



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. IGNACIO BARBERO NAVARRO PROFESOR/A VINCULADO ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DR./DRA. ANTONIO CASTAÑO SÉIQUER PROFESOR/A VINCULADO ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA COMO COTUTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICAN: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO:

“EFECTO DEL DESBRIDAMIENTO DEL CONDUCTO RADICULAR EN LOS NIVELES DE CITOQUINAS”.

HA SIDO REALIZADO POR **IULIANA SOFIAN** BAJO NUESTRA DIRECCIÓN Y CUMPLE A NUESTRO JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMAMOS EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 26 DE MAYO DE 2020

**Ignacio
Barbero
Navarro**

Firmado digitalmente
por Ignacio Barbero
Navarro
Nombre de
reconocimiento (DN):
cn=Ignacio Barbero
Navarro, o, ou,
email=ibarbero2@us.
es, c=<n
Fecha: 2020.05.11
10:21:03 +02'00'

D/D^a _____

TUTOR/A

**CASTAÑO
SEIQUER
ANTONIO -
28538735J**

Firmado digitalmente
por CASTAÑO
SEIQUER ANTONIO -
28538735J
Fecha: 2020.05.11
14:07:01 +02'00'

D./De _____

COTUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

IULIANA SOFIAN

con **DNI X7516797Y** alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

“EFECTO DEL DESBRIDAMIENTO DEL CONDUCTO RADICULAR EN LOS NIVELES DE CITOQUINAS”

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019-2020 es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 26 de MAYO de 2020

(Firma del interesado)

Fdo.:



Facultad de Odontología—Universidad de Sevilla

Trabajo Fin de Grado

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Efecto del desbridamiento del conducto radicular en los
niveles de citoquinas

Mayo 2020

ALUMNA: IULIANA SOFIAN

TUTOR: DR. IGNACIO BARBERO NAVARRO



Don IGNACIO BARBERO NAVARRO, Doctor y Profesor Asociado del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla y Don ANTONIO CASTAÑO SEIQUER Doctor y Profesor Titular de Odontología Preventiva y Comunitaria del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que **IULIANA SOFIAN** estudiante del Grado de Odontología, ha realizado bajo su dirección, el trabajo titulado "**EFFECTO DEL DESBRIDAMIENTO DEL CONDUCTO RADICULAR EN LOS NIVELES DE CITOQUINAS**" que, a su juicio, cumple todos los requisitos del Trabajo Fin de Grado (TFG) de la titulación de Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firma el presente certificado, en Sevilla a día 26 de Mayo de 2020.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer parece fácil, pero reflexionar es necesario para darte cuenta de todo el camino que has recorrido y del que te queda aún por delante.

Este trabajo solo significa un paso más dado en la carrera y un paso más cerca de acabarla, pudiéndose decir que es casi lo último que realizas antes de graduarte.

Nunca pensé que entraría en esta profesión y que me gustara tanto, nunca pensé que tendría tantos campos abiertos para poder estudiar, investigar, realizar, etc.

Ha habido muchas personas a lo largo de estos años que me han apoyado y me han animado que continuara en el camino. Al principio no estaba muy convencida, me gustaba la medicina pura y además conseguía plaza para entrar... pero decidí quedarme y ahora sé que hice lo correcto. Cada día me gusta más esta profesión, cada día descubro cosas nuevas en ella, cada día pienso más en que he de luchar y hacer que la odontología sea respetada y vista como se merece.

Gracias a mi tutor del TFG, Ignacio Barbero Navarro por dejarme elegir un tema poco común y en pensar tan bien de mí cuando a veces no lo he hecho ni yo.

Gracias a todos, pero en especial a mi madre Ana, que ha tenido tanta paciencia conmigo; a mi hermana Claudia Andreea, que sin ella me hubiese perdido en las asignaturas y también gracias a mi perrito Mikel, que siempre ha estado ahí.

ÍNDICE

1. RESUMEN/ ABSTRACT.....	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1.RESPUESTA DE LA PULPA DENTAL ANTE UNA INFECCIÓN.....	2
2.2.DEFINICIÓN DE LA PERIODONTITS APICAL.....	2
2.3.ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN LA PERIODONTITIS APICAL.....	2
2.4.DEFINICIÓN Y PAPEL DE LAS CITOQUINAS.....	3
2.5.OBJETIVOS Y FORMAS DEL TRATAMIENTO ENDODÓNCICO.....	4
2.6.FRACASO DE LA ENDODONCIA Y RETRATAMIENTO	5
3. OBJETIVOS	7
4. METODOLOGÍA	8
4.1.DISEÑO.....	8
4.2.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
4.3.HERRAMIENTAS	10
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN.....	23
7. CONCLUSIONES.....	27
8. BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN

Cuando la pulpa dental se infecta aparece un infiltrado inflamatorio y, posteriormente si sigue progresando dicha infección, como respuesta se produce la activación del sistema inmune. La interacción entre células, citoquinas y otros elementos inflamatorios presentes en la periodontitis apical es objeto de análisis en esta revisión bibliográfica. Para eliminar las bacterias hay que realizar un tratamiento de conductos a través de la preparación quimiomecánica. El objetivo de esta revisión bibliográfica es encontrar la relación que existe entre el desbridamiento del conducto radicular y el nivel de citoquinas inflamatorias y si éstas pudieran ser útiles como marcadores de la inflamación.

Palabras clave: tratamiento de conductos, inflamación, citoquinas.

1. ABSTRACT

When dental pulp is infected an inflammatory infiltrate appears and if the infection goes on, the response is an immune activation. The purpose in this literature review is to analyse the interaction between cells, cytokines and other inflammatory elements in apical periodontitis. To kill the bacteria, a root canal therapy must be done through a chemomechanical preparation. In this literature review the objective is to find the effect of the root canal debridement on inflammatory cytokines levels and if these ones could be used as inflammatory biomarkers.

Key words: root canal therapy, inflammation, cytokine

2. INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es un ecosistema formado por los dientes, los tejidos blandos y los microorganismos que se asientan sobre éstos de forma uniforme. Cuando este ecosistema se ve alterado, los microorganismos, al detectar que hay una brecha (cracks, trauma, foramen apical desprotegido, túbulos dentinarios son factores importantes para que las bacterias accedan a la pulpa dental ¹) la aprovechan pudiendo provocar una infección oportunista, como es la caries, la periodontitis o la periodontitis apical.²

2.1.RESPUESTA DE LA PULPA DENTAL ANTE UNA INFECCIÓN

Las respuestas clásicas de la pulpa ante una infección es la inflamación, es decir, una respuesta vascular, junto a cambios de perfiles mediadores y constituyentes celulares. La transición de pulpitis reversible a irreversible se caracteriza por la migración de células dendríticas junto a odontoblastos y una acumulación de células inmunes. Sin embargo, la mayoría de estudios demuestran diferencias significativas entre una pulpa sana o una irreversible al diagnosticarla clínicamente a nivel molecular.³

2.2.DEFINICIÓN DE LA PERIODONTITIS APICAL

La periodontitis apical (PA) es una infección oportunista, la cual se caracteriza por un entramado complejo de tejido invadido por las bacterias y la respuesta del huésped.² Ésta última es una respuesta inflamatoria que comienza en la pulpa infectada y necrótica y se extiende a los tejidos periapicales, los cuales pueden derivar en una lisis ósea.^{1,4} ya que el proceso no ha sido parado.

2.3.ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE EN LA PERIODONTITIS APICAL

Previamente a que se forme la PA, las células de la inmunidad innata y adaptativa liberan alta cantidad de mediadores inflamatorios y si la infección e inflamación se prolongan en el tiempo es cuando la pulpa se necrosará y progresará a una inflamación periapical, provocando la reabsorción de hueso, un granuloma periapical o la formación de un quiste. Histológicamente, la PA se clasifica como un absceso, granuloma o quiste radicular. El granuloma puede transformarse en un quiste radicular si los restos epiteliales de Malassez son estimulados por la respuesta inmunológica.⁴

En el infiltrado inflamatorio periapical encontramos, una gran presencia de linfocitos, seguidos de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos/macrófagos y células plasmáticas. Las respuestas específicas demostraron que, mediante la activación de los linfocitos y las respuestas no específicas, los lipopolisacáridos (LPS) estimulaban a los macrófagos y PMNs, responsables de la producción de quimioquinas y citoquinas. Éstas últimas no solo ayudan a combatir la infección del conducto radicular sino también estimula la reabsorción del hueso en la zona inflamada.⁴

La respuesta inmune periapical es la segunda línea de defensa que busca la localización de la infección del sistema de conductos de la raíz, confinándola y previniendo su diseminación e implicación sistémica. Esta respuesta inmune, al principio, se puede comparar a la respuesta de la pulpa ante una infección microbiana, que es la primera línea de defensa. Esta respuesta se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) y monocitos.⁵

La interacción entre células, citoquinas y otros elementos inflamatorios presentes en la PA, incluyendo funciones específicas, no está del todo clara. Sí hay estudios que han demostrado que macrófagos, mastocitos, células T y neutrófilos participan en su formación, incluyendo también a las citoquinas, quimioquinas y el sistema RANK/RANKL/OPG (Ligando del Receptor Activador del Factor Nuclear $K\beta$ / osteoprotegerina).⁴

Diferentes citoquinas proinflamatorias: IL- 1β , TNF- α and PGE2 han sido detectadas en los tejidos periapicales, siendo considerados biomarcadores importantes en la enfermedad apical.⁶

2.4.DEFINICIÓN Y PAPEL DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas son conocidas como excelentes marcadores de inflamación.⁷ Son pequeñas glucoproteínas (10–15 kD) en las cuales se incluyen a las interleuquinas, interferones, linfoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF) y quimioquinas. Son las que regulan la intensidad y duración de las respuestas inmunes contra agentes potencialmente patogénicos, interviniendo en la proliferación, diferenciación, reclutamiento de células, apoptosis y otras funciones.⁸ La función de éstas es la de mantener un equilibrio para prevenir un estado de inflamación constante. Se dividen en dos grupos: proinflamatorias (ej. Interleuquina-8/ IL-8) o antiinflamatorias (ej. Interleuquina-10/ IL-10).⁷

- La IL-8, conocida como CXCL8, es una citoquina inflamatoria que induce la quimiotaxis y activación de las células inflamatorias. Es rápidamente sintetizada en la zona de inflamación para que reclute, active y retenga células inflamatorias y así combata la infección de manera continua. La IL-8 es resistente al calor, a la proteólisis y es capaz de resistir en ambientes ácidos, es decir, puede funcionar bien en las zonas inflamadas.⁷

Esta citoquina está relacionada con la pulpitis y la periodontitis apical, pero aún no se sabe cómo se desarrolla la cascada de eventos moleculares para que culminen en la reabsorción ósea ni en cómo realiza el reclutamiento de células inflamatorias.⁷

- La IL-17 también es una conocida citoquina proinflamatoria que tiene un papel importante en unir las células T activadas con los neutrófilos. La aparición de esta citoquina en la periodontitis apical es clara, sin embargo, hacen falta más datos. La evidencia sugiere que la infección de los conductos puede inducir una respuesta de la IL-17, pero aún se desconoce cómo esta respuesta inflamatoria regula la reabsorción ósea.¹ Otras citoquinas proinflamatorias que se producen son: IL-1, TNF- α , IL-6 e IFN- γ . TNF- α e IFN- γ junto NO (óxido nítrico) suelen aparecer en altos niveles en los quistes radiculares.⁹
- Por el contrario, la IL-10 sirve como una importante citoquina inmunorreguladora con potentes propiedades antiinflamatorias. Inhibe las expresiones de citoquinas y quimoquinas proinflamatorias, promoviendo la curación de la zona infectada.⁷ Otras citoquinas antiinflamatorias que se producen son el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) e IL-4.⁹

Se ha propuesto que las citoquinas IL-8 y IL-10 se usen como marcadores inflamatorios al proporcionar una visión general del estado inmunológico de la pulpa.⁷

Las lesiones inflamatorias crónicas y la destrucción del hueso alveolar es el resultado de un fracaso por parte de los mecanismos de defensa del huésped para erradicar la infección.¹

2.5.OBJETIVOS Y FORMAS DEL TRATAMIENTO ENDODÓNCICO

El objetivo del tratamiento endodóntico es la eliminación del dolor y las lesiones periapicales. Para conseguir eso, es fundamental controlar la infección.⁵

El tratamiento del conducto radicular se realiza para eliminar el tejido infectado del conducto radicular. Para ello se hace uso de instrumentos y complementos químicos para eliminar la infección.⁷ Como la principal causa de la PA es el acúmulo de las bacterias y sus productos, hay que hacer especial hincapié en un protocolo de desinfección del conducto radicular óptimo.⁶

- La conformación y limpieza del sistema de conductos radiculares es un paso importante en la endodoncia para que el ápice se cure. Aun así, la complejidad anatómica de los conductos, asociados a su forma y posición del foramen apical pueden interferir e impedir la correcta conformación y limpieza del conducto. No habiendo diferencia significativa si se usa una técnica manual o rotatoria, usar el hipoclorito de sodio al 2.5% (NaOCl) durante el procedimiento es la mejor opción y la más recomendada debido a su alta efectividad antimicrobiana.¹⁰

Aunque la instrumentación sea considerada muy importante en la práctica clínica, también los medicamentos intraconducto ayudan a eliminar las bacterias restantes en el sistema de conductos tras la limpieza de éstos ya que conseguir un sistema de conductos libre de bacterias es fundamental para crear un ambiente en el que se puedan reparar los tejidos periapicales como se dijo previamente.⁷

- Ha sido demostrado que el uso de la medicación intraconducto optimiza la desinfección del conducto radicular. El hidróxido de calcio, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, es el más común. De hecho, si se aplica en el conducto durante 7 o 14 días, los niveles de IL-1 β , TNF- α , and PGE2 disminuyen. Previniendo así que los biomarcadores inflamatorios vuelvan a subir.⁶ Se vio que el $\text{Ca}(\text{OH})_2$ cambiaba las propiedades de los LPS, afectando indirectamente a la disminución del TNF- α y la secreción de PGE2. Esto nos dice que los niveles de citoquinas disminuyeron no solo por la actividad antiinflamatoria de la medicación sino también por la actividad antimicrobiana (cambiando la influencia en el contenido bacteriano).⁶

2.6.FRACASO DE LA ENDODONCIA Y RETRATAMIENTO

El fracaso del tratamiento endodóntico es a menudo causado por la persistencia de microorganismos en el conducto tras la limpieza o la recontaminación del mismo porque hubo un sellado inadecuado. Cuando el tratamiento fracasa y los microorganismos persisten en el sistema de conductos de la raíz, se inicia una respuesta inmune para impedir que las bacterias se

diseminan más allá del periápice. Este fracaso equivale a una lesión periapical crónica y, por lo tanto, al mantenimiento del perfil de citoquinas proinflamatorias.¹¹

El retratamiento consiste en eliminar el contenido del conducto, volver a instrumentar, desinfectar, así como obturar el sistema de conductos de la raíz.¹¹

3. OBJETIVOS

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar el papel de las citoquinas en la inflamación e infección de la pulpa dental y del periápice y la reabsorción del hueso en dicho lugar cuando se da la periodontitis apical. También se pretende analizar si el tratamiento de conductos influye en el nivel de las citoquinas inflamatorias, es decir, si cuando se erradica la infección bacteriana, los niveles de éstas varían.

En el transcurso de este trabajo se analizarán los distintos estudios que existen sobre la influencia del desbridamiento del conducto radicular en los niveles de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Otro interés de este trabajo es estudiar si algunas de las citoquinas, proinflamatorias y antiinflamatorias, podrían ser útiles como marcadores de la inflamación cuando se da una pulpitis o periodontitis apical, así como si éstas tienen influencia o no en la aparición de síntomas clínicos.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO

El trabajo se planteó como una revisión bibliográfica, intentando abarcar los artículos más relevantes publicados en diversas revistas científicas de prestigio en el área de la endodoncia.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la elaboración de la revisión bibliográfica se llevaron a cabo varias búsquedas de artículos y revisiones científicas relacionadas con el tema en distintas bases de datos. En primer lugar, se consultó PubMed utilizando diversas palabras claves y en algunos casos filtros:

- “Root canal therapy” AND (inflammation OR cytokin*) AND endodontic. Se obtuvieron 578, aplicando el filtro de 5 años y “dental journal” se obtuvieron 84 resultados y con el filtro de 10 años 164. 14 eran revisiones. En la búsqueda que se eligió para la selección de artículos, centrado más en la elección de artículos con el filtro 5 años y en los de 10 años se eligieron algunos conociendo ya el título del artículo gracias a la bibliografía de otros aplicados con el filtro de 5 años.
- “Root canal” AND “debridement” AND “inflammatory cytokine”. Se obtuvieron 2 artículos y se escogió la opción “similar articles” del primer artículo, obteniendo 100 artículos.
- “Root canal therapy” AND “cytokine” AND “inflammation”. Se obtuvieron 5 resultados, eligiendo el segundo artículo para escoger la opción “similar articles” como filtro, pero se desechó esta búsqueda porque previamente con la primera se había encontrado bibliografía abundante.

También se empleó la base de datos de SCOPUS, en la que se realizaron las siguientes búsquedas:

- “Root canal therapy” AND (inflammation OR cytokin*) AND endodontic. Se obtuvieron 183 artículos, aplicando el filtro “dentistry” y, tanto a 5 como 10 años, se obtuvieron 45 resultados, ordenados de más citados a menos.
- “Root canal” AND “debridement” AND “inflammatory cytokine”. Se obtuvieron 2 resultados y se escogió el filtro “related documents”, obteniendo 2.420 resultados. Se

filtró por “dentistry” y a 5 años y se obtuvieron 632. Cuando se acotó a los años 2019 y 2018, se obtuvieron 55 resultados. Esta búsqueda se desechó debido a que previamente con la primera se había encontrado suficiente bibliografía.

Se seleccionaron un total de 48 artículos. 13 artículos se hallaban en ambas bases de datos por lo que se eligió PubMed para seleccionar los 13 y el resto de los artículos que no coincidían.

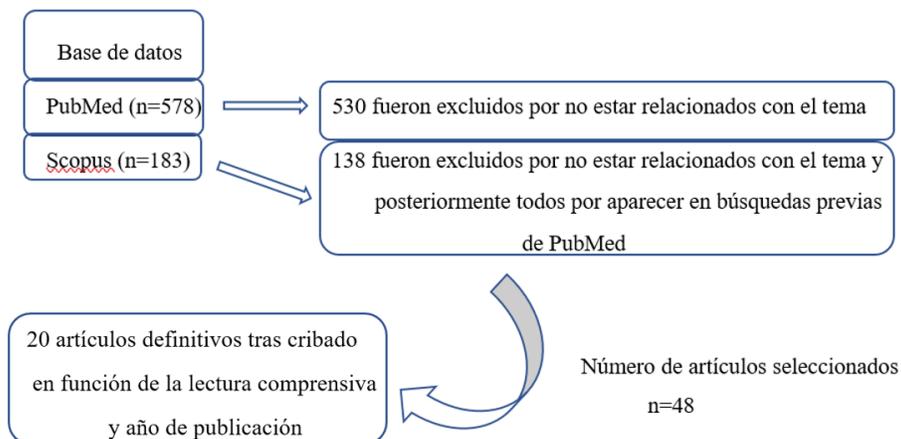
Al mismo tiempo, se empleó MedLine con los nombres específicos de algunos artículos que no podían ser leídos desde PubMed. MedLine redirigía los artículos al Catálogo Fama de la Universidad de Sevilla, estando disponible su lectura.

Por último, se realizaron diversas búsquedas de conceptos generales en “Google” y “Google Academic” sin seleccionarse ningún artículo.

La base de datos más consultada ha sido PubMed por ser la recomendada principalmente por las bases de realización de los TFG.

Se han rechazado varios artículos de los encontrados mediante las estrategias de búsqueda. La exclusión de dichos artículos se ha realizado siguiendo los siguientes criterios:

- Idiomas: Sólo se han incluido artículos redactados en inglés o castellano.
- Contenido: Se han incluido artículos que aportaban información relevante al conjunto del trabajo, rechazándose aquellos que se alejaban del tema.
- Imposibilidad de acceso: Se han excluido aquellos artículos a los que no se han podido acceder por limitaciones ajenas.



4.3. HERRAMIENTAS

Durante todo el proceso de búsqueda y selección de artículos, se ha usado el gestor Mendeley, con el cual se ha podido organizar y almacenar cada una de las referencias trabajadas, así como clasificarlas en función de los patrones de búsqueda empleados.

5. RESULTADOS

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Journal of Oral Pathology and Medicine	Distinct Th1, Th2 and Treg cytokines balance in chronic periapical granulomas and radicular cysts	2010	Teixeira-Salum, T.B. Rodrigues, D. Bertulucci R. Gervásio, A.M. Souza, Cássio J.A. Rodrigues, V. Loyola, A.M.	Investigar y cuantificar la presencia IFN- γ , TNF- α , IL-4 y TGF- β y de NO en muestras de lesiones periapicales. Examinar la relación entre los niveles de citoquinas y los parámetros clínicos y radiográficos de las lesiones periapicales (granulomas, quistes radiculares).	Los granulomas periapicales despliegan un ambiente regulador caracterizado por altos niveles de TGF- β y bajos niveles de citoquinas inflamatorias, mientras que los quistes radiculares tienen una reacción inflamatoria de Th1 y Th2 con presencia de IFN- γ , TNF- α e IL-4.
Journal of Oral Pathology and Medicine	Production of IL-10 and IL-12 by antigen-presenting cells in periapical lesions	2010	Colic, M. Gazivoda, D. Vasilijic, S. Vucevic, D. Lukic, A.	Correlacionar los niveles de IFN- γ en líquido de células mononucleares de lesiones periapicales in vitro con los niveles de IL-10 e IL-12 y el potencial de PL-MO y PL-DCs para producir estas citoquinas y modular la secreción de IFN- γ	El estrecho equilibrio entre la producción de IL-10 e IL-12 de diferentes células presentadoras de antígeno, a través de IFN- γ , puede que controle el curso de la inflamación crónica en lesiones periapicales.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Journal of Endodontics	Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment	2011	Henriques, L.C. Feitosa De Brito, L.C.N. Tavares, W. L.F. Vieira, Leda Q. Ribeiro Sobrinho, A.P.	Analizar y comparar los niveles de expresión del ARNm de las citoquinas IFN- γ , TNF- α , IL-1b, IL-17A, e IL-10 y la quimiocina MCP-1 en lesiones periapicales refractarias al tratamiento endodóncico a los tejidos periapicales sanos.	Un incremento significativo de la expresión de ARNm de TNF- α , IFN- γ , IL-17A, y MCP-1 mRNA fue observada en la respuesta inmune del periápice en casos de endodoncias fracasadas. Estos resultados sugieren que un perfil de citoquinas proinflamatorias predomina en este tipo de lesiones dentales.
Journal of Endodontics	T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions	2012	De Brito, L.C. N. Fonseca Teles, F.R. Teles, R.P. Totola, A.H. Vieira, L.Q. Ribeiro Sobrinho, A.P.	Valorar cuantitativamente en muestras de fluido intersticial adyacente a infecciones del conducto radicular humano, la expresión de ARNm de CD4, CD28 y CD8T, que son expresadas por células T, así como IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-17A, IL-10, MCP-1, CCL4, CCL5, CXCR4, CCR5 y	Los análisis de la expresión de linfocitos-T y de citoquinas en el área periapical fueron capaces de mostrar que distintas condiciones del conducto radicular pueden jugar un rol de regulación en cuanto a controlar los procesos inmunes/inflamatorios locales.

RANKL.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Cytokine	Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis	2014	Rechenberg, D. K. Bostanci, Nagihan Zehnder, Matthias Belibasakis, G. N.	Investigar los niveles de RANKL, OPG e IL-8 en los fluidos del tejido periapical en dientes con inflamación restringidos al espacio de la pulpa y comparar éstos a dientes con una lesión periapical inflamatoria establecida.	En el desarrollo de la periodontitis apical, la señalización de reabsorción de hueso, determinado por RANKL, ocurre antes de la señalización de reclutamiento de células inflamatorias, determinado por IL-8. Esto puede contribuir a cronificar la inflamación periapical.
Journal of Endodontics	Assessment of Apical Expression of Alpha-2 Integrin, Heat Shock Protein, and Proinflammatory and Immunoregul	2015	Bambirra, Wilson Maciel, K.F. Thebit, M.M. De Brito, L.C.N. Vieira, L.Q. Sobrinho, A.P.R.	Valorar cuantitativamente la expresión del ARNm de, entre otros, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17, IL-10, IL-8 en muestras de fluido intersticial próximo a infecciones del conducto radicular humano.	Se sugiere que, tras reducir la carga bacteriana del conducto, la respuesta inflamatoria disminuyó en las lesiones periapicales.

atory
Cytokines in
Response to
Endodontic
Infection

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Journal of Endodontics	Clinical influence of different intracanal medications on th1-type and th2-type cytokine responses in apical periodontitis	2015	Martinho, F.C. Nascimento, G.G. Leite, Fabio R.M. Gomes, Ana P.M. Freitas, Lilian F. Camões, Izabel C.G.	Valorar la efectividad de diferentes medicamentos intraconducto en niveles de citoquinas tipo Th-1 y Th-2 en periodontitis apical y monitorizar los niveles de bacterias de infecciones primarias durante los procedimientos endodóncicos.	Todos los protocolos de medicamentos intraconducto fueron efectivos en reducir la carga bacteriana y reducir los niveles de citoquinas tipo Th-1. El uso de Ca(OH) ₂ contribuyó al aumento de la respuesta de las citoquinas de tipo Th-2 en la periodontitis apical.
Journal of Oral Science	Comparative evaluation of pro-inflammatory	2015	Ozdemir, Y. Kutukculer, Necil Topaloglu-Ak,	Investigar los niveles de las citoquinas IL-1 α , IL-6 e IL-8 en molares primarios en los que la pulpotomía estaba indicada.	Los niveles de IL-6 and IL-8 pueden tener potencial para ser usados como indicador del estado de la pulpa.

	cytokine levels in pulp tomized primary molars		A. Kose, Timur Eronat, Cemal		
REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Journal of Endodontics	Proinflammatory activity of primarily infected endodontic content against macrophages after different phases of the root canal therapy	2015	Marinho, A.C.S. Martinho, F C. Leite, Fábio R.M. Nascimento, G. G. Gomes, Brenda P.F.A.	Investigar los niveles de endotoxinas en los conductos de dientes con periodontitis apical y determinar la liberación de mediadores proinflamatorios (IL-1 β y TNF- α) por los macrófagos tras la estimulación con contenido endodóntico tras distintas fases con diferentes irrigantes.	Los niveles de IL-1 β y TNF- α disminuyeron proporcionalmente a los niveles residuales de endotoxinas. La mayor reducción de éstas últimas fue la preparación quimiomecánica y, usando medicación intraconducto, se reduce más la carga bacteriana, consiguiendo progresivamente una menor activación de las células proinflamatorias como los macrófagos.
PLos ONE	Biological markers for pulpal	2016	Rechenberg, D.K. Galicia,	Revisión sistemática para evaluar los biomarcadores en la pulpitis.	La pulpitis irreversible tuvo una expresión diferente de biomarcadores en comparación con los controles.

inflammation
: A
systematic
review

Johnah C.
Peters, Ove A.

Estos biomarcadores se expresaron también en el tejido crevicular y la dentina. La interacción entre los biomarcadores pulpares y su potencial de uso para un diagnóstico más preciso en endodoncia está previsto.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Peptides	Antimicrobia l and immunomod ulatory activity of host defense peptides, clavanins and LL-37, in vitro: An endodontic perspective	2017	Lima, S.M. F. Freire, M.S. Gomes, A.L.O. Cantuária, A.P.C. Dutra, Flávia Rodrigues P. Magalhães, B.S. Sousa, M. Gonçalves C. Migliolo, Ludovico	Evaluar la actividad antimicrobiana e inmunomoduladora de HDPs y determinar el potencial de estas moléculas como candidatas a nuevos agentes terapéuticos endodónticos.	LL-37 demostró tener mejor potencial antibacteriano. Además, el Ca(OH) ₂ mostró una respuesta proinflamatoria, mientras que los HDPs modularon la respuesta inflamatoria desde la no interferencia con las citoquinas activas en el proceso de osteoclastogénesis, probablemente promoviendo la curación de los tejidos periapicales.

Almeida,
 Jeaser A.
 Franco,
 Octávio L.
 Rezende, Taia
 Maria B.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Journal of Applied Oral Science	Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth	2017	Holland, Roberto Gomes Filho, J.E. Cintra, Luciano Tavares Angelo Queiroz, India Olinta De Azevedo Estrela, Carlos	Discutir la importancia de los factores terapéuticos subyacente a los protocolos clínicos usados durante el tratamiento del conducto.	El proceso de reparación de dientes tratados endodóticamente depende no solo de los correctos protocolos clínicos para promover una mejor RCT sino también de factores sistémicos que pueden cambiar las defensas de la inmunidad del huésped e interferir en la endodoncia y el proceso de curación

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Clinical Oral Investigation	Clinical comparison of the effectiveness of 7- and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines	2018	Martinho, F. C. Gomes, C.C. Nascimento, G. G. Gomes, Ana P.M. Leite, Fábio R.M.	Comparar la efectividad de la medicación intraconducto 7 y 14 días en reducir las bacterias de conductos infectados y determinar su antigenicidad contra los macrófagos a través de los niveles de citoquinas.	Todas resultaron efectivas en reducir las bacterias y los niveles de las citoquinas inflamatorias, con CHX mostrando una efectividad limitada contra las endotoxinas. También con CHX de 7 días fue la menos efectiva en reducir los niveles de la mayoría de las citoquinas comparada con los protocolos de 14 días.
Brazilian Oral Research	Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship	2018	Gomes, Brenda Paula Figueiredo Almeida Herrera, Daniel Rodrigo	Discutir la compleja red entre el contenido de las infecciones endodónticas y la respuesta inmune del huésped en la periodontitis apical.	Seguir investigando es necesario para mejorar la comprensión de la relación entre factores bacterianos y la sintomatología clínica puesto que es importante establecer nuevos procedimientos terapéuticos para un resultado más predecible del

with clinical
symptomatology

tratamiento endodóntico.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Australian Endodontic Journal	Effect of root canal debridement on inflammatory cytokine levels	2019	Soh, Jue Ann Sheriff, S.O. Ramar, N. A/P Pulikkotil, Shaju J. Nagendrababu, V. Neelakantan, P. Amalraj, F.D.	Determinar el efecto del desbridamiento del conducto radicular en los niveles de IL-8 e IL-10 en tejidos periapicales in vivo.	El desbridamiento del conducto radicular disminuyó significativamente los niveles de las citoquinas IL-8 e IL-10.
International Endodontic Journal	Endotoxin levels after chemomechanical preparation of root canals with sodium	2019	Neelakantan, P. Herrera, D. R. Pecorari, V. G.A. Gomes, B. P.F.A.	Ver si en pacientes con infección primaria endodóntica hay una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de endotoxinas tras la preparación quimiomecánica con NaOCl o CHX.	La preparación quimiomecánica con ambos, NaOCl y CHX redujo los niveles de endotoxinas comparados a los iniciales. Usando NaOCl, los niveles de endotoxinas eran aún más bajos que los obtenidos con CHX.

hypochlorite
or
chlorhexidin:
a systematic
review of
clinical trials
and meta-
analysis

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Acta Odontologica Sandinavica	Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review	2019	Braz-Silva, P.H. Bergamini, M.L. Mardegan, A.P De Rosa, C.S. Hasseus, Bengt Jonasson, Peter	Revisar los biomarcadores inflamatorios relacionados con el desarrollo y la progresión de la periodontitis apical crónica.	Diferentes células inflamatorias y sus subproductos están involucradas en el proceso. Aunque hacen falta más estudios para comprender cómo los eventos celulares y moleculares contribuyen al desarrollo de la periodontitis apical.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
International Endodontic Journal	The Presence and involvement of interleukin-17 in apical periodontitis	2019	Xiong, H. Wei, L. Peng, B.	Introducir aspectos de la biología de IL-17 y su papel en la periodontitis apical.	La presencia de IL-17 en la PA tanto en humanos como animales es clara. Aunque se necesita más información para ver el papel específico en la PA y cómo la respuesta regula la reabsorción inflamatoria de hueso.
The Open Dentistry Journal	The Role of TNF- α as a Proinflammatory Cytokine in Pathological Processes	2019	Silva, L. B. dos Santos Neto, A. P. Maia, Sandra M.A.S. dos Santos Guimarães, Carolina Quidute, Iliana L. Carvalho, A. de A.T. Júnior,	Conseguir una revisión literaria sobre las patologías principales que han sido descritas en la literatura sobre TNF- α como un agente modulador.	Debido a sus efectos proinflamatorios, TNF- α está directamente involucrado en los procesos inflamatorios de los mamíferos. Modula el curso de muchas patologías con efectos contradictorios, inhibiendo o estimulando. Las interacciones con interleuquinas, aunque se han estudiado, se necesita más investigación.

Severino A.
Leão, Jair C.

REVISTA	TÍTULO	AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
Cytokine	Role(s) of cytokines in pulpitis: Latest evidence and therapeutic approaches	2020	Khorasani, Mohammad M.Y. Hassanshahi, Gholamhossein Brodzikowska, Aniela Khorramdelazad, Hossein	Describir el papel de las citoquinas en la patogenia de la pulpitis.	Las citoquinas inflamatorias tienen un papel importante en la iniciación de respuestas inmunes en la pulpa cuando hay infección bacteriana. Para reducir las citoquinas y la inflamación, varios componentes y medicamentos se están estudiando para usarlos como tratamiento de la pulpitis.

6. DISCUSIÓN

Las citoquinas juegan un papel importante en la iniciación de la respuesta inmune y regulan su intensidad y duración contra agentes patogénicos potenciales. Hasta que la pulpa dental no sea expuesta, las células fagocíticas no pueden eliminar a las bacterias. La producción y secreción de estos mediadores del sistema inmune pueden actuar como un arma de doble filo. Por una parte, causan inflamación y daño del tejido de la pulpa y por otra, causa infiltración de células inmunes y eliminación de agentes infecciosos.⁸

Muchos estudios han descrito el papel de TNF- α en las infecciones e inflamaciones crónicas. En las lesiones periapicales, la mayoría de las veces, se observa producción de PGE2, IL-1 β , TNF- α . Esta interacción parece ser lo suficientemente potente como para causar una rápida destrucción ósea en el periápice, así como la formación de tejido granulomatoso. Las interacciones con interleuquinas necesitan más investigación.¹²

Otro estudio² habla también de las citoquinas proinflamatorias IL-1 y TNF- α . Indica que son expresadas en una etapa muy temprana y ambas son potentes inductores del resto de la cascada de citoquinas, como la IL-8. Se ha visto que la señalización de reabsorción de hueso, determinado por RANKL, ocurre antes de la señalización de reclutamiento de células inflamatorias, determinada por IL-8 porque así se permite la expansión de la inflamación en la región del periápice y, en etapas más tardías, cuando la reabsorción de hueso se ha producido y se ha establecido el infiltrado inflamatorio, hay una señalización quimiotáctica activa que puede contribuir a la cronicidad de la inflamación periapical.²

La progresión de la lesión y reabsorción ósea se atribuye a la respuesta Th1 que induce la diferenciación y activación de osteoclastos por RANKL. La respuesta Th2 corresponde al proceso de curación. Las respuestas Th1 y Th2 están reguladas por células reguladoras T y por la IL-10 y TGF- β . Estos resultados demuestran que las citoquinas proinflamatorias y reguladoras/antiinflamatorias fueron detectadas en un ambiente inflamatorio. El estudio de *De Brito et. al* apunta a que la susceptibilidad o resistencia a varias enfermedades se ha encontrado relacionada con las respuestas inmunes Th1 y Th2 y hay tendencia a que una respuesta predomine durante una cierta etapa de la enfermedad.¹³

En estudios anteriores demostraron el predominio de la respuesta inmune Th1 en la mayoría de las lesiones periapicales humanas en las cuales la frecuencia de células T era más alta que las células B. La IL-10 juega un papel importante porque inhibe la respuesta Th1 incluyendo

los procesos de destrucción ósea. En lesiones periapicales han mostrado que la producción de IFN- γ , mediada por IL-10 puede que controle los mecanismos que llevan a la progresión y restricción del daño tisular, es decir, que controle el curso de la inflamación crónica en lesiones periapicales.¹⁴

En cuanto a los estudios que tratan sobre el tratamiento de los conductos radiculares, con o sin medicación intraconducto, encontramos que varios de ellos hablan de esto y del nivel de las citoquinas una vez acabado el tratamiento endodóncico:

- Los niveles de IL-1 β y TNF- α disminuyeron proporcionalmente a los niveles residuales de endotoxinas. Independientemente del uso de NaOCl o CHX, la mejor reducción de las endotoxinas fue la preparación quimiomecánica y, usando medicación intraconducto, se reduce más la carga bacteriana, consiguiendo progresivamente una menor activación de las células proinflamatorias como los macrófagos.¹⁵
- En el estudio de *De Brito et. al* vieron que, cuando la cantidad de bacterias del conducto infectado disminuyó en el día séptimo, los niveles de expresión del ARNm de IFN- γ y RANKL disminuyeron mientras que los niveles de TNF- α e IL-17A se mantuvieron.¹³
- La revisión llevada a cabo por *Neelakantan et. al* mostró que la preparación quimiomecánica con ambos, NaOCl (de concentración 1 o 2.5%) y CHX, redujo los niveles de endotoxinas comparados a los iniciales en las infecciones endodónticas primarias. Usando NaOCl, los niveles de endotoxinas eran aún más bajos que los obtenidos con CHX. Esta revisión también ve un problema importante en la evidencia y es que, durante la preparación quimiomecánica, los LPS no se eliminan del todo en el conducto radicular, sin importar el producto utilizado.¹⁶
- Otro estudio, de *Soh et. al* habla del desbridamiento del conducto radicular. En éste disminuyeron significativamente los niveles de las citoquinas IL-8 e IL-10, pudiendo decir que el tratamiento de conductos parece ser efectivo en disminuir los niveles de las citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, IL-8 e IL-10. Los próximos estudios deberían explorar el papel de los medicamentos intraconducto en los niveles de los mediadores inflamatorios.⁷ En otro estudio, se sugiere que, tras reducir la carga bacteriana del conducto, la respuesta inflamatoria disminuyó en las lesiones periapicales. La expresión del ARNm de TNF- α e IL-8 a los 7 días se vieron reducidas (tras la preparación mecánica y limpieza). Además, en el día séptimo hubo evidencia de curación

y un proceso de inmunorregulación, es decir, se encontraron altos niveles de IL-10 ya que la cantidad de bacterias se redujo.¹⁷

En cuanto a la medicación intraconducto y los niveles de citoquinas, encontramos varios artículos:

1. Todos los protocolos de medicamentos intraconducto fueron efectivos en reducir la carga bacteriana y reducir los niveles de citoquinas tipo Th1. El uso de Ca(OH)_2 contribuyó al aumento de la respuesta de las citoquinas de tipo Th2 en la PA. Estos resultados demuestran que el uso de medicamentos intraconducto puede que, no solo ayude a remitir la periodontitis apical mediante la reducción de bacterias en los conductos infectados, sino que también influya en el equilibrio de la respuesta de las citoquinas tipo Th1 y Th2 en los tejidos periapicales. Este estudio apunta que, el paradigma Th1/Th2 puede proporcionar una base para el uso de medicamentos intraconducto así como desarrollar nuevas modalidades de tratamiento como por ejemplo terapias supresoras de inflamación y otras, pensando en aquellos pacientes con una defensa inflamatoria defectuosa por factores locales o enfermedades sistémicas.¹⁸
2. Otro estudio mostró que, comparado a diferentes estímulos bacterianos, el Ca(OH)_2 indujo una respuesta inflamatoria en las células. Este comportamiento puede contribuir a una respuesta exagerada y a un daño en el tejido. Cuando se compara el Ca(OH)_2 a las clavaninas, éstas demostraron un perfil de activación proinflamatoria reducido, ya que no interfiere con la producción de MCP-1, IL-1 α , IL-12 y IL-6. Aunque el Ca(OH)_2 mostró una buena capacidad antimicrobiana, LL-37 demostró tener mejor potencial antibacteriano cuando se comparó con éste.¹⁹
3. Los protocolos de tratamiento de 7 y 14 días fueron efectivos en disminuir los niveles de IL-1 β , TNF- α , y PGE2, sin diferencias entre las medicaciones probadas. Se han demostrado los beneficios del Ca(OH)_2 y gel de CHX, medicamentos intraconducto, en prevenir el incremento de los biomarcadores inflamatorios en el tejido periapical. El que presentó menos efectividad en disminuir los niveles de las citoquinas fue el protocolo de 7 días con el gel CHX mostrando una efectividad limitada contra las endotoxinas.⁶

Otros estudios nos hablan de las citoquinas como marcadores para un fin diagnóstico:

- Los biomarcadores de los dientes con pulpitis irreversible y de los sanos (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , PGE2...) tienen potencial para ser usados como método de un diagnóstico más preciso y biológico en endodoncia.³

- Entre las citoquinas proinflamatorias, las IL-6 e IL-8 pueden tener potencial para ser usadas como indicador del estado de la pulpa y su grado de inflamación. Estas citoquinas regulan entre otras cosas, la activación de células B y T y el reclutamiento de neutrófilos. También nos señala que las citoquinas proinflamatorias IL-1 α y 1 β se liberan en una etapa muy temprana de la inflamación y están relacionadas con la fase aguda y crónica del proceso inflamatorio.²⁰
- El estudio de *Rechenberg et al.* también sugiere que las características moleculares que les aparece deberían tomarse en consideración como marcadores para monitorizar las diferentes etapas de la periodontitis apical o como objetivos potenciales o para tratamiento, refiriéndose a IL-1, TNF- α y a la IL-8 ².
- Como las infecciones microbiológicas han sido conectadas con una respuesta inflamatoria del huésped, el estudio de *Soh et. al* sugiere el desarrollo de una monitorización para medir los niveles de biomarcadores inflamatorios. Esto podría jugar un papel importante en prevenir complicaciones post endodónticas y reducir el fracaso de las endodoncias. También estos métodos servirían para entender mejor la progresión y resolución de la enfermedad periapical secundaria a infecciones del conducto radicular.⁷

Pocos estudios han trabajado en la relación entre los niveles de citoquinas y los síntomas clínicos y radiológicos en diferentes lesiones periapicales. En el artículo realizado por *Teixeira-Salum et. al*, los niveles altos de IFN- γ , TNF- α estuvieron asociados a la hinchazón y niveles altos de IFN- γ e IL-4 fueron asociados con la sensibilidad.⁹

En otro artículo se menciona que, altos niveles de IL-17 fueron observados en pacientes con fístula y un infiltrado inflamatorio combinados, lo que promueve la exacerbación de la respuesta inflamatoria. Hay estudios que le dan un papel protector a la IL-17 en este proceso. Niveles altos de TGF- β puede ser importante para la resolución de la PA. Altos niveles de IL-6 en PA parecen relacionados con lesiones sintomáticas y activas, además la IL-6 es un importante biomarcador de proinflamación.⁴

De hecho, *Gomes et. al* sugiere que es necesario seguir investigando para mejorar la comprensión de la relación entre factores bacterianos y la sintomatología clínica puesto que es importante establecer nuevos procedimientos terapéuticos para un resultado más predecible del tratamiento endodóntico.⁵

7. CONCLUSIONES

1. En esta revisión queda claro el papel de las citoquinas en la respuesta inmune e inflamatoria cuando se da una pulpitis irreversible, una periodontitis apical y otras lesiones periapicales.
2. Siempre se habla de dos grupos de citoquinas inflamatorias: las proinflamatorias (IL-8, IL-17, IL-1, TNF- α , IL-6 e IFN- γ , TNF- α e IFN- γ) y las antiinflamatorias (IL-10, TGF- β).
3. Se encuentran varios artículos en los que se habla del tratamiento de conductos y el nivel de las citoquinas, demostrando en cada uno de ellos que sí influye el tratamiento en los niveles de las citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, haciendo que disminuyan.
4. En cuanto al tratamiento endodóncico, se profundiza sobre cuál sería más efectivo para eliminar las bacterias y disminuir las citoquinas inflamatorias: destaca el NaOCl y la medicación intraconducto de Ca (OH)₂, también las clavaninas, aunque se necesita más investigación para ampliar conocimientos sobre la efectividad de la medicación intraconducto.
5. Varios artículos sugieren que se utilicen las citoquinas como biomarcadores de la inflamación y la respuesta inmune con el fin de realizar un mejor diagnóstico y prevenir fracasos endodóncicos, así como para buscar nuevas técnicas terapéuticas.
6. En cuanto a la relación de la sintomatología en el paciente cuando la lesión periapical existe, pocos artículos hablan de ello y varios autores ven la necesidad de seguir investigando con el mismo objetivo que se menciona en el punto 5: un diagnóstico más preciso, prevención de fracasos endodóncicos y desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Xiong H, Wei L, Peng B. The Presence and involvement of interleukin-17 in apical periodontitis. *Int Endod J*. 2019;52(8):1128–37.
2. Rechenberg DK, Bostanci N, Zehnder M, Belibasakis GN. Periapical fluid RANKL and IL-8 are differentially regulated in pulpitis and apical periodontitis. *Cytokine* [Internet]. 2014;69(1):116–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.014>
3. Rechenberg DK, Galicia JC, Peters OA. Biological markers for pulpal inflammation: A systematic review. *PLoS One*. 2016;11(11):1–24.
4. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2019;77(3):173–80. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1521005>
5. Gomes BPF de A, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res*. 2018;32:82–110.
6. Martinho FC, Gomes CC, Nascimento GG, Gomes APM, Leite FRM. Clinical comparison of the effectiveness of 7- and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):523–30.
7. Soh JA, Sheriff SO, Ramar NA, Pulikkotil SJ, Nagendrababu V, Neelakantan P, et al. Effect of root canal debridement on inflammatory cytokine levels. *Aust Endod J*. 2019;45(2):171–6.
8. Khorasani MMY, Hassanshahi G, Brodzikowska A, Khorramdelazad H. Role(s) of cytokines in pulpitis: Latest evidence and therapeutic approaches. *Cytokine* [Internet]. 2020;126(July 2019):154896. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154896>
9. Teixeira-Salum TB, Rodrigues DBR, Gervásio AM, Souza CJA, Rodrigues V, Loyola AM. Distinct Th1, Th2 and Treg cytokines balance in chronic periapical granulomas and radicular cysts. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(3):250–6.

10. Holland R, Gomes Filho JE, Cintra LTA, Queiroz IODA, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(5):465–76.
11. Henriques LCF, De Brito LCN, Tavares WLF, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. Cytokine analysis in lesions refractory to endodontic treatment. *J Endod.* 2011;37(12):1659–62.
12. Silva LB, dos Santos Neto AP, Maia SMAS, dos Santos Guimarães C, Quidute IL, Carvalho A de AT, et al. The Role of TNF- α as a Proinflammatory Cytokine in Pathological Processes. *Open Dent J.* 2019;13(1):332–8.
13. De Brito LCN, Fonseca Teles FR, Teles RP, Totola AH, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *J Endod.* 2012;38(4):481–5.
14. Colic M, Gazivoda D, Vasilijic S, Vucevic D, Lukic A. Production of IL-10 and IL-12 by antigen-presenting cells in periapical lesions. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(9):690–6.
15. Marinho ACS, Martinho FC, Leite FRM, Nascimento GG, Gomes BPF. Proinflammatory activity of primarily infected endodontic content against macrophages after different phases of the root canal therapy. *J Endod.* 2015;41(6):817–23.
16. Neelakantan P, Herrera DR, Pecorari VGA, Gomes BPF. Endotoxin levels after chemomechanical preparation of root canals with sodium hypochlorite or chlorhexidine: a systematic review of clinical trials and meta-analysis. *Int Endod J.* 2019;52(1):19–27.
17. Bampirra W, Maciel KF, Thebit MM, De Brito LCN, Vieira LQ, Sobrinho APR. Assessment of Apical Expression of Alpha-2 Integrin, Heat Shock Protein, and Proinflammatory and Immunoregulatory Cytokines in Response to Endodontic Infection. *J Endod.* 2015 Jul 1;41(7):1085–90.
18. Martinho FC, Nascimento GG, Leite FRM, Gomes APM, Freitas LF, Camões ICG. Clinical influence of different intracanal medications on th1-type and th2-type cytokine responses in apical periodontitis. *J Endod.* 2015 Feb 1;41(2):169–75.
19. Lima SMF, Freire MS, Gomes ALO, Cantuária APC, Dutra FRP, Magalhães BS, et al. Antimicrobial and immunomodulatory activity of host defense peptides, clavanins and

LL-37, in vitro: An endodontic perspective. *Peptides* [Internet]. 2017;95(July):16–24.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2017.07.005>

20. Ozdemir Y, Kutukculer N, Topaloglu-Ak A, Kose T, Eronat C. Comparative evaluation of pro-inflammatory cytokine levels in pulpotomized primary molars. *J Oral Sci.* 2015 Jan 1;57(2):145–50.