realizado en 83 pacientes (59 con control deficiente de hemoglobina glucosilada) encontraron que hubo lesiones periapicales en 1 o más dientes, en 52 pacientes diabéticos (62.7%), y entre los pacientes diabéticos con tratamiento endodóntico, 8 pacientes (29,6%)

tenían al menos 1 tratamiento que muestra lesión periapical (odds ratio = 1.2; 95% CI, 0.2–7.5; P = .94) (15).

Marotta et al. en su estudio transversal, utilizaron los criterios de Strindberg, para el diagnóstico de lesión periapical en tratamiento endodóntico de pacientes diabéticos y de control. Encontraron que las lesiones periapicales fueron significativamente más usuales en los dientes sin tratamiento en los diabéticos (10%) que en los no diabéticos (7%) ($p = 0,03$), y en las lesiones periapicales asociados con tratamiento endodóntico, en diabéticos no hubo una diferencia significativa comparado con pacientes control (46% y 38% respectivamente) (OR = 1,39; IC del 95% = 0,81-2,39; $p = 0,21$) (49). Así mismo, en el estudio de Smadi L, donde evaluaron de acuerdo con el índice PAI a 291 pacientes, divididos en 82 pacientes con DM tipo II controlados, 63 con DM tipo II de poco control y 146 pacientes control, queriendo evaluar la prevalencia de PA en pacientes diabéticos en comparación con pacientes no diabéticos. Dando como resultado que, los diabéticos mostraron un mayor número de dientes con AP y tenían más dientes tratados endodónticamente en comparación con el grupo control (4,18% frente a 1,82%, respectivamente) por otro lado, en DM tipo II bien controlada contra DM tipo II mal controlada, tuvo menor número de lesiones PA (9,21% frente a 18,29%, respectivamente), esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$); el grupo de DM tipo II mal controlado también tuvo un mayor porcentaje de tratamiento endodóntico que en los DM tipo II (5,55% vs el 3,13% respectivamente) y la relación PA y tratamiento endodóntico fue (32,0% frente a 21,8%, respectivamente) (50).

Por otro lado, en el estudio longitudinal de Arya S et al. en donde evaluaron a 46 pacientes, divididos en 21 pacientes con DM tipo II y 25 pacientes control, hallaron que, en ambos grupos mostraron una reducción significativa en los puntajes de PAI, en cada seguimiento ($P < .05$). En el grupo de diabéticos, el 43% de los dientes se consideraron reparados a los 12 meses, en comparación al 80% en los pacientes control, en el 90% de los pacientes diabéticos hubo reparación de las

lesiones y en el 10% no hubo cambio, a diferencia que en el 100% de los pacientes control mostro que hubo reparación (51). Paralelamente, en el estudio de Rudranaik S et al. donde se examinaron 40 pacientes con DM tipo II y 40 pacientes control, usando los criterios radiográficos de Strindberg, encontraron que las lesiones agudas fueron más, en el grupo de pacientes control, mientras que las lesiones crónicas fueron más en el grupo de diabéticos. Por otro lado, en la evaluación preoperatoria del estado periapical mostró una mayor incidencia de enfermedad periapical en los diabéticos, donde estos, tenían lesiones de tamaño significativamente mayor en comparación con los pacientes control. Así mismo, La evaluación clínica del resultado de reparación periapical mostró un éxito del 100% al mes en el grupo control, sin embargo, en los pacientes diabéticos se observó después del segundo mes (45).

Finalmente, en el estudio de Ilic et al. en cuanto al tejido pulpar, reporta que los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y proteína morfo genética ósea 2 (BMP2) son más altos en pacientes diabéticos. Resultados que serían importantes a la hora de planificar cualquier tratamiento dental, en dichos pacientes. El aumento de BMP2 y VEGF conduce a un mayor número de lechos vasculares generando así a una capacidad de respuesta comprometida frente a estímulos nocivos de la pulpa (23)

4. Discusión

Esta revisión sistemática, busca la asociación de la DM tipo II con la condición pulpar y periapical respecto a la patología y el desarrollo de esta. Partiendo del hecho que en la diabetes los niveles altos de glucosa, la capacidad microbicida de los polimorfonucleares y la acción del sistema inmunitario se ve alterada comprometiendo la respuesta inflamatoria aguda, e inhibiendo además la función de los macrófagos como la quimiotaxis y la acción de fagocitosis, lo que lleva al resultado en que la proliferación celular se ve alterada, generando que el estado hiperglucémico, produzca dificultad en la cicatrización y permanencia de la

patología (12)(52).

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para esta investigación incluyen estudios que definen criterios de reparación clínicos y radiográficos, estudios que definan pulpa dental/periodontitis periapical y/o DM tipo II, que asocien la DM tipo II con la condición pulpar y periapical, tipos de estudios transversales y longitudinales, que estén publicados en revista clasificados como Q1 a Q4. Por otro lado, no se tuvieron en cuenta estudios que no definan criterios de reparación clínicos y radiográficos, estudios realizados en animales, revisiones narrativas, reporte de casos y opinión de expertos, que no relacionen directamente la condición endodóntica con DM tipo II.

Por lo tanto, para cumplir con el objetivo de este estudio, después de realizar la búsqueda bibliográfica, se encontraron que, nueve relacionaron a la DM tipo II con una mayor prevalencia de la presencia de PA y un artículo en relación de la influencia de la DM tipo II con la condición pulpar.

El marco temporal razonable de publicación de los estudios incluidos en esta revisión (2001 a 2018) refuerza la posibilidad de comparación, descartando cambios importantes en los conceptos dentales, materiales y / o tratamientos a lo largo del tiempo. El análisis de los diseños del estudio también es muy importante en una revisión sistemática como esta. Sin embargo, en la presente revisión, la mayoría de los estudios incluidos fueron estudios transversales y longitudinales. Los estudios transversales demuestran la relación de la DM tipo II con la prevalencia de PA además de la condición pulpar y los longitudinales presentan datos a lo largo del tiempo presentando la evolución de la PA en relación con la DM tipo II, sin embargo, no hay muchos estudios que relacionen la condición o la patología pulpar con la DM tipo II.

En cuanto a los niveles de evidencia que son sistemas de clasificación jerárquicos para clasificar la calidad de los estudios (53). Teniendo en cuenta todos los

aspectos metodológicos descritos anteriormente, se realizó una clasificación de cada uno de los estudios incluidos, calificándolos según su nivel de evidencia. Esta clasificación está definida por las recomendaciones dadas por SIGN 50 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2012) (54). Se utilizó una escala de evidencia de A (artículos de mayor evidencia) hasta C (artículos de menor evidencia), donde el nivel A corresponde a revisión sistemática / meta-análisis. Los niveles B, corresponden a estudios longitudinales siendo los de mayor de evidencia (51)(45), y el nivel C corresponde a estudios transversales (5)(46)(47)(48)(15)(49)(50)(23). Por otro lado, otros criterios utilizados para la clasificación de los niveles de evidencias A, B y C fueron estudios con una cantidad de muestra, donde nivel A eran estudios con número de muestra mayores o igual a 100 pacientes (5)(46)(50) nivel B con número de muestra entre 50 a 99 pacientes (45)(47)(48)(15)(49)(23) y nivel C con número de muestra inferior a 49 (51). Además, se realizó clasificación para los estudios que definían la muestra, en nivel A y B para los que diferenciaban los pacientes Diabéticos y los no diabéticos (51)(46)(47)(48)(15)(49)(50)(23). y nivel C para los que examinaron solo diabéticos (5). Para los niveles A y B fueron clasificados estudios que presentaran índice periapical (PAI) (5)(46)(48)(15)(51)(50), y nivel C para estudios que utilizarán otro tipo de índice periapical (45)(47)(49)(23). Finalmente se utilizó como criterio de clasificación en niveles A, B y C estudios que fueran publicados en revistas de alto impacto, de la siguiente forma, para nivel A, estudios en revistas Q1 (51)(46)(47)(48)(15)(49)(23), para nivel B, corresponde para estudios en revistas Q2 (5)(45), y en nivel C, ningún estudio incluido en revistas de Q3 a Q4 (50).

Teniendo en cuenta la información según los criterios diagnósticos para relacionar las patologías endodónticas con las DM tipo II, se tiene en cuenta que al realizar la observación de la condición pulpar existen grandes limitantes ya que no es posible analizarla directamente frente a un proceso que genere daño a la pulpa (23), a menos que haya alguna evidencia de sintomatología, sin embargo, lo ideal sería medir el flujo vascular a través de la oximetría de pulso, dado los cambios

vasculares generados por la DM tipo II (55), condición que es estudiada a través de este método, como lo es en los tratamientos con radioterapia (56), lo que explica la reducida cantidad de estudios a nivel pulpar. En contraste, la condición periapical es más factible para ser observada ya que a través del análisis de radiografías es posible identificar la presencia de patología periapical y si se toman radiografías en diferentes momentos después de un tratamiento endodóntico es posible considerar la evolución de la patología periapical en los pacientes con DM tipo II, siendo el caso de algunos estudios ya realizados (57).

Al relacionar el tejido pulpar con el estado de los pacientes diabéticos probablemente presente un estrés oxidativo relacionado directamente con un mayor nivel de VEGF en la pulpa diabética con respecto a la sana, adicionalmente se presenta un aumento de la BMP-2, además, estudios reportan que las células de la pulpa dental que se afectan por el estrés oxidativo podrían resultar en un daño irreversible (23)(58)(59). En consecuencia, se pueden generar modificaciones estructurales en el tejido de la pulpa, como la reducción en la concentración de colágeno, aumento del espesor de la membrana basal de los vasos sanguíneos, angiopatía, frecuencia más alta de calcificaciones y endarteritis obliterante, por lo cual estos trastornos circulatorios generalizados afectan la defensa del huésped, la capacidad microbicida de los polimorfonucleares y la acción del sistema inmunitario (12)(35). Esta condición asociada al trastorno circulatorio generalizado, en el cual los vasos sanguíneos se dañan, por depósitos ateromatosos impiden la migración y la respuesta leucocitaria, además de la alteración en la circulación colateral, siendo más propenso a estar en riesgo de infección ya que no tiene como liberar los productos de desecho, por su limitado drenaje linfático (36) por este motivo, se presenta una limitada capacidad de reacción del sistema inmune (60). En consecuencia, al trastorno vascular habrá una disminución de oxígeno, por lo cual existe cierta susceptibilidad a la colonización de bacterias anaeróbicas Gram negativas en los conductos radiculares, lo que indica que la DM tipo II disminuye la resistencia del huésped contra la infección bacteriana, por lo tanto,

de presentarse el daño pulpar irreversible habrá un avance del proceso infeccioso a el tejido periapical (12).

En cuanto al estado periapical, habrá una alteración la inmunidad innata que es la primera línea de defensa se verá reflejada en la disminución de la fagocitosis por parte de los neutrófilos. A pesar del aumento del aumento de la producción de citoquinas pro inflamatorias por parte de los macrófagos (17)(61) sin embargo, el aumento de la glucosa puede inhibir la función de los macrófagos resultando en un estado inflamatorio donde la proliferación celular del huésped es afectada, por tanto retrasando la cicatrización tanto del tejido periapical y pulpar, en la DM tipo II la inflamación crónica periapical podría inducir o perpetuar un estado sistémico inflamatorio crónico elevado, contribuyendo a un aumento de la resistencia a la insulina y un control glucémico deficiente, además, es posible asociar ese estado a la presencia de citoquinas pro inflamatorias como como IL-1b, IL -6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y PGE2 (6) que pueden llegar al torrente sanguíneo donde van a interactuar con los ácidos grasos libres y los AGEs, adicionalmente, se presenta la activación de macrófagos o monocitos, células del endotelio, adipocitos, hepatocitos y células musculares, lo que se relaciona directamente al aumento de la resistencia a la insulina, por tanto alterado el control metabólico del paciente con DM tipo II y que presente periodontitis apical crónica (62) (37). Es así como al presentarse un estado hiperglucémico, se presenta un aumento de IL-1b, en IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-a y el activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), además, habrá un aumento de la actividad de los osteoclastos lo que resulta en el aumento de la resorción ósea. (38) (63).

Por otro lado, la presencia de los productos finales de la glicosilación avanzada AGEs, que se producen a través de la glicosilación no enzimática y la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos durante la hiperglucemia crónica, activan en el macrófago el factor nuclear-kappa beta (NF- κ B), aumentando el estrés oxidante celular y regulando positivamente las citoquinas pro inflamatorias generando un aumento en el estrés oxidativo celular y también pueden aumentar la expresión de

ARNm de IL-1b en células de pulpa dental (64). Además, se pueden unir al colágeno y producen una alteración directa al metabolismo óseo, reduciendo la formación de hueso y la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas (65). Los AGEs, también pueden actuar sobre los receptores de los fibroblastos del ligamento periodontal, generando apoptosis e inhibición de la producción de colágeno (40).

5. Conclusiones

Existe una base biológica para sugerir que la DM tipo II puede afectar la respuesta inmune pulpar y periapical causando un proceso de reparación. En consecuencia, podría esperarse una mayor prevalencia de desarrollo de patología pulpar primaria dada las alteraciones en la fisiología pulpar que se presentan en esta condición y en consecuencia la evidencia de una mayor prevalencia de lesiones apicales como también la persistencia de lesiones post-tratamiento.

6. Recomendaciones

Se recomienda realizar más estudios de tipo prospectivo acerca de la relación de la DM tipo II con la evolución de la respuesta pulpar o periapical para poder dar una conclusión más exacta y con mayor nivel de evidencia.

7. Referencias Bibliográficas

1. Federation ID. Informe Mundial de la diabetes. Resum orientación [Internet]. 2016;4. Available from: <http://www.idf.org/node/26452?language=es>
2. Lebovitz HE. Diagnosis, classification, and pathogenesis of diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(SUPPL. 27):5–9.
3. Recommendations CP. *Standards of Medical Care in Diabetes—2017* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* [Internet]. 2017;35(1):5–26. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/cd16-0067>
4. Smith MJ, Simmons KM, Cambier JC. B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(11):712–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.138>
5. 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.
6. 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.
7. Goldberg M, Njeh A, Uzunoglu E. Is Pulp Inflammation a Prerequisite for Pulp Healing and Regeneration? *Mediators Inflamm*. 2015;2015.
8. Cooper PR, Takahashi Y, Graham LW, Simon S, Imazato S, Smith AJ. Inflammation-regeneration interplay in the dentine-pulp complex. *J Dent*. 2010;38(9):687–97.
9. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Vol. 15, *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 2004. 348-381 p.
10. Aminoshariae A, Kulild JC. Association of Functional Gene Polymorphism with Apical Periodontitis. *J Endod*. 2015;41(7):999–1007.
11. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, Borraccino A, Dambra V, Alovise M, et

- al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod* [Internet]. 2012;38(12):1570–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2012.08.013>
12. 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.
 13. Savari O, Zielinski MC, Wang X, Misawa R, Millis JM, Witkowski P, et al. Distinct function of the head region of human pancreas in the pathogenesis of diabetes. *Islets*. 2013;5(5):226–8.
 14. Castellanos J, Díaz L. *Medicina en Odontología. Manejo Dental de Pacientes con Enfermedades Sistémicas*. Segunda Edición. 2002. 103 p.
 15. 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.
 16. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2002;55(5):528–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893202766463>
 17. 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.
 18. 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>
 19. 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.
 20. Bender I, Bender A. Diabetes Mellitus and the Dental Pulp. *J Endod* [Internet]. 2003;29(6):383–9. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0099239905610497>

21. López J. Etiología , clasificación y patogenia de la patología pulpar y periapical. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9(1):52–62.
22. Patrikoski M, Sivula J, Huhtala H, Helminen M, Salo F, Miettinen S. Multifaceted Therapeutic Benefits of Factors Derived From Dental Pulp Stem Cells for Mouse Liver Fibrosis. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1416–24.
23. Ilić J, Radović K, Roganović J, Brković B, Stojić D. The levels of vascular endothelial growth factor and bone morphogenetic protein 2 in dental pulp tissue of healthy and diabetic patients. *J Endod*. 2012;38(6):764–8.
24. Caviedes-Bucheli J, Muñoz HR, Azuero-Holguín MM, Ulate E. Neuropeptides in Dental Pulp: The Silent Protagonists. Vol. 34, *Journal of Endodontics*. 2008. p. 773–88.
25. Lee HJ, Jeong GS, Pi SH, Lee SI, Bae WJ, Kim SJ, et al. Heme oxygenase-1 protects human periodontal ligament cells against substance P-induced RANKL expression. *J Periodontal Res*. 2010;45(3):367–74.
26. Andreasen JO LH. Respuesta de los Tejidos orales al trauma. Texto y atlas a color de lesiones traumáticas a las estructuras dentarias. 2010. Tomo I, Cap 2, 62-96.
27. Murphy WK, Kaugars GE, Collett WK, Dodds RN. Healing of periapical radiolucencies after nonsurgical endodontic therapy. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(5):620–4.
28. Iwama A, Morimoto T, Tsuji M, Nakamura K, Higuchi N, Imaizumi I, et al. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(5):681–6.
29. 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>
30. Wittrant Y, Gorin Y, Woodruff K, Horn D, Abboud HE, Mohan S, et al. High

- d(+)-glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Bone*. 2008;42(6):1122–30.
31. Caviedes-Bucheli J, Azuero-Holguin MM, Correa-Ortiz JA, Aguilar-Mora MV, Pedroza-Flores JD, Ulate E, et al. Effect of experimentally induced occlusal trauma on substance P expression in human dental pulp and periodontal ligament. *J Endod* [Internet]. 2011;37(5):627–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.02.013>
 32. Bender IB. Periapical replacement resorption of permanent, vital, endodontically treated incisors after orthodontic movement: Report of two cases. *J Endod*. 1997;23(12):768–73.
 33. Lee YH, Kim GE, Song YB, Paudel U, Lee NH, Yun BS, et al. Davallialactone reduces inflammation and repairs dentinogenesis on glucose oxidase-induced stress in dental pulp cells. *J Endod* [Internet]. 2013;39(11):1401–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.033>
 34. Lee YH, Kim HS, Kim JS, Yu MK, Cho SD, Jeon JG, et al. C-myb regulates autophagy for pulp vitality in glucose oxidative stress. *J Dent Res*. 2015;95(4):430–8.
 35. Harper E, Forde H, Davenport C, Rochfort KD, Smith D, Cummins PM. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL [Internet]. Vol. 82, *Vascular Pharmacology*. Elsevier B.V.; 2016. p. 30–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.02.003>
 36. Matsumoto Y, Zhang B, Kato S. Lymphatic networks in the periodontal tissue and dental pulp as revealed by histochemical study. *Microsc Res Tech*. 2002;56(1):50–9.
 37. Nakajima Y, Inagaki Y, Kido J, Nagata T. Advanced glycation end products increase expression of S100A8 and A9 via RAGE-MAPK in rat dental pulp cells. *Oral Dis*. 2015;21(3):328–34.
 38. Dienelt A, zur Nieden NI. Hyperglycemia Impairs Skeletogenesis from Embryonic Stem Cells by Affecting Osteoblast and Osteoclast Differentiation.

- Stem Cells Dev [Internet]. 2011;20(3):465–74. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/scd.2010.0205>
39. 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.
 40. Niu Y, Xie T, Ge K, Lin Y, Lu SL. Effects of extracellular matrix glycosylation on proliferation and apoptosis of human dermal fibroblasts via the receptor for advanced glycosylated end products. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(4):344–51.
 41. Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci* [Internet]. 2006;48(4):195–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220616>
 42. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats. *J Endod* [Internet]. 2009;35(1):60–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2008.09.010>
 43. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:1–7.
 44. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Vol. 135, *Medicina Clinica*. 2010. p. 507–11.
 45. Rudranaik S, Nayak M, Babshet M. Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(5):e498–504.
 46. 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.
 47. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96(4):449–52.

48. 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. 2005;38(8):564–9.
49. 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.
50. Smadi L, Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus : Comparative Cross-sectional Survey. :358–62.
51. 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.* 2017;43(10):1623–7.
52. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats. *J Endod.* 2009;35(1):60–2.
53. American JS, Wright J , Swiontkowski M , Heckman J (2003). *J Bone Jt Surg.* 2011;(2003):27–8.
54. Sig N. Sign 50. Diversity. 2008;(January).
55. Jafarzadeh H, Rosenberg PA. Pulse Oximetry: Review of a Potential Aid in Endodontic Diagnosis. *J Endod [Internet].* 2009;35(3):329–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2008.12.006>
56. Hidee S, Kataoka H, Setzer FC, Gondim-junior E, Pessoa OF, Gavini G, et al. Pulp Vitality in Patients with Intraoral and Oropharyngeal Malignant Tumors Undergoing Radiation Therapy Assessed by Pulse Oximetry. *J Endod [Internet].* 2011;37(9):1197–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.05.038>
57. 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; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>
58. Lee YH, Kim GE, Song YB, Paudel U, Lee NH, Yun BS, et al.

- Davallialactone reduces inflammation and repairs dentinogenesis on glucose oxidase-induced stress in dental pulp cells. *J Endod.* 2013;39(11):1401–6.
59. Lee YH, Kim HS, Kim JS, Yu MK, Cho SD, Jeon JG, et al. C-myb Regulates Autophagy for Pulp Vitality in Glucose Oxidative Stress. *J Dent Res.* 2016;95(4):430–8.
 60. BENDER I, BENDER A. Diabetes Mellitus and the Dental Pulp. *J Endod.* 2003;29(6):383–9.
 61. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep.* 2013;13(3):435–44.
 62. Lontchi-yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. 2013;435–44.
 63. Wang F, Song Y liang, Li D hua, Li C xia, Wang Y, Zhang N, et al. Type 2 diabetes mellitus impairs bone healing of dental implants in GK rats. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2010;88(1):e7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.017>
 64. Nakajima Y, Inagaki Y, Kido J, Nagata T. Advanced glycation end products increase expression of S100A8 and A9 via RAGE – MAPK in rat dental pulp cells. 2014;(July).
 65. Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *J Oral Sci.* 2006;48(4):195–9.

8. Anexos

El Trabajo de grado “**LA EVOLUCION DE LA PATOLOGIA PULPAR Y PERIAPICAL Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO II. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**”.

Fue elaborado por **SANTIAGO MONTOYA CAÑON, HERNAN DARIO MUÑOZ ALVEAR** como requisito para optar por el título de especialista en **ENDODONCIA**.

La sustentación se llevó a cabo 23 de MAYO de 2018

Acta No. _____

Dr(a). Nestor Raul Rios Osorio
Asesor(a) Científico(a)

Dr(a). Ivon Ordoñez
Asesor(a) Metodológico(a)

Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas Directora Centro Investigación Colegio
Odontológico- CICO

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Título del artículo: **“LA EVOLUCION DE LA PATOLOGIA PULPAR Y PERIAPICAL Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO II. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**; Autores: Los Dres. **SANTIAGO MONTOYA CAÑON, HERNAN DARIO MUÑOZ ALVEAR.**

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la revista que la Institución Universitaria Colegios de Colombia estipule, los derechos de autor serán transferidos a la universidad. Así mismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. Los autores acceden, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los editores de la Institución Universitaria Colegios de Colombia consideren convenientes.

SANTIAGO MONTOYA CAÑON
C.C 1.088.011.883 de Dosquebradas.

HERNAN DARIO MUÑOZ ALVEAR
C.C 1.085.285.457 de Pasto

Señores:

Sistema de Bibliotecas de UNICOC (SIBU) Institución Universitaria Colegios de Colombia

La Ciudad

AUTORIZACIÓN BIBLIOTECA

Autorizamos al Centro de Investigación del Colegio Odontológico de la Institución Universitaria Colegios de Colombia a consultar y reproducir con fines de investigación, parcial o totalmente el contenido del trabajo de grado titulado: **“LA EVOLUCION DE LA PATOLOGIA PULPAR Y PERIAPICAL Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO II. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”** presentado al Centro de investigación como requisito del programa para optar a el título de **ESPECIALISTA EN ENDODONCIA** siempre que mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de investigación y a sus autores.

SANTIAGO MONTOYA CAÑON

C.C 1.088.011.883 de Dosquebradas.

HERNAN DARIO MUÑOZ ALVEAR

C.C 1.085.285.457 de Pasto

FICHA TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN DE TRABAJO DE GRADO TÍTULO DEL TRABAJO: **“LA EVOLUCION DE LA PATOLOGIA PULPAR Y PERIAPICAL Y SU RELACION CON LA DIABETES MELLITUS TIPO II. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

AUTORES: Santiago Montoya Cañon; Hernán Dario Muñoz Alvear.

ASESOR CIENTÍFICO: Dr. Nestor Raul Dias Osorio; Dra. Sandra Aguilera.

ASESOR METODOLÓGICO: Dra. Ivon Ordoñez

MATERIAL ANEXO: 2 CD, 2 Artículos científicos.

FACULTAD: Odontología.

TITULO OBTENIDO: Especialista en Endodoncia

CATEGORÍA: Postgrado.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo II, condición pulpar, patología pulpar, condición periapical, patología periapical, hiperglicemia.