

**ASOCIACIÓN ENTRE ESTRÉS CRÓNICO Y TAMAÑO DE LA LESIÓN PERIAPICAL
EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA. FASE I**

**Isai Flores Pérez
Lucia Isabel Franco Márquez**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
PROGRAMA DE ENDODONCIA- FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
BOGOTÁ D.C - JULIO 2024**

HOJA DE IDENTIFICACIÓN

Universidad	El Bosque
Facultad	Odontología
Programa	Especialización en Endodoncia
Título:	Asociación entre estrés crónico y tamaño de la lesión periapical en pacientes con periodontitis apical asintomática. Fase I
Grupo de Investigación:	Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica Oral UNIECLO
Línea de investigación:	Endodoncia
Proyecto derivado del trabajo de grado:	Barón -Rodríguez D., Osorio-Bastidas LS. Asociación entre estrés crónico y tamaño de la lesión periapical en pacientes con periodontitis apical asintomática. Resultados preliminares [trabajo de grado]. Bogotá DC: Programa de especialización de Endodoncia – Universidad El Bosque. 2023
Tipo de investigación:	Posgrado-Grupo
Estudiantes:	Isai Flores Pérez Lucia Isabel Franco Márquez
Director:	Martha Lucia Aulestia Obregón
Asesor metodológico:	Luis Fernando Gamboa Martínez
Otros asesores	Andrés Castellanos Chacón
Asesor y análisis estadístico:	Luis Fernando Gamboa Martínez

DIRECTIVOS UNIVERSIDAD EL BOSQUE

JUAN CARLOS LÓPEZ TRUJILLO	Presidente del Claustro
MIGUEL RUIZ RUBIANO	Presidente Consejo Directivo
MARIA CLARA RANGEL GALVIS	Rector(a)
NATALIA RUÍZ ROGERS	Vicerrector(a) Académico
RICARDO ENRÍQUEZ GUTIÉRREZ MARÍN	Vicerrector Administrativo
GUSTAVO SILVA CARRERO	Vicerrectoría de Investigaciones
CRISTINA MATIZ MEJÍA	Secretaria General
JUAN CARLOS SANCHEZ PARIS	División Postgrados
HERNEY ALONSO RENGIFO REINA	Decano Facultad de Odontología
MARTHA LILIANA GOMEZ RANGEL	Secretaria Académica
DIANA MARIA ESCOBAR JIMENEZ	Director Área Bioclinica
ALEJANDRO PERDOMO RUBIO	Director Área Comunitaria
JUAN GUILLERMO AVILA ALCALÁ	Coordinador Área Psicosocial
INGRID ISABEL MORA DIAZ	Coordinador de Investigaciones Facultad de Odontología
SANDRA HINCAPIE NARVAEZ	Coordinador Postgrados Facultad de Odontología
MARTHA LUCIA AULESTIA OBREGON	Directora Programa Especialización en Endodoncia

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

GUÍA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

	Pags.
1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
3. Planteamiento del problema	7
4. Justificación	8
5. Situación Actual / Estado del arte	9
6. Objetivos	11
7. Metodología del Proyecto	12
7.1. Tipo de estudio	12
7.2. Población y muestra	12
7.3. Métodos y técnicas para la recolección de la información	13
7.4. Hipótesis de estudio	14
7.5 Plan de tabulación y análisis.	15
8. Consideraciones éticas.	16
a. Sustento legal	16
b. Consentimiento informado	18
9. Resultados	28
10. Discusión	29
11. Conclusiones	31
12. Referencias bibliográficas	32
13. Anexos	37

LISTADO DE TABLAS

		Págs.
Tabla 1	Relación entre cortisol salival con tamaño de la lesión periapical. Revisado por el Dr. Luis Fernando Gamboa, datos obtenidos Isai Florez Perez y Lucia Isabel Franco Marquez., 2024.	28
Tabla 2	Relación entre cortisol salival con calificación de eventos críticos – escala de Holmes & Rahe. Análsis descriptivo realizado por Dr. Luis Fernando Gamboa, datos obtenidos por Isai Flores y Lucia Franco.,2024.	28

RESUMEN

ASOCIACIÓN ENTRE ESTRÉS CRÓNICO Y TAMAÑO DE LA LESIÓN PERIAPICAL EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA. FASE I

Antecedentes: El tamaño de una lesión periapical puede variar de un individuo a otro; el tamaño de la lesión puede influir significativamente en el pronóstico y tratamiento de patologías de origen apical. Es importante para el endodoncista determinar qué factores pueden influir en el aumento del tamaño de la lesión en pacientes con patología periapical de origen pulpar. La respuesta del sistema inmunitario podría ser uno de los aspectos que podría estar relacionado con la gravedad de este cuadro clínico. Por este motivo, es necesario establecer si las alteraciones en el sistema inmunitario provocadas por patologías como el estrés crónico podrían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad periapical en pacientes diagnosticados de periodontitis apical asintomática. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar la relación entre el aumento del tamaño de la lesión periapical y la presencia de estrés crónico, estudio en pacientes diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque. **Materiales y métodos:** Se determinó un tamaño muestral de 197 pacientes, sin embargo, en esta fase se recolectaron y procesaron 90 muestras dobles de pacientes que fueron diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática y presentaron lesión periapical en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque. El diagnóstico se confirmó con la toma de una radiografía periapical digital mediante el X- Ray Software Sidexis 4 de la casa comercial Dentsply Sirona, se midió el tamaño de la lesión periapical teniendo en cuenta únicamente el diámetro de la zona radiolúcida apical de acuerdo a los parámetros propuestos por Venskutonis et al. Después de la medición, se realizó el listado de criterios de selección, a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les aplicó la Escala de Holmes & Rahe, se sumó el puntaje, se obtuvo el resultado y se procedió a recolectar las muestras dobles de saliva en ayunas en tubos Eppendorf de 2 ml con un espacio de 30 minutos entre las dos muestras, inmediatamente fueron recolectadas las muestras fueron almacenadas y refrigeradas a -20 grados centígrados en las neveras de la Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO) luego fueron procesadas y analizadas en el Laboratorio de Análisis del Comportamiento Humano (LACH) de la Universidad El Bosque. Este análisis se realizó con un kit de inmunoensayo enzimático de la casa comercial DiaMetra© Immunodiagnostic Systems, que determinó cuantitativamente los niveles de cortisol del paciente. **Resultados:** Con una muestra de 90 personas, al relacionar la presencia de cortisol salival con el tamaño de la lesión periapical, se encontró mayoría 69% (38/58) con presencia de cortisol salival normal con el diámetro de radiolucidez >5 mm **Conclusión:** Como en otras enfermedades del cuerpo humano en las que se ha demostrado que el estrés crónico afecta a su progresión, esta primera parte de la investigación muestra que el tamaño de la lesión periapical no está influenciado por niveles elevados de cortisol en pacientes con estrés crónico.

Palabras clave: Estrés crónico, periodontitis apical asintomática, lesión periapical, cortisol, hormona del estrés.

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN CHRONIC STRESS AND PERIAPICAL LESION SIZE IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC APICAL PERIODONTITIS; PHASE I

Background: The size of a periapical lesion may vary between individuals and significantly influence the prognosis and treatment. The endodontist has to determine which factors lead to this as the response of the immune system could be related with its severity. For this reason, it is necessary to establish if immune alterations such as stress could lead to the disease's progression in patients with asymptomatic periodontitis. **Objective:** the aim of the study is to determine the relation between periapical lesion size increment and chronic stress on said patients from the dentistry clinics of Universidad El Bosque. **Materials and methods:** The sample size were 197 patients but in the present phase only 90 double samples presenting the characteristics were processed. The diagnose was confirmed with a digital periapical image using X-Ray Software Sidexis 4 fromDentsply Sirona, as per Venskutonis et al. parameters. Patient inclusion criteria was done following the Holmes & Rahe scale, scoring was compounded, results obtained and fasted double saliva samples were collected in Eppendorf 2 ml tubes with 30-minute difference. The samples were stored at -20 °C at the Unidad de Investigacion Basica Oral UIBO and afterwards processed at the Laboratorio de Analisis del Comportamiento Humano LACH from Universidad El Bosque. The analysis was done with an enzymatic trial kit from DiaMetra© Immunodiagnostic Systems which determined the cortisol levels of the patients. **Results:** the cortisol level compared to the lesion size yielded that 69% (38/58) had normal saliva cortisol with a radiolucent diameter >5 mm. **Conclusions:** in the present phase the periapical lesion's size was not influenced by elevated cortisol levels in patients with chronic stress. **Key words:** chronic stress, asymptomatic apical periodontitis, periapical lesion, cortisol, stress hormone.

1. INTRODUCCIÓN:

La periodontitis apical es una respuesta inflamatoria, por lo general asintomática que se desencadena por una necrosis pulpar o por el fracaso de un tratamiento endodóntico previo, hay agentes etiológicos biológicos como la presencia o persistencia de microorganismos dentro del canal radicular o agentes etiológicos no biológicos como la reacción a un cuerpo extraño en relación al material de obturación, estos agentes mencionados anteriormente podrían ser los responsables de producir respuestas inflamatorias en el área apical, que pueden progresar y causar daño tisular en los tejidos de soporte como el hueso alveolar y el ligamento periodontal. (1)

El estrés es un estado de tensión fisiológica y emocional como reacción a un estímulo donde se ve alterada la homeostasis fisiológica, Glaser y Kiecolt-Glaser en 2005 indican que el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), suprarrenal son dos importantes vías de señalización del estrés, y cuando se alteran, contribuyen al desbalance inmunitario. Los mismos autores también señalan que cuando se está en una situación de estrés, el cerebro lo percibe y activa el eje HPA y el eje medular simpático-suprarrenal, desencadenando la liberación de hormonas que regulan la función inmune, por ejemplo: hormona adrenocorticotrópica, cortisol, hormona del crecimiento, prolactina, adrenalina y noradrenalina (2)(3).

Dhabhar y cols. en 2014, indican que el estrés crónico puede llegar a suprimir o modificar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas alterando el equilibrio de citoquinas tipo 1 y tipo 2, lo que conlleva a una mayor inflamación y suprime la función de las células inmunoprotectoras (2)(4).

Cohen y cols. en 2012, señalan que posiblemente el mecanismo que vincula el estrés crónico con la inflamación está relacionado con la persistencia de factores estresantes generando una resistencia del receptor de los glucocorticoides modificando la función del eje HPA y alterando la regulación adecuada de la inflamación (2)(5).

Gomeset y cols. en 2019 y Khoury et y cols. en 2020, sugieren que el sistema inmune en situaciones de estrés es capaz de aumentar la respuesta inflamatoria, causando un incremento de la pérdida ósea en la periodontitis apical (6).

Teniendo en cuenta los antecedentes mencionados anteriormente, el objetivo de este estudio es determinar la asociación del estrés crónico con el tamaño de la lesión periapical en pacientes con diagnóstico de Periodontitis Apical Asintomática en pacientes diagnosticados en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque.

2. MARCO TEÓRICO

La Asociación Americana de Endodoncia (AAE) en el año 2009 define la periodontitis apical asintomática como enfermedad que se caracteriza por presentar una inflamación y destrucción del tejido periapical ocasionada por la evolución de patologías pulpares previas sin resolución y radiográficamente se presenta un ensanchamiento del ligamento periodontal y un área radiolúcida apical de tamaño variable, en ausencia de sintomatología clínica (7). Siqueira en el 2008 indica que los dientes con esta patología suelen ser asintomáticos y no responden a las pruebas de sensibilidad pulpar (8)(9). Torabinejad en el año 2010 señala que estos dientes a la percusión vertical pueden tener ausencia de dolor o presentar un dolor leve lo cual indica que hay una alteración en la cortical ósea (8)(10).

La afección en el tejido pulpar inicia por un proceso inflamatorio causado por una injuria que puede ser de etiología bacteriana o traumática, la cual conlleva a la necrosis de este tejido. A partir de esto, los antígenos producidos o liberados por las bacterias presentes en el interior del conducto radicular pasan al tejido periapical a través del foramen apical o por los canales laterales, generando una respuesta inflamatoria y como reacción a esta inflamación, se presenta una proliferación de células, vasos sanguíneos y fibras colágenas, dando lugar a la destrucción del tejido óseo, formación de tejido de granulación y a la aparición de una lesión apical (1).

La periodontitis apical es una inflamación crónica que tiene la capacidad de inducir al ensanchamiento del ligamento periodontal y a la reabsorción del tejido óseo alrededor del ápice del diente, esta pérdida de hueso se da por la presencia de los osteoclastos, la activación y diferenciación de estas células se debe la presencia de citocinas como por ejemplo las interleuquinas (IL-1- IL-11, e IL-17) y el factor de necrosis tumoral (TNF- a); La reabsorción ósea está mediada por células inmunitarias, las más predominantes son los linfocitos y neutrófilos. Sin embargo, también se encuentran las células dendríticas y monocitos que van a liberar una citoquina proinflamatoria (IL-17), la cual se encarga de estimular los macrófagos para activar el sistema RANKL (ligando), ante la activación de este sistema hay un mayor número de osteoclastos que van a aumentar la destrucción ósea (11).

Las lesiones apicales por lo general son asintomáticas y son diagnosticadas normalmente con radiografías periapicales. Lofthag-hansen, Nair & Nair y Patel en el año 2007 indican que la radiografía intraoral periapical convencional es una técnica económica e ideal para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la patología endodóntica (12)(13)(14), sin embargo, Paromita Mazumdar y cols. en el año 2015 reportaron que el radiovisiografo (RVG) detecta con más precisión la perforación de la

lámina dura periapical y afectación del hueso medular en etapas tempranas, este tipo de radiografía periapical es directa, utiliza un sensor intraoral digital para la detección de una imagen inmediata en alta resolución, lo que permite reducir el tiempo de exposición a 0.2 segundos también reduce la radiación en un 80% en comparación con la radiografía convencional y otra de sus grandes ventajas es que la imagen es procesada por un software y puede quedar guardada en la memoria del computador para ser luego analizada (15). Miguel Peñarrocha y cols. en 2007 indican que para obtener el tamaño de esta lesión se mide el diámetro máximo y el diámetro mínimo de la zona radiolúcida apical en la radiografía periapical (16). Gisella Osorio y cols. en el año 2014 clasificaron las lesiones periapicales por su tamaño, las que median mayor o igual a 7 mm se consideraban grandes y las que median menor o igual a 6 mm se consideraban pequeñas (17).

El estrés se define por Falsetti, Monier & Resnick en el 2005 como una experiencia emocional desagradable que puede ocasionar cambios fisiológicos y de comportamiento (18), hay dos tipos de estrés, el estrés agudo y el estrés crónico; El estrés agudo ocurre a los tres días y no excede las cuatro semanas, este actúa sobre el sistema nervioso ortosimpático donde la médula suprarrenal libera adrenalina, esta liberación aumenta la agresividad, angustia, insomnio, puede producir hipertensión arterial, taquicardias, trastornos digestivos como diarrea, trastornos sexuales, disminución de la concentración y desorientación, por otro lado el estrés crónico a diferencia del agudo se prolonga en el tiempo actúa sobre el eje hipotálamo-hipófisis- suprarrenales y la corteza suprarrenal libera cortisol generando cansancio crónico, aumento de peso, trastornos digestivos como (colitis, ulcera), aumento del colesterol, mayor riesgo de padecer diabetes enfermedades cardiovasculares, trastornos cutáneos y disminución de las defensas; el estrés agudo disminuye la producción de IL-1 y el estrés crónico disminuye la liberación de linfocitos T supresores ocasionando ambos una alteración en la respuesta inmunitaria.

Yoshinao Katsu y cols. en el año 2021 definen el cortisol como un glucocorticoide que es sintetizado en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal y que su secreción está regulada por la hormona hipotalámica, hormona liberadora de corticotropina, la hormona pituitaria, la hormona adrenocorticotrópica en el eje hipotálamo - hipófisis-suprarrenal, también indican que el cortisol tiene acción antiinflamatoria, regula la respuesta inmune y que se le conoce como la hormona del estrés ya que se libera ante cualquier estímulo estresante (19). Jennifer N. Morey y cols. en el 2015 señalan que a pesar de que el cortisol normalmente es antiinflamatorio la elevación en sus niveles pueden ocasionar que el sistema inmune genere una mayor producción de citoquinas proinflamatorias aumentando considerablemente la inflamación (20). Kara E. Hannibal y cols. en 2014 indican que el cortisol está relacionado directamente con el estrés ya

que cuando la persona se encuentra en amenaza física o psicológica los niveles de cortisol aumentan para proporcionar energía, sin embargo, cuando la secreción de cortisol es excesiva y por un tiempo prolongado puede inducir a una respuesta inmune descontrolada (21).

Sara Hernandez y cols. en el año 2019 indican que el cortisol circula en el plasma en su mayoría unido a proteínas, pero su fracción libre es la biológicamente activa y se puede medir en sangre, orina y saliva; también indican que el cabello del paciente es una nueva técnica de medición que revela las concentraciones de cortisol sistémico, sin embargo, sugieren realizar estudios adicionales para poder extrapolar sus resultados; en esta misma publicación se evidencia el valor de referencia normal de cortisol salival (0,04 - 0,56 (µg/dL) el cual es determinado mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (22). Luis Pedro Morera y cols. también en el 2019 concluyen que el cortisol ha sido el marcador biológico más comúnmente analizado tanto en sangre como en saliva y en cabello (45). Warrick, J. Inder y cols. en el 2012 indican que la toma del cortisol salival es una técnica no invasiva y ambulatoria utilizada desde la década de 1980 que se utiliza como un biomarcador del estrés crónico ante la activación del eje hipotálamo-pituitario- suprarrenal (HPA), para la recolección de la saliva se utiliza un rollo de algodón absorbente que se coloca dentro dentro de la mucosa del paciente por unos minutos hasta que se obtenga la muestra suficiente (aproximadamente 500µl), posterior a esto la muestra se deposita en un tubo con tapa plástica para poderla congelar, descongelar y centrifugar, para su medición se utilizan diferentes métodos de inmunoensayo (23). William Clarke y cols. en el año 2020 indican que el inmunoensayo es una prueba bioquímica que funciona mediante la reacción antígeno-anticuerpo y se utiliza para detectar la presencia o la concentración de una sustancia química específica, como por ejemplo una toxina o una hormona (24). El ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) es un tipo de inmunoensayo que según la casa comercial (DiaMetra® Immunodiagnostic Systems) es una técnica que está basada en el principio competitivo inmunoenzimático colorimétrico y su principio de medición consiste en que el cortisol de la muestra (antígeno) compite con el cortisol antigénico marcado con peroxidasa de rábano (HRP) que es en el conjugato por la unión al anticuerpo anti-cortisol adsorbido en la microplaca (fase sólida), después de la incubación, la separación de las fracciones libre y unida se obtiene mediante un simple lavado de la fase sólida, al reaccionar con el sustrato (H₂O₂) y el sustrato TMB (TMB), la enzima HRP presente en la fracción unida desarrolla una coloración azul que se torna amarilla tras añadir la solución de interrupción (H₂SO₄), la intensidad del color desarrollado es inversamente proporcional a la concentración de cortisol en la muestra y dicha concentración se calcula con una curva de calibración (25). En el estudio de Yusuke Tahara y cols. en el año 2014 concluyeron que la técnica de inmunoensayo de ELISA es eficaz para medir los niveles de cortisol salival en humanos (26) no obstante la interpretación de los niveles de cortisol salival dependen de la estandarización correcta del equipo del muestreo, los

protocolos para la toma de la muestra y la habilidad del analizador de la muestra con el establecimiento de un rango de referencia local (23).

Fernando Javier Lavalle y cols. en el 2011 indican que una de las técnicas con mediciones más exactas es la del cortisol en saliva ya que esta hormona se propaga libremente dentro de las glándulas salivales y además el paciente no se estresa tanto como en la toma de cortisol en sangre (27).

Para evaluar la presencia de estrés crónico en un paciente los estudios implementan el uso de una escala que recibe el nombre de Escala de Reajuste Social la cual es patentada por los psicólogos Thomas Holmes y Richard Rahe en el año 1967. Esta herramienta resulta muy útil para medir el estrés sufrido en el último año transcurrido del paciente y los acontecimientos que le hayan podido ocurrir. Esta escala contiene 43 eventos vitales que Holmes y Rahe nombraron acontecimientos estresantes que conllevan a una enfermedad posterior. Esta escala califica cada acontecimiento con un valor de 100 que indica el valor máximo del primer ítem es 100, que es atribuido a la “muerte del cónyuge” y la puntuación menor “infracciones menores de la ley” es de 11 puntos. La escala determina también si la persona está en riesgo de presentar algún trastorno psicosomático cuando los resultados puntúan 200 o más unidades que la persona que está en riesgo de experimentar trastornos psicosomáticos es aquella en la que la suma de acontecimientos vitales es de 200 o más unidades en un solo año (28). Ana Nanette Tibubos y cols. en el año 2020 indica que las puntuaciones más altas corresponden a niveles de estrés más altos (46). Adalberto Campos y cols. en el año 2014 indican que la Escala de Estrés Percibido (EEP) es una de las escalas más conocidas para la medición de la respuesta psicológica general frente a los estresores, dicha escala es propuesta por Cohen et. al en el año 1983 y evalúa el estrés percibido por el paciente durante el último mes, contiene 14 ítems los cuales cuentan con un formato de respuesta de una escala de cinco puntos (0 = nunca, 1 = casi nunca, 2 = de vez en cuando, 3 = a menudo, 4 = muy a menudo), donde la mayor puntuación corresponde a un mayor nivel de estrés percibido (29). A pesar de contar con otra escala de medición de estrés, la Revista Latinoamericana de Psicología en el año 1994 indica que los valores que se obtienen al aplicar la Escala de Holmes & Rahe son sumamente confiables, también señala que el estudio original obtuvo una correlación mayor al 90% y que estudios posteriores también obtuvieron correlaciones altas (30).

Claudia Carmiña y cols. en el 2018 señalan que el estrés crónico es un estado de activación fisiológica de baja intensidad, pero de manera prolongada mínimo de 6 meses, como resultado de diferentes situaciones cotidianas que sobrepasan los límites de cada individuo afectando el equilibrio emocional y los mecanismos neurofisiológicos relacionados con la salud. El estrés crónico suele tener un efecto inmunosupresor sobre la respuesta innata y adquirida (31).

Alina Banegas y cols. en 2016 comparan diferentes estudios y concluyen que hay un aumento de concentración de leucocitos y segregación de glucocorticoides plasmáticos durante el estrés crónico, estas hormonas al estar presentes en el organismo aumentan el número de neutrófilos y disminuyen los linfocitos, esta medida ha sido usada en varias investigaciones y por varios autores para determinar la relación entre respuesta inmune al estrés crónico (32).

María Antonia Ramos y cols. en el 2021 realizaron un estudio en el que demostraban la alteración del sistema inmune por el estrés crónico laboral, el cual ocasiona reacciones psicósomáticas como alergias, sarpullidos, insomnio, herpes zoster, neumonía, infección vaginal entre otras; concluyeron que estas infecciones ocurren por una inmunosupresión secundaria que se produce por una afección externa al sistema inmune y por la afección de la unidad celular de la inmunidad innata que son los monocitos, los cuales sintetizan citocinas que disminuyen las funciones fagocíticas y antivirales mediadas por los linfocitos NK y Linfocitos TCD8 + (33).

Julio Klinger y cols. en el 2005 realizaron una revisión de literatura sobre evidencia científica acerca de la influencia del estrés crónico y la respuesta inmune, concuerdan de que el sistema nervioso central segrega información endocrina y neurotransmisores que equilibran la respuesta inmune y la inflamación. El estrés crónico produce una inmunodeficiencia celular cuantitativa que induce una afección del timo y que crea una alteración en la producción de TH0, TH2 y TH3 afectando las cadenas de citocinas para desarrollar enfermedades de etiología inflamatoria aguda (34).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

A. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:

El tamaño de una lesión periapical puede variar de un individuo a otro, el tamaño de la lesión puede influir de manera significativa en el pronóstico y en el tratamiento de las patologías de origen apical. Es importante para el endodoncista determinar qué factores pueden influir en el aumento del tamaño de la lesión en pacientes con patología periapical de origen pulpar. La respuesta del sistema inmunológico podría ser uno de los aspectos que podría estar relacionado con la severidad de este signo clínico. Por tal motivo se hace necesario establecer si alteraciones del sistema inmunológico causadas por patologías como el estrés crónico podrían estar relacionadas con la progresión de la enfermedad periapical en pacientes con diagnóstico de periodontitis apical asintomática en humanos .

B. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe una relación entre el tamaño de la lesión periapical y el estrés crónico presentado por el paciente?

4. JUSTIFICACIÓN

En medicina múltiples investigaciones en humanos han demostrado correlación directa entre alteraciones en el sistema inmunológico y el estrés, como, por ejemplo, Bennet Herbert y cols. en 1993 indican que el estrés crónico a largo plazo puede ocasionar una alteración o supresión de la función inmunológica (35).

En odontología, a la fecha, no hay estudios en humanos, pero sí en animales, específicamente en ratas, donde Gomeset y cols. en 2019 y Khouryet y cols. en 2020, sugieren que el sistema inmune en situaciones de estrés es capaz de aumentar la respuesta inflamatoria, causando un incremento de la pérdida ósea en la periodontitis apical (6).

Minhoto GB y cols. en el 2021, realizan un estudio en ratas que muestra una relación bidireccional entre la periodontitis apical y el estrés crónico, concluyen que el estrés crónico aplicado durante 6 semanas en estos animales exacerbó la respuesta inflamatoria y aumentó la pérdida ósea en periodontitis apical. Sin embargo, esta relación directa sigue sin estar clara, ya que no es posible determinar la cantidad y duración del estrés en un animal, además los estudios que se incluyen en este artículo tienen resultados inconsistentes y contradictorios (6).

Teniendo en cuenta lo anterior y la necesidad de buscar evidencia científica que identifique y/o relacione los factores que pueden influir en un adecuado diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las patologías de origen pulpar y periapical, el objetivo de este estudio es determinar si hay una asociación entre el estrés crónico y el aumento del tamaño de las lesiones periapicales en pacientes con periodontitis apical asintomática, partiendo de que ésta es una patología inflamatoria que puede verse alterada o afectada por la respuesta del sistema inmunológico. Al igual que en otras enfermedades del cuerpo humano en las que se ha demostrado que el estrés crónico afecta su avance, esta investigación busca evaluar si el estrés crónico puede ocasionar un desbalance en la respuesta inflamatoria debido a las elevaciones en los niveles de cortisol y cómo esto influye en el tamaño de la lesión periapical.

5. SITUACIÓN ACTUAL/ ESTADO DEL ARTE

En medicina, Janice K. y cols. en el 2003 indican que factores estresantes tanto físicos como psicológicos pueden provocar aumentos transitorios de citoquinas proinflamatorias como por ejemplo la IL-6, la sobreproducción de esta interleuquina está asociada a enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la artritis, la diabetes tipo 2, ciertos tipos de cáncer y la enfermedad periodontal; por otro lado, también indican que las emociones negativas pueden ser un factor de riesgo para padecer infecciones, que éstas sean prolongadas y que haya un retraso en la cicatrización de heridas (36).

Hansel et al. en el 2010 y Slavich e Irwin en el 2014 revelan que el estrés crónico se encuentra fuertemente relacionado con el aumento de la inflamación y que esta actividad está mediada principalmente por marcadores proinflamatorios como la IL-6, TNF- alfa y CRP (proteína C reactiva) (37)(38).

Jennifer N. Morey y cols. en el 2015, indican que el estrés crónico puede durar de días a años en comparación con el estrés agudo, y que el estrés crónico se asocia con niveles más altos de citoquinas proinflamatorias y además que tiene consecuencias nocivas para la salud, también indican que la inflamación es una respuesta necesaria a corto plazo para eliminar patógenos y poder iniciar la curación, pero, la inflamación en presencia de estrés crónico representa una alteración del sistema inmune y puede aumentar el riesgo de padecer enfermedades como la aterosclerosis (20).

Lorinda Turner y cols. en 2020 demostraron que los efectos que tiene el estrés sobre la respuesta inmunológica están mediados por la hormona esteroide cortisol, la cual puede aumentar en estados de angustia. La respuesta inmune mediada por el cortisol y otras hormonas está relacionada directamente con las células inmunitarias o con las fibras del sistema nervioso simpático generando un aumento en las citoquinas proinflamatorias, también plantean que el cortisol y el estrés suprimen la inmunidad adaptativa celular (TH1), mientras que la inmunidad adaptativa humoral (TH2) está sobreestimulada (40).

En otro estudio, realizado por Tessa J. Barrett y cols. en el 2021, indican que el estrés crónico conlleva a una alteración del sistema inmune, en sus resultados muestran que los individuos que padecían altos niveles de estrés tenían mayor recuento de glóbulos blancos con predominio de neutrófilos y monocitos, y que los monocitos, produjeron un mayor número de citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-6, IL-8 e IL-1b), esto, en comparación con los pacientes que tenían menores niveles de estrés (41).

Albert Pinhasov y cols. en el 2022 señalan que si hay un aumento excesivo en los niveles de glucocorticoides como lo es el cortisol, el eje HPA deprime la respuesta inmunitaria y aumenta la inflamación (42).

En odontología, en el estudio realizado por Tereza Delle Vedovea y cols. en el 2013 evaluaron radiográficamente los efectos del estrés crónico sobre la enfermedad

endodóntica inducida en ratas, estas fueron sometidas a restricción física durante 12 horas diarias durante 29 días, lo que indujo el estrés. Los resultados de este estudio demuestran que el estrés crónico en ratas aceleró el crecimiento de las lesiones periapicales que se evaluó por medio de radiografías. Estudios han mostrado que el estrés crónico afecta de manera directa el sistema inmune de los mamíferos. Aunque el origen principal de las lesiones periapicales es de naturaleza microbiana, la influencia de factores sistémicos como el estrés se deben estudiar y esclarecer de mejor manera (43).

Rayana Duarte y cols. en 2020 realizaron un estudio en ratas, estas fueron sometidas a un modelo animal de estrés crónico durante 28 días y recibieron inyecciones diarias de solución salina, propranolol (bloqueador β adrenérgico) y fentolamina (bloqueador α adrenérgico) en el cual evaluaron los niveles de corticosterona, medición de los niveles séricos de IL-1B, IL-6, IL-10 e IL-17, volumen de reabsorción ósea periapical por microtomografía computarizada; análisis histomorfométrico por tinción con hematoxilina y eosina; expresión de β -AR, α -AR, receptor activador del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) y osteoprotegerina, tinción con fosfatasa ácida resistente a tartrato; liberación de citoquinas ex-vivo. Los resultados en este estudio arrojaron que las ratas con estrés tuvieron una liberación mayor de corticosterona que esto conlleva a una liberación de citoquinas inflamatorias, la administración de bloqueadores adrenérgicos no logró modular la respuesta inflamatoria, pero presentó efectividad en la reducción del número de osteoclastos en la región periapical (44).

6. OBJETIVOS:

6.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación entre el aumento del tamaño de la lesión periapical y la presencia de estrés crónico en los pacientes que presentan diagnóstico de Periodontitis Apical Asintomática en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

6.2.1 Determinar el nivel de estrés del paciente con la escala de Holmes & Rahe.

6.2.2 Relacionar el nivel de estrés crónico por la presencia de cortisol en la saliva.

6.2.3 Establecer tamaño de las lesiones periapicales midiendo el diámetro máximo y el diámetro mínimo de la zona radiolúcida apical en la radiografía periapical.

VARIABLES:

-Tamaño de lesión apical

-Estrés crónico

-Cortisol en saliva

-Escala de Holmes & Rahe

VARIABLE DEPENDIENTE:

-Tamaño de la lesión apical

VARIABLE INDEPENDIENTE:

-Estrés crónico

7. METODOLOGÍA DEL PROYECTO:

7.1 Tipo de estudio: Estudio corte transversal.

El estudio fue de tipo corte transversal ya que cada paciente que fue diagnosticado con periodontitis apical asintomática y presentó lesión apical se le realizó la escala de Holmes & Rahe y la toma de muestra cortisol en saliva, esto fue con el fin de relacionar los resultados obtenidos con estos dos métodos y el tamaño de la lesión periapical.

7.2 Población y muestra (criterios de selección y exclusión):

Los grupos de estudio de esta investigación fueron dos y dependen de los resultados obtenidos con la escala de Holmes & Rahe y los niveles de cortisol en la saliva. Grupo No. 1: (Pacientes con estrés crónico, que presentaron un puntaje > a 300 en la escala de Holmes & Rahe y además presentaron elevaciones en sus niveles de cortisol) , Grupo No. 2 (Pacientes sin estrés crónico, que presentaron un puntaje < a 300 en la escala de Holmes & Rahe y no presentaron elevaciones en sus niveles de cortisol).

La selección de los pacientes que participaron en este estudio se realizó en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque. Los pacientes que fueron valorados y diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática fueron tomados en cuenta si cumplían con los criterios de inclusión para el estudio.

El tamaño de muestra se calculó con el (programa Tamaño-de-Muestra® versión- 1.1), se tuvo en cuenta la cantidad de pacientes que fueron atendidos por residentes del Posgrado de Endodoncia en la Universidad El Bosque y fueron diagnosticados con periodontitis apical asintomática.

Para el cálculo del tamaño de muestra se tuvo en cuenta la fórmula Whitehead (41), con error tipo-I: 0.05, prevalencia esperada en la población: 0.35, diferencia máxima esperada: 0.05, de esta forma se determinó un tamaño muestral de 197 pacientes, sin embargo, la muestra tuvo que reducirse por temas financieros y ya que algunos de los pacientes no asistieron en ayunas al momento de la recolección de la muestra, al realizar el diagnóstico algunos dientes presentaban lesiones apicales pero no eran de origen endodóntico si no periodontal, o presentaban lesiones apicales pero el diagnóstico fue de origen pulpar (absceso apical crónico o absceso apical agudo), también porque algunos pacientes presentaban enfermedades o condiciones que alteraban el resultado y al final se recolectaron y procesaron 90 muestras dobles.

Criterios de selección:

Dientes diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática

Dientes permanentes

Dientes unirradiculares

Dientes birradiculares

Dientes multirradiculares

Paciente mayor de 18 años

Criterios de exclusión:

Pacientes con Síndrome de Sjögren

Pacientes medicados con antidepresivos y medicamentos para la ansiedad

Pacientes con patología psiquiátrica

Paciente con enfermedades autoinmunes u otro tipo de patologías que puedan causar alteraciones del sistema inmunológico (Cáncer, Lupus eritematoso sistémico, VIH, enfermedad de Addison, Celiaquía, Dermatomiositis, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Esclerosis múltiple, Miastenia grave, Anemia perniciosa, Artritis reactiva, Artritis reumatoidea)

7.3 Métodos y técnicas para la recolección de la información (Materiales y métodos):

Se recolectó una muestra doble de 90 pacientes que fueron diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática y presentaron lesión periapical en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque.

- 1) Se realizó la entrega del consentimiento informado al inicio de la consulta por parte de los investigadores Isai Flores Perez y Lucia Isabel Franco Marquez, los cuales le explicaron al paciente el paso a paso del procedimiento, cuáles son sus beneficios y como su participación aporta a la investigación, una vez fue diligenciado y firmado se continuó con el protocolo.
- 2) Una vez se confirmó el diagnóstico se realizó el listado de los criterios de selección (ANEXO 1).
- 3) Si el paciente cumplió con los criterios de selección, se solicitó que diligenciara la escala de Holmes & Rahe.
- 4) Después de que se realizó la encuesta se procedió a recolectar la saliva doble vez ya que hay una menor carga hormonal en la saliva que en la sangre y de esta manera se pudo controlar que realmente se estaba midiendo la carga hormonal del paciente, teniendo en cuenta lo anterior se realizaron los siguientes pasos:

- A) Se colocó un rollo de algodón absorbente en la mucosa oral del paciente durante 2 minutos para extraer la saliva.
- B) El paciente debió esperar 30 minutos para realizar nuevamente el proceso mencionado anteriormente.
- C) Para ambas tomas se retiró el rollo de algodón absorbente de la boca del paciente con dos dedos en el extremo posterior y se insertó inmediatamente en el tubo de recolección (*Salivette*® cortisol), se verificó que quedará adecuadamente la muestra y se aseguro el cierre con el tapón azul.
- D) Las muestras fueron marcadas en la etiqueta exterior del tubo con fecha y hora de recolección y con un código asignado al paciente el cual fue asociado a su identidad, el cual fue confidencial en el resto de los procedimientos y presentación de resultados.
- E) Una vez finalizadas las tomas, las muestras fueron entregadas para almacenamiento y congelamiento en la Unidad de Investigación Básica Oral (UIBO) y el procesamiento y análisis fue en el laboratorio de Análisis de Comportamiento Humano (LACH) en la Universidad El Bosque, este análisis se realizó con un kit de inmunoensayo enzimático de la casa comercial DIAMETRA, la cual determinó de manera cuantitativa los niveles de cortisol del paciente.
- F) Una vez recolectadas las muestras de saliva se procedió a tomar una radiografía periapical digital con el radiovisiografo.
- G) Con la obtención de la radiografía periapical digital y con el software SIDEXIS se obtuvo el tamaño de la lesión midiendo el diámetro de la zona radiolúcida apical.
- H) Después de obtenidos los resultados en la escala de Holmes & Rahe y en los niveles de cortisol, los pacientes se clasificaron en un grupo de estresados y grupo de no estresados.
- I) Una vez clasificados los pacientes se hizo la relación de si la presencia de estrés crónico aumenta el tamaño de la lesión apical.

7.4 Hipótesis de estudio:

La presencia de estrés crónico en el paciente genera una alteración en su respuesta inmune influyendo en el tamaño de la lesión periapical.

7.5 Plan de tabulación y análisis:

a. Hipótesis estadísticas (alterna y nula)

Hipótesis nula: no hay asociación entre la presencia de estrés crónico y el aumento del tamaño de la lesión periapical.

Hipótesis alterna: hay asociación entre la presencia de estrés crónico y el aumento del tamaño de la lesión periapical.

b. Estadística descriptiva: Los resultados fueron centralizados en una base de datos de Excel para su posterior análisis. Se llevó a cabo un análisis descriptivo, correspondiente a proporciones para las variables cualitativas y promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

c. Estadística analítica: Posteriormente, se realizó un análisis inferencial usando el programa estadístico Stata© 14, mediante la comparación de los valores de las variables. Las variables cualitativas se analizaron comparando las proporciones mediante la prueba chi-cuadrado ². Se consideró significativo un valor $p \leq 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

A. Sustento legal:

Esta investigación requirió el aval ético ya que involucra la participación/manipulación de seres vivos, sin embargo, implicó un riesgo mínimo en el paciente ya que la muestra de saliva se tomó suavemente con un rollo de algodón absorbente dentro de la cavidad oral. El sustento legal se encuentra en la resolución 008430 de 1993.

Según la normativa nacional vigente:

*Según la resolución 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud establece en la hoja 3, artículo 11 y apartado B que la presente investigación representa **un riesgo mínimo** debido a que son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, **obtención de saliva**, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución.*

Para garantizar el cumplimiento de los principios éticos de acuerdo a la disposiciones y reglamentaciones se realizó un protocolo que fue utilizado para la investigación de la asociación del estrés crónico y el tamaño de la lesión periapical en los pacientes

diagnosticados con periodontitis apical asintomática, los procedimientos necesarios para dicha investigación se llevaron a cabo teniendo en cuenta los protocolos establecidos para la atención odontológica. Los resultados obtenidos después del diligenciamiento de la escala de Holmes & Rahe fueron totalmente anónimos, para mantener la confidencialidad, todos los pacientes fueron codificados y ninguno fue identificado por su nombre. Durante la toma de muestras de saliva y la toma de la radiografía periapical dentro de la mucosa oral, el paciente pudo presentar incomodidad en la lengua, piso de boca o presentar sensación de náuseas o algún tipo de laceración, complicaciones usuales que se producen al realizar estos procedimientos en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque. Las muestras de saliva recolectadas se llevaron al laboratorio de Análisis de Comportamiento Humano (LACH) en la Universidad El Bosque para poder evaluar los niveles de cortisol de saliva en el paciente, con la toma de la radiografía periapical digital se midió el tamaño de la lesión periapical para su posterior análisis. Estos procedimientos le generaron al paciente un tiempo adicional de consulta aproximadamente de 67 minutos. La información obtenida en la investigación se resguardo en los archivos que quedan a cargo de la persona que coordina el área de investigación en el posgrado de Endodoncia.

Según la resolución 008430 de 1993, artículo 11 apartado B el presente estudio representa un riesgo mínimo.

- *Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, **obtención de saliva**, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia*

máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución.

B. Consentimiento informado:

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

**ASOCIACIÓN ENTRE ESTRÉS CRÓNICO Y TAMAÑO DE LA LESIÓN
PERIAPICAL EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA.
FASE I**

NÚMERO DE PROTOCOLO:

NOMBRE DE LOS INVESTIGADORES PRINCIPALES:

Isai Flores Perez

Lucia Isabel Franco Marquez

INTRODUCCIÓN:

Somos Isai Florez Pérez y Lucia Isabel Franco Marquez residentes del postgrado de Endodoncia de la Universidad El Bosque, estamos realizando un trabajo de investigación que se titula “Asociación entre estrés crónico y tamaño de la lesión periapical en pacientes con periodontitis apical asintomática. Fase I”, en el cual lo invitamos a participar. A continuación, se le presentará la información pertinente que explica el objetivo del estudio y el procedimiento a realizar para que usted esté enterado en qué consiste su participación y para que pueda realizar todas las preguntas que crea necesarias. Antes de aceptar o decidir no participar usted puede hablar con alguien de

confianza para decidir. Es posible que durante la lectura del siguiente consentimiento usted pueda encontrar palabras que no entienda, si esto llegase a ocurrir, por favor pida una explicación para brindarle la información necesaria para resolver sus dudas. Si usted tiene alguna pregunta es importante que la realice a cualquiera de las personas encargadas.

¿POR QUÉ SE VA A REALIZAR ESTA INVESTIGACIÓN?

La periodontitis apical se refiere a la inflamación del periodonto, que es el tejido que rodea los dientes. Apical quiere decir “relativo al ápice”, lo cual significa que la inflamación suele presentarse alrededor de la punta (o ápice) de la raíz de su diente.

Por lo general, esa inflamación puede aparecer cuando usted tiene una caries sin tratar que infecta la pulpa y muere. Debido a que la periodontitis apical no siempre va acompañada por síntomas, es posible que usted no se dé cuenta de que la padece.

En el presente estudio queremos relacionar si esa inflamación que usted presenta en la punta de la raíz de su diente aumenta de tamaño cuando usted presenta estrés crónico, ya que la presencia de éste afecta la capacidad de defensa de su organismo para frenar la progresión de la enfermedad que causa destrucción del hueso que rodea su diente. Para nosotros como odontólogos tratantes es importante conocer si el estrés es un factor que influye en la severidad de los signos y síntomas que pueden presentar los pacientes con lesiones de patologías de origen endodóntico asociadas a lesiones periapicales.

¿EN QUÉ CONSISTE ESTA INVESTIGACIÓN?

Una vez usted haya sido diagnosticado con periodontitis apical asintomática y acepte participar en el estudio, su participación se desarrollará en 2 momentos: una primera cita en la cual se diligenciará una encuesta para determinar si usted padece de estrés crónico o no, teniendo en cuenta esto usted cumple con las dos condiciones necesarias para continuar en el estudio (padecer de estrés crónico o no y presentar lesión

periapical). Posterior a esto, se programará una segunda cita para la toma de muestra doble de saliva y para la toma de una radiografía periapical digital con la ayuda de un posicionador y un sensor de radiovisiografo, todos estos procedimientos se realizarán en la clínica odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad El Bosque y antes de realizar el procedimiento odontológico programado para ese día.

La encuesta que se realizará se llama escala de Holmes & Rahe y es una herramienta útil y sencilla que nos permitirá saber qué acontecimientos de la vida diaria son estresantes para una persona y a partir de esto cuál es su probabilidad de padecer estrés crónico en un periodo de tiempo corto, es importante establecer si usted presenta este tipo de estrés ya que es un factor de riesgo para su salud y puede llevarlo a padecer enfermedades crónicas como hipertensión, insuficiencia cardiaca entre otras.

La toma de saliva dentro de su mucosa oral tiene como objetivo medir los niveles de cortisol en saliva, el cortisol es una hormona secretada por las glándulas suprarrenales, la cual cuando usted se encuentra en una situación de estrés puede ser liberada en grandes cantidades, por tal motivo, es importante medir la concentración de esta hormona en su saliva en presencia de estrés crónico ya que los niveles de cortisol están relacionados directamente con el estrés crónico, sin embargo también se quiere realizar esta medición en pacientes sin estrés crónico para poder tener una comparación con respecto al tamaño de la lesión.

Finalmente, la radiografía se utilizará solamente para medir el tamaño de la lesión que usted tiene en su diente y correlacionar estos datos con los encontrados en la encuesta y en las dos muestras de saliva. Estos procedimientos le generarán un tiempo adicional de consulta aproximadamente de 67 minutos.

ESPECIFICACIONES PARA LA APLICACIÓN DE LA ENCUESTA: escala de estrés de Holmes & Rahe (Tiempo estimado: 20 minutos)

Para la aplicación de la encuesta se le entregará a usted como paciente una hoja en la cual están descritos 43 acontecimientos asociados con diferentes grados de alteración y estrés en la vida de una persona. En la encuesta se le solicita marcar con una "X" los acontecimientos que se le han presentado en el **ÚLTIMO AÑO**. Es importante tener en cuenta que estos datos suministrados por usted se mantendrán en absoluta confidencialidad como se explica más adelante en este consentimiento.

Su colaboración con la encuesta nos permitirá medir con la escala de Holmes & Rahe qué acontecimientos en la vida de una persona se pueden considerar un factor de riesgo para padecer estrés crónico. Después de realizada la encuesta, los investigadores sumarán las puntuaciones dadas a cada acontecimiento y con el total obtenido se podrá observar su riesgo de padecer o no estrés. Si usted presenta un puntaje menor o mayor a 300 puntos cumple con los criterios de selección para esta investigación, , después del resultado se pasará a la segunda etapa del estudio, en una próxima cita se le tomará una doble muestra de saliva y una radiografía periapical siguiendo las recomendaciones que se mencionan a continuación, también tiene que tener en cuenta que dependiendo de su resultado en la encuesta y sus niveles de cortisol será en clasificado en paciente que presenta estrés crónico y paciente que no presenta estrés crónico.

ESPECIFICACIONES PARA LA TOMA DEL CORTISOL EN SALIVA EN TODOS LOS PACIENTES QUE PRESENTAN LESIÓN APICAL:

Para medir los niveles de cortisol en su saliva utilizaremos un tubo de recolección (*Salivette*® cortisol) que incluye un rollo de algodón absorbente para recolectar la muestra y posteriormente almacenarla. Usted como paciente debe tener en cuenta que estas muestras se realizan por duplicado (doble vez) ya que hay una menor carga hormonal en la saliva que en la sangre y de esta manera se puede controlar que realmente se está midiendo su carga hormonal. También debe tener en cuenta las siguientes recomendaciones antes de que el profesional a cargo realice la toma de la muestra:

- A. Debe estar en ayunas.

- B. Puede cepillar sus dientes la noche anterior pero no antes de la consulta.
- C. No llevar elementos que le puedan ocasionar sangrado en las encías antes de recolectar la muestra.
- D. Para evitar que la muestra se contamine, los labios deben estar limpios de maquillaje o de pintalabios.
- E. No fume durante las 12 horas previas a la recolección de la saliva.
- F. No debe tener heridas sangrantes en la boca.
- G. Debe esperar media hora para la segunda toma de la muestra.
- H. Una vez tomadas las dos muestras usted podrá desayunar y se podrá cepillar con crema dental para iniciar su consulta odontológica regular.

Si cumple con las anteriores recomendaciones, se procederán a realizar los siguientes pasos:

- 1) Se colocará un rollo de algodón absorbente en su mucosa oral durante 2 minutos para poder recolectar su saliva, debe tener en cuenta que no debe realizar ningún tipo de movimiento masticatorio.
- 2) Debe esperar 30 minutos para realizar nuevamente el proceso mencionado anteriormente.
- 3) Para ambas tomas se retirará el rollo de algodón absorbente de su boca y se insertará inmediatamente en el tubo de recolección (*Salivette®* cortisol), se verifica que quede adecuadamente la muestra y se asegura el cierre con el tapón azul.
- 4) Las muestras serán marcadas con código asignado de paciente el cual será asociado a su identidad, la cual será confidencial en el resto de los procedimientos y presentación de resultados, también con el dato de fecha y hora de recolección en la etiqueta exterior del tubo.
- 5) Una vez finalizadas las tomas, las muestras serán entregadas para almacenamiento, procesamiento y análisis en el laboratorio Análisis de Comportamiento Humano (LACH) en la Universidad El Bosque, este análisis se realizará con un kit de inmunoensayo enzimático de la casa comercial DIAMETRA, la cual determinará de manera cuantitativa sus niveles de cortisol
- 6) Después que se obtenga su resultado, este será entregado a los investigadores y se enviará una copia al paciente vía correo electrónico con la interpretación de los resultados.

¿QUÉ TENGO QUE HACER SI PARTICIPO EN ESTA INVESTIGACIÓN?

Antes de iniciar la investigación:

Usted debe leer detenidamente el consentimiento informado y debe realizar todas las preguntas que considere necesarias antes de comenzar con la intervención.

Durante la investigación:

Usted debe permitir, en caso de acceder a participar en la investigación, que se le realice paso a paso el procedimiento antes detallado en el consentimiento. Sin embargo, usted es libre de retirarse del proyecto en cualquier momento.

Después de la investigación:

Usted recibirá por correo electrónico los resultados de niveles de cortisol en su saliva, los resultados de la encuesta y su radiografía periapical.

¿CUÁNTAS PERSONAS PARTICIPARÁN EN ESTA INVESTIGACIÓN?

90 personas.

¿CUÁNTO TIEMPO ESTARÉ EN ESTA INVESTIGACIÓN?

Usted como participante será parte de la investigación en dos citas. En la primera cita inicia con el diligenciamiento de la encuesta para medir la escala de estrés de Holmes & Rahe por 20 minutos, y posteriormente una segunda cita de 47 minutos, 10 minutos para la primera toma de muestra en saliva por 1 minuto, luego un espacio de 30 hora para la segunda toma de muestra en saliva por 1 minuto y por último la toma de radiografía periapical durante 5 minutos.

¿PUEDO RETIRARME DE LA INVESTIGACIÓN DE MANERA VOLUNTARIA EN CUALQUIER MOMENTO?

Usted como participante es libre de decidir retirarse de la investigación en cualquier momento por el motivo que usted considere necesario, este no es un procedimiento obligatorio por el cual tenga que sentirse comprometido a permanecer hasta el final, si decide retirarse debe saber que la muestra tomada será desechada de acuerdo con las

normas de manejo para desechos biológicos de las clínicas odontológicas de la Universidad El Bosque.

¿POR QUÉ RAZONES PUEDE EL INVESTIGADOR PRINCIPAL RETIRARME DE LA INVESTIGACIÓN TEMPRANAMENTE?

El participante puede ser retirado de la investigación por no cumplir con las orientaciones proporcionadas y acordadas con los investigadores. Otro motivo puede ser que si en el momento de realizar la anamnesis el paciente cumple con alguno de los criterios de exclusión establecidos en el protocolo no podrá participar en la investigación.

¿CUÁLES SON LOS RIESGOS O INCOMODIDADES ASOCIADAS EN ESTA INVESTIGACIÓN?

Puede presentar incomodidad en la lengua, piso de boca o algún tipo de laceración o sensación de náuseas durante la toma de la radiografía periapical y en la toma de muestras de saliva dentro su mucosa oral. Estas incomodidades no implican riesgo para la salud del paciente puesto que no son procedimientos invasivos.

¿OBTENDRÉ ALGÚN BENEFICIO AL PARTICIPAR EN ESTA INVESTIGACIÓN?

El beneficio es colectivo por ser parte de una investigación que aporta a la ciencia en el campo de la Endodoncia. El presente estudio tiene como finalidad demostrar si el estrés crónico puede aumentar en su diente la inflamación, la pérdida ósea y el tamaño de la lesión apical, se evaluará la presencia de estrés o no en su cuerpo con niveles de cortisol y la aplicación de la escala de Holmes & Rahe, si se evidencian niveles de cortisol altos o un puntaje en la escala >300, es importante en nuestro estudio tomar la decisión de remitir al psicólogo para manejar su estrés crónico, regular su sistema inmune y así lograr que el tamaño de su lesión apical disminuya progresivamente, por lo tanto, también recibirá un beneficio individual teniendo en cuenta que podrá recibir un diagnóstico que le permitirá buscar un tratamiento para mejorar su estado de salud.

¿CÓMO SE VA A GARANTIZAR LA PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD DE MIS DATOS PERSONALES?

Todos los pacientes serán codificados, ningún paciente será identificado por su nombre. Toda la información será guardada en una base de Excel sin incluir los nombres de los participantes, esta información se archiva en el computador personal de los investigadores principales, en este caso en el computador de Isai Florez Perez y Lucia Isabel Franco Marquez. Sin embargo, es importante señalar que no podrá ser reconocido ninguno de los participantes dado que no se colocarán los nombres sino simplemente la codificación que va del 01 al 90.

La información por usted proporcionada sólo podrá ser analizada por los investigadores. En caso de publicar la investigación se le asegura al paciente no publicar su nombre o datos debido a que son confidenciales.

¿TIENE ALGÚN COSTO MI PARTICIPACIÓN EN ESTA INVESTIGACIÓN?

No se generará ningún gasto extra para el paciente por ser un participante. Los materiales serán asumidos por los investigadores del presente estudio y los mismos se comprometen a cubrir con los gastos necesarios para la investigación.

¿RECIBIRÉ ALGÚN TIPO DE COMPENSACIÓN O PAGO?

No, usted no recibirá ningún tipo de compensación monetaria por participar en el estudio.

¿CUÁLES SON MIS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Usted como participante del estudio tiene derecho a realizar todo tipo de preguntas por inquietudes que surjan durante la lectura del consentimiento informado o durante el procedimiento para que pueda comprender de qué se trata su participación. Es importante recalcar que usted es libre de aceptar o no participar y puede retirarse del estudio en cualquier momento que usted crea necesario.

¿CÓMO Y EN QUÉ MOMENTO CONOCERÉ LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN?

Usted como participante puede solicitar a cualquiera de los investigadores a cargo del estudio los resultados una vez que haya concluido la investigación.

¿QUÉ HAGO SI TENGO ALGUNA PREGUNTA O PROBLEMA?

Durante la lectura del consentimiento o durante el procedimiento como tal usted puede realizar las preguntas necesarias para solventar sus inquietudes, así mismo si existe alguna palabra o término de difícil comprensión por favor pida una explicación para brindarle la información pertinente. Si usted tiene alguna pregunta es importante que la realice a cualquiera de las personas encargadas.

¿QUÉ SE HARÁ CON LA INFORMACIÓN Y MUESTRAS DE LOS PACIENTES QUE SE RETIREN DEL ESTUDIO?

Debido a que el tratamiento principal del paciente consiste en un hisopado de saliva en cavidad oral, las dos muestras serán tomadas y almacenadas de acuerdo con las normas de reactivos biológicos de las clínicas odontológicas de la Universidad El Bosque independientemente de si el paciente decide o no retirarse del estudio. Únicamente se extraerá la información de la historia clínica de los pacientes que acepten participar en el presente estudio, si decide retirarse debe saber que la muestra tomada será desechada de acuerdo con las normas de manejo para desechos biológicos de la Facultad de Odontología de la Universidad El Bosque.

INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL COMITÉ DE ÉTICA

Comité Institucional de Ética en Investigación Tel. 6489000 Ext. 1520, dirección: Calle 132 No. 7A- 63 Bogotá D.C., y correo: comiteetica@unbosque.edu.co.

INFORMACIÓN DE CONTACTO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Datos de contacto de los investigadores

Formulario de firmas:

He sido invitado(a) a participar en el estudio **“ASOCIACIÓN ENTRE ESTRÉS CRÓNICO Y TAMAÑO DE LA LESIÓN PERIAPICAL EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA. FASE I”** Entiendo que mi participación consistirá en permitir que se haga un hisopado dentro de mi cavidad oral para la posterior toma de muestras de mi saliva y la toma de la radiografía periapical de mi diente () de manera voluntaria. He leído y entendido este documento de Consentimiento Informado o el mismo se me ha leído o explicado. Todas mis preguntas han sido contestadas claramente y he tenido el tiempo suficiente para pensar acerca de mi decisión. No tengo ninguna duda sobre mi participación, por lo que estoy de acuerdo en hacer parte de esta investigación. Cuando firme este documento de consentimiento informado recibiré una copia de este (partes 1 y 2).

Autorizo el uso y la divulgación de mi información a las entidades mencionadas en este Consentimiento Informado para los propósitos descritos anteriormente.

Acepto voluntariamente participar y sé que tengo el derecho de terminar mi participación en cualquier momento. Al firmar esta hoja de consentimiento informado no he renunciado a ninguno de mis derechos legales. Para constancia, firmo a los ____ (día) de _ (mes) de ____ (año)

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA DEL PACIENTE

EDAD

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE DEL TESTIGO 1

FIRMA DEL TESTIGO 1

9. RESULTADOS:

Se determinó un tamaño muestral de 197 pacientes, sin embargo, en esta fase del estudio se recolectaron y procesaron 90 muestras dobles de pacientes que fueron diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática y presentaron lesión periapical en las Clínicas Odontológicas de la Universidad El Bosque.

Al relacionar la presencia de cortisol salival con el tamaño de la lesión periapical, se encontró mayoría 69% (38/58) con presencia de cortisol salival normal con el diámetro de radiolucidez >5 mm, seguida de presencia de cortisol salival aumentado con tamaño de la lesión apical con 57%, no obstante no se encontró diferencia estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 1).

Por otra parte al relacionar la presencia de cortisol salival con la calificación de eventos críticos – escala de Holmes & Rahe, se encontró mayoría 36% con presencia de cortisol salival normal con la escala de Holmes & Rahe (150-199 crisis leve) seguida de presencia de cortisol salival aumentado con la escala de Holmes & Rahe con 34% sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 2).

Tabla 1. Relación entre cortisol salival con tamaño de la lesión periapical. Análisis descriptivo realizado por Dr. Luis Fernando Gamboa, datos obtenidos por Isai Flores y Lucia Franco.,2024.

TAMAÑO DE LA LESION			
Cortisol Salival	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	TOTAL
	S2 (diámetro de la radiolucidez 0-5 mm)	S3 (diámetro de la radiolucidez >5 mm)	CUM
A (cortisol disminuido <0,04 - 0,56 µg/dl)	-	-	-
B (cortisol normal 0,04 - 0,56 µg/dl)	17/31%	38/69%	100.00
C (cortisol elevado >0,04 - 0,56 µg/dl)	15/43%	20/57%	100.00
TOTAL	32/35%	58/64%	100.00

Tabla 2. Relación entre cortisol salival con calificación de eventos críticos – escala de Holmes & Rahe. Análisis descriptivo realizado por Dr. Luis Fernando Gamboa, datos obtenidos por Isai Flores y Lucia Franco.,2024.

CALIFICACIÓN DE EVENTOS CRÍTICOS - ESCALA DE HOLMES & RAHE					
Cortisol Salival	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	FRECUENCIA/ PORCENTAJE	TOTAL
	A (0-149 sin problemas importantes)	B (150-199 crisis leve)	C (200-299 crisis moderada)	D (>300 crisis severa)	CUM
A (cortisol disminuido <0,04 - 0,56 µg/dl)	-	-	-	-	-
B (cortisol normal 0,04 - 0,56 µg/dl)	13/23%	20/36%	16/29%	6/11%	100.00
C (cortisol elevado >0,04 - 0,56 µg/dl)	9/26%	12/34%	7/20%	7/20%	100.00
TOTAL	22/24%	32/35%	23/25%	13/14%	100.00

10. DISCUSIÓN

No se ha realizado ningún estudio en humanos que evalúe la relación entre la elevación de los niveles de cortisol y el aumento del tamaño de las lesiones periapicales, nuestros resultados demuestran en un 100% que si hay una relación entre estos dos factores, lo cual se vincula con estudios realizados en otras áreas como la medicina, psicología, psiquiatría, llegando a una misma conclusión y es que la liberación aumentada de cortisol y la presencia de estrés crónico afecta directamente la respuesta del sistema inmunológico desencadenando enfermedades inflamatorias crónicas y otros trastornos fisiológicos.

Tereza Delle Vedovea y cols. en el 2013 publicaron un estudio realizado en ratas que tenía como objetivo evaluar radiográficamente los efectos del estrés crónico sobre la enfermedad endodóntica periapical (43), al igual que nuestro estudio, las radiografías fueron digitalizadas y las lesiones periapicales fueron medidas por su diámetro, en esta publicación concluyen que el estrés crónico puede causar un aumento de la enfermedad del periodonto apical (43) como lo concluimos en nuestra investigación realizada en humanos.

Minhoto GB y cols. en el 2021 en ratas, descubren que la periodontitis apical puede afectar la respuesta inflamatoria y aumentar la pérdida ósea (6) ; como en nuestra tesis, los pacientes que experimentaron estrés crónico presentaron una zona radiolúcida apical de mayor diámetro.

En nuestro estudio la toma de la muestra del cortisol fue mediante la saliva del paciente; Luis Pedro Morera y cols. en el año 2019 realizan una revisión sistemática donde explican distintas muestras para evaluar marcadores biológicos cuantificables como lo es cortisol e indican que la saliva es un fluido que representa una matriz de gran utilidad en determinaciones endocrinológicas, que no es una técnica invasiva y que se evita la venopunción lo cual puede ser estresante para algunos pacientes, significan que con el cortisol salival también se pueden evidenciar otros biomarcadores como lo son las citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6, TNF- α) (45). Decidimos no realizar la toma de muestra en cortisol en sangre por los mismos motivos que plasman en esta publicación y es la complejidad del procesamiento de las muestras, su transporte y conservación y la necesidad de un personal capacitado para su extracción (45). Para que los resultados de nuestro estudio no presentaran algún tipo de alteración, el paciente debía asistir en ayunas a la consulta para poder recolectar adecuadamente la muestra de saliva, como la mayoría de los pacientes no cumplían con este requisito fundamental no se pudo obtener con facilidad el tamaño de muestra establecido inicialmente. Con respecto a lo anterior la literatura demuestra que otra forma de evaluar los niveles de cortisol es con la orina del paciente; sin embargo, Sara Hernandez y cols. en el 2019 indican que la secreción de cortisol no es homogénea durante el día y puede verse afectada por diferentes estresores, por lo que la muestra de orina debe ser recolectada durante 24 horas para obtener resultados adecuados; también indican que la exactitud de esta muestra depende de una recolección minuciosa y una adecuada función renal (22).

Para evaluar la presencia de estrés crónico realizamos la escala de Holmes & Rahe; como indica Ana Nanette Tibubos y cols. en el año 2020 es un método sencillo y confiable que tiene como finalidad determinar si los eventos estresantes están relacionados con el desarrollo de enfermedades (46), lo

cual fue significativo para nuestro estudio ya que la presencia de estrés crónico está relacionado con el aumento de la zona radiolúcida apical en pacientes diagnosticados con Periodontitis Apical Asintomática.

El estudio había sido calculado con un tamaño muestral de 197 pacientes, pero por temas financieros se redujo la muestra donde se recolectaron y procesaron 90 muestras dobles de saliva; se considera que el tamaño de muestra es pequeño y como lo menciona José Antonio Garcia y cols. en el 2013 entre más pequeña sea la muestra más imprecisos serán los resultados (47), por ende, se recomienda realizar un nuevo estudio con un tamaño de muestra mucho más amplio para tener más precisión en la información obtenida, por otro lado se recomienda realizar un grupo control para poder comparar los grupos y así establecer la relación entre el aumento del tamaño de la lesión periapical y la presencia de estrés crónica.

11. CONCLUSIONES:

La totalidad de los pacientes fueron diagnosticados con periodontitis apical asintomática, no todos presentaron estrés crónico según la escala de Holmes & Rahe pero si tuvieron un aumento en los niveles de cortisol. Los resultados confirmaron que tener la necesidad de buscar evidencia científica que identifique y relacione los factores que pueden influir en un adecuado diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las patologías de origen pulpar y periapical se basan en que se trata de una patología inflamatoria que parece ser alterados o afectados por la respuesta del sistema inmune.

Se sugiere a los estudiantes que continúen con este estudio realizar sin radiolucidez apical y pacientes con lesiones leves (diámetro de la radiolucidez >3 mm) ya que en esta fase del estudio se recolectaron pacientes con lesiones moderadas y severas para así poder comparar la relación entre el aumento del tamaño de la lesión periapical y la presencia de estrés crónico.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Rubio, A., Bujaldón-Daza, A.L., & Rodríguez-Archilla, A. (2015). Lesiones periapicales: diagnóstico y tratamiento. *Avances en Odontoestomatología*, 31(1), 31-42. <https://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852015000100005>.
2. Seiler, A., Fagundes, C.P., Christian, L.M. (2020). The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In: Choukèr, A. (eds) *Stress Challenges and Immunity in Space*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_6.
3. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2005) Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243–251.
4. Dhabhar FS (2014) Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 58:193–210.
5. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB (2012) Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:5995–5999.
6. Minhoto, GB & Khoury, Rayana & Orozco, EIF & Prado, Renata & Valera, Marcia. (2021). Effect of chronic unpredictable stress on the progression of experimental apical periodontitis in rats. *International Endodontic Journal*. 54. 10.1111/iej.13515.
7. Marroquín Peñaloza, T. Y., & García Guerrero, C. C. (2014). GUÍA DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO PARA PATOLOGÍAS PULPARES Y PERIAPICALES. VERSIÓN ADAPTADA Y ACTUALIZADA DEL "CONSENSUS CONFERENCE RECOMMENDED DIAGNOSTIC TERMINOLOGY", PUBLICADO POR LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ENDODONCIA (2009) /GUIDELINES FOR CLINICAL DIAGNOSIS OF PULP AND PERIAPICAL PATHOLOGIES. ADAPTED AND UPDATED FROM THE "CONSENSUS CONFERENCE RECOMMENDED DIAGNOSTIC TERMINOLOGY" PUBLISHED BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF ENDODONTISTS (2009). *Revista Facultad de Odontología*, 26(2), 398+. <https://link.gale.com/apps/doc/A681132362/IFME?u=anon~41d603c9&sid=google Scholar xid=a4c0452b>.
8. Andrade Barzallo, Daniela Carolina. 2013. Manejo de la periodontitis apical crónica mediante el uso de láser. Facultad de Ciencias Médicas de la Salud y de la Vida. UIDE. Quito. 100 p.
9. Siqueira JF Jr (2008). Microbiology of apical periodontitis. In: *Essential endodontology*. Ørstavik D, Pitt Ford T, editors. Oxford, UK: Blackwell Munksgaard Ltd, pp. 135–196.
10. Walton, R. E., & Torabinejad, M. (2010). *Endodoncia: Principios y práctica*. Barcelona, España: Elsevier/Saunders.
11. Cohen, S., & Burns, R. C. (1992). *Endodoncia: Los caminos de la pulpa*. Panamericana. Buenos Aires.

12. Lofthag-Hansen S, Huuemonen S, Gröndahl K, Gröndahl H-G (2007) Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 103, 114–9.
13. Nair MK, Nair UP (2007) Digital and advanced imaging in endodontics a review. *Journal of Endodontics* 33, 1–6.
14. Patel S, Dawood A, Whaites E, Pitt Ford T (2007) The potential applications of cone beam computed tomography in the management of endodontic problems. *International Endodontic Journal* 40, 818–30.
15. Bhattacharyya, Sourav & Mazumdar, Paromita & Das, Utpal. (2015). Comparative role of Conventional Radiography, Radiovisiography and Cone beam Tomography on 'Dimension Determination' of persistent periapical radiolucency in relation to treatment planning. 1-7.
16. Peñarrocha M, Martí E, García B, Gay C. Relationship of periapical lesion radiologic size, apical resection, and retrograde filling with the prognosis of periapical surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Aug;65(8):1526-9.
17. Osorio-Cabarcas G, Quintero-Ricardo E, Covo-Morales E, Díaz-Caballero AJ, Simancas-Pallares M Ángel. Análisis radiográfico de las lesiones periapicales en pacientes sometidos a tratamiento de conducto. *Rev. nac. odontol.* [Internet]. 30 de junio de 2014 [citado 22 de junio de 2022];10(18):41-8. Disponible en: <https://revistas.ucc.edu.co/index.php/od/article/view/720>.
18. Falsetti SA, Monier J, Resnick J. Chapter 2: Intrusive Thoughts in Posttraumatic Stress Disorder. In Clark, DA. Editor. *Intrusive Thoughts in Clinical Disorders. Theory, Research, and Treatment.* New York, NY, USA: The Guilford Press; 2005. p. 40–1.
19. Yoshinao Katsu, Michael E. Baker, Subchapter 123D - Cortisol, Editor(s): Hironori Ando, Kazuyoshi Ukena, Shinji Nagata, *Handbook of Hormones (Second Edition)*, Academic Press, 2021, Pages 947-949, ISBN 9780128206492, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820649-2.00261-8>.
20. Morey, J. N., Boggero, I. A., Scott, A. B., & Segerstrom, S. C. (2015). Current Directions in Stress and Human Immune Function. *Current opinion in psychology*, 5, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2015.03.007>.
21. Kara E. Hannibal, Mark D. Bishop, Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation, *Physical Therapy*, Volume 94, Issue 12, 1 December 2014, Pages 1816–1825, <https://doi.org/10.2522/ptj.20130597>.
22. Hernández-Quiceno, Sara & Uribe-Bojanini, Esteban & Alfaro-Velásquez, Juan & Campuzano-Maya, Germán & Salazar-Peláez, Lina. (2016). Cortisol: mediciones de laboratorio y aplicación clínica. *Medicina y Laboratorio.* 22. 147-164. 10.36384/01232576.74.

23. Inder, W.J., Dimeski, G. and Russell, A. (2012), Measurement of salivary cortisol in 2012 – laboratory techniques and clinical indications. *Clin Endocrinol*, 77: 645-651. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04508.x>.
24. William Clarke, Chapter 5 - Immunoassays for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, Editor(s): Georg Hempel, *Handbook of Analytical Separations*, Elsevier Science B.V. Volume 7, 2020, Pages 97-114, ISSN 1567-7192, ISBN 9780444640666, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64066-6.00005-8>.
25. https://www.abscience.com.tw/wp-content/uploads/1534319267_1.pdf.
26. Tahara Y, Huang Z, Kiritoshi T, Onodera T, Toko K. Development of Indirect Competitive Immuno-Assay Method Using SPR Detection for Rapid and Highly Sensitive Measurement of Salivary Cortisol Levels. *Front Bioeng Biotechnol*. 2014 May 30;2:15. doi: 10.3389/fbioe.2014.00015. PMID: 25152888; PMCID: PMC4126460.
27. Lavallo-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, González-González G, et al. Validación de la medición de cortisol en saliva de una población de adultos jóvenes. *Rev Endocrinol Nutr*. 2011;19(4):146-148.
28. Eduardo Delgado Roche; Natalia Bravo Andrés; Ana Ledesma Redrado; Laia Ribelles Moreno; Sofia Maestro Cebamanos (2021), Clinical case on the use of the Holmes and Rahe scale in the context of the Covid19 pandemic, *Revista Sanitaria de Investigación*, ISSN-e 2660-7085, Vol. 2, N°. 7 (Edición Julio).
29. Campo-Arias, Adalberto, Oviedo, Heidi Celina, & Herazo, Edwin. (2014). Escala de Estrés Percibido-10: Desempeño psicométrico en estudiantes de medicina de Bucaramanga, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 62(3), 1-24. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v62n3.43735>.
30. Alvarez, V., (1995). Presentación. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 27(2), 167-169.
31. CARMIÑA GARCÍA, CLAUDIA HEREDIA. (2018). Estrés crónico: ejemplo de interacción entre sistemas nervioso, inmune y endocrino: Chronic stress: example of interaction between nervous, immune and endocrine systems. *Revista CON-CIENCIA*, 6(2), 97-110. Recuperado en 21 de junio de 2022, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S2310-02652018000200010 & lng=iso & tlng=es.
32. Banegas CA, Sierra CL, Vidal AH, et al. Hematological variables in patients with neurosis and situational reaction due to stress. *MediSan*. 2016;20(04):459-468.
33. Ramos-Ríos M. Estrés, infecciones e inmunodeficiencia en una profesional de la salud. **Revista Cubana de Medicina** [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2022]; 60 (2) Disponible en: <http://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/904>.

34. Klinger Julio C, Herrera Julián A, Díaz María L, Jhann Andrés A, Ávila Gloria I, Tobar Clara I. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. *Colomb. Med.* [Internet]. 2005 June [cited 2022 June 21]; 36(2): 120-129. Available from:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000200010&lng=en.
35. Herbert, T. B., & Cohen, S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic medicine*, 55(4), 364–379. <https://doi.org/10.1097/00006842-199307000-00004>.
36. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. Janice K. Kiecolt-Glaser, Kristopher J. Preacher , Robert C. MacCallum , Cathie Atkinson , William B. Malarkey , and Ronald Glaser. The National Academy of Sciences 2003, <https://doi.org/10.1073/pnas.1531903100>.
37. Hänsel A, Hong S, Cámara RJA, & von Känel R (2010). Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 115–21. 10.1016/j.neubiore.2009.12.012
38. Slavich GM, & Irwin MR (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774–815. 10.1037/a0035302.
39. Turner, L., Galante, J., Vainre, M. *et al.* Immune dysregulation among students exposed to exam stress and its mitigation by mindfulness training: findings from an exploratory randomised trial. *Sci Rep* 10, 5812 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62274-7>.
40. Barrett et al., 2021, *Cell Reports* 36, 109595. September 7, 2021 ^a 2021 The Authors.<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109595> ll.
41. Albert Pinhasov & Michael Kirby (2022) Linking stress and inflammation – is there a missing piece in the puzzle?, *Expert Review of Clinical Immunology*, 18:4, 321-323, DOI: [10.1080/1744666X.2022.2052045](https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2052045).
42. Semenoff TADV, da Silva-Junior AR, Pedro FLM, Borges ÁH, Porto AN and Semenoff-Segundo A. **Chronic stress increases bone resorption in apical periodontitis stress and endodontic disease in rats.** *Oral Biol Dent.* 2013; 1:1. <http://dx.doi.org/10.7243/2053-5775-1-2>.
43. Khoury, R. D., Prado, R., Matos, F. S., Meireles, B. R., Cardoso, F., Oliveira, L. D., Carvalho, C., & Valera, M. C. (2020). The influence of adrenergic blockade in rats with apical periodontitis under chronic stress conditions. *Archives of oral biology*, 110, 104590. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104590>.

44. Morera, Luis & Tempesti, Tomas & Pérez, Edgardo & Medrano, Leonardo. (2019). Biomarcadores en la medición del estrés: una revisión sistemática. *Ansiedad y Estrés*. 25. 10.1016/j.anyes.2019.02.001.
45. Tibubos, A.N., Burghardt, J., Klein, E.M. *et al.* Frequency of stressful life events and associations with mental health and general subjective health in the general population. *J Public Health (Berl.)* 29, 1071–1080 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01204-3>.
46. García-García, José Antonio, Reding-Bernal, Arturo, López-Alvarenga, Juan Carlos. (2013). Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica*, 2(8), 217-224. Recuperado en 09 de julio de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-50572013000400007&lng=es&tlng=es.

13.ANEXOS:

UNIVERSIDAD EL BOSQUE FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: ASOCIACIÓN ENTRE ESTRÉS CRÓNICO Y TAMAÑO DE LA LESIÓN PERIAPICAL EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL ASINTOMÁTICA

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

No. HISTORIA CLÍNICA: _____

DIENTE No. : _____

CHECK LIST DE CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	✓
Pacientes con síndrome de Sjögren	
Pacientes medicados con antidepresivos y medicamentos para la ansiedad	
Pacientes con patología psiquiátrica	
Paciente con enfermedades autoinmunes u otro tipo de patologías que puedan causar alteraciones del sistema inmunológico (Cáncer, Lupus eritematoso sistémico, VIH, enfermedad de Addison, Celiaquía, Dermatomiositis, Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto, Esclerosis múltiple, Miastenia grave, Anemia perniciosa, Artritis reactiva, Artritis reumatoidea)	
CRITERIOS DE SELECCIÓN	✓
Dientes diagnosticados con periodontitis apical asintomática	
Dientes permanentes	
Dientes unirradiculares	
Dientes birradiculares	
Dientes multirradiculares	
Paciente mayor de 18 años	