



Depósito Legal: PPI201102ME3815

ISSN: 2244-8136

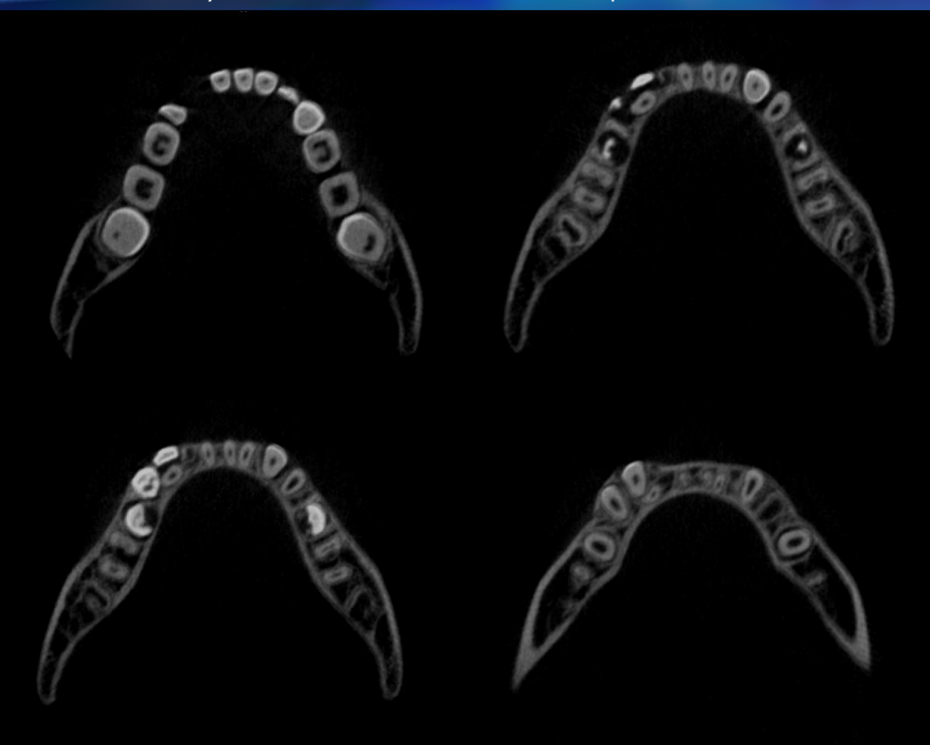
Volumen 15, N° 30

Especial 2025

# iooclínica

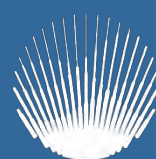
DOI: <https://www.doi.org/10.53766/AcBio/>

Karaduran y Col. Vol.15, N° 30 Especial 2025



“La necesidad humana de darle explicaciones a lo que no entiende se define como ciencia”

G.Velazco



**Web of  
Science  
Group**



## **QUINCE AÑOS REVISTA ACTA BIOCLÍNICA HISTORIA ALCANCE Y VISIÓN**

**Ramírez Mariela<sup>1</sup>** 

1. Licenciada en Letras, Bibliotecólogo y Archivólogo, Doctora en Gerencia Editorial, Innovadora PEII-ONCTI, Coordinadora Programa de Publicaciones CDCHTA ULA.  
Mérida, Venezuela.

**EMAIL:** mariekitty2013@gmail.com / marielaramirez@ula.ve

Preparar la Editorial de la Revista ACTA BIOCLÍNICA de la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, representa un valioso honor para quienes hemos sido testigos y colaboradores de la intensa actividad y esfuerzos realizados desde su proyecto de fundación. Conjuntamente pleno de un gran compromiso y dedicación para

constituirse en una publicación periódica de alto impacto con visibilidad dentro de los susceptibles lectores e investigadores.

El desarrollo del proyecto de fundación para la revista significó un extraordinario desafío con la necesidad y obligación establecida por los



responsables de este proyecto para alcanzar de manera integral, a través de la vinculación institucional formal con el Consejo de Desarrollo Científico Humanístico Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes (CDCHTA –ULA). Por su condición y competencia de ser la dependencia encargada de la asesoría, seguimiento normativo, evaluación y acreditación para las revistas científicas ULAndinas. Es importante mencionar que desde la edición del primer número de la Revista ACTA BIOCLINICA, ha cumplido con los criterios para el ascenso y evaluación de mérito requeridos para las revistas científicas.

La optimización de la gestión editorial ha significado un factor determinante

para alcanzar los aspectos relevantes como el registro e indización en directorios, bases de datos e índices generales y especializados.

Esta significativa alianza desempeñada por el Comité Editorial junto con el CDCHTA-ULA y el Repositorio Institucional SaberULA, ha simbolizado el producto de este trabajo coordinado y permanente para respaldar la loable labor editorial.

Es relevante destacar el asesoramiento y seguimiento normativo permanente para la aplicación y logro de los mejores niveles de calidad editorial, factor decisivo para el posicionamiento académico y científico de toda



publicación periódica que aspire membresía y distinción en el mundo académico-científico.

Con la fundación y evolución de la Revista ACTA BIOCLÍNICA, se fortaleció la modalidad de publicaciones periódicas científicas interdisciplinarias para mantener la continuidad y mejor alcance de la difusión del conocimiento, especialmente en el campo de la ciencia abierta.

El progreso de los planes de crecimiento y superación, han sido tareas inquebrantables y desinteresadas para el Comité Editorial y quienes estamos en este acompañamiento editorial el cual ha posibilitado el ascenso jerárquico de la

Revista ACTA BIOCLÍNICA, por medio de la inclusión en importantes índices científicos.

El año 2022, constituyó un inmenso logro y satisfacción el ingreso de Nuestra Revista ACTA BIOCLÍNICA en el *Web Of Science* (WOS), índice perteneciente a la corriente principal de la cienciometría. Obteniendo un destacado porcentaje rango de clasificación. Evidenciando las fortalezas adquiridas en los aspectos de normalización, calidad editorial, calidad de contenido y rendimiento de criterios e indicadores.

Los proyectos de crecimiento y ascenso continúan de acuerdo a la normativa



internacional y directrices vigentes exigidas para la edición de revistas científicas.

La labor editorial conjunta representa un permanente aprendizaje, formación y acompañamiento, va más allá de la simple edición, publicación y transmisión del conocimiento. Es propicio expresar en esta Editorial Aniversaria en celebración de los Quince Años de Fundación de la Revista ACTA BIOCLÍNICA, manifestar desde el Programa de Publicaciones del CDCHTA-ULA un merecido reconocimiento y congratulaciones para todos quienes hemos participado en la construcción y avance de esta prestigiosa publicación periódica científica de Nuestra Universidad de

Los Andes. El mejor deseo y disposición son los principales motivos a seguir con estos grandes esfuerzos y celebrar plenos de felicidad y optimismo estos primeros Quince Años de Nuestra Revista ACTA BIOCLÍNICA, acompañado de su Editora Jefe la apreciada profesora Gladys Velazco, compañera extraordinaria e incasable desde el proyecto de fundación, la estimada profesora Eduvigis Solórzano, Editora Adjunta nuestra aliada para atender cualquier requerimiento, la ingeniero Eddy Paredes, Coordinadora del Repositorio Institucional SaberULA, siempre con su gran apoyo junto a la disposición servicial y diligente, el profesor y amigo Justo Bonamie, Decano de la Facultad de Odontología bastión incondicional para respaldar la



**ACTA BIOCLÍNICA**

**Editorial**

**Ramírez Mariela**

**Volumen 15, N° 30 Especial, 2025**

**Depósito Legal: PPI201102ME3815**

**ISSN: 2244-8136**

imperante actividad editorial.

Nuestro infinito agradecimiento para

Todos y existencia perdurable para la

Revista ACTA BIOCLÍNICA.



## EL EJE MICROBIOTA-INTestino-HORMONAS: UNA REVOLUCIÓN EN LA ENDOCRINOLOGÍA MODERNA

### THE MICROBIOTA-GUT-HORMONE AXIS: A REVOLUTION IN MODERN ENDOCRINOLOGY

**Jorge Hernández<sup>1</sup> ; Luis Dulcey<sup>2</sup> ; Jaime Gómez<sup>3</sup> ;**  
**Juan Therán<sup>4</sup> **

1. Médico investigador. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.
2. Médico especialista en medicina interna. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
3. Profesor titular. Facultad de medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
4. Médico residente de medicina familiar. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 23/01/2025  
Aceptado: 15/02/2025

**EMAIL:** [jorgeandreshernandez2017@gmail.com](mailto:jorgeandreshernandez2017@gmail.com)

**CORRESPONDENCIA:** Jorge Andrés Hernández Navas. Dirección postal: 1065 Silverleaf Dr, Youngsville, NC EEUU



**Estimado Editor:**

El estudio del microbiota intestinal ha transformado nuestra comprensión de la fisiología humana, revelando su papel esencial en la regulación hormonal. Este eje microbiota-intestino-hormonas ha emergido como un regulador clave de la homeostasis metabólica, la modulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y las interacciones con las hormonas sexuales. Su relevancia va más allá de los conceptos tradicionales de la endocrinología, abriendo nuevas perspectivas para el manejo de trastornos metabólicos y hormonales.(1)

Los metabolitos derivados del microbiota intestinal, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son piezas fundamentales en estas interacciones.

Estos compuestos no solo influyen en la sensibilidad a la insulina, sino que también modulan la secreción de hormonas intestinales como el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el metabolismo energético. Además, los AGCC tienen un impacto significativo en las vías de señalización inflamatorias y neurológicas, lo que refuerza su papel en el equilibrio metabólico. Estas interacciones han demostrado ser especialmente relevantes en enfermedades como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, condiciones en las que la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica desempeñan un rol central.(2)



El impacto del microbiota intestinal no se limita al metabolismo. A través de vías inmunológicas y neurológicas, regula la actividad del eje HHA, un sistema esencial para la respuesta al estrés y el equilibrio energético. Estudios recientes han demostrado que el microbiota puede influir en la producción de cortisol mediante la activación de receptores inmunes específicos. Este hallazgo tiene implicaciones profundas en la modulación del estrés crónico, un factor que contribuye al desarrollo de enfermedades endocrinas y metabólicas.(3)

La disbiosis intestinal, definida como una alteración en la composición y función del microbiota, ha sido vinculada con trastornos endocrinos específicos. Uno de los ejemplos más destacados es el

síndrome de ovario poliquístico (SOP), donde los desequilibrios microbianos se correlacionan con la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo. Esta conexión sugiere que la modulación del microbiota podría representar una estrategia terapéutica novedosa para mejorar tanto los síntomas metabólicos como hormonales en estas pacientes. De manera similar, en el contexto del hipotiroidismo autoinmune, la disbiosis puede exacerbar la inflamación sistémica, afectando la conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y agravando la disfunción tiroidea.(4)

A pesar del entusiasmo generado por estos hallazgos, traducir el conocimiento emergente sobre el microbiota intestinal a la práctica clínica presenta importantes desafíos. La composición del microbioma



es única para cada individuo y está influenciada por factores como la dieta, la genética, el uso de antibióticos y el entorno. Esta variabilidad interindividual complica la generalización de las intervenciones terapéuticas. Además, las metodologías actuales para analizar el microbiota, aunque avanzadas, tienen limitaciones en términos de precisión, estandarización y costos, lo que dificulta su implementación generalizada en la práctica clínica.(4)

No obstante, algunas estrategias están mostrando resultados prometedores. El uso de probióticos específicos, diseñados para modular la composición y función del microbioma, ha demostrado ser eficaz en estudios preliminares. Por ejemplo, un ensayo reciente publicado en *Nature Metabolism* (2023) reportó que la

suplementación con ciertas cepas probióticas mejoró la resistencia a la insulina y redujo la inflamación sistémica en pacientes con SOP. Asimismo, el empleo de prebióticos y dietas personalizadas, diseñadas para favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas, ha emergido como una intervención potencialmente efectiva.(5)

Las dietas ricas en fibra, por ejemplo, promueven la producción de AGCC, mientras que las dietas bajas en carbohidratos pueden tener un impacto positivo en la regulación glucémica mediante la modulación del microbioma. Estas estrategias deben ser evaluadas en ensayos clínicos robustos para validar su eficacia y seguridad en diferentes contextos endocrinos.(4,5)



La investigación futura en este campo debe centrarse en superar las barreras existentes. En primer lugar, es necesario identificar las interacciones específicas entre el microbiota intestinal y los ejes hormonales. Esto incluye el análisis de cómo ciertos perfiles microbianos pueden influir en trastornos como el SOP, la diabetes tipo 2 o las enfermedades tiroideas. En segundo lugar, los estudios longitudinales son esenciales para evaluar el impacto a largo plazo de las intervenciones basadas en el microbioma. Estas investigaciones permitirán comprender si las modificaciones en el microbiota pueden inducir cambios sostenibles en la salud metabólica y hormonal.(5)

Otro aspecto crítico es el desarrollo de biomarcadores microbianos específicos

que puedan utilizarse como herramientas diagnósticas o pronósticas. Estos marcadores podrían ayudar a identificar a los pacientes más propensos a beneficiarse de intervenciones específicas, optimizando así los resultados clínicos. Además, la incorporación de tecnologías avanzadas, como la secuenciación de próxima generación y el aprendizaje automático, puede acelerar el descubrimiento de estos biomarcadores y facilitar la personalización de las terapias.(5)

La implementación de estos avances en la práctica clínica requerirá un enfoque multidisciplinario. Endocrinólogos, gastroenterólogos, microbiólogos y especialistas en bioinformática deben trabajar juntos para diseñar intervenciones basadas en el microbioma



que sean eficaces, seguras y accesibles. Asimismo, es fundamental involucrar a los pacientes en el proceso, educándolos sobre la importancia del microbiota y las estrategias disponibles para mejorar su salud intestinal.(5)

En términos de política de salud, es crucial promover programas que faciliten el acceso a intervenciones basadas en el microbioma, especialmente en poblaciones vulnerables. Esto incluye la regulación adecuada de los productos probióticos y prebióticos, así como la inversión en investigación que permita desarrollar nuevas terapias basadas en el microbioma.(5)

En conclusión, el eje microbiota-intestino-hormonas representa una frontera emocionante en la

endocrinología moderna. Sus implicaciones van más allá de la investigación básica, ofreciendo la posibilidad de transformar el manejo de trastornos metabólicos y hormonales. Sin embargo, para aprovechar todo su potencial, es necesario superar las barreras actuales mediante investigaciones rigurosas, colaboración interdisciplinaria y un enfoque centrado en el paciente. Exhorto a la comunidad médica y científica a intensificar sus esfuerzos en este campo, con el objetivo de traducir el conocimiento emergente en soluciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.



## REFERENCIAS

1. Simoni-Berra MA, Yáñez-Santos JA, Girón-Ortiz JA, Huerta-Lara M, Cedillo-Ramírez ML, Simoni-Berra MA, et al. Efecto de los probióticos en los niveles de glucosa y el incremento de peso en ratones expuestos a dosis bajas de malati6n. *Gac Med Mex* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jan 10];159(1):44–9. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132023000100044&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132023000100044&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang C, et al. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm*. 2021;2021.
3. Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jan 10];10(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057420/>
4. Rastelli M, Cani PD, Knauf C. The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocr Rev* [Internet]. 2019 May 10 [cited 2025 Jan 10];40(5):1271–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081896/>
5. Massey W, Brown JM. The Gut Microbial Endocrine Organ in Type 2 Diabetes. *Endocrinology* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2025 Jan 10];162(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373432/>



## DISECCIÓN MULTIPLANO UNA MANERA EFECTIVA DE DEMOSTRAR LA COMUNICACIÓN ENTRE LOS TEJIDOS HUMANOS FACIALES

Velazco Viloría, Gladys<sup>1</sup> 

1. Directora del entrenamiento clínico sobre componentes anatómicos para Armonización Facial. Centro Latinoamericano de Entrenamiento Médico e Investigación. Bogotá, Colombia

EMAIL: gvelazcoula@gmail.com

### RESUMEN

La elaboración de patrones de disección encaminados al reconocimiento no solamente de las estructuras individuales si no de su relación con otras y su biomecánica factura la necesidad de crear nuevas estrategias en cuanto a análisis en disección humana. El objetivo de este estudio fue identificar con claridad las diferentes capas fasciales que conforman el conglomerado facial y que obviamente se necesita un gran conocimiento de las mismas para poder realizar tratamientos efectivos en armonización facial. La necesidad de abastecer campos de investigación en áreas específicas creara un consenso mucho más amplio sobre los conceptos existentes controvertidos algunos y aceptados otros seguimos evolucionando



y la evolución sigue siendo un eslabón en la cadena de cambios anatómicos que estamos dispuestos a descubrir en con el paso de los años.

**PALABRAS CLAVE:** Disección planar; smas; tejido graso; biomecánica facial.

## MULTIPLANAR DISSECTION AN EFFECTIVE WAY TO DEMONSTRATE COMMUNICATION BETWEEN HUMAN FACIAL TISSUES

### ABSTRACT

The development of dissection patterns aimed at the recognition not only of the individual structures but also of their relationship with others and their biomechanics, has led to the need to create new strategies in terms of analysis in human dissection. The objective of this study was to clearly identify the different fascial layers that make up the facial conglomerate and that obviously a great knowledge of them is needed to be able to perform effective treatments in facial harmonization. The need to supply fields of research in specific areas will create a much broader consensus on existing concepts, some controversial and others accepted, we continue to evolve and evolution remains a link in the chain of anatomical changes that we are willing to discover over the years.

**KEYWORDS:** Planar dissection; smas; fat tissue; facial biomechanics.



## **INTRODUCCIÓN**

El movimiento repetitivo del rostro, y el intercambio planar a nivel facial es lo que explica de manera clara la biomecánica facial. El movimiento facial relacionado con las funciones de masticación, expresión y comunicación depende no solo de la acción muscular, sino también de la presencia de planos de deslizamiento que permiten este movimiento.

Existen lo que se ha denominado “planos de deslizamiento facial” (1)

Una reevaluación reciente de las capas fasciales de la cara ha desafiado indirectamente este concepto de espacios y ligamentos. Este estudio se realizó para ampliar la comprensión de la movilidad del tejido blando, incluidos los planos de

deslizamiento naturales y los espacios de tejido blando (2)

Cuando evaluamos el área facial como un compendio de planos que deslizan unos sobre otros y crean tanto un grado de fricción como un grado de fuerza cinética nos damos cuenta que estamos mucho más allá de solo ver estructuras por separado y que hoy en día es fundamental entender esta visión para establecer tratamientos no quirúrgicos un poco más efectivos que la inyección estática de productos.

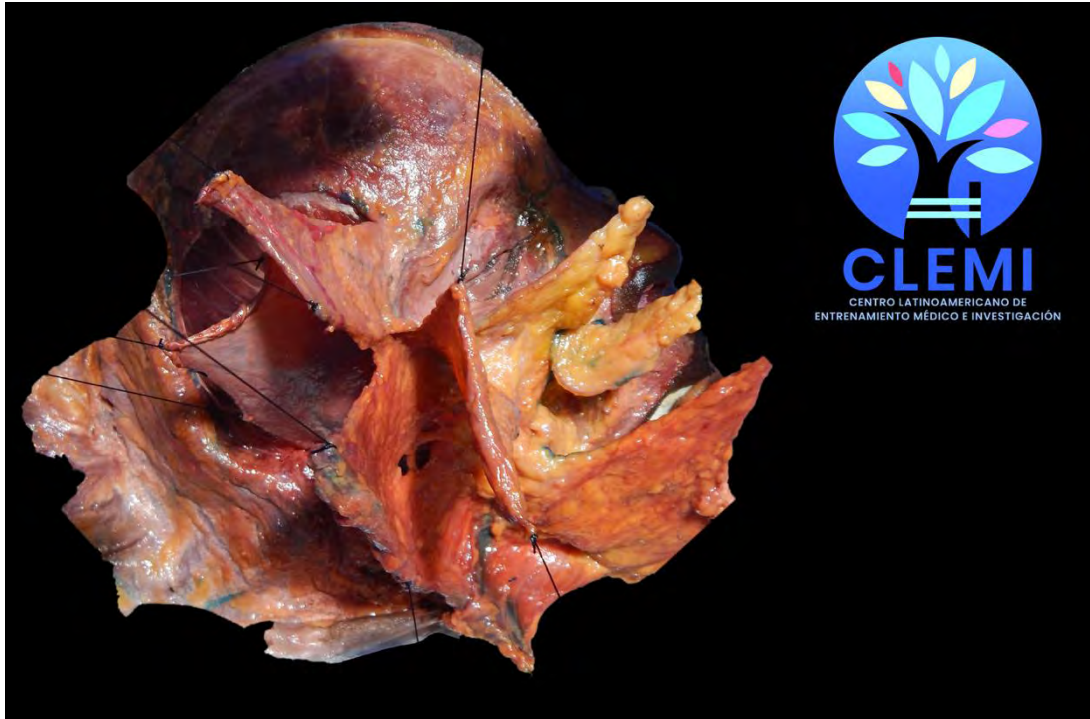
La fascia facial se encuentra contigua entre el tejido graso de las capas subcutánea y conjuntiva, y no envuelve la superficie muscular como en otras partes del cuerpo humano, esta estructura se



denomina sistema musculo aponeurótico superficial (SMAS), término aceptado internacionalmente en la anatomía (3,4). Dado que la fascia facial no envuelve la capa muscular superficial, que es diferente de la fascia profunda presente en la superficie del músculo esquelético general, aún no se ha establecido una definición clara de esta estructura (5,6).

El objetivo de este estudio fue identificar con claridad las diferentes capas fasciales que conforman el conglomerado facial y que obviamente se necesita un gran conocimiento de las mismas para poder realizar tratamientos efectivos.

La necesidad de realizar estudios un poco más centralizados en la anatomía facial y descartar que las estructuras faciales son aisladas unas de las otras es lo que llevo a la tarea de asistir al Centro Latinoamericano de Entrenamiento Medico e Investigación y comenzar con un trabajo de disecar las fascias manteniendo la integración hacia puntos en común donde se sostuvieran dichas estructuras así logramos verificar estructuras que están siendo reportadas en estudios que actualmente estamos escribiendo.



**Figura 1.** Disección planar del tercio superior en su región temporal tercio medio y tercio inferior donde observamos las capas fasciales responsables del movimiento de las estructuras y la formación de estratos.

Disección realizada en el CLEMI Bogotá Colombia. 2025

Como podemos observar en la figura 1, la necesidad de comprensión de los estratos es lo que explica la funcionalidad del sistema fascial lo que nos hace

reconsiderar muchas veces los tratamientos aplicados en el tiempo y en el espacio facial.



**Figura 2.** Grupos de investigación en anatomía humana conformados en CLEMI, Bogotá, Colombia.

La necesidad de grupo de investigación encaminados al fortalecimiento de la ciencia anatómica nos permitirá aclarar

muchos de los enigmas anatómicos que aun circunscriben muchas respuestas clínicas.



Discernir sobre posibles cambios en los consensos científicos nos hará más críticos en el tiempo

## CONCLUSIÓN

La necesidad de abastecer campos de investigación en áreas específicas creará un consenso mucho más amplio sobre los conceptos existentes controvertidos algunos y aceptados otros seguimos evolucionando y la evolución sigue siendo un eslabón en la cadena de cambios anatómicos que estamos dispuestos a descubrir en con el paso de los años.

## REFERENCIAS

1. Wong CH, Mendelson B. Lifting de pómulos utilizando los espacios de

tejido blando facial de la zona media de los pómulos. *Cirugía Plástica y Reconstructiva*. 2015;136:1155–1165.

2. Grodinsky M, Holyoke EA. Fascias y espacios fasciales de la cabeza, el cuello y las regiones adyacentes. *Am J Anat*. 1938;63:367–408.)

3. Hudson, D.A., 2010. An analysis of unsolved problems of face -lift procedures. *Ann. Plast.Surg*. 65 (2), 266–269.

4. Zackary B. Whitney ; Megha Jain ; Patricio M. Zito Anatomía, Piel, Fascia del Sistema Musculoaponeurótico Superficial (SMAS). 30 de enero de 2024 .

5. Quatela V, Montague A, Manning JP, Antunes M. Extended Superficial Musculoaponeurotic System Flap Rhytidectomy. *Facial Plast Surg Clin*



North Am. 2020 Aug;28(3):303-310.  
[PubMed]

6. Cummins AJ, Surek CC,  
Charafeddine AH, Scomacao I,  
Duraes E, Zins JE. Cirugía de lifting  
facial tras parotidectomía superficial:  
¿Es segura? Aesthetic Plast Surg.  
Abril de 2020; 44 (2):354-358.



## SELF-MEDICATION AND ASSOCIATED FACTORS AMONG ADULT OUTPATIENTS IN A MEXICAN CLINIC: A CROSS-SECTIONAL STUDY

**Mario. I. Ortiz<sup>1</sup>, Jorge E. Ortiz Balderas<sup>2</sup>, Héctor Carreto-Díaz<sup>3</sup>,  
Carlo E. Medina-Solís<sup>4</sup>**

1. Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México.
2. Hospital General de Zona #36 of Instituto Mexicano del Seguro Social Bienestar. Pachuca, Hidalgo, México.
3. Cruz Roja Mexicana, Delegación Hidalgo. Pachuca, Hidalgo, México.
4. Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, Hidalgo, México.

Received: 11/29/2024  
Accepted: 01/03/2025

**EMAIL:** [mortiz@uaeh.edu.mx](mailto:mortiz@uaeh.edu.mx) / [mario\\_i\\_ortiz@hotmail.com](mailto:mario_i_ortiz@hotmail.com)

### **AUTHOR FOR CORRESPONDENCE:**

Mario I. Ortiz, Ph.D. Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Del Estado de Hidalgo. Dr. Eliseo Ramírez Ulloa 400, Col. Doctores. Pachuca, Hgo. 42090, MEXICO



## ABSTRACT

**Background:** Self-medication is the highly prevalent activity in which patients obtain and use medications or treatments without the doctor's participation either in the prescription or in the supervision of the treatment. **Objectives:** To determine the prevalence and characteristics of self-medication (SM) and the sociodemographic and health factors associated with SM in adult patients attending a Mexican ambulatory care center. **Methods:** A case report form (CRF) was used to collect individual patient data through direct interviews. The CRF collected data by asking questions about patient sociodemographics, self-medication, patient characteristics, and related factors. **Results:** A total of 5160 adult patients were included in the analysis. Of these, 2571 (49.8%) were female. The patients had a mean (M) age ( $\pm$  standard deviation: SD) of 34.6 (14.8) years. SM was reported by 1278 (24.8%) patients. The main clinical reasons for outpatient SM were COVID-19, headache/migraine and disease prevention. Of the 1344 products identified for SM, 971 (72.2%) were conventional medicines (CM), with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) being the main group, and 373 (27.8%) were complementary or alternative medicines (CAM), with chamomile infusion being the most commonly used CAM. **Conclusion:** A significant prevalence of SM was found. COVID-19 is the main clinical condition, with NSAIDs/analgesics and chamomile being the main



products used. SM products were obtained from pharmacies/stories and leftover medicines. It is highly recommended to increase the knowledge of the rational use of medications.

**KEYWORDS:** Complementary and alternative medicine; Conventional medicine; Mexico; Outpatient; Prevalence; Self-medication.

## AUTOMEDICACIÓN Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES AMBULATORIOS ADULTOS DE UNA CLÍNICA MEXICANA: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

### RESUMEN

**Antecedentes:** La automedicación es una actividad altamente prevalente en la que los pacientes obtienen y usan medicamentos o tratamientos sin la participación del médico, ya sea en la prescripción o en la supervisión del tratamiento. **Objetivos:** Determinar la prevalencia y características de la automedicación (AM) y los factores sociodemográficos y de salud asociados a la AM en pacientes adultos que acuden a un centro de atención ambulatoria mexicano. **Métodos:** Se utilizó un formato de reporte de caso (FRC) para recopilar datos individuales de los pacientes mediante entrevistas directas. El FRC recopiló datos al hacer preguntas sobre la sociodemografía del paciente, la automedicación, las características del paciente y los factores relacionados. **Resultados:** Se incluyeron en el



análisis un total de 5160 pacientes adultos. De estos, 2571 (49.8%) eran mujeres. Los pacientes tenían una edad media (M) ( $\pm$  desviación estándar: DE) de 34.6 (14.8) años. La AM fue reportada por 1278 (24.8%) pacientes. Las principales razones clínicas para la AM ambulatoria fueron COVID-19, dolor de cabeza/migraña y prevención de enfermedades. De los 1344 productos identificados para AM, 971 (72,2%) fueron medicamentos convencionales (MC), siendo los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) el grupo principal, y 373 (27,8%) fueron medicamentos complementarios o alternativos (MCA), siendo la infusión de manzanilla la MCA más utilizada. **Conclusión:** Se encontró una prevalencia significativa de AM. COVID-19 fue la principal condición clínica, siendo los AINEs/analgésicos y la manzanilla los principales productos utilizados. Los productos de AM se obtuvieron de farmacias/tiendas y medicamentos sobrantes. Es muy recomendable aumentar el conocimiento del uso racional de los medicamentos.

**PALABRAS CLAVE:** Medicina complementaria y alternativa; Medicina convencional; México; Paciente ambulatorio; Prevalencia; Automedicación.

## INTRODUCTION

Self-medication (SM) is the use of nonprescribed medicines by individuals to treat self-identified disorders or

symptoms (1,2). Conventional medicine (CM) self-medication can include the use of over-the-counter (OTC) medications available through pharmacies without a



doctor's prescription, the irregular use of a prescribed medication, typically for chronic or intermittent conditions, or the use of leftover medications from previous prescriptions (1,2). SM also includes the use of a wide range of complementary and alternative medicine (CAM), such as biologically based practices, energy therapies, manipulative and body-based methods, and mind-body medicine (1-4). The use of botanicals (herbal products made from leaves, roots, stems, seeds, pollen, or any other part of a plant), animal-derived extracts, prebiotics, and probiotics is a biologically based practice (3). It is important to note that complementary treatments are used along with CM, while alternative treatments are generally used instead of CM (1,2). The

prevalence of SM ranges from 8% to 98% (1,5-7).

Relatives, friends, neighbors, the pharmacist, previously prescribed drugs, or suggestions from advertisements in informational sources such as newspapers, magazines, radio, or television are common sources of information for SM. There are several factors that favor SM, such as self-care, lack of time, lack of health services, financial limitations, ignorance, misconceptions, extensive advertising, and easy availability of medicines (1,6,7).

There are advantages to SM, such as saving scarce medical resources, reducing absenteeism from work and school, and reducing pressure on medical services. However, several disadvantages have also been reported, such as the presence of



side effects, drug-drug and drug-food interactions, antimicrobial resistance, lack of efficacy, risk of addiction or misuse, and inaccurate self-diagnosis. In this case, SM may increase wasteful public expenditure and/or make the disease more prevalent (1,6,8).

SM is a serious global problem, and Mexico is no exception. A multicentric study in 11 Latin American cities showed that 54.6% of the population studied had been self-medicated in the last 2 weeks, and 62.58% had been self-medicated in the last 3 months (9). A relatively recent systematic review of SM in the Mexican population showed a prevalence of 42.3% for CM and 30.7% for CAM (7). Three reports of SM during the COVID-19 pandemic in the Mexican population were

published. One study evaluated SM in patients with symptoms associated with anxiety and depression (10). This study revealed a prevalence of herb use of 61.9% and concomitant use of drug-herb combinations in 25.3% of the interviewed patients (10). The second study evaluated the ability of SM to prevent SARS-CoV-2 infections and reported a 42.9% prevalence of allopathic and/or complementary medicine use (11). The third study included university students and reported a SM of 26% with the intention of preventing COVID-19 infection (12). Within the design of the first two studies, the application of online surveys to obtain data is mentioned. However, the mechanics of contact of the participants were not mentioned. As mentioned by the authors, their results



may not represent the entire Mexican population because there are regions without internet access and very low socioeconomic status, which may lead to demographic selection bias. Likewise, their evaluations were self-reported by the participants, which might not represent actual practices. Then, the probability of a bias in the information obtained may be high. Therefore, the main objective of the present study was to determine, through direct interviews, the prevalence of SM, the characteristics of SM, and the sociodemographic and health factors that favor SM in adult patients attending a Mexican ambulatory care center.

## **Methodology**

### *Study Design*

The objective of this study was to evaluate the use of SMs (CM and CAM) in adult patients attending a Mexican ambulatory care center. A prospective, descriptive, analytical, and cross-sectional study was conducted to evaluate the frequency of SMs (CM and CAM) among patients in the outpatient clinic. The investigation was conducted from August 2022 to September 2023 in an ambulatory care center located in the interior of the state of Hidalgo, Mexico.

### *Study population*

Participants who met the following criteria were included: were over 17 years of age, were outpatients for general medical consultation, were conscious,



were able to respond appropriately to questions from medical staff, and voluntarily agreed to participate in the study. The exclusion criteria were refusal to participate and not undergoing a general medical consultation. A sample of 5160 adult patients had complete data and were included in the analyses. The Mexican ambulatory care center where the study was conducted provides medical consultation services to patients of all ages and includes diagnostic, laboratory, radiographic, observation, treatment, minor surgery, psychotherapy, and rehabilitation services. Patients were contacted at the end of their general medical consultation, the purpose of the research was explained, and they were invited to participate in the study. Written informed consent was obtained from

patients who agreed to participate in the study.

#### *Measurement instrument and data collection*

A case report form (CRF) was used to collect the individual patient data required for the study. The CRF collected data by asking questions about patient sociodemographics, self-medication, patient characteristics, and related factors. SM was defined as the use of nonprescribed medicines by individuals to treat self-reported disorders or symptoms in the past six months.<sup>7</sup> SM also includes the use of a wide range of complementary and alternative medicine (CAM), such as biologically based practices, energy therapies, manipulative and body-based methods, and mind-body



medicine.<sup>7</sup> The use of botanicals (herbal products made from leaves, roots, stems, seeds, pollen, or any other part of a plant), animal-derived extracts, prebiotics, and probiotics is a biologically based practice.

#### *Ethical aspects*

An independent ethics committee from the Institute of Health Sciences (IHS) of a Mexican university approved the study protocol, and the study was conducted in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee registration code was: CEEI-2020-001.

#### *Variables considered and statistical analysis*

The data were entered into a computerized database. SPSS version 24 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL,

USA) was used for descriptive and inferential statistical analyses. The numerical variable age is presented as the mean and standard deviation (SD). The following sociodemographic, health status, and SM characteristic variables were analyzed as categorical variables: sex, civil status, socioeconomic level, location type, scholarship, medical service affiliation, personal perception of health, limitation of activities for disease, smoking, intake of alcoholic beverages, suffering from any allergies, arterial hypertension, diabetes mellitus, cancer diagnosis, SM, time of SM use, number of SM administrations per day, efficacy of SM, knowledge of SM products, form of product acquisition, and reasons for SM. Categorical variables are presented as frequencies and percentages. SM was



analyzed using logistic regression analysis. SM was the dependent variable, and some sociodemographic and health status variables were potential predictors. Logistic regression analysis with the enter method was used for binary and multiple analyses. The significance level was set at  $p < 0.05$ .

## Results

### *Participants*

A total of 5160 adult patients were included in the analyses. Of these, 2571 (49.8%) patients were female, and 2589 (50.2%) were male. The patients had a mean (M) age ( $\pm$  standard deviation: SD) of 34.6 (14.8) years.

### *Self-medication and sociodemographic and health status data*

Self-medication was reported by 1278 (24.8%) of the patients. Of these patients, only 66 (5.2%) mentioned a second product for SM. The associations among sociodemographic characteristics, health status and self-medication are shown in Table 1. A statistically significant association ( $p < 0.05$ ) was demonstrated with sex, socioeconomic level, location type, education level, personal perception of health, limitation of activities for disease, suffering from any allergies, arterial hypertension, diabetes mellitus, and cancer diagnosis. These latter variables were taken into account for the binary and multiple logistic regression analyses. Table 2 shows the influence of



independent factors for self-medication

according to logistic regression analysis.

**Table 1** Association between sociodemographic characteristics and self-medication (n=5160)

|                               | Total<br>n=5157 | Self-<br>medication | Non-self-<br>medication | P value |
|-------------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------|---------|
| Age (years, media $\pm$ SD)   | 34.6 $\pm$ 14.8 | 34.4 $\pm$ 13.6     | 34.7 $\pm$ 15.2         | 0.542   |
| Female (n, %)                 | 2571 (49.8)     | 682 (26.5)          | 1889 (73.5)             | 0.004   |
| Male (n, %)                   | 2589 (50.2)     | 596 (23.0)          | 1993 (77.0)             |         |
| Civil status                  |                 |                     |                         |         |
| Married or free union (n, %)  | 2333 (45.2)     | 547 (23.4)          | 1786 (76.6)             | 0.075   |
| Single (n, %)                 | 2620 (50.8)     | 684 (26.1)          | 1936 (73.9)             |         |
| Separated or widowed (n, %)   | 207 (4.0)       | 47 (22.7)           | 160 (77.3)              |         |
| Socioeconomic level           |                 |                     |                         |         |
| Low (n, %)                    | 731 (14.2)      | 146 (20.0)          | 585 (80.0)              | 0.001   |
| Medio (n, %)                  | 3366 (65.2)     | 810 (24.1)          | 2556 (75.9)             |         |
| High (n, %)                   | 1063 (20.6)     | 322 (30.3)          | 741 (69.7)              |         |
| Location type                 |                 |                     |                         |         |
| Rural (n, %)                  | 407 (7.9)       | 120 (29.5)          | 287 (70.5)              | 0.022   |
| Urban (n, %)                  | 4753 (92.1)     | 1158 (24.4)         | 3595 (75.6)             |         |
| Scholarship                   |                 |                     |                         |         |
| Basic and secondary (n, %)    | 1430 (27.7)     | 299 (20.9)          | 1131 (79.1)             | 0.001   |
| Degree (n, %)                 | 1850 (35.9)     | 437 (23.6)          | 1413 (76.4)             |         |
| Postgraduate (n, %)           | 1880 (36.4)     | 542 (28.8)          | 1338 (71.2)             |         |
| Medical service affiliation   |                 |                     |                         |         |
| No affiliation (n, %)         | 2239 (43.4)     | 565 (25.2)          | 1674 (74.8)             | 0.496   |
| With affiliation (n, %)       | 2921 (56.6)     | 713 (24.4)          | 2208 (75.6)             |         |
| Personal perception of health |                 |                     |                         |         |
| Very good (n, %)              | 351 (6.8)       | 57 (16.2)           | 294 (83.8)              | 0.001   |
| Fair to good (n, %)           | 4160 (80.6)     | 1015 (24.4)         | 3145 (75.6)             |         |
| Poor to fair (n, %)           | 649 (12.6)      | 206 (31.7)          | 443 (68.3)              |         |
| Limitation of activities      |                 |                     |                         |         |
| No (n, %)                     | 4530 (87.8)     | 1041 (23.0)         | 3489 (77.0)             | 0.001   |
| Yes (n, %)                    | 630 (12.2)      | 237 (37.6)          | 393 (62.4)              |         |



|                               |             |             |             |       |  |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|--|
| Smoking                       |             |             |             |       |  |
| Negative (n, %)               | 4096 (79.4) | 996 (24.3)  | 3100 (75.7) | 0.057 |  |
| Occasional (n, %)             | 938 (18.2)  | 240 (25.6)  | 698 (74.4)  |       |  |
| Diary (n, %)                  | 126 (2.4)   | 42 (0.8)    | 84 (1.7)    |       |  |
| Intake of alcoholic beverages |             |             |             |       |  |
| No (n, %)                     | 3363 (65.2) | 830 (24.7)  | 2533 (75.3) | 0.843 |  |
| Yes (n, %)                    | 1797 (34.8) | 448 (24.9)  | 1349 (75.1) |       |  |
| Suffer from any allergies     |             |             |             |       |  |
| No (n, %)                     | 4654 (90.2) | 1091 (23.4) | 3563 (76.6) | 0.001 |  |
| Yes (n, %)                    | 506 (9.8)   | 187 (37.0)  | 319 (63.0)  |       |  |
| Arterial hypertension         |             |             |             |       |  |
| No (n, %)                     | 4808 (93.2) | 1209 (25.1) | 3599 (74.9) | 0.020 |  |
| Yes (n, %)                    | 352 (6.8)   | 69 (19.6)   | 283 (80.4)  |       |  |
| Diabetes mellitus             |             |             |             |       |  |
| No (n, %)                     | 4880 (94.6) | 1226 (25.1) | 3654 (74.9) | 0.014 |  |
| Yes (n, %)                    | 280 (5.4)   | 52 (18.6)   | 228 (81.4)  |       |  |
| Cancer diagnosis              |             |             |             |       |  |
| No (n, %)                     | 5133 (99.5) | 1265 (24.6) | 3868 (75.4) | 0.005 |  |
| Yes (n, %)                    | 27 (0.5)    | 13 (48.1)   | 14 (51.9)   |       |  |

**Table 2** The influence of independent factors for Self-medication in participants (n=5160)

| Variables                            | Binary logistic regression analysis |             |          | Multiple logistic regression analysis |             |          |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------|----------|---------------------------------------|-------------|----------|
|                                      | OR                                  | 95% CI      | p Values | OR                                    | 95% CI      | p Values |
| Sex (women)                          | 1.207                               | 1.064-1.370 | 0.004    | 1.115                                 | 0.978-1.272 | 0.103    |
| Civil status (Married or free union) |                                     |             |          |                                       |             |          |
| Single                               | 1.154                               | 1.013-1.313 | 0.031    | 1.083                                 | 0.938-1.249 | 0.276    |
| Separated or widowed                 | 0.959                               | 0.683-1.346 | 0.809    | 0.870                                 | 0.609-1.244 | 0.445    |
| Socioeconomic level (Low)            |                                     |             |          |                                       |             |          |



|                                     |       |             |       |       |             |       |
|-------------------------------------|-------|-------------|-------|-------|-------------|-------|
| Medio                               | 1.270 | 1.042-1.547 | 0.018 | 1.203 | 0.973-1.487 | 0.087 |
| High                                | 1.741 | 1.392-2.177 | 0.001 | 1.477 | 1.143-1.909 | 0.003 |
| Location type (Rural)               | 1.298 | 1.038-1.623 | 0.022 | 1.464 | 1.159-1.850 | 0.001 |
| Scholarship (Basic)                 |       |             |       |       |             |       |
| Degree                              | 1.170 | 0.990-1.382 | 0.065 | 1.139 | 0.947-1.371 | 0.166 |
| Postgraduate                        | 1.532 | 1.303-1.802 | 0.001 | 1.381 | 1.133-1.683 | 0.001 |
| Perception of health<br>(Very good) |       |             |       |       |             |       |
| Fair to good                        | 1.665 | 1.243-2.230 | 0.001 | 1.736 | 1.290-2.336 | 0.001 |
| Poor to fair                        | 2.398 | 1.727-3.331 | 0.001 | 2.646 | 1.868-3.750 | 0.001 |
| Limitation of activities<br>(Yes)   | 2.021 | 1.696-2.409 | 0.001 | 1.873 | 1.556-2.255 | 0.001 |
| Suffer from any allergies<br>(Yes)  | 1.914 | 1.579-2.322 | 0.001 | 1.751 | 1.435-2.136 | 0.001 |
| Arterial hypertension<br>(Yes)      | 0.726 | 0.553-0.952 | 0.021 | 0.682 | 0.505-0.921 | 0.013 |
| Diabetes mellitus (Yes)             | 0.680 | 0.500-0.925 | 0.014 | 0.639 | 0.454-0.897 | 0.010 |
| Cancer diagnosis (Yes)              | 2.839 | 1.331-6.056 | 0.007 | 3.308 | 1.484-7.372 | 0.003 |

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval.

*Factors associated with and characteristics of self-medication*

The main clinical conditions and products used for outpatient self-medication are shown in Figures 1 and 2. The main

reasons for outpatient self-medication were COVID-19, headache/migraine, disease prevention and musculoskeletal pain (Figure 1).

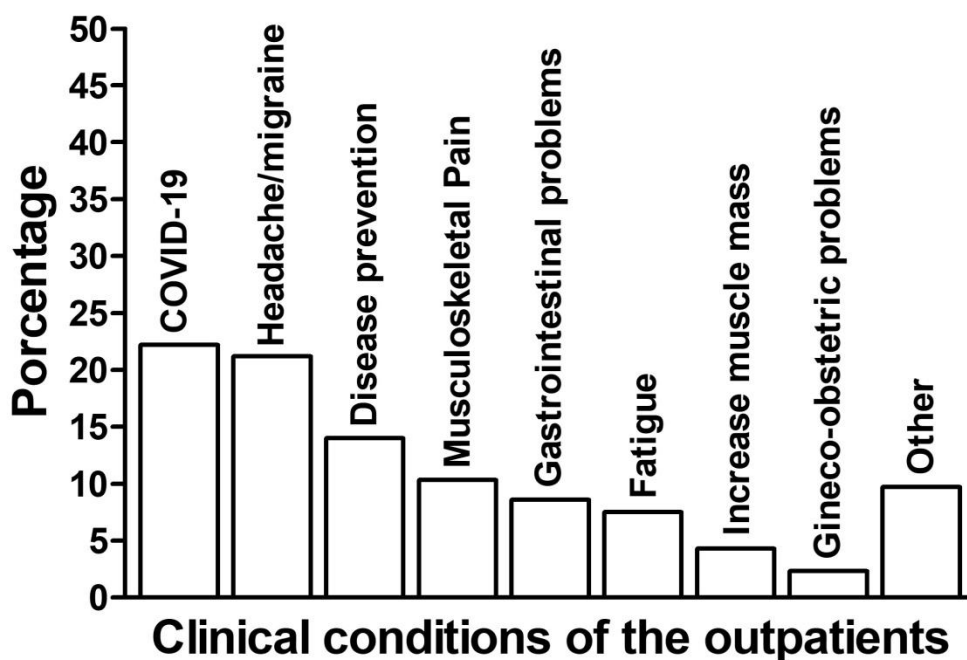


Figure 1. Principal clinical conditions of outpatients (n = 1,278)

SM was performed in 1212 patients with one product and in 66 patients with two products. In total, 1344 SM products were used by 1278 patients. Of the 1344 products for SM that were identified, 971 (72.2%) were conventional medicines, and 373 (27.8%) were complementary or alternative medicines. As many products or presentations for self-medication

contain more than one substance or drug, the final number of products for SM in the register was 1711, with an average of 1.34 per patient. The main products used for SM by outpatients were analgesics/nonsteroidal anti-inflammatory drugs, vitamins/supplements and herbal derivatives (Figure 2). Paracetamol (n=324, 55.4%), acetylsalicylic acid

(n=110, 18.8%), ibuprofen (n=54, 9.2%), naproxen (n=40, 6.8%) and diclofenac (n=36, 6.2%) were the main analgesic/nonsteroidal anti-inflammatory drugs used for SM. Ascorbic acid (n=81, 16.1%), thiamine (n=75, 14.9), pyridoxine (n=75, 14.9), cyanocobalamin (n=75, 14.9%), and whey (n=41, 8.2%)

were the most commonly used vitamins/supplements for SM. Chamomile (n=53, 14.7%), lemon (n=36, 10%), ginger (n=33, 9.1%), garlic (n=29, 8.0%), and cinnamon (n=25, 6.9%) were the most commonly used herbal products for SM.



Figure 2. Main products used for self-medication by outpatients (n = 1,278)



In the case of COVID-19, 546 products used for SM were identified, with an average of 1.83 per patient. Paracetamol (n=131, 24%), clorfeniramine (n=65, 11.9%), phenylefrin (n=53, 9.7%) and lemon (n=30, 5.5%) were the most commonly used products for self-medication in these patients.

The main time of use of self-medication, number of administrations per day, efficacy of the self-medication used, information about the products, form of product acquisition and reasons for self-medication are shown in Table 3.

**Table 3** Characteristics related to self-medication carried out by patients in the outpatient clinic (n=1278)

| Characteristic of self-medication                                    | n (%)      |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Time of use of self-medication</b>                                |            |
| 1 to 3 days                                                          | 772 (60.4) |
| 4 to 7 days                                                          | 129 (10.1) |
| More than seven days                                                 | 377 (29.5) |
| <b>Times of administration per day</b>                               |            |
| One                                                                  | 977 (76.4) |
| Twice                                                                | 181 (14.2) |
| three or more times a day                                            | 120 (9.4)  |
| <b>Did the medication help you solve your discomfort or problem?</b> |            |
| None                                                                 | 35 (2.7)   |



|                   |            |
|-------------------|------------|
| Little to regular | 484 (37.9) |
| Much to complete  | 759 (59.4) |

**How did you find out about the product?**

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Family and/or friends      | 473 (37.0) |
| Prior prescription         | 371 (29.0) |
| Patient's own knowledge    | 206 (16.1) |
| Media (TV, internet, etc.) | 93 (7.3)   |
| Other health professionals | 81 (6.3)   |
| Pharmacy salesman          | 54 (4.2)   |

**Form of product acquisition in self-medication**

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| Direct purchase in pharmacy or stores | 889 (69.6) |
| Previous prescription/house           | 344 (26.9) |
| Friends/neighbors/family              | 45 (3.5)   |

**Reasons for self-medication**

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| Recommendation by others                          | 601 (47.0) |
| Knowledge, prior experience or prior prescription | 499 (39.0) |
| Easy to buy                                       | 85 (6.7)   |
| It's just a mild illness                          | 59 (4.6)   |
| Lack of doctor near residence                     | 20 (1.6)   |
| Save money                                        | 14 (1.1)   |

---



## Discussion

A total of 5160 adult patients were included in the study, of whom 1278 reported SM, for a prevalence of 24.8%. The main clinical reasons for outpatient SM were COVID-19, headache/migraine and disease prevention. Of the 1344 products identified for SM, 971 (72.2%) were conventional medicines (CM), with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) being the main group, and 373 (27.8%) were complementary or alternative medicines (CAM), with chamomile infusion being the most commonly used CAM.

As noted above, the prevalence of SM in Mexico ranges from 6.1 to 100% (7). We found an SM prevalence of 24.8%. This prevalence of SM in the present study is

lower than the prevalences of 54% and 62% in Latin American cities (9). Similarly, the prevalence of 24.8% found in this study is lower than that reported in the population of eight studies from the same Mexican region (Hidalgo State), which ranged from 54.2% to 87.6%, with an average SM of 66.2% (7). Nevertheless, only two of the aforementioned studies used populations similar to our population (outpatients) and reported prevalences of SM of 87.6 and 86.4% (13,14). However, in one of these studies, the temporal variable SM was not included (14), and in another, SM was divided into several temporal blocks (13). In this case, it is necessary to homogenize the questionnaires to adequately compare SM among different populations.



There are personal, sociodemographic and health status aspects of people involved in SM, such as age, gender, socioeconomic status and educational level. In the present study, female sex, high socioeconomic status, living in a rural community, having a postgraduate education, poor health perception and having any allergies were found to be risk factors for SM. Our findings are consistent with those of previous studies that revealed a relationship between greater SM use and higher income and education levels, female gender, and rural residence (15-18). However, our results are not consistent with SM findings in other populations where living in an urban area and having a lower level of education favors SM (17,19). The differences found may be due to the

cultural and economic characteristics of the populations studied and the public policies related to SM.

In our study, COVID-19 infection or involvement, migraine/headache, disease prevention, musculoskeletal pain and gastrointestinal disorders were the main conditions reported in the SM. These main conditions are somewhat consistent with the main clinical conditions found in the systematic review of SM in the Mexican population, which include, in order of frequency, acute respiratory infection or affection, gastrointestinal affection or diarrhea, influenza or similar affection, and headache (7). In this sense, we found that NSAIDs/analgesics were the main products used by patients in SM. Our results are largely consistent with various global and local studies on the use



of these drugs as the main products used in SM (7,9,16-18,20-21). In general, NSAIDs have anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects and are therefore used to relieve fever and general discomfort in patients with respiratory, infectious or painful diseases. These effects of NSAIDs are mainly due to the inhibition of prostaglandin production. The hepatic, renal, gastrointestinal, and cardiovascular adverse effects of NSAIDs are well known (22). Similarly, a study revealed that NSAIDs are among the most commonly used medications for self-harm in emergency department visits (23). It is therefore widely recommended that patients reduce the use of these drugs.

Society is composed of people who interact on a daily basis with some level

of trust, whether between peers or between groups of people. Building trust is an important step in developing quality interactions and relationships. The average person has little knowledge about health care (24). Therefore, to manage any disorder or illness, people we trust (health professionals, family or friends) for advice on how to treat or reduce these ailments (24). For this reason, recommendations from other people (family, friends, and some health personnel) were the main source of information and the main reason for highlighting SM in the present study. A previous study in the Indian population revealed that the main sources of information about SM medications were pharmacists and family members (18). In a systematic review of SM in Mexico, the



recommendation of neighbors/relatives was among the additional important factors for performing SM (7). In the same sense, previous experience or previous prescription were among the main sources of information and the main reasons for using SM products in the present study. This last result is in line with previous studies that considered patients' previous experience and/or familiarity with treatments as the main justification for SM (7,20,21). In this sense, it is highly recommended that patients consult a health care professional before using any medication or herbal product for SM.

SM can be performed with leftover medications from previously prescribed treatments, with medications or products given as gifts by close people (relatives or

friends), or by purchasing OTC medications that are very easily accessible in shopping centers or pharmacies (25). It is very difficult for healthcare professionals to control the first option above. However, in the case of OTC medications, the pharmacist plays the role of educator and guide for the consumer (25). In the present study, the main sources of SM products were direct purchases from pharmacies or shopping centers (69.6%) and previously prescribed products or because these products or medicines were at home (26.9%). These results have been observed in other studies (21,26). In the case of OTC medicines, as mentioned above, the role of the salesperson or pharmacist in guiding and educating patients about the rational and appropriate use of medicines



intended for SM is very important. The drug sales team can positively influence consumer decisions and provide important information about drugs (precautions, dosage and dosage intervals, interactions with other drugs or food, adverse reactions, etc.) (27). Despite campaigns to promote the rational use of medicines, keeping leftover medicines at home or at work is a common practice (28). In general, the practice and custom of keeping medicines at home leads to the irrational use of medicines, encouraging self-medication and accidental and intentional poisoning (28,29). The storage of leftover medications occurs due to sociocultural factors, the habit of hoarding, and the lack of programs for the disposal of unused or expired medications. As a result, a high

percentage of the population mishandles unused, leftover, or expired medications (28,29). In this sense, more restrictions on the prescription and dispensing of medicines by health authorities and public programs on the use and proper disposal of medicines are needed.

### Limitations

Our study has several limitations. First, a 6-month period was used to report the use of SM products. In this sense, there is no general consensus on the temporality of SM that should be used to evaluate its frequency or prevalence. While some studies evaluate SM over a period of 1 month (15) or 3 months (9), other studies use 1 year (17,18), and others do not consider the duration of SM (5-8,12,16). For this reason, the temporality of SM



needs to be taken into account in subsequent prevalence studies, including systematic reviews and meta-analyses. Another limitation of our study was the lack of registration of adverse reactions due to the products used in SM. All medicines cause adverse reactions to a greater or lesser extent, so there is an underreporting of these reactions because the population that self-medicates does not visit health services to report them (20,23). In this sense, the community pharmacist could again inform the population that purchases medicines for SM to return to report likely adverse reactions if they occur (27,30).

### **Conclusions**

A significant prevalence of SM was found. COVID-19 and headache were the

main clinical conditions associated with the use of SM. NSAIDs/analgesics, vitamins and chamomile are the main products used in SM. The remaining medications from previous treatments were sources for performing SM. It is highly recommended that knowledge about the rational use of medications for SM be increased.

### **Data transparency**

The research data from this study will be made available by emailing the corresponding author.

### **REFERENCES**



1. Bennadi D. Self-medication: A current challenge. *J Basic Clin Pharma*. 2014;5(1):19-23.
2. Jain S. Concept of self-medication: a review. *Intern J Pharm Biol Arch*. 2011;2(3):831–836.
3. Food Drug Administration (FDA) (2006) Guidance for Industry on Complementary and Alternative Medicine Products and Their Regulation by the Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM145405.pdf>. Accessed March 20, 2024.
4. World Health Organization (WHO) (2013) Traditional Medicine Strategy 2002–2005. World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2297e/4.2.html>. Accessed March 3, 2024.
5. Gualano MR, Bert F, Passi S, et al. Use of self-medication among adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2015;25(3):444-450.
6. Shaghghi A, Asadi M, Allahverdipour H. Predictors of Self-Medication Behavior: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2014;43(2):136-146.
7. Ortiz MI, Flores-Cerón KI, Muñoz-Pérez VM. Self-medication practice in Mexico. A systematic review. *Sr Care Pharm*. 2022;37(7):266-283.
8. Jerez-Roig J, Medeiros LF, Silva VA, et al. Prevalence of self-medication and associated factors in an elderly population: a systematic review. *Drugs Aging*. 2014;31(12):883-896.
9. Escobar-Salinas JS, Ríos-González CM. Automedicación en adultos de 11 ciudades de Latinoamérica, 2015-2016: Estudio multicéntrico. *CIMEL*. 2017;22:19-23.
10. Alonso-Castro AJ, Ruiz-Padilla AJ, Ortiz-Cortes M, et al. Self-treatment and adverse reactions with herbal products for treating symptoms associated with anxiety and depression in adults from the central-western region of Mexico during the Covid-19



pandemic. J Ethnopharmacol. 2021;272:113952.

11. Ruiz-Padilla AJ, Alonso-Castro AJ, Preciado-Puga M, et al. Use of allopathic and complementary medicine for preventing SARS-CoV-2 infection in Mexican adults: A national survey. Saudi Pharm J. 2021;29:1056–1060.

12. González González MR, Yeverino Gutiérrez ML, Ramírez Estrada K, González Santiago O. Self-medication for prevention of COVID-19 in university students of the northeast of Mexico. Interciencia. 2022;47:240–243.

13. Mérida-Nájera L, Durán-Gómez M, Escobar-Sánchez M, et al. Self-medication frequency in patients assigned to the family medicine department at a general hospital in Hidalgo, Mexico. Aten Fam. 2018;25:12-16.

14. Reynoso-Vázquez J, Mejía-Baños KY, Olvera-Hernández EG, et al. Prevalencia de la automedicación y del consumo de remedios herbolarios

entre los usuarios de un centro de salud. Available at:

[https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icsa/LI\\_UsoMedic/Elena\\_Oliv/prevalencia.pdf](https://www.uaeh.edu.mx/investigacion/icsa/LI_UsoMedic/Elena_Oliv/prevalencia.pdf). Published August 26, 2009. Accessed February 20, 2024.

15. Chang J, Wang Q, Fang Y. Socioeconomic differences in self-medication among middle-aged and older people: data from the China health and retirement longitudinal study. BMJ Open. 2017;7(12):e017306.

16. Azami-Aghdash S, Mohseni M, Etemadi M, Royani S, Moosavi A, Nakhaee M. Prevalence and Cause of Self-Medication in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis Article. Iran J Public Health. 2015;44(12):1580-1593.

17. Juneja K, Chauhan A, Shree T, et al. Self-medication prevalence and associated factors among adult population in Northern India: A community-based cross-sectional study. SAGE Open Med. 2024;12:20503121241240507.



18. Rathod P, Sharma S, Ukey U, et al. Prevalence, Pattern, and Reasons for Self-Medication: A Community-Based Cross-Sectional Study From Central India. *Cureus*. 2023;15(1):e33917.
19. Gupta S, Chakraborty A. Pattern and practice of self medication among adults in an urban community of West Bengal. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(5):1858-1862.
20. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, et al. Frequency and severity of adverse drug reactions due to self-medication: a cross-sectional multicentre survey in emergency departments. *Drug Saf*. 2013;36(12):1159-1168.
21. Sisay M, Mengistu G, Edessa D. Epidemiology of self-medication in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19:56.
22. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112958.
23. Geller AI, Ehlman DC, Lovegrove MC, Budnitz DS. National estimates of emergency department visits for medication-related self-harm: United States, 2016-2019. *Inj Prev*. 2022;28(6):545-552.
24. Wu Q, Jin Z, Wang P. The Relationship Between the Physician-Patient Relationship, Physician Empathy, and Patient Trust. *J Gen Intern Med*. 2022;37(6):1388-1393.
25. Seubert LJ, Whitelaw K, Hattingh L, Watson MC, Clifford RM. Interventions to enhance effective communication during over-the-counter consultations in the community pharmacy setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(11):979-988.
26. Rashid M, Chhabra M, Kashyap A, et al. Prevalence and Predictors of Self-Medication Practices in India: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15:90-101.



27. Davies N, Kolodin V, Woodward A, et al. Models of care and the role of clinical pharmacists in UK primary care for older adults: A scoping review protocol. PLoS One. 2023;18(7):e0276471.

28. Constantino VM, Fregonesi BM, Tonani KAA, et al. Storage and disposal of pharmaceuticals at home: a systematic review. Cien Saude Colet. 2020;25(2):585-594.

29. Renny MH, Thaker RH, Dayan PS. Caregiver Practices and Knowledge Regarding Leftover Prescription Medications in Homes With Children. Pediatr Emerg Care. 2022;38(9):e1557-e1563.

30. Rutter P. Role of community pharmacists in patients' self-care and self-medication. Integr Pharm Res Pract. 2015;4:57-65.



## AGE DETERMINATION WITH RADIO MORPHOMETRIC INVESTIGATION EMPLOYING ORTHOPANTOMOGRAPHY AND MANDIBULAR MORPHOMETRICS - AN ORIGINAL RESEARCH

**Selvaraj Vidhya<sup>1</sup>, Srinivasan, Vaishnavi<sup>2</sup>, D. Swathi<sup>3</sup>,  
Naga Naveena N.<sup>4</sup>, Annie Evangelin N.<sup>5</sup>, Shil, Malabika<sup>6</sup>**

1. Associate professor, Department of Orthodontics and dentofacial orthopaedics sri Venkateswara dental college and hospital, thalambur, Chennai
2. Senior Resident Dept of Oral pathology Government dental college and hospital, Hyderabad.
3. Assistant professor, Dept of oral medicine and radiology, Sri Ramakrishna dental college and hospital, Coimbatore.
4. MDS Senior resident, Dept of oral and maxillofacial pathology, SCB Dental college and Hospital, Cuttack Odisha
5. Oral & Maxillofacial Surgeon Consultant at Scudder Memorial Hospital- Ranipet.
6. Oral and Maxillofacial Radiologist, Nidaan Diagnostic centre, Pune, Maharashtra, India.

EMAIL: [mmdcdentalomfp@gmail.com](mailto:mmdcdentalomfp@gmail.com)

Received: 26/12/2024  
Accepted: 11/01/2025



## ABSTRACT

**BACKGROUND** - Mandible is a thick, dimorphic bone that is remarkably well-preserved might help in morphometric analysis, structural changes related to age and sex and forensic age determination. **MATERIALS AND METHODS** - The main aim was to evaluate the accuracy of the mandibular radio morphometric parameters for age estimation in the South Indian population utilizing digital over-the-glass age gauges, as well as their association with chronological age. **RESULTS** - Minimal correlation was observed between gonial angle and age, ramus breadth and age whereas moderate correlation was observed between bicondylar/bigonial width and age. Moderate-to-high correlation observed between condylion gonion/coronoid gonion lengths with age. **CONCLUSION** - Important indicators for age estimation include the bigonial breadth, bicondylar width, and coronoid, or gonion length. As such, the morphometric analysis of the mandible might be useful in forensic odontology.

**KEYWORDS:** age; mandible; forensic; odontology; orthopantomogram.



## DETERMINACIÓN DE LA EDAD CON INVESTIGACIÓN RADIOMORFOMÉTRICA EMPLEANDO ORTOPANTOMOGRAFÍA Y MORFOMÉTRICA MANDIBULAR: UNA INVESTIGACIÓN ORIGINAL

### RESUMEN

**ANTECEDENTES** - La mandíbula es un hueso grueso y dimórfico que está notablemente bien conservado y podría ayudar en el análisis morfométrico, los cambios estructurales relacionados con la edad y el sexo y la determinación forense de la edad. **MATERIALES Y MÉTODOS** - El objetivo principal fue evaluar la precisión de los parámetros radiomorfométricos mandibulares para la estimación de la edad en la población del sur de la India utilizando medidores de edad digitales sobre vidrio, así como su asociación con la edad cronológica. **RESULTADOS** - Se observó una correlación mínima entre el ángulo gonial y la edad, la anchura de la rama y la edad, mientras que se observó una correlación moderada entre la anchura bicondilar/bigonial y la edad. Se observó una correlación moderada a alta entre la longitud del gonión condilion/gonión coronoides con la edad. **CONCLUSIÓN** - Los indicadores importantes para la estimación de la edad incluyen la anchura bigonial, la anchura bicondilar y la longitud coronoides o gonion. Como tal, el análisis morfométrico de la mandíbula podría ser útil en odontología forense.

**PALABRAS CLAVE:** edad; mandíbula; forense; odontología; ortopantomograma.



## **INTRODUCTION**

Determining age in the forensics profession in situations involving mass disasters, law enforcement, medicine, criminality and the identification of unidentified victim bodies is critical. Regarding living individuals, issues relating to legal age, including criminal activity, licenses, visa applications, pension plans, etc., age can be ascertained by skeletal, dental, chronological, biological, psychological, physiological, and mental variables<sup>1</sup>. In legal circumstances, an individual's skeletal and dental ages are ascertained when their chronological age is uncertain. Age estimation differs for paediatric-adolescence and adult population. In paediatric-adolescence population, radiographical methods involve atlas,

incremental staging and mandibular morphometrics whereas secondary method is of biochemical nature. In adult population, three methods are of morphological, radiographical and biochemical. Mandible is a thick, dimorphic bone that is remarkably well-preserved might help in morphometric analysis, structural changes related to age and sex and forensic age determination. Mandibular structures can be easily evaluated with the commonly used, non-invasive panoramic radiography technique<sup>2</sup>. Maximum ramus breadth is the distance between the angle of the jaw and the most posterior point on the condyle, as well as the most anterior point on the mandibular ramus. The minimum ramus width is the smallest ramus diameter, both anterior and posterior.



Gonial angle is the intersection of two lines among which one tangential to the posterior border of the ramus and the condyle, and the other tangential to the lower border of the mandibular body and the most inferior point at the angle. Minimum width of ramus refers to the region in ramus with the smallest anterior-posterior diameter<sup>3</sup>.

## **MATERIALS AND METHODS**

The main aim was to evaluate the accuracy of the mandibular radio morphometric parameters for age estimation in the South Indian population utilizing digital orthopantomogram, as well as their association with chronological age. And also to measure gonial angle, maximum ramus breadth,

minimum ramus breadth, bicondylar width, bigonial width, condylion-gonion length and coronoid-gonion length. The Institutional Ethics Committee granted authorization for our dental college to conduct the current retrospective radio morphometric investigation. For analysis, panoramic radiographs of the patients documented between September 2022 and June 2023 were retrieved from the department's records. G power statistics were used to determine the sample size, and 294 OPGs between the ages of 5 and 70 were included in the research. High-quality panoramic pictures excellent resolution and contrast for the structures either totally or partly missing teeth were included. Existence of a pathological lesion, fracture, or

mandibular deformity.  
bone plates and splinting were excluded.

Group2: Ages 20 to 29 (60 sample, 28 men and 32 women)

Group 3: 30-39 years old (25 men and 33 women in the sample of 60).

Group 4: 60 sample people, 29 men and 31 women, aged 40 to 49.

Group 5: Ages 50–70 (26 males and 28 females out of 54 sample members)

## RESULTS

Details regarding gender and age estimation is mentioned below,

Group1: Ages 5 to 19 (30 males and 30 females in the sample)

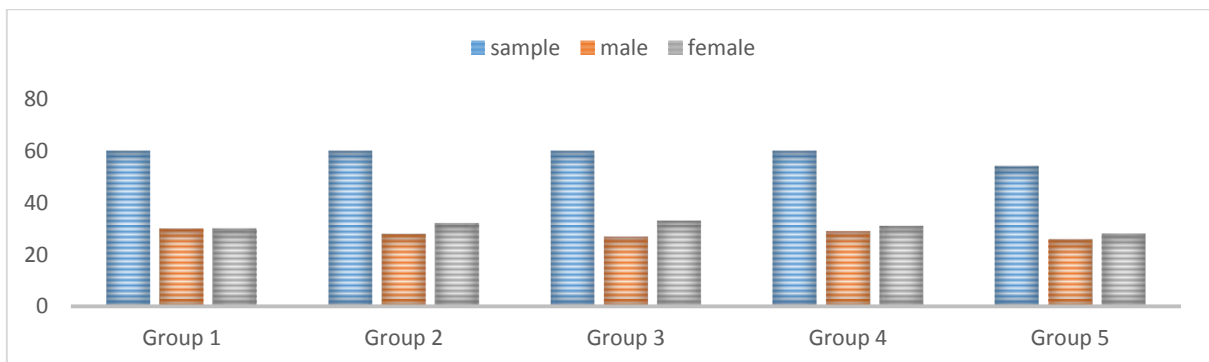


FIGURE 1- Gender and age estimation

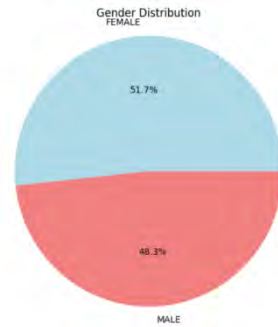


Figure 2 - Gender distribution

Python was used for statistical analysis. The research subjects' descriptive data were reported as minimum, maximum, mean, and standard deviation (SD) for each parameter.

The study employed the stepwise regression technique to identify important age factors.

| Summary Statistics: |            |              |                       |                       |   |                  |                |                  |
|---------------------|------------|--------------|-----------------------|-----------------------|---|------------------|----------------|------------------|
|                     | AGE        | GONIAL_ANGLE | MAXIMUM_RAMUS_BREADTH | MINIMUM_RAMUS_BREADTH | \ | BICONDYLAR_WIDTH | BIGONIAL_WIDTH | CONDYLION_GONION |
| count               | 294.000000 | 294.000000   | 294.000000            | 294.000000            |   | 294.000000       | 294.000000     | 294.000000       |
| mean                | 31.013605  | 125.076156   | 35.058061             | 27.977925             |   | 169.446633       | 139.672517     | 54.431667        |
| std                 | 18.131483  | 7.106388     | 4.269407              | 3.484636              |   | 15.627625        | 15.843234      | 6.299802         |
| min                 | 3.000000   | 107.540000   | 23.090000             | 19.620000             |   | 115.750000       | 85.600000      | 31.780000        |
| 25%                 | 17.000000  | 120.357500   | 32.392500             | 25.512500             |   | 160.200000       | 128.782500     | 50.942500        |
| 50%                 | 24.000000  | 125.300000   | 35.250000             | 27.800000             |   | 171.045000       | 140.780000     | 54.660000        |
| 75%                 | 46.000000  | 129.877500   | 37.925000             | 30.420000             |   | 180.982500       | 149.435000     | 58.462500        |
| max                 | 78.000000  | 149.860000   | 46.340000             | 39.060000             |   | 207.500000       | 185.540000     | 74.620000        |

Figure 3 - Relationship between age and gonial angle, maximum - minimum breadth of ramus, bicondylar width, bigonial width, condyle-gonion aspect

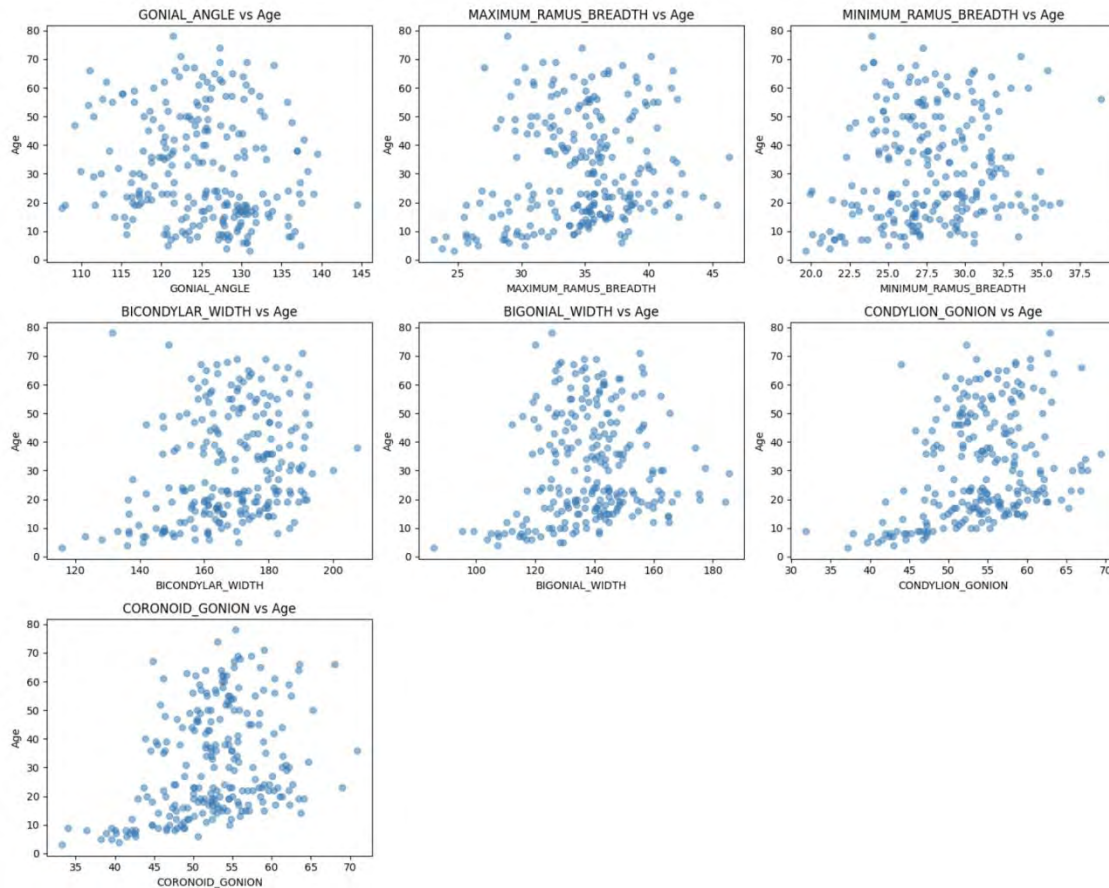


Figure 4 - Correlation of independent variables with age

Minimal correlation was observed between gonial angle and age, ramus breadth and age whereas moderate correlation was observed between bicondylar/bigonial width and age.

Moderate-to-high correlation observed between condylion gonion/coronoid gonion length with age.



## OLS Regression Results

|                   |                  |                     |          |
|-------------------|------------------|---------------------|----------|
| Dep. Variable:    | AGE              | R-squared:          | 0.215    |
| Model:            | OLS              | Adj. R-squared:     | 0.190    |
| Method:           | Least Squares    | F-statistic:        | 8.858    |
| Date:             | Thu, 14 Sep 2023 | Prob (F-statistic): | 1.24e-09 |
| Time:             | 18:42:04         | Log-Likelihood:     | -992.42  |
| No. Observations: | 235              | AIC:                | 2001.    |
| Df Residuals:     | 227              | BIC:                | 2029.    |
| Df Model:         | 7                |                     |          |
| Covariance Type:  | nonrobust        |                     |          |

|                       | coef    | std err | t      | P> t  | [0.025  | 0.975] |
|-----------------------|---------|---------|--------|-------|---------|--------|
| const                 | -9.7710 | 32.535  | -0.300 | 0.764 | -73.880 | 54.339 |
| GONIAL_ANGLE          | -0.2454 | 0.204   | -1.204 | 0.230 | -0.647  | 0.156  |
| MAXIMUM_RAMUS_BREADTH | -0.5940 | 0.487   | -1.219 | 0.224 | -1.555  | 0.367  |
| MINIMUM_RAMUS_BREADTH | -0.6326 | 0.579   | -1.092 | 0.276 | -1.774  | 0.509  |
| BICONDYLAR_WIDTH      | 0.6883  | 0.147   | 4.678  | 0.000 | 0.398   | 0.978  |
| BIGONIAL_WIDTH        | -0.5479 | 0.132   | -4.155 | 0.000 | -0.808  | -0.288 |
| CONDYLION_GONION      | 0.5015  | 0.347   | 1.447  | 0.149 | -0.181  | 1.184  |
| CORONOID_GONION       | 0.8237  | 0.368   | 2.241  | 0.026 | 0.099   | 1.548  |

|                |        |                   |          |
|----------------|--------|-------------------|----------|
| Omnibus:       | 17.621 | Durbin-Watson:    | 1.963    |
| Prob(Omnibus): | 0.000  | Jarque-Bera (JB): | 16.199   |
| Skew:          | 0.575  | Prob(JB):         | 0.000304 |
| Kurtosis:      | 2.425  | Cond. No.         | 7.91e+03 |

R-squared: 0.2145436169098962

Significant Variables:

['BICONDYLAR\_WIDTH', 'BIGONIAL\_WIDTH', 'CORONOID\_GONION']

Coefficients:

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| const                 | -9.770980 |
| GONIAL_ANGLE          | -0.245372 |
| MAXIMUM_RAMUS_BREADTH | -0.594041 |
| MINIMUM_RAMUS_BREADTH | -0.632634 |
| BICONDYLAR_WIDTH      | 0.688305  |
| BIGONIAL_WIDTH        | -0.547919 |
| CONDYLION_GONION      | 0.501493  |
| CORONOID_GONION       | 0.823739  |

Figure 5 - Age prediction by linear regression



Significant variables that enable age prediction were bicondylar width, bigonial width and coronoid-gonion length

Regression equation - AGE =  $-9.77 + (0.688 * \text{BICONDYLAR WIDTH}) + (-0.548 * \text{BIGONIAL WIDTH}) + (0.823 * \text{CORONOID-GONION LENGTH})$

## DISCUSSION

The ramus and mandibular condyle are reliable indicators of age. As these structures develop, they vary morphologically, and the pace at which they grow varies with age and gender. Several studies have demonstrated the differentiability of these radio-morphometric indices as age markers<sup>4</sup>. Coronoid ramus height has been found to be a better predictor of age than condylar

height in several of the studies. Age estimates are helpful in organizing victims of catastrophic tragedies based on comparable ages. The age at which a person is deemed to have attained adulthood and proclaimed themselves to be a full member of the legal community is known as the age of majority<sup>5,6</sup>. When determining the post-mortem. For refugees who enter the country without legitimate identity documents and who want to enjoy civil rights and/or social benefits in a modern society; they could also require age verification. while verifying the age of individuals who are hesitant to reveal their age, such as immigrants and people with criminal records. as verification of age for the purpose of receiving retirement benefits<sup>7,8</sup>.



## CONCLUSION

Important indicators for age estimation include the bigonial breadth, bicondylar width, and coronoid, or gonion length. As such, the morphometric analysis of the mandible might be useful in forensic odontology. More studies with larger sample sizes and individuals with different bone types are needed.

## REFERENCES

1. Chole RH, Patil RN, Balsaraf Chole S, Gondivkar S, Gadail AR, Yuwanati MB. Association of mandible anatomy with age, gender, and dental status: A radiographic study. *ISRN radiology*. 2013;18:2013.
2. Leversha J, McKeough G, Myrteza A, Skjellrup-Wakefield H, Welsh J, Sholapurkar A. Age and gender correlation of gonial angle, ramus height and bigonial width in dentate subjects in a dental school in Far North Queensland. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2016 Feb;8(1): e49.
3. Abu-Taleb NS, El Beshlawy DM. Mandibular ramus and gonial angle measurements as predictors of sex and age in an Egyptian population sample: A digital panoramic study. *Journal of Forensic Research*. 2015
4. Upadhyay RB, Upadhyay J, Agrawal P, Rao NN. Analysis of gonial angle in relation to age, gender, and dentition status by radiological and anthropometric methods. *Journal of forensic dental sciences*. 2012 Jan;4(1):29.
5. Muskaan A, Sarkar S. Mandible-An indicator for age and sex determination using digital orthopantomogram. *Scholars J. Dent. Sci*. 2015; 2:82-95.
6. Al-Shamout R, Ammouh M, Alrbata R, Al-Hababha A. Age and gender differences in gonial angle, ramus height and bigonial width in



dentate subjects. Pakistan Oral & Dental Journal. 2012 Jun 1;32(1).

7. Behl AB, Grewal S, Bajaj K, Baweja PS, Kaur G, Kataria P. Mandibular ramus and gonial angle— Identification tool in age estimation and sex determination: A digital panoramic radiographic study in north indian population. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. 2020 Jan 1;32(1):31.

8. Poongodi V, Kanmani R, Anandi MS, Krithika CL, Kannan A, Raghuram PH. Prediction of age and gender using digital radiographic method: A retrospective study. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2015.



## EXPLAINABLE SELF-SUPERVISED LEARNING TO PREDICT AND GENERATE NUTRIENT CANAL DIAMETERS FROM MANDIBULAR CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY ANALYSIS

**Amit Rajabhau Pawar<sup>1</sup>, Pradeep Kumar Yadalam<sup>2</sup>, Gurumoorthy  
Karthikeyan<sup>3</sup>, Carlos M. Ardila<sup>4</sup>**

1. Department of Periodontics, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMATS), Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India.

2. Department of Periodontics, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMATS), Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India.

3. Department of Periodontics, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences (SIMATS), Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India..

4. Department of Basic Sciences, Biomedical Stomatology Research Group, Faculty of Dentistry, Universidad de Antioquia U. de A., Medellín, Colombia.

Received: 23/12/2024

Accepted: 21/01/2025

EMAIL: [martin.ardila@udea.edu.co](mailto:martin.ardila@udea.edu.co) / [pradeepkumar.sdc@saveetha.com](mailto:pradeepkumar.sdc@saveetha.com)



## ABSTRACT

**Introduction:** Cone-beam computed tomography (CBCT) has revolutionized dentistry by providing high-resolution 3D views for evaluating mandibular nutrient canal systems. However, manual measurements are time-consuming. This study employs self-supervised learning to predict nutrient canal measurements from mandibular CBCT scans. **Objective:** To enhance accuracy and treatment planning using explainable artificial intelligence (AI), optimizing strategies for implant surgeries and personalized care. **Methods:** A total of 398 CBCT images were collected from the DIAS system at Saveetha Dental College. A periodontist annotated data, including nutrient canal diameter, lingual artery visibility, and distances. Data were split into training and testing sets. The self-supervised model utilized autoencoders with encoder, decoder, and regression heads, compressing data into a 16-dimensional latent space to predict canal diameter. **Results:** The model reduced reconstruction and regression losses, achieving final losses of 0.2543 for reconstruction and 0.3336 for regression. **Conclusion:** Self-supervised learning can enhance CBCT scan analysis by predicting canal diameters. However, success depends on high-quality data, robust validation, and multimodal integration.

**KEYWORDS:** Cone Beam Computed Tomography; dentistry; high-resolution; three-dimensional views; dental anatomy; nutrient canal systems; machine learning.



## APRENDIZAJE AUTO-SUPERVISADO EXPLICABLE PARA PREDECIR Y GENERAR LOS DIÁMETROS DE CANALES NUTRICIOS EN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DE HAZ CÓNICO

### RESUMEN

**Introducción:** La tomografía computarizada de haz cónico (CBCT) ha transformado la odontología al proporcionar vistas tridimensionales de alta resolución para evaluar los sistemas de canales nutricios mandibulares. Sin embargo, las mediciones manuales son laboriosas. Este estudio utiliza aprendizaje auto-supervisado para predecir mediciones de los canales nutricios a partir de escaneos CBCT mandibulares. **Objetivo:** Mejorar la precisión y la planificación del tratamiento mediante inteligencia artificial explicable (IA), optimizando estrategias para cirugías de implantes y atención personalizada. **Métodos:** Se recopilaron 398 imágenes CBCT del sistema DIAS del Saveetha Dental College. Un periodoncista calificó los datos, incluyendo mediciones del diámetro del canal nutricional, visibilidad de la arteria lingual y distancia. Los datos se dividieron en conjuntos de entrenamiento y prueba. El modelo auto-supervisado empleó autoencoders con codificador, decodificador y cabeza de regresión, comprimiendo los datos en un espacio latente de 16 dimensiones para predecir el diámetro del canal. **Resultados:** El modelo redujo pérdidas de reconstrucción y regresión, logrando una pérdida final de 0.2543 para reconstrucción y 0.3336 para regresión. **Conclusión:** El aprendizaje auto-supervisado puede mejorar el



análisis de escaneos CBCT al predecir diámetros de los canales, aunque su éxito depende de datos de alta calidad, validación robusta e integración multimodal.

**PALABRAS CLAVE:** Tomografía computarizada de haz cónico; odontología; alta resolución; vistas tridimensionales; anatomía dental; sistemas de canales nutricios; aprendizaje automático.

## INTRODUCTION

Cone Beam Computed Tomography (CBCT) has emerged as a revolutionary imaging modality in dentistry, offering high-resolution three-dimensional views of dental anatomy (1). This advanced imaging technique allows for a more detailed evaluation of the nutrient canal system than traditional two-dimensional radiographs, providing critical insights into nutrient canal dimensions. CBCT offers advantages, but manual canal diameter measurement is labor-intensive.

Advances in dental imaging are enhancing accuracy using machine learning algorithms, leading to improved implant planning and personalized interventions (2).

A previous study of 194 patients found nutrient canals in 94.3% of cases, mainly in the front area, with an average of 2.7 canals and 1.0 mm diameter. Understanding these canals can prevent dental procedures (3). A study on 50 CBCT scans of the mandible found 243 accessory canals and 245 accessory



foramina, with males having a higher prevalence (53%). Most were located in the anterior region, with females having more accessory canals and foramina (4). These studies have shown the presence and diameter of nutrient canals, but their prediction of the diameter of nutrient canals has not been analyzed much.

CBCT is crucial for predicting nutrient canals, which carry blood vessels and nerves, enabling better treatment planning and influencing surgical outcomes, especially in complex cases like implants and extractions (5). Predictive models for nutrient canals enable practitioners to tailor their surgical approaches, improving overall treatment outcomes. Recent work on 104 patients found discrepancies in mandibular canal localization accuracy between three

experienced clinicians and five tracings. The posterior and anterior loops had higher mean RMS error experienced clinicians who take longer to trace canal localizations than AI-driven segmentation, indicating that clinician experience significantly influences accuracy (6).

AI-driven segmentation is time-efficient but requires verification to avoid errors similar to this study's accuracy. These studies have identified the mandibular canal's location but have not determined the nutrient canal's diameter (7). So, we used the supervised learning method to predict and generate the nutrient canal dimensions in mandibular CBCT. Recent advancements in self-supervised learning and deep learning methodologies present exciting opportunities to improve the

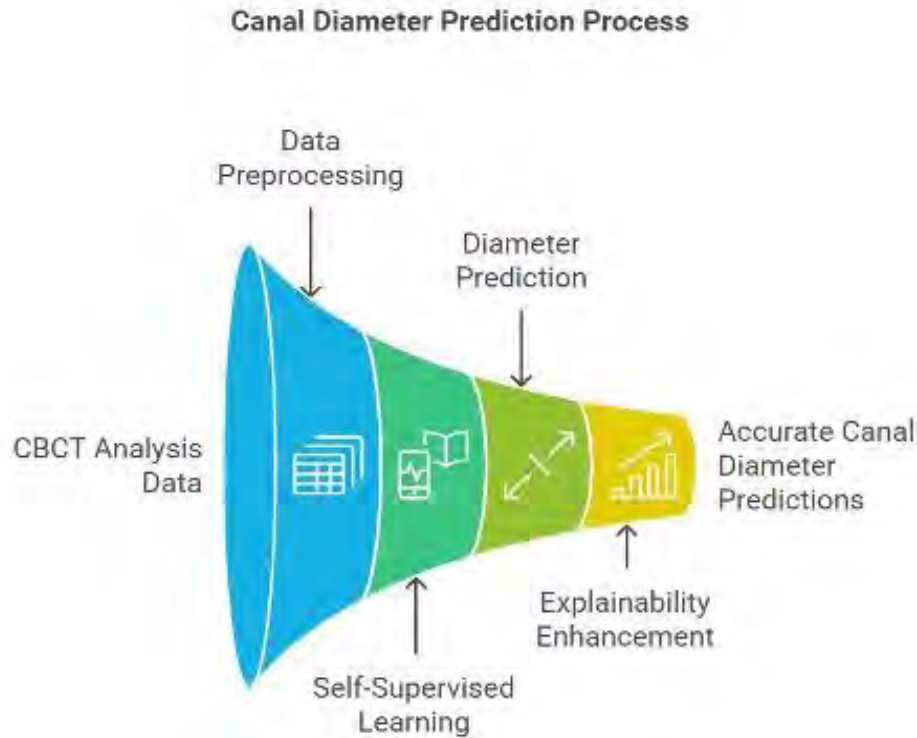


modeling of complex patterns in dental images. These innovative techniques can leverage vast amounts of unlabeled data from CBCT scans (8) to develop robust predictive models that learn to identify significant features associated with canal dimensions. This study chose self-supervised learning for nutrient canal prediction and generation due to its ability to utilize unlabeled data effectively, enhancing the model's ability to discern complex patterns, especially in the intricate nature of nutrient canal generation (9). By accurately predicting canal diameters using AI, practitioners

can better understand the nutrient canal system, optimize treatment strategies, and ultimately enhance patient care. This study explores the effectiveness of self-supervised learning methods in predicting dental canal diameters from CBCT images, aiming to improve accuracy and decision-making with explainable AI.

### **Materials and Methods**

Figure 1 shows the workflow of the nutrient canal diameter.



**Figure 1.** Workflow of the nutrient canal diameter.

### Data Preparation

The dataset for this study was obtained from Saveetha Dental College utilizing the DIAS information system. A total of 398 images with their data were collected from cone beam computed tomography

(CBCT) images, which included essential demographic details such as age and gender and information regarding the presence and characteristics of nutrient canals. Specifically, the dataset encompassed measurements including the diameter of the canals, visibility of the



lingual artery, and the distances from the lingual artery to the inferior border (in millimeters). A qualified periodontist meticulously obtained these measurements, and a data frame was subsequently prepared based on this comprehensive dataset (Figure 1).

### Data preprocessing

The study normalizes nine input features using an 80-20 train-test split and a 32-batch batch size. Preprocessing of the data includes removing duplicates and missing values.

### Self-supervised learning architecture

The self-supervised approach combines unsupervised feature learning with supervised regression (10, 11), allowing

the model to learn meaningful representations while maintaining predictive accuracy for nutrient canal diameter estimation. The architecture details include a sequenced encoder, a linear decoder, and a linear regression. The training configuration includes an optimizer, a learning rate of 0.001, 100 epochs, 32 batch sizes, and weight initialization by Xavier/Glorot. The model is designed to reconstruct input data and predict a specific target variable, such as nutrient canal dieter. The model's architecture includes a custom 'Autoencoder' class, compressing the input data into a lower-dimensional representation using ReLU activation functions. The decoder reconstructs the original input from the latent representation using ReLU activations.



The regressor is a regression head that predicts the target variable using two linear layers. A forward pass method passes a tensor `x` as input, obtains the encoded representation, and generates the reconstructed output. An Adam optimizer is initialized to optimize model parameters with a learning rate of 0.001.

The self-supervised model is an autoencoder-based architecture with three main components:

Encoder: Compresses the input data into a 16-dimensional latent space using fully connected layers ( $64 \rightarrow 32 \rightarrow 16$  neurons) with ReLU activations.

Decoder: Reconstructs the input data from the latent space using a mirrored structure ( $16 \rightarrow 32 \rightarrow 64 \rightarrow 9$  neurons). Regression Head: A single

linear layer ( $16 \rightarrow 1$ ) predicts the nutrient canal diameter from the latent representation.

The architecture ensures that the encoder learns meaningful representations while simultaneously predicting the target variable.

### Training Objectives

The model was trained with two objectives: reconstruction loss (measured using Mean Squared Error) and regression loss (measured using MSE), with the total loss being a weighted sum of these components.

### Input Data Format

The input data consisted of 9 features, including demographic, anatomical, and



clinical variables. These features were normalized to ensure consistent scaling. The target variable was the nutrient canal diameter, a continuous variable.

The proposed model uses a structured architecture with an encoder, decoder network, and a regression head to predict nutrient canal diameter from a latent representation. The encoder network compresses input data into a 16-dimensional latent space, while the decoder network mirrors the encoder structure, extending the latent representation to the original nine features. ReLU activations are applied between the decoder layers to maintain nonlinear transformations. The model is trained for 100 epochs, with a summary output printed every 10. The training process follows a systematic approach,

beginning with data preparation that includes normalization of the nine input features. The dataset is split into training and test sets, with an 80-20 ratio (320 training samples and 80 testing samples), and a batch size of 32 is employed during training. For optimization, the Adam optimizer is selected with a learning rate of 0.001, and the model is trained over 100 epochs. Weight initialization is carried out using the Xavier/Glorot method, ensuring appropriate weight distribution at the start of training. The forward pass involves data processing through an encoder, decoder, and regressor, combining reconstruction and regression losses to derive a total loss.

In contrast, the backward pass computes gradients for model parameter updates. The self-supervised approach combines



unsupervised feature learning with supervised regression to estimate nutrient canal diameter accurately. The model summary provides a comprehensive overview of layers, training configurations, optimizer, learning rate, epochs, batch size, and weight initialization method.

Comparison with SOTA- deep neural networks.

The SOTA (State-Of-The-Art) model is a deep neural network comprising three hidden layers with sizes 64, 32, and 16. It uses ReLU activation functions and concludes with a regression layer. The model was trained over 100 epochs using the Adam optimizer.

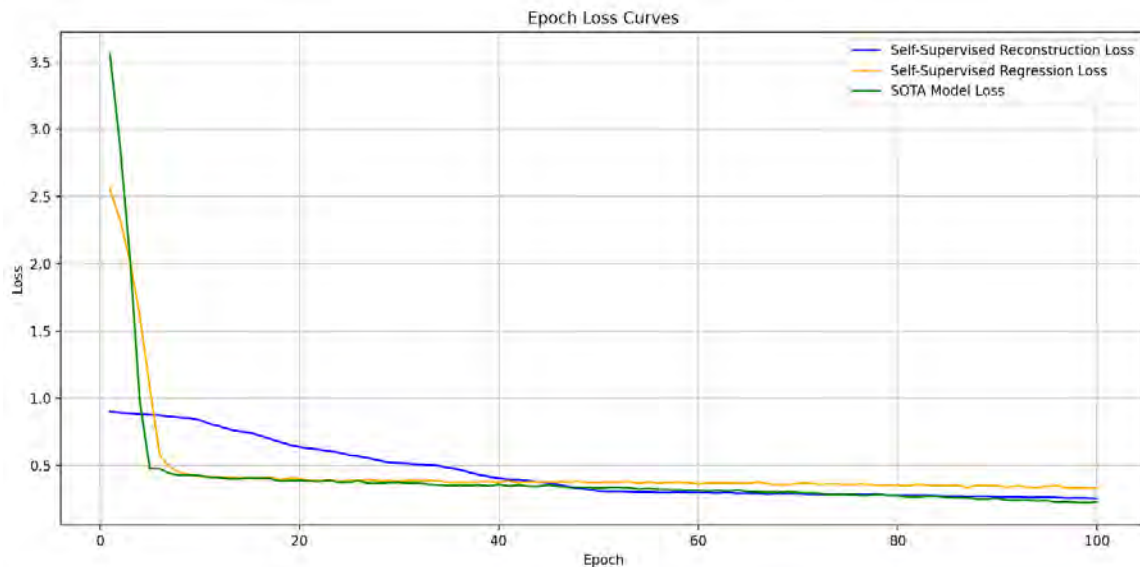
## Results

The self-supervised model has improved performance, reduced reconstruction and regression losses, and resulted in acceptable test losses. The test losses are recorded as a Test Reconstruction Loss of 0.2291 and a Test Regression Loss of 0.3135. The evaluation metrics included an R-squared of 0.2138, a mean absolute error of 0.4454, and a root mean squared error of 0.5599. The reconstruction objective aims to assess the fidelity of the input reconstruction through Mean Squared Error (MSE) loss, achieving a final reconstruction loss of 0.2543. This objective ensures meaningful feature extraction, allowing the model to learn compact and relevant representations of the input data.



Meanwhile, the regression objective is centered on predicting the nutrient canal diameter, also utilizing MSE loss, with a final regression loss calculated at 0.3336. After evaluating and comparing this model with a self-supervised model, the results indicate that the SOTA deep neural network model showed comparable results with a test loss of 0.2409 compared to 0.3135. Both models show a good correlation between predicted and actual values, as the scatter plots illustrate.

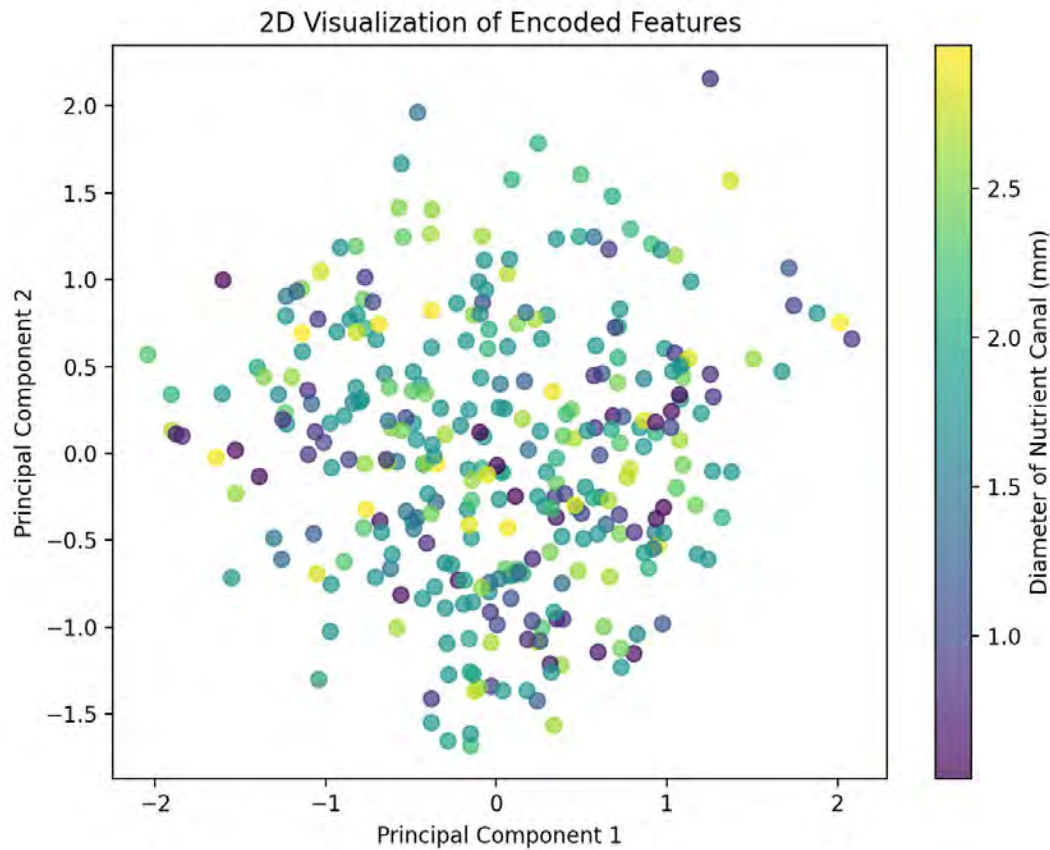
Figure 2 shows epoch loss curves for three metrics over 100 training epochs. The self-supervised reconstruction loss, self-supervised regression loss, and SOTA model loss all decrease over epochs, indicating successful learning and adaptation of the model. The convergence of the curves around low loss values (0.5) suggests effective performance across self-supervised tasks and the SOTA model. Overall, the training process has been successful, with a notable reduction in loss values.



**Figure 2.** Epoch loss curves for three metrics over 100 training epochs.

Figure 3 shows a scatter plot showing a 2D visualization of encoded features, likely derived from Principal Component Analysis (PCA). It includes axes representing Principal Components 1 and 2 and data points representing observations. The data is analyzed using Principal Components 1 (PC1) and 2 (PC2), linear combinations of original

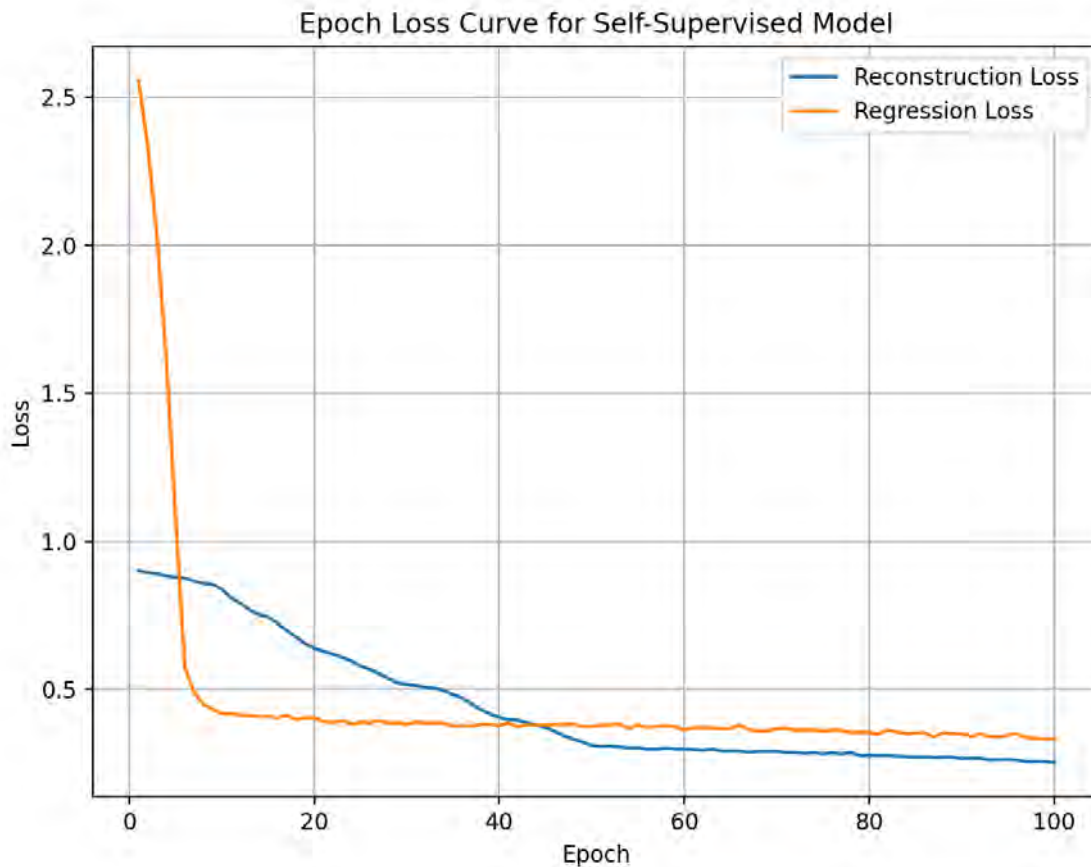
features. The points represent data samples in a 2D space, with color gradients corresponding to diameters. The data is not separable, but subtle patterns or trends may exist. PC1 and PC2 explain the most variance in the data, while the color gradient suggests a relationship with the diameter.



**Figure 3.** Scatter plot showing a 2D visualization of encoded features.

Figure 4 shows a self-supervised model's loss curve over 100 epochs, showing Reconstruction and Regression losses. The graph shows a successful training

process with a high initial spike, a rapid drop in losses after 20 epochs, and minimal improvements by the end.



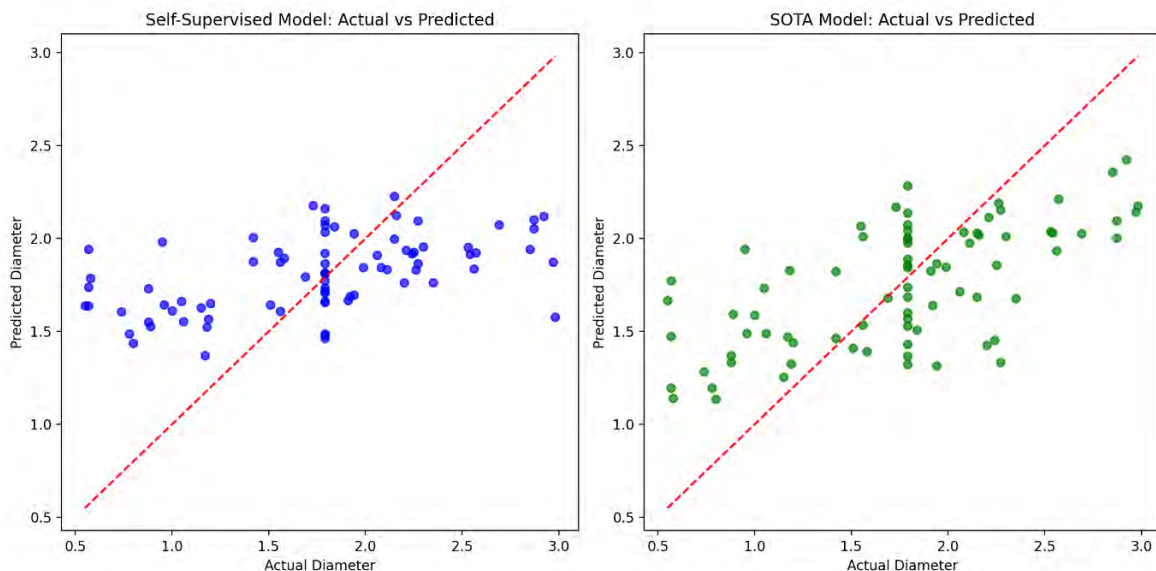
**Figure 4.** Self-supervised model's loss curve over 100 epochs.

Figure 5 shows scatter plots comparing actual and predicted diameters for self-supervised and state-of-the-art (SOTA) models. The self-supervised model shows variability and under-prediction, while the

SOTA model aligns better with actual values. Both models show some alignment with actual measurements, but the SOTA model demonstrates comparable predictive accuracy. The self-

supervised model's spread of points indicates variability and potential underestimation and Mean Squared Error (MSE) loss function, resulting in a final training loss of 0.2290, reflecting effective learning. Additional evaluation

metrics for the self-supervised model were provided: R-squared at 0.2138, Mean Absolute Error (MAE) at 0.4454, and Root Mean Squared Error (RMSE) at 0.5599, indicating moderate predictive ability.



**Figure 5.** Scatter plots comparing actual and predicted diameters for self-supervised and state-of-the-art (SOTA) models.



## Explainable AI-SHAP ANALYSIS

The feature importance analysis revealed three key attributes significantly influencing the models' predictions. The feature 'Gender\_encoded' scored highest at '0.253', indicating its significant role in determining the target variable. The predictive model identifies the number of nutrient canals as a key factor with an importance score of 0.238, indicating its relevance in solving the problem. The feature 'Presence\_encoded' was given a score of '0.221', indicating its significant role in the model's decision-making process. The study found a weak but positive correlation between visibility and location features and the target variable, with visibility\_encoded showing the highest correlation at 0.076.

Table 1 shows the dataset's shap plot-correlation analysis revealed a linear relationship between various features and the target variable. Visibility\_encoded showed the highest positive correlation with the target variable at 0.0756, suggesting a slight positive relationship. The number of nutrient canals and distance from the lingual artery to the inferior border had moderate positive correlations. Gender\_encoded had a minimal positive correlation, while age and distance from the lingual artery showed negligible or negative correlations. The location\_encoded feature had a slight negative correlation, suggesting it may contribute less to predicting the target variable. The model's encoder weights were used to assess the importance of three key features:



Gender\_encoded, Number of Nutrient Canals, and Presence\_encoded. Visibility\_encoded had the highest correlation with the target variable, while Region\_encoded had the lowest. These features were identified as the top three influential ones.

## Discussion

CBCT imaging facilitates detailed assessment and diagnosis of pathologies related to nutrient canals, such as infections or cysts. The CBCT-based identification of nutrient canal diameters in the mandible offers significant clinical benefits in dental practice. It allows for more precise implant surgical planning, reducing the risk of intraoperative complications and enhancing patient

outcomes. Accurate prediction of nutrient canals also aids in effectively administering local anesthesia, improving patient comfort and reducing anxiety. The diameter of nutrient canals can provide valuable insights into the health and density of the surrounding bone tissue, which can be critical when assessing candidates for dental implants or other surgical interventions (12).

Understanding nutrient canals' diameter and condition helps clinicians select implant types and techniques, plan bone augmentation procedures, and avoid canals during grafting to preserve vascular supply and enhance healing (8,13). Preoperative CBCT imaging allows for a more accurate surgical guide design tailored to the patient's unique anatomy, leading to improved clinical



outcomes and a higher implant success rate. In cases where immediate implant placement is considered post-extraction, awareness of nutrient canals is essential to avoid potential complications. CBCT helps in personalized treatment plans for implant patients, enhancing the surgical experience, maximizing implant success, and ensuring bone health and patient satisfaction.

One study analyzing mandibular CT images of 194 patients found that nutrient canals were present in 94.3% of the mandible, primarily in the anterior region. The study found that the most common nutrient canal length in Chennai patients was 6-10 mm (54.55%), with higher prevalence in males (58%), and the highest prevalence in the age group of 41-60 years (51%). No significant

associations were found between age and nutrient canal measurements. The canals were particularly visible between the central and lateral incisors (2). Understanding the position and anatomy of mandibular nutrient canals can help prevent complications, as 80% of cases have ovoid foramina between incisors (3).

A previous study categorized 200 CBCT scans into training, validation, and test sets. Oral radiologists manually segmented the scans in multiplanar reconstructions. Intra- and interobserver analysis was performed on 20% of the data set. Segments were then imported into Mimics for standardization (14). The study concludes that an innovative AI tool for automated segmentation of mandibular incisive canal on CBCT scans is accurate, time-efficient, and highly



consistent. Similar to this study, results with a self-supervised model have shown improved performance, reduced reconstruction and regression losses, and acceptable test losses. The model achieved a Test Reconstruction Loss of 0.2291 and a Test Regression Loss of 0.3135, with acceptable metrics. The reconstruction objective assessed the fidelity of the input reconstruction using Mean Squared Error (MSE) loss, achieving a final loss of 0.2543. The regression objective predicted the nutrient canal diameter using MSE loss, achieving a final loss of 0.3336. The SOTA model demonstrated effective learning with a final training loss of 0.2290, outperforming a self-supervised model with a regression loss of 0.3135. The self-supervised model had moderate

predictive ability, with R-squared at 0.2138, MAE at 0.4454, and RMSE at 0.5599 (Figures 2-5 and Table 1).

Self-supervised learning (15–17) has shown promise in predicting canal diameters in mandibular CBCT scans, but there are limitations to its effectiveness. These include reliance on labeled data, limited generalization, complexity in model interpretability, variability of measurements, and overfitting risks. Advanced model architectures, data augmentation techniques, and multi-modal data integration can improve predictive accuracy and generalization (10, 11, 18). Fine-tuning with supervised learning on a smaller labeled dataset can yield better performance and stronger predictive capabilities. Feature optimization through interpretability tools



can refine feature selection and improve interpretability. Robust validation techniques like k-fold cross-validation or bootstrapping can assess the model's robustness and ensure its reliability across different datasets. Real-time prediction systems can enhance practitioners' decision-making processes, translating into better patient care (9). However, self-supervised learning faces limitations such as dependency on labeled data, limited generalization, feature misrepresentation, complexity in model interpretability, data quality concerns, variability of nutrient canal measurements across practitioners, and overfitting risks.

## **Conclusion**

Self-supervised learning can revolutionize mandibular CBCT scan analysis, especially in predicting nutrient canal diameters. These models can uncover hidden patterns using unlabeled data and advanced neural network architectures. Hybrid learning, real-time prediction systems, and improved model interpretability are crucial for bridging the algorithm-clinical gap, but addressing limitations like generalization, interpretation complexity, and data quality is essential.

## **Conflict of Interest**

The authors have no conflicts of interest to declare

## **Authors contribution**



**Conceptualization:** Amit Rajabhau Pawar, Pradeep Kumar Yadalam, Gurumoorthy and Carlos M. Ardila. **Methodology:** Amit Rajabhau Pawar, Pradeep Kumar Yadalam, Gurumoorthy and Carlos M. Ardila. **Software:** Pradeep Kumar Yadalam. **Formal analysis:** Amit Rajabhau Pawar, Pradeep Kumar Yadalam, Gurumoorthy and Carlos M. Ardila. **Investigation,** Amit Rajabhau Pawar, Pradeep Kumar Yadalam, Gurumoorthy and Carlos M. Ardila. **Data curation:** Amit Rajabhau Pawar, Pradeep Kumar Yadalam, Gurumoorthy and Carlos M. Ardila. **Writing-original draft preparation,** Pradeep Kumar Yadalam and Carlos M. Ardila; **writing-review and editing,** Pradeep Kumar Yadalam and Carlos M. Ardila; **administration:** Pradeep Kumar Yadalam

**Ethics approval:** Not applicable

## REFERENCES

1. Alshomrani F. Cone-Beam Computed Tomography (CBCT)-Based Diagnosis of Dental Bone Defects. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(13):1404
2. Patel JR, Wuehrmann AH. A radiographic study of nutrient canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976;42(5):693-701.
3. Kawashima Y, Sekiya K, Sasaki Y, Tsukioka T, Muramatsu T, Kaneda T. Computed Tomography Findings of Mandibular Nutrient Canals. *Implant Dent*. 2015;24(4):458–63.
4. Muley P, Kale L, Choudhary S, Aldhuwayhi S, Thakare A, Mallineni SK. Assessment of Accessory Canals and Foramina in the Mandibular Arch Using Cone-Beam Computed



Tomography and a New Classification for Mandibular Accessory Canals.

Biomed Res Int. 2022;2022:5542030.

5. Ogawa A, Fukuta Y, Nakasato H, Nakasato S. Cone beam computed tomographic evaluation of nutrient canals and foramina in the anterior region of the mandible. Surg Radiol Anat. 2016 ;38(9):1029–32.

6. Di Bartolomeo M, Pellacani A, Bolelli F, Cipriano M, Lumetti L, Negrello S, et al. Inferior Alveolar Canal Automatic Detection with Deep Learning CNNs on CBCTs: Development of a Novel Model and Release of Open-Source Dataset and Algorithm. Appl. Sci. 2023;13(5):3271

7. Park CS, Kang SR, Kim JE, Huh KH, Lee SS, Heo MS, et al. Validation of bone mineral density measurement using quantitative CBCT image based on deep learning. Sci Rep. 2023;13(1):11921.

8. Fan W, Zhang J, Wang N, Li J, Hu L. The Application of Deep Learning

on CBCT in Dentistry. Diagnostics (Basel). 2023;13(12):2056

9. Chen L, Liang X, Shen C, Nguyen D, Jiang S, Wang J. Synthetic CT generation from CBCT images via unsupervised deep learning. Phys Med Biol. 2021;66(11).

10. Yan K, Cai J, Jin D, Miao S, Guo D, Harrison AP, et al. SAM: Self-Supervised Learning of Pixel-Wise Anatomical Embeddings in Radiological Images. IEEE Trans Med Imaging. 2022;41(10):2658–69.

11. Ghesu FC, Georgescu B, Mansoor A, Yoo Y, Neumann D, Patel P, et al. Contrastive self-supervised learning from 100 million medical images with optional supervision. J Med Imaging (Bellingham). 2022;9(6):64503.

12. Zhi S, Kachelrieß M, Mou X. Spatiotemporal structure-aware dictionary learning-based 4D CBCT reconstruction. Med Phys. 2021;48(10):6421–36.

13. Tumer H, Orhan K, Aksoy S, Berberoglu A. Cone-beam-computed tomography evaluation of mandibular



nutrient canals in patients with periodontal diseases. Niger J Clin Pract. 2023 ;26(1):59–64.

14. Jindanil T, Marinho-Vieira LE, de-Azevedo-Vaz SL, Jacobs R. A unique artificial intelligence-based tool for automated CBCT segmentation of mandibular incisive canal. Dentomaxillofac Radiol. 2023;52(8):20230321.

15. Gong R, Wang L, Wang J, Ge B, Yu H, Shi J. Self-Distilled Supervised Contrastive Learning for diagnosis of breast cancers with histopathological images. Comput Biol Med. 2022;146:105641.

16. Li G, Togo R, Ogawa T, Haseyama M. Self-supervised learning for gastritis detection with gastric X-ray images. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2023;18(10):1841–8.

17. Anand D, Annangi P, Sudhakar P. Benchmarking Self-Supervised Representation Learning from a million Cardiac Ultrasound images. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022;2022:529–32.

18. Li G, Togo R, Ogawa T, Haseyama M. COVID-19 detection based on self-supervised transfer learning using chest X-ray images. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2023 ;18(4):715–22.



## PREVALENCE OF INFECTIOUS DISEASES AND DISORDERS IN RELATION TO HEAD AND NECK REGION. PERTAINING TO AN ORIGINAL RESEARCH

**Dr. Susmita Choudhary<sup>1</sup>, Dr. Shivangi Verma<sup>2</sup>, Dr Anindita Talukdar<sup>3</sup>, Dr. Karthik Shunmugavelu<sup>4</sup>, Dr. Evangeline Cynthia Dhinakaran<sup>5</sup>,  
Dr. Datta Sai Kiran<sup>6</sup>**

1. Associate Professor, Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics  
Narsinhbhai Patel Dental College and Hospital, Visnagar, Gujarat 384315, India.

2 BDS, MDS Senior lecturer Department of Paediatric Dentistry RKDF dental college  
Bhopal Madhya Pradesh, India

3. Assistant Professor, Department of Pedodontics and Preventive Dentistry Regional  
Dental College, Guwahati, Assam. India.

4. PSP Medical College Hospital and Research Institute. Tambaram Kanchipuram main  
road Oragadam Panruti Kanchipuram district Tamilnadu 631604.

5. MBBS MD PATHOLOGY. Senior Resident Department of Pathology. Sree Balaji  
Medical College and Hospital, Chrompet, Chennai-600044, Tamilnadu,  
India.

6. Sr.lecturer, G Pulla Reddy Dental College and Hospital

Received: 18/12/2024  
Accepted: 21/01/2025

EMAIL: [drkarthiks1981@gmail.com](mailto:drkarthiks1981@gmail.com)



## **ABSTRACT**

Assessment of oral health includes careful examination of hard and soft tissues. The Global Burden of Diseases, 2015 indicates that dental caries and periodontal diseases are the most common oral disorders followed by other oral lesions. The aim of the study is to identify the pattern and expression of oral mucosal lesions using WHO guidelines and Oral Hygiene Index – S respectively in paediatric population. 100 patients 3-16 years of age from department of paediatrics in a multispeciality hospital, Chennai were examined. Majority of them had oral lesions (68%) with traumatic ulceration being the most common.

**KEYWORDS:** oral; paediatric; dental; pathology; lesions.

## **PREVALENCIA DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS INFECCIOSOS EN RELACIÓN CON LA REGIÓN DE LA CABEZA Y EL CUELLO. UNA INVESTIGACIÓN ORIGINAL**

## **RESUMEN**

La evaluación de la salud bucal incluye un examen cuidadoso de los tejidos duros y blandos. La Carga Global de Enfermedades de 2015 indica que la caries dental y las enfermedades periodontales son los trastornos bucales más comunes, seguidos de otras



lesiones bucales. El objetivo del estudio es identificar el patrón y la expresión de las lesiones de la mucosa oral utilizando las directrices de la OMS y el Índice de Higiene Bucal – S respectivamente en población pediátrica. Se examinaron 100 pacientes de 3 a 16 años de edad del departamento de pediatría de un hospital multiespecializado de Chennai. La mayoría presentaba lesiones orales (68%), siendo la ulceración traumática la más común.

**PALABRAS CLAVE:** oral; pediátrico; dental; patología; lesiones.

## **INTRODUCTION**

Oral and dental health does not comprise only dental caries and periodontal diseases<sup>1</sup>. Oral mucosal lesions (OML) present as alterations in the soft tissue of the oral cavity associated with etiopathogenesis, clinical features and variable diagnostic and prognostic characteristics<sup>2</sup>. Oral mucosal lesions can be benign or potentially malignant requiring no treatment to extensive invasive treatment<sup>3</sup>. The recognition of

these lesions involves thorough history taking and intraoral examination<sup>4</sup>. The assessment of soft tissues in paediatric patients involves knowledge of normal size; shape, color, and texture of the structures that comprise it<sup>2</sup>. Epidemiological studies have shown significant variation among different geographical locations<sup>5</sup>. Literature evidence of oral lesions among the pediatric population is scarce. The presentation of lesions in oral mucosa in



children can differ from adults in respect to color, size alterations, aetiology, clinical characteristics, prognosis, and treatment protocol. This it is importance to assess the prevalence of the oral lesions in pediatric population for appropriate management. The main objective of this study was to identify the pattern and expression of oral mucosal lesions using WHO guidelines and Oral Hygiene Index – S respectively in pediatric population.

## **MATERIALS AND METHODS**

The study sample includes 100 patients 3-16 years of age from department of pediatrics in a multispeciality hospital, Chennai. A thorough history taking was done. Demographics, chief complaint, history of presenting illness, past medical

history, extra oral and intra oral examination were assessed. Intraoral examination involved assessment of hard tissue, soft tissue and radiographic examination. The lesions were recorded in a structured format involving site, size, shape, color, consistency and extension. This study was done over a period of one year between April 2023 to April 2024. The inclusion criteria included outpatients and inpatients of 3 - 16 years of age. The exclusion criteria were patients who were not co-operative and patients who are unable to participate due to systemic illness. The results were collected and analysed with chi-squared test and ANOVA using Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 21).



## RESULTS

### *Demographics*

The gender distribution was 52% male and 48% female. When the relationship between age and BMI were assessed majority of them (54%) were normal, 26% were underweight, 11% were overweight and 9% of the children were obese. Majority of the children examined had good OHI score.

### *Prevalence of lesion*

Majority of the lesions present between 3-4 years of age ( $p=.001$ ) and the least in the age group of 15-16 years of age. The lesions were present on 68% of the population. The most common lesion observed was traumatic ulceration, followed by dentoalveolar abscess, gingivitis, geographic tongue, while the

other lesions comprising of white lesion, ankyloglossia, eruption cyst and aphthous ulcer encased 1% of the oral lesions present in the patients examined.

## DISCUSSION

In this study, oral screening was done for 100 children. 68% of the participants had lesions whereas 32% were devoid of lesions. Male participants recorded higher oral mucosal lesions. 44% of the lesions found in age group of 3-4 years. A majority of the patients examined had oral lesions, of which traumatic ulcers were the most predominant.

Shulman et al examined the prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA and found a majority of them had lesions present with lip being



the most common site and lip bite/cheek bite, the most common lesion. Males had more lesions present compared to females<sup>6</sup>.

Hussein et al assessed the prevalence of oral lesions among the Jordanian children and found that 47.4% had oral lesions and that there was no significant difference among the gender. However, he deduced that the prevalence increased with age<sup>7</sup>.

Ambika et al examined oral lesions in children attending an Indian public school and observed its presence in 64.11% of the sample population. The most common lesions evident were gingivitis, gingival abscess and traumatic ulcers<sup>8</sup>.

#### *Traumatic ulcer*

Ulcerations can cause defects in the epithelium, connective tissue or both.

Traumatic ulceration is a common oral mucosal lesion due to habits, malocclusion, sharp tooth, mechanical/chemical/thermal injury and vitamin deficiency. With their location being buccal mucosa, labial mucosa. They can be solitary or multiple. They can persist for a few days or a few weeks but become painless three days after elimination of the injury and heal in 10 days<sup>9</sup>.

#### *Geographic tongue*

It is a benign recurrent condition affecting the tongue with loss of epithelium. The aetiology is unknown with burning sensation, pain or it can be asymptomatic. It persists for a few days to few weeks and can reappear at a different location<sup>10</sup>.

*Gingivitis*

Gingival inflammation in children can progress to cause destruction of the periodontium of the adult. The wide contact points between the interdental region in children, increases the susceptibility to bacterial growth and provide for a wider area of destruction<sup>11</sup>. Abrams et al conducted a study on prevalence of gingivitis among well and mal nourished children and found that no significant difference in the Plaque Index (PII) and the Modified Gingival Index (MGI) among well-nourished and malnourished groups and between males and females. But there was less plaque and gingivitis among well nourished children when examined with age percentiles<sup>12</sup>.

*Dentoalveolar abscess*

Dentoalveolar abscess are caused by bacteria causing pulpal necrosis like Streptococci and Peptostreptococci which then progresses to formation of the dentoalveolar abscess. They can spread to the adjoining buccal, mandibular, submandibular, sublingual and submental spaces causing space infection and subsequently cellulitis formation<sup>13</sup>. Azodo et al assessed the presence of dentoalveolar abscess among Nigerian children and found that there was significant incidence of dentoalveolar abscess among children with deciduous first molar being the most commonly affected and untreated dental caries, the most common cause<sup>14</sup>.



### *Ankyloglossia*

Ankyloglossia is a congenital anomaly with an abnormally short lingual frenulum. It is also called as tongue tie with an 4.4% to 4.8% incidence in newborns and a male female ratio of 3:1.0. It can lead to difficulty in swallowing, sucking and speech in children<sup>15,16,17</sup>. The management includes frenectomy, lingual plasty and myofunctional training<sup>18</sup>.

### *White lesions*

The prevalence of white lesions in children include frictional keratosis, leukoedema and linea alba. They can present as ulcers, color changes, and alterations in size and configuration of oral anatomy. Discontinuation of causative habits and removal of the

causative irritant usually resolves the lesions<sup>19</sup>.

### *Eruption cyst*

The prevalence of eruption cyst is predominant in the Caucasian race. It is a soft tissue benign cyst associated with an erupting primary or permanent teeth and appears before the appearance of these teeth in the oral cavity<sup>20</sup>. They may disappear but should be treated if there is bleeding, pain or are infection. The management is drainage of the cystic contents<sup>21</sup>.

## **CONCLUSION**

A thorough oral examination plays an important role in the identification and



successful treatment of these oral lesions. Since oral and systemic health are interlinked, more emphasis has to be given on diagnosis and treatment of the same. Thus, this study plays a major important role in diagnosis of oral lesions which might go unnoticed in the initial stage. Therefore, a thorough and complete oral examination is mandatory in paediatric population to identify mucosal lesion and variation at an earlier level facilitating the management.

## REFERENCES

1. Unur M, Bektas Kayhan K, Altop MS, Boy Metin Z, Keskin Y. The prevalence of oral mucosal lesions in children: a single center study. J Istanbul Univ Fac Dent. 2015;49(3):29-38.
2. Yáñez, M.; Escobar, E.; Oviedo, C.; Stillfried, A.; Pennacchiotti, G. Prevalence of oral mucosal lesions in children. Int. J. Odontostomat., 10(3):463-468, 2016.
3. El Toum S, Cassia A, Bouchi N, Kassab I. Prevalence and Distribution of Oral Mucosal Lesions by Sex and Age Categories: A Retrospective Study of Patients Attending Lebanese School of Dentistry. Int J Dent. 2018;4030134.
4. Wanda C. Gonsalves, Angela C. Chi, Brad W. Neville. Common Oral Lesions: Part I. Superficial Mucosal Lesions. Am Fam Physician. 2007 Feb 15;75(4):501-506.
5. Rioboo-Crespo MR, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;10:376-87.
6. Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. Int J Paediatr Dent. 2005 Mar;15(2):89-97.



7. Hussein AA, Darwazeh AM, Al-Jundi SH. Prevalence of oral lesions among Jordanian children. Saudi J Oral Sci 2017;4:12-7
8. Ambika, L. & Keluskar, V. & Hugar, Shivayogim & Patil, S. Prevalence of oral mucosal lesions and variations in Indian public school children. Brazilian Journal of Oral Sciences. 2011;10. 288-293.
9. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. Int J Dent.2016;7278925.
10. Nandini DB, Bhavana SB, Deepak BS, Ashwini R. Paediatric Geographic Tongue: A Case Report, Review and Recent Updates. J Clin Diagn Res. 2016;10(2):ZE05-ZE9.
11. Pari A, Ilango P, Subbareddy V, Katamreddy V, Parthasarthy H. Gingival diseases in childhood - a review. J Clin Diagn Res. 2014;8(10):ZE01-ZE4.
12. Abrams RG, Romberg E. Gingivitis in children with malnutrition. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 1999 ;23(3):189-194.
13. Farias HS, Coelho CSM, Costa CPA, Andrade CJ, Gonçalves FJ. Chronic dentoalveolar abscess in a pediatric patient with rare drainage. Rev Cubana Estomatol. 2019;56(4):1-13
14. Azodo CC, Chukwumah NM, Ezeja EB. Dentoalveolar abscess among children attending a dental clinic in Nigeria. Odontostomatol Trop. 2012 Sep;35(139):41-6.
15. Junqueira Marina Azevedo, Cunha Nayara Nery Oliveira, Costa e Silva Lidiane Lucas, Araújo Leandro Borges, Moretti Ana Beatriz Silveira, Couto Filho Carlos Eduardo Gomes et al . Surgical techniques for the treatment of ankyloglossia in children: a case series. J. Appl. Oral Sci. 2014 June ;22(3 ): 241-248.
16. Messner AH, Lalakea ML, Aby J, Macmahon J, Bair E. Ankyloglossia: incidence and associated feeding



difficulties. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126(1):36-9.

17. Friend GW, Harris EF, Mincer HH, Fong TL, Carruth KR. Oral anomalies in the neonate, by race and gender, in an urban setting. Pediatr Dent. 1990;12(3):157-61.

18. Ferrés-Amat E, Pastor-Vera T, Ferrés-Amat E, Mareque-Bueno J, Prats-Armengol J, Ferrés-Padró E. Multidisciplinary management of ankyloglossia in childhood. Treatment of 101 cases. A protocol. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Jan 1;21(1):e39-47.

19. Pinto, Andres & Haberland, Christel & Baker, Suher. (2014). Pediatric Soft Tissue Oral Lesions. Dental clinics of North America. 58. 437-453. 10.1016.

20. Nagaveni N B, Umashankara K V, Radhika N B, Maj Satisha T S. Eruption cyst: A literature review and four case reports. Indian J Dent Res 2011;22:148-51.

21. Dhawan P, Kochhar GK, Chachra S, Advani S. Eruption cysts: A series

of two cases. Dent Res J (Isfahan). 2012;9(5):647-650.



## PREDICTION OF ALZHEIMER'S MICRO RNA – DISEASE CAUSAL ASSOCIATION USING GRAPH NEURAL NETWORKS

**Soundharya Manogaran<sup>1</sup>, Pradeep Kumar Yadalam<sup>2</sup>, Ramya Ramados<sup>3</sup>,  
Ardila Carlos M.<sup>4</sup>**

1. Department of Oral Pathology & Oral Biology, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India.
2. Department of Periodontics, Saveetha Dental College and Hospital, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, SIMATS, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India.
3. Department of Oral Pathology & Oral Biology, Saveetha Dental College and Hospitals, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India.
4. Department of Periodontics, Saveetha Dental College and Hospital, Saveetha Institute of Medical and Technical Sciences, SIMATS, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India. Universidad de Antioquia. Department of Basic Sciences, Biomedical Stomatology Research Group, Faculty of Dentistry, Universidad de Antioquia U de A, Medellín, Colombia.

Received: 02/28/2025  
Accepted: 03/06/2025

**CORRESPONDENCE:** Carlos M. Ardila, Calle 70 No. 52-21, Medellín, Colombia. and Pradeep Kumar Yadalam, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India;

**EMAIL:** [martin.ardila@udea.edu.co](mailto:martin.ardila@udea.edu.co) / [pradeepkumar.sdc@saveetha.com](mailto:pradeepkumar.sdc@saveetha.com)



## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the presence of tau protein tangles and beta-amyloid plaques, which disrupt brain function and lead to neuronal loss. **Objective:** To elucidate the molecular mechanisms underlying AD and identify novel therapeutic targets, focusing on establishing causal links between microRNAs and AD, critical for early detection and disease monitoring. **Methods:** The study utilized the HMDD V4.0 database to examine a dataset concerning causality in microRNA-disease associations, comprising microRNA expression profiles and clinical information from AD patients and healthy individuals. The dataset was subjected to graph neural networks to predict causal interactions between microRNAs and AD. **Results:** The graph neural network model demonstrated robust performance in predicting Alzheimer's disease, achieving a precision of 69.44%, recall of 83.33%, and F1 score of 75.75%, indicating its potential in identifying biomarkers or therapeutic targets using microRNA data. **Conclusion:** The graph neural network model for predicting causal associations between Alzheimer's disease and microRNAs shows promise. However, further investigation is warranted regarding dataset balance, adjustments to classification thresholds, incorporation of additional features, and exploration of advanced model architectures.

**KEYWORDS:** Computational Biology; Alzheimer's Disease; MicroRNA; Bioinformatics.



## PREDICCIÓN DE LA ASOCIACIÓN CAUSAL MICRO ARN-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER UTILIZANDO REDES NEURONALES DE GRAFOS

### RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la presencia de ovillos de proteína tau y placas beta-amiloideas, que interrumpen la función cerebral y conducen a la pérdida neuronal. **Objetivo:** Dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes a la EA e identificar nuevas dianas terapéuticas, con un enfoque en el establecimiento de vínculos causales entre los microARNs y la EA, críticos para la detección temprana y el monitoreo de la enfermedad. **Métodos:** El estudio utilizó la base de datos HMDD V4.0 para examinar un conjunto de datos sobre la causalidad en las asociaciones microARN-enfermedad, que comprende perfiles de expresión de microARN e información clínica de pacientes con EA e individuos sanos. El conjunto de datos se sometió a redes neuronales de grafos para predecir las interacciones causales entre los microARNs y la EA. **Resultados:** El modelo de red neuronal de grafos demostró un rendimiento robusto en la predicción de la enfermedad de Alzheimer, alcanzando una precisión del 69.44%, una recuperación del 83.33% y una puntuación F1 del 75.75%, lo que indica su potencial en la identificación de biomarcadores o dianas terapéuticas utilizando datos de microARN. **Conclusión:** El modelo de red neuronal de grafos para la predicción de asociaciones causales entre la enfermedad de Alzheimer y los microARNs muestra ser prometedor. Sin embargo, se justifica una mayor investigación



sobre el equilibrio del conjunto de datos, los ajustes a los umbrales de clasificación, la incorporación de características adicionales y la exploración de arquitecturas de modelos avanzados.

**PALABRAS CLAVE:** Biología computacional; Enfermedad de Alzheimer; microARN; Bioinformática.

## INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder that diminishes identity and autonomy through its impact on behavior, memory, and cognitive abilities. Discovered over a century ago, AD is characterized by the presence of tau protein tangles and beta-amyloid plaques, which disrupt brain function and lead to neuronal death (1). Despite its pervasive occurrence and devastating consequences, effective treatments remain elusive. As the global

population ages, AD is poised to exert a significant socioeconomic burden on caregivers and healthcare systems. Advancements in genetics, neuroscience, and technology are driving ongoing progress in AD research, offering hope for mitigating its profound impact through improved early detection, enhanced diagnostic precision, and personalized interventions (1, 2).

MicroRNAs (miRNAs), small RNA molecules, modulate gene expression by



binding to target messenger RNA (mRNA) molecules, either facilitating or inhibiting their translation (3, 4). Dysregulation of miRNAs significantly influences the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Research suggests that specific miRNAs may regulate genes and processes associated with AD pathophysiology, such as the formation and clearance of tau protein tangles, amyloid-beta ( $A\beta$ ) plaque deposition, neuroinflammation, synaptic dysfunction, and neuronal apoptosis. Dysregulated miRNAs have been identified in various tissues and biofluids of AD patients, indicating their potential utility as biomarkers for prognosis, diagnosis, and treatment response assessment. Understanding the causal relationships between miRNAs and AD

pathophysiology holds promise for early disease detection, personalized therapeutic interventions, and cognitive decline prevention (5, 6).

Graph neural networks (GNNs) represent a powerful machine-learning paradigm capable of capturing complex relationships inherent in graph-structured data (7, 8). By amalgamating principles from graph theory and neural networks, GNNs can directly process graph-structured data, exploiting its inherent structure and connectivity. In Alzheimer's disease research, graphical neural networks (GNNs) are utilized to predict causal relationships involving microRNAs (miRNAs). This approach shows potential for unraveling the underlying pathophysiology of AD and



identifying viable therapeutic targets (9, 10). GNNs can integrate multi-omics data into a unified graph representation, facilitating the learning of intricate dependencies and patterns. This enables the prediction of associations between miRNAs and diseases, elucidating the causal mechanisms underlying AD pathophysiology. The GNN-based methodology encompasses data integration, graph construction, feature encoding, graph convolution, prediction, and interpretation, offering insights into the molecular mechanisms driving AD and aiding in the development of targeted therapeutic interventions. Moreover, interpretable models can provide valuable insights into the biological mechanisms and regulatory networks underpinning AD pathophysiology, paving the way for

personalized precision medicine approaches.

Aberrant miRNA expression is implicated in various diseases, and deep learning methods like ADPMDA demonstrate efficient prediction of miRNA-disease associations, achieving a mean AUC value of 94.75% in experiments (10-12). GraphTar, a novel miRNA target prediction method, utilizes a graph-based representation and word2vec encoding for RNA sequences, surpassing existing approaches, albeit necessitating expanded datasets for further exploration (13).

This study aims to elucidate the molecular mechanisms of Alzheimer's disease (AD) and identify novel therapeutic targets, with a specific focus on delineating causal associations



between microRNAs (miRNAs) and AD, essential for early disease detection and monitoring. Identification of specific miRNAs holds promise for understanding disease pathogenesis and facilitating targeted interventions. Graph neural networks (GNNs) can predict causal associations between miRNAs and diseases, thereby enhancing the ability to identify miRNAs causally linked to AD. MiRNA-based therapeutics, an emerging field in AD research, have the potential to restore normal gene expression patterns and attenuate or reverse disease progression.

Our study aims to predict miRNA-disease causal associations using graph neural network-based approaches in Alzheimer's disease.

## Materials and Methods

### Dataset Preparation

The study utilized HMDD V4.0 (14) to analyze the microRNA-disease association causality dataset, comprising microRNA, disease, and causality information. Nodes representing microRNAs, diseases, and causality were designated, and graph neural networks were employed to predict edge interactions as causality between microRNAs and diseases, specifically Alzheimer's disease. This methodology facilitated effective analysis and the discovery of potential causal connections within the biomedical context.

A dataset sourced from HMDD V4.0 (14) was employed, incorporating microRNA



expression profiles and associated clinical data from individuals with Alzheimer's disease and healthy controls. Preprocessing steps were implemented to clean and normalize the microRNA expression data while integrating it with clinical information. The Alzheimer's disease dataset, inclusive of microRNA, disease, causality (categorized as "no" and "yes"), and primary literature references (PMIDs), was extracted from the downloaded dataset. Nodes were allocated for microRNA, disease, and causality, serving as edges, and node features were assigned and labeled. These data were then subjected to graph neural networks (GNNs) with the aim of predicting the edge interaction of causality.

This study employs GNNs to investigate the intricate relationships between microRNAs and Alzheimer's disease, with the goal of predicting their causality using structured data. This comprehension is pivotal for understanding molecular mechanisms and identifying potential therapeutic targets.

### **Graph Neural Network Architecture**

GNNs are deep learning models designed to utilize graph-structured data for tasks such as link prediction and node classification. They comprise multiple layers processing node and edge features, facilitating information propagation across the graph. Techniques like message passing enable nodes to capture higher-order dependencies and refine hidden states. GNNs commonly utilize



the Adam optimizer for optimization. The architecture of a GNN encompasses multiple layers of graph convolutional operations, facilitating information propagation between nodes. The output of the final layer is inputted into a classification layer to predict the causality of microRNAs in Alzheimer's disease.

In addition to the number of layers and units, other hyperparameters that can be tuned include the learning rate, dropout rate, and regularization strength. The learning rate dictates the step size at which the model updates its parameters during training. A high learning rate may cause the model to overshoot optimal values, while a low learning rate may decelerate the learning process. The dropout rate serves as a regularization technique, randomly setting a fraction of

input units to 0 during training to prevent overfitting. The regularization strength governs the balance between the model's capability to fit the training data and its generalization to unseen data.

The hyperparameter selection process typically involves grid search and model evaluation. The model exhibiting the best performance on the validation set is chosen for further evaluation on the test set. By fine-tuning the hyperparameters, the performance of the GNN model can be optimized, leading to enhanced predictions of microRNA causality in Alzheimer's disease.

## **Results**

The graph neural network model accurately predicted Alzheimer's disease,



achieving a precision of 69.44%, recall of 83.33%, and an F1 score of 75.75%. This methodology demonstrates promise in the identification of potential biomarkers or therapeutic targets for Alzheimer's disease utilizing microRNA data.

The precision and recall metrics of the model are pivotal for discerning genuine associations. Precision, quantifying the ratio of true positive predictions to total

positive predictions, attains an accuracy of 69.44%. Recall, or sensitivity, achieves an accuracy of 83.33%, signifying successful identification of positive associations. The F1-score, serving as a harmonic mean of precision and recall, offers a balanced assessment of these metrics, indicating commendable performance.

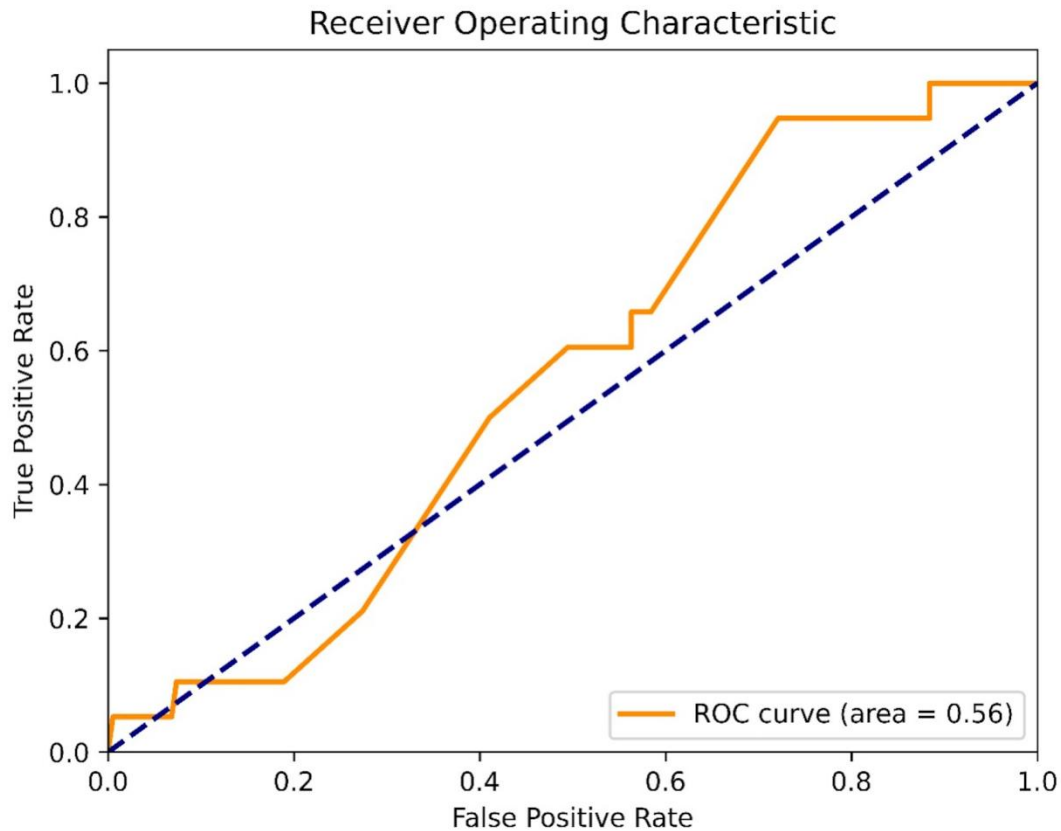


Figure 1 illustrates the ROC curve predicting the causal association between microRNAs and Alzheimer's disease. It charts the True Positive Rate (TPR) against the False Positive Rate (1-specificity) across various threshold settings. The AUC value of 0.56 indicates that the model performs slightly better

than random guessing but lacks robustness in distinguishing between positive and negative cases. The proximity of the ROC curve to the top-left corner signifies superior model performance.

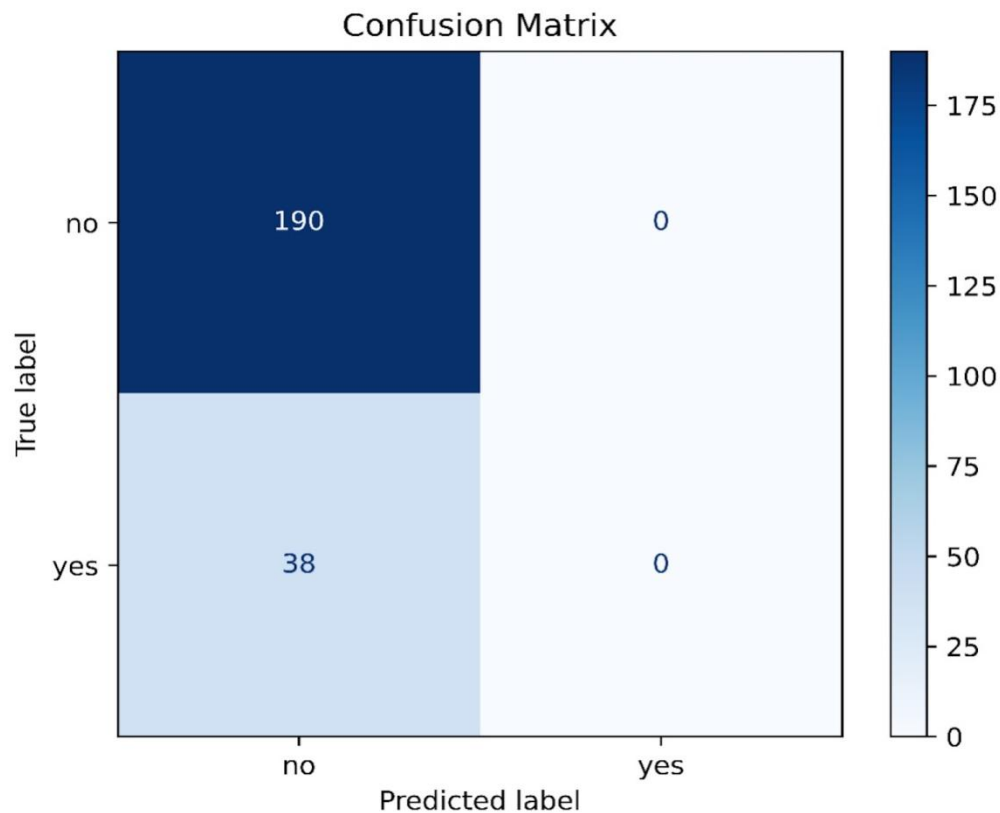


Figure 2 depicts the confusion matrix of the graph neural network model for predicting causal associations with Alzheimer's microRNA disease. It accurately recognized 190 instances of "no" cases but did not identify any "yes" cases, resulting in 38 false negatives and zero true positives. The model effectively

discerned 190 instances lacking a causal association between a microRNA and Alzheimer's disease but did not detect any instances exhibiting a causal association. While proficient in identifying cases without a causal association, the model struggled to accurately identify cases with a causal association, highlighting a

significant limitation in its ability to predict microRNA-disease causal associations in the context of Alzheimer's disease.

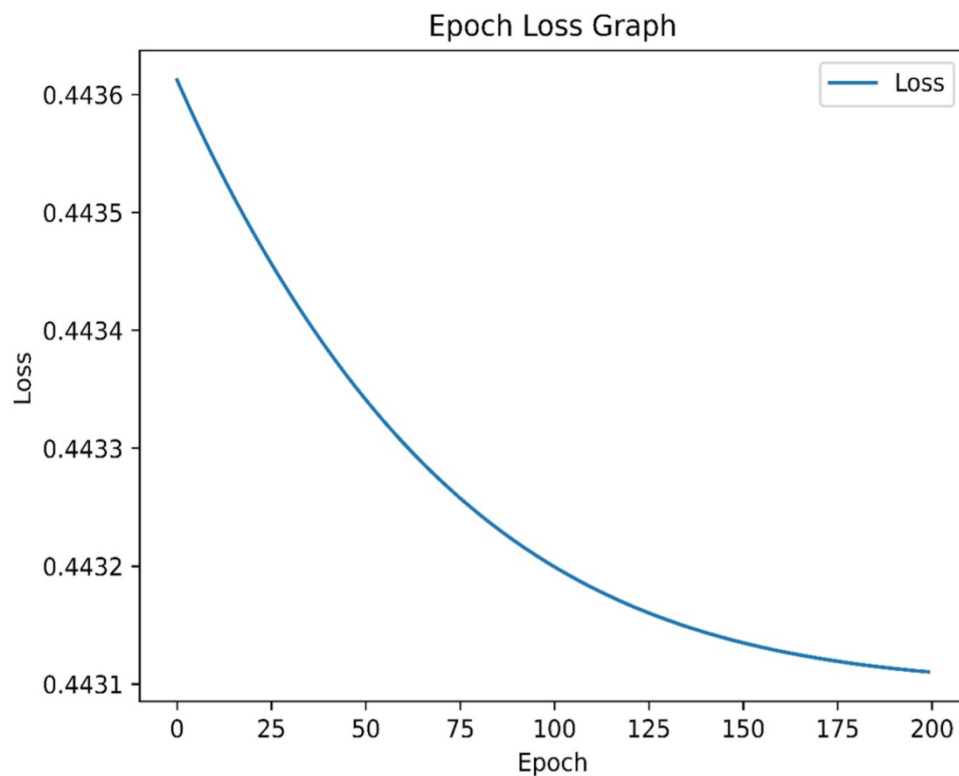


Figure 3 illustrates the Epoch Loss Graph, demonstrating the performance of the neural network model in predicting causal associations between Alzheimer's microRNA disease and training epochs.

The model's loss initiates at 0.4436 and steadily diminishes with increasing epochs, suggesting effective learning from the training data. By epoch 200, the



loss decreases to 0.4431, signifying enhanced accuracy.

### Discussion

Alzheimer's disease stands as a neurodegenerative condition characterized by cognitive decline and memory impairment (15,16), believed to be influenced by both genetic and environmental factors. Recent investigations have underscored the role of microRNAs (miRNAs) in the development and progression of Alzheimer's disease. Dysregulated miRNAs have been pinpointed in Alzheimer's disease, targeting genes crucial for neuronal survival, synaptic plasticity, and inflammation (17-19). A recent study employed protein-protein

interaction networks and miRNA-gene interactions to link Alzheimer's disease with miRNAs, identifying 257 novel AD-related miRNAs via a one-class SVM semi-clustering method, yielding higher AUC values and reliable outcomes (2,20).

Previous research utilized a network of miRNA-target interactions (MTIs) relevant to Alzheimer's disease (AD), sourced from data in miRTarBase. The network comprised seven MTI subnetworks and 12 MTI pairs, incorporating nodes such as APP, BACE1, NCSTN, SIRT, SP1, and specific miRNAs like miR-9, miR-16, and miR-181c. This study scrutinized the interactions of miRNA targets with proteins and their enrichment for AD-



associated miRNAs, elucidating their role in gene expression regulation (20,21). Nonetheless, consensus on validation strength remains elusive, and our study endeavors to explore microRNA disease causation prediction to uncover novel targets.

MicroRNAs (miRNAs) play pivotal roles in post-transcriptional gene regulation, with implications in various diseases including cancer. Graph neural networks (GNNs) have been leveraged in drug screening for small molecules targeting miR-21, predicting potential drugs based on structural similarities and showcasing potential for discovering novel therapeutic agents. GATMDA, a computational framework (9,10), employs

a graph attention network to identify miRNA-disease associations, achieving high performance with an average AUC of 0.9566 in five-fold cross-validation.

Recent investigations highlight the potential of graph neural networks (GNNs) in predicting Alzheimer's disease risk. These robust machine learning models can capture intricate biomarker relationships, offering insights into disease progression and facilitating more accurate prognosis and earlier interventions. Incorporating time-varying information into the GNN framework could further enhance prediction accuracy (22-24). The development of explainable GNN models can furnish personalized explanations for early Alzheimer's disease diagnosis, empowering clinicians to make informed decisions and tailor treatment



strategies. The graph neural network model adeptly predicts Alzheimer's microRNA disease causal associations, achieving an accuracy of 83.33%, precision of 69.44%, recall of 83.33%, and an F1-score of 75.76%, rendering it a promising tool for unraveling complex relationships.

The accuracy of a model is influenced by its proficiency in predicting cases with no causal association accurately. However, a more nuanced analysis is provided by the ROC curve and AUC value. The AUC value of 0.56 suggests the model performs slightly better than random guessing but struggles to discriminate between positive and negative cases. This disparity may arise from class imbalance,

false positives, and negative costs. Therefore, the model's subpar performance in the ROC curve implies inadequate identification of cases with causal associations. The graph neural network model's accuracy in predicting Alzheimer's microRNA disease (25-27) causal associations holds promise, yet there exist limitations and potential avenues for enhancement (28,29). Dataset imbalance, where one class outweighs the other in terms of samples, can bias the model towards predicting the majority class, resulting in higher accuracy but poorer performance in identifying cases with causal associations (30,31). The model may also prioritize minimizing false positives at the expense of higher false negatives, leading to a lower AUC value. Future endeavors encompass



dataset balancing, classification threshold adjustments, and exploration of additional features or advanced GNN architectures. Extending the application to other diseases could yield valuable insights into molecular mechanisms, though limitations include data availability, heterogeneity, lack of experimental validation, and interpretability.

## Conclusion

The graph neural network model for predicting causal associations between Alzheimer's disease and microRNAs exhibits promise; however, certain limitations need to be addressed. Future research endeavors should prioritize addressing dataset imbalance, fine-tuning classification thresholds, incorporating

additional features, and exploring advanced model architectures. These efforts hold potential for enhancing the accuracy and robustness of the predictive model, thereby advancing our understanding of Alzheimer's disease pathophysiology and identifying novel therapeutic targets.

## Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare

## Authors contribution

Pradeep Kumar Yadalam, Soundharya Manogaran, Ramya Ramadoss and Carlos M. Ardila contributed to the conception,



analysis, interpretation of data, and drafting of the manuscript.

Pradeep Kumar Yadalam, Soundharya Manogaran, Ramya Ramadoss and Carlos M. Ardila: Conceptualization

Pradeep Kumar Yadalam, and Carlos M. Ardila: Methodology

Pradeep Kumar Yadalam, Soundharya Manogaran, Ramya Ramadoss and Carlos M. Ardila: Data curation

Pradeep Kumar Yadalam, and Carlos M. Ardila: Writing- Original draft preparation.

Pradeep Kumar Yadalam, Soundharya Manogaran, Ramya Ramadoss and Carlos M. Ardila: Visualization

Pradeep Kumar Yadalam, and Carlos M. Ardila: Investigation.

Pradeep Kumar Yadalam, Soundharya Manogaran, Ramya Ramadoss and Carlos M. Ardila: Validation and supervision.

Pradeep Kumar Yadalam, and Carlos M. Ardila: Writing- Reviewing and Editing.

**Ethics approval:** Not applicable.

## REFERENCES

1. Wei H, Zhu Z, Xu Y, Lin L, Chen Q, Liu Y, et al. Microglia-derived exosomes selective sorted by YB-1 alleviate nerve damage and cognitive outcome in Alzheimer's disease. J Transl Med. 2024;22(1):466.
2. Li JZ, Ramalingam N, Li S. Targeting epigenetic mechanisms



in amyloid- $\beta$ -mediated Alzheimer's pathophysiology: unveiling therapeutic potential. Neural Regen Res. 2025;20(1):54–66.

3. Jadhav SP. MicroRNAs in microglia: deciphering their role in neurodegenerative diseases. Front Cell Neurosci. 2024;18:1391537.

4. Singh M, Agarwal V, Pancham P, Jindal D, Agarwal S, Rai SN, et al. A Comprehensive Review and Androgen Deprivation Therapy and Its Impact on Alzheimer's Disease Risk in Older Men with Prostate Cancer. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2024;14:33–46.

5. Piergiorgio RM, Vasconcelos ATR de, Santos-Rebouças CB. Understanding the (epi)genetic dysregulation in Parkinson's disease through an integrative

brain competitive endogenous RNA network. Mech Ageing Dev. 2024;219:111942.

6. Turk A, Kunej T, Peterlin B. MicroRNA-Target Interaction Regulatory Network in Alzheimer's Disease. J Pers Med. 2021 Dec;11(12): 1275

7. Haga CL, Yang XD, Gheit IS, Phinney DG. Graph neural networks for the identification of novel inhibitors of a small RNA. SLAS Discov. 2023;28(8):402–9.

8. Dong B, Sun W, Xu D, Wang G, Zhang T. DAEMDA: A Method with Dual-Channel Attention Encoding for miRNA-Disease Association Prediction. Biomolecules. 2023;13(10):1514

9. Yang Y, Sun Y, Li F, Guan B, Liu JX, Shang J. MGCNRF:

Prediction of Disease-Related miRNAs Based on Multiple Graph Convolutional Networks and Random Forest. IEEE Trans Neural Netw Learn Syst. 2024;35(11):15701-15709.

10. Jia C, Wang F, Xing B, Li S, Zhao Y, Li Y, et al. DGAMDA: Predicting miRNA-disease association based on dynamic graph attention network. Int J Numer Method Biomed Eng. 2024;40(5):e3809.

11. Yan C, Duan G, Li N, Zhang L, Wu FX, Wang J. PDMDA: predicting deep-level miRNA-disease associations with graph neural networks and sequence features. Bioinformatics. 2022;38(8):2226–34.

12. Ning Q, Zhao Y, Gao J, Chen C, Li X, Li T, et al. AMHMDA: attention aware multi-view similarity networks and hypergraph learning for miRNA-disease associations identification. Brief Bioinform. 2023;24(2):bbad094

13. Przybyszewski J, Malawski M, Licholai S. GraphTar: applying word2vec and graph neural networks to miRNA target prediction. BMC Bioinformatics. 2023;24(1):436.

14. Cui C, Zhong B, Fan R, Cui Q. HMDD v4.0: a database for experimentally supported human microRNA-disease associations. Nucleic Acids Res. 2024;52(D1):D1327–32.

15. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in Health and Disease.



Adv Exp Med Biol. 2020;1253:3–55.

16. Le TD, Liu L, Tsykin A, Goodall GJ, Liu B, Sun BY, et al. Inferring microRNA–mRNA causal regulatory relationships from expression data. *Bioinformatics*. 2013;29(6):765–71.

17. Li G, Fang T, Zhang Y, Liang C, Xiao Q, Luo J. Predicting miRNA-disease associations based on graph attention network with multi-source information. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):244.

18. Budakoti M, Panwar AS, Molpa D, Singh RK, Büsselberg D, Mishra AP, et al. Micro-RNA: The darkhorse of cancer. *Cell Signal*. 2021;83:109995.

19. Yao D, Li B, Zhan X, Zhan X, Yu L. GCNFORMER: graph convolutional network and transformer for predicting lncRNA-disease associations. *BMC Bioinformatics*. 2024;25(1):5

20. Li R, Yao S, Wei F, Chen M, Zhong Y, Zou C, et al. Downregulation of miR-181c-5p in Alzheimer's disease weakens the response of microglia to A $\beta$  phagocytosis. *Sci Rep*. 2024 ;14(1):11487.

21. Lahiri DK, Maloney B, Wang R, White FA, Sambamurti K, Greig NH, et al. The seeds of its regulation: natural antisense transcripts as single-gene control switches in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev*. 2024; 99:102336



22. Fu Y, Yang R, Zhang L, Fu X. HGECD: A Heterogeneous Graph Embedding Model for CircRNA-Disease Association Prediction. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2023;27(10):5177–86.

23. Xie GB, Yu JR, Lin ZY, Gu GS, Chen RB, Xu HJ, et al. Prediction of miRNA-disease associations based on strengthened hypergraph convolutional autoencoder. *Comput Biol Chem.* 2024;108:107992.

24. Ai N, Liang Y, Yuan H, Ouyang D, Xie S, Liu X. GDCL-NcDA: identifying non-coding RNA-disease associations via contrastive learning between deep graph learning and deep matrix factorization. *BMC Genomics.* 2023;24(1):424.

25. Hu H, Zhao H, Zhong T, Dong X, Wang L, Han P, et al. Adaptive deep propagation graph neural network for predicting miRNA-disease associations. *Brief Funct Genomics.* 2023;22(5):453–62.

26. Ma Z, Kuang Z, Deng L. NGCICM: A Novel Deep Learning-Based Method for Predicting circRNA-miRNA Interactions. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* 2023;20(5):3080–92.

27. Niu Z, Gao X, Xia Z, Zhao S, Sun H, Wang H, et al. Prediction of small molecule drug-miRNA associations based on GNNs and CNNs. *Front Genet.* 2023;14:1201934

28. Luo H, Liang H, Liu H, Fan Z, Wei Y, Yao X, et al. TEMINET: A



Co-Informative and Trustworthy  
Multi-Omics Integration Network  
for Diagnostic Prediction. Int J  
Mol Sci. 2024; 25(3):1655

Heterogeneous Graph Attention  
Networks. Front Genet.  
2021;12:727744.

29. Zhong Y, Peng Y, Lin Y, Chen  
D, Zhang H, Zheng W, et al.  
MODILM: towards better complex  
diseases classification using a  
novel multi-omics data integration  
learning model. BMC Med Inform  
Decis Mak. 2023;23(1):82.

30. Tian Z, Han C, Xu L, Teng Z,  
Song W. MGCNSS: miRNA-  
disease association prediction with  
multi-layer graph convolution and  
distance-based negative sample  
selection strategy. Brief Bioinform.  
2024;25(3):bbae168

31. Ji C, Wang Y, Ni J, Zheng C,  
Su Y. Predicting miRNA-Disease  
Associations Based on



## COMPARATIVE ANALYSIS OF P40 AND 34BETA12. IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE LESIONS: INSIGHTS INTO DIAGNOSTIC UTILITY

Sai Sudha M.,<sup>1</sup> Vindu Srivastava,<sup>2</sup> M. Naga Meena Lochini<sup>3</sup>

1. Associate professor, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College, 7, Works Road, Shankar Nagar, Chromepet, Chennai, Tamil Nadu, India.
2. Professor and HOD, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College, 7, Works Road, Shankar Nagar, Chromepet, Chennai, Tamil Nadu, India.
3. Consultant Pathologist, Kauvery Hospital, Tirunalveli, Tamil Nadu, India.

Received: 02/17/2025  
Accepted: 02/28/2025

**CORRESPONDENCE:** Dr. Naga meena lochini

**EMAIL:** [mmdcidentalomfp@gmail.com](mailto:mmdcidentalomfp@gmail.com)

### ABSTRACT

**Introduction:** Prostate carcinoma remains one of the commonly diagnosed cancers and a leading cause of morbidity and mortality worldwide. The diagnostic challenge in distinguishing benign and malignant prostate lesions remains significant, especially in



small biopsies. Immunohistochemistry(IHC) serves as a valuable adjunct tool in the diagnosis and management of prostate malignancies. This study aims to evaluate the utility of P40 expression in the diagnosis of prostate lesions and to compare with the immunohistochemical expression of 34betaE12 in benign, premalignant and malignant lesions of the prostate. **Materials & methods:** This investigation was done at the Sree Balaji Medical College and Hospital, Department of Pathology, Chennai, India. Total 41 males with prostate specimens prostatic specimens (biopsies and resections) satisfying inclusion and exclusion criteria were included in this cross-sectional research study. Initial sections were stained with Hematoxylin and eosin stain followed by IHC staining with two markers, P40 and 34BetaE12. Data were analysed using the mean and standard deviation for quantitative variables, as well as frequency and percentage for categorical variables, for descriptive purposes. Statistical analysis was made with IBM SPSS 16.0 software and P value of  $<0.05$  was considered significant. **Results:** Of the 41 cases examined, the most prevalent pathology was a benign lesion (51.2%), followed by 41.5% malignant and 7.3% had premalignant lesions. All patients with benign lesions and pre-malignant lesions were positive and all malignant lesions were negative for P40 staining. There was statistically significant increase in P40 and 35betaE12 staining among patients with benign and pre-malignant lesions. **Conclusion:** Our findings suggest that immunohistochemical markers 34betaE12 and p40 have been found to be of value in differentiating benign and malignant



lesions of the prostate thereby playing an important role in management of patient and therapeutic outcome.

**KEYWORDS:** Prostate carcinoma, Immunohistochemistry, P40, 34betaE12 & Basal cells.

## ANÁLISIS COMPARATIVO DE P40 Y 34BETA E12. INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIONES PROSTÁTICAS: PERSPECTIVAS SOBRE SU UTILIDAD DIAGNÓSTICA

### RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma de próstata sigue siendo uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El desafío diagnóstico para distinguir entre lesiones prostáticas benignas y malignas sigue siendo significativo, especialmente en biopsias pequeñas. La inmunohistoquímica (IHQ) constituye una valiosa herramienta complementaria en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias malignas de próstata. Este estudio busca evaluar la utilidad de la expresión de P40 en el diagnóstico de lesiones prostáticas y compararla con la expresión inmunohistoquímica de 34βE12 en lesiones prostáticas benignas, premalignas y malignas. **Materiales y métodos:** Esta investigación se realizó en el Departamento de Patología del Colegio Médico y Hospital Sree Balaji, Chennai, India. Se incluyeron en este estudio transversal 41 varones con muestras de próstata (biopsias y resecciones) que



cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Las secciones iniciales se tiñeron con hematoxilina y eosina, seguida de tinción inmunohistoquímica (IHQ) con dos marcadores: P40 y 34BetaE12. Los datos se analizaron utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas, así como la frecuencia y el porcentaje para las variables categóricas, con fines descriptivos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático IBM SPSS 16.0 y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** De los 41 casos examinados, la patología más prevalente fue una lesión benigna (51,2%), seguida de una maligna (41,5%) y una premaligna (7,3%). Todos los pacientes con lesiones benignas y premalignas dieron positivo en la tinción de P40, y todas las lesiones malignas dieron negativo en la tinción de P40. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la tinción de P40 y 35BE12 entre los pacientes con lesiones benignas y premalignas. **Conclusión:** Nuestros hallazgos sugieren que los marcadores inmunohistoquímicos 34BE12 y p40 han demostrado ser valiosos para diferenciar lesiones benignas y malignas de la próstata, desempeñando así un papel importante en el manejo del paciente y el resultado terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de próstata; inmunohistoquímica; P40; 34betaE12 y células basales.



## **INTRODUCTION**

In the histological diagnosis of prostate cancer based on architectural and cytological markers, the loss of basal cells is a hallmark of malignancy<sup>1</sup>. Immunohistochemical evaluation of the basal cells is a common supplementary strategy to confirm or rule out cancer when the growth pattern is hidden, as in core needle biopsies with few questionable glands<sup>2</sup>. Several basal cell markers, such as Keratin 903 (34betaE12), P-Cadherin, CK 5/6, p63, bcl-2, CD109, and D2-40.3, aid in the diagnosis of malignancy, allowing for the differentiation of benign and cancerous lesions<sup>3</sup>.

Chromosome 3q27–29 has a p53 homologue, the p63 gene. The N-

terminal transactivation domain of full-length TAp63 is transcriptionally active, while the N-terminal transactivation region of its isoform DNp63 is transcriptionally inactive (TA)<sup>4,5</sup>. To identify the p63 protein, most labs use the monoclonal antibody 4A4, which binds to a region of the protein shared by both isoforms. P40 has just been commercially accessible that recognises only the DN domain of the Np63 isoform, which is unique to that isoform<sup>6</sup>.

It was found that aberrant labelling of cancer cells was far less common with p40 than p63. The fact that p40 is just the isoform Np63 of p63 makes it a reasonable candidate to be evaluated as a marker in a variety of diagnostic contexts. And also Squamous cell carcinomas can be detected with the same sensitivity as



p63, but with a far higher specificity using the p40 marker, according to recent research<sup>7,8</sup>.

The extremely infrequent occurrence of p63-positive prostate carcinomas can be a diagnostic stumbling block. An improved basal cell marker may be useful in these cases. 34BetaE12 is a high molecular weight keratin specific for prostate basal cells and P40's value in diagnosing prostate illness is still up for debate. This is why the researchers investigated the use of p40 immunohistochemical staining in the identification of prostate lesions in comparison to 34BetaE12 staining.

The present study aims to evaluate the immunohistochemical expression of P40 and 34BetaE12 in prostatic lesions and also to compare the expression of these

markers in various benign, premalignant and malignant lesions of the prostate.

## MATERIALS & METHODS:

The study is a prospective cross sectional type conducted in Department of Pathology, Sree Balaji Medical college and Hospital with a sample size of 41. The study was conducted during the period from February 2020 to November 2021

Inclusion criteria: All the prostate samples (Biopsies & Resections) sent to the histopathology are included in the study irrespective of the age of the patients.



Exclusion criteria: Inflammatory lesions and Mesenchymal tumors of prostate are excluded from the study.

All Prostatic biopsies received were examined grossly and Dehydration, cleaning, and embedding procedures were followed in order to get a representative sections from the specimen. Sections were stained with Hematoxylin and eosin staining procedure. For Immunohistochemistry, 3  $\mu$ m thickness sections were taken and transferred on an electropositive slide (Pathnsitu). The clinical history of the patient including the age, and previous biopsies done were obtained.

## INTERPRETATION OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY

### P40 Expression

It was interpreted as either positive or negative. When the nucleus of the basal cell layer stained brown with negative stroma and luminal staining, it was considered positive.

Negative staining was evaluated only if it failed to identify any malignant cells in the focus and the material exhibited outstanding positive internal and external control staining.

### 34BETA E12 EXPRESSION:

An evaluation was made, and the results were either positive or negative. When the cytoplasm of the basal cell layer



stained brown, it was interpreted as positive result.

A staining was declared a negative one only if it failed to identify any cancer cells in the sample's target area.

#### **Statistical methods:**

Data were analysed using the mean and standard deviation for quantitative variables, as well as frequency and percentage for categorical variables, for descriptive purposes. Bar graphs, pie diagrams, and box plots were also used to show the data.

In each explanatory variable category, all quantitative variables were visually

inspected using histograms and normality Q-Q plots for normal distribution. Statistical analysis was made with IBM SPSS 16.0 software and P value of  $<0.05$  was considered significant.

#### **RESULTS:**

In present study, comprising of 41 cases of prostatic lesions histopathological analysis and the involvement of basal cell markers are studied during the period from February 2020 to November 2021.

The majority of patients in this study belong to age group of 51 to 55 years [Table 1].

**Table 1: Distribution of age of the patients among the study population**

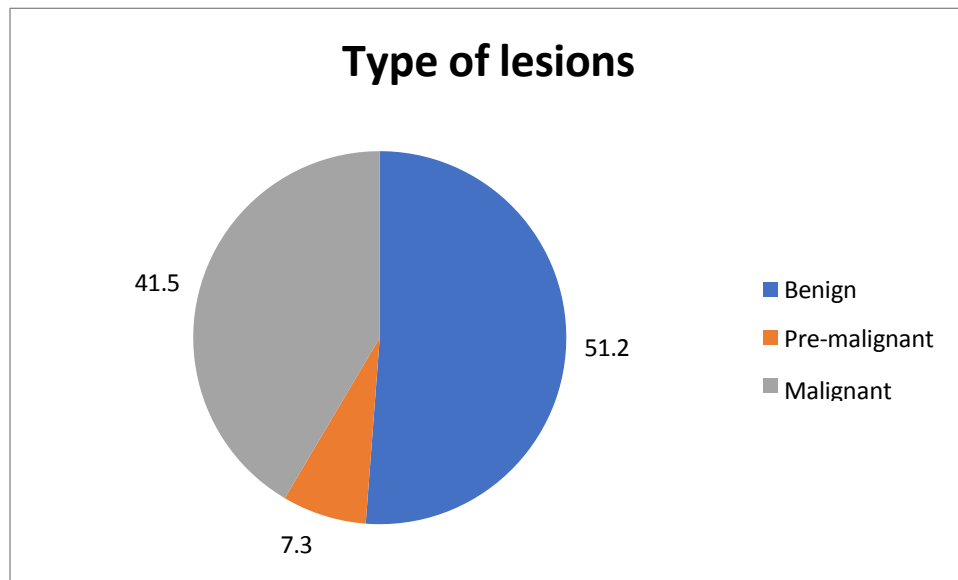
| Age (years)      | n                  | %     |
|------------------|--------------------|-------|
| ≤ 50             | 2                  | 4.9   |
| 51 – 55          | 13                 | 31.7  |
| 56 – 60          | 8                  | 19.5  |
| 61 – 65          | 8                  | 19.5  |
| 66 – 70          | 3                  | 7.3   |
| ≥ 71             | 7                  | 17.1  |
| <b>Total</b>     | 41                 | 100.0 |
| <b>Mean ± SD</b> | 61.02 ± 8.54 years |       |
| <b>Range</b>     | 47 – 76 years      |       |

In present study, majority of specimens (80.5%) were TURP specimens and 19.5% of specimens were trucut biopsy specimens.

accounting for 51.2% of the cases, followed by 41.5% malignant and 7.3% had premalignant lesions, respectively [Chart 1].

Of the 41 cases examined, the most prevalent pathology was a benign lesion;

**Chart 1: Pie chart showing distribution of patients according to type of lesions:**

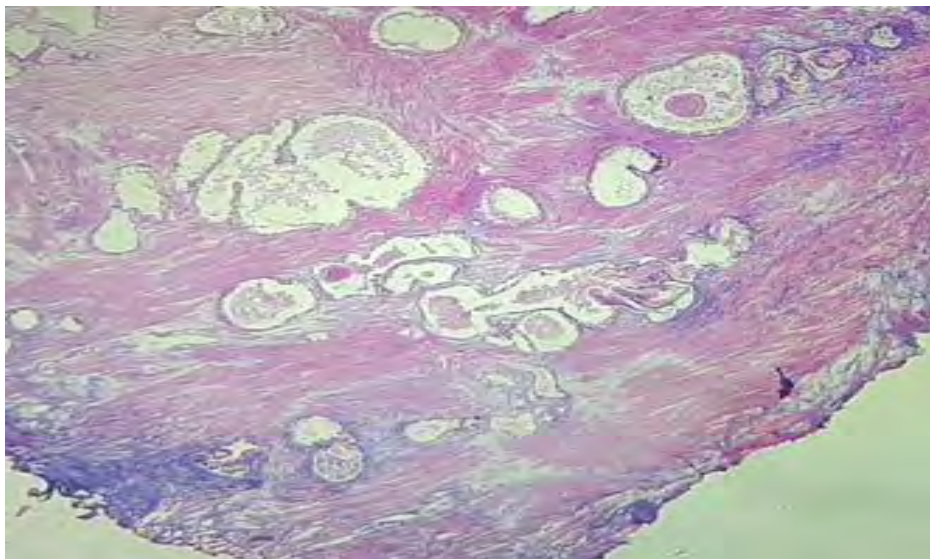


Majority of patients (48.8%) were diagnosed as benign prostatic hyperplasia followed by 41.5% of patients were diagnosed as prostatic adenocarcinoma, 7.3% of patients were diagnosed as

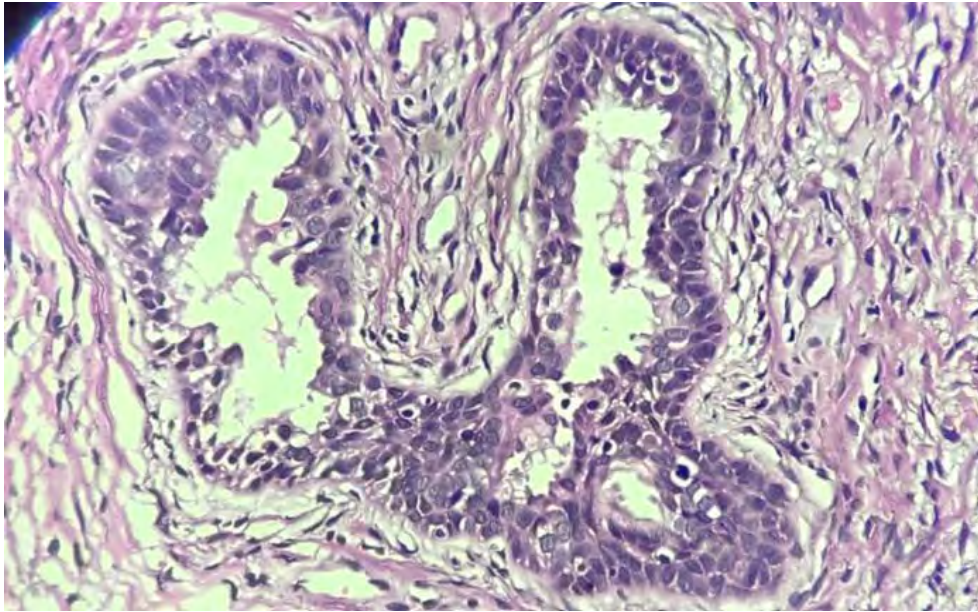
prostatic intraepithelial neoplasia and one patient was diagnosed as clear cell cribriform hyperplasia by histopathology [Table 2] [Fig: 1,4,7,10&13].

**Table 2: Distribution of patients according to histopathology diagnosis (n=41):**

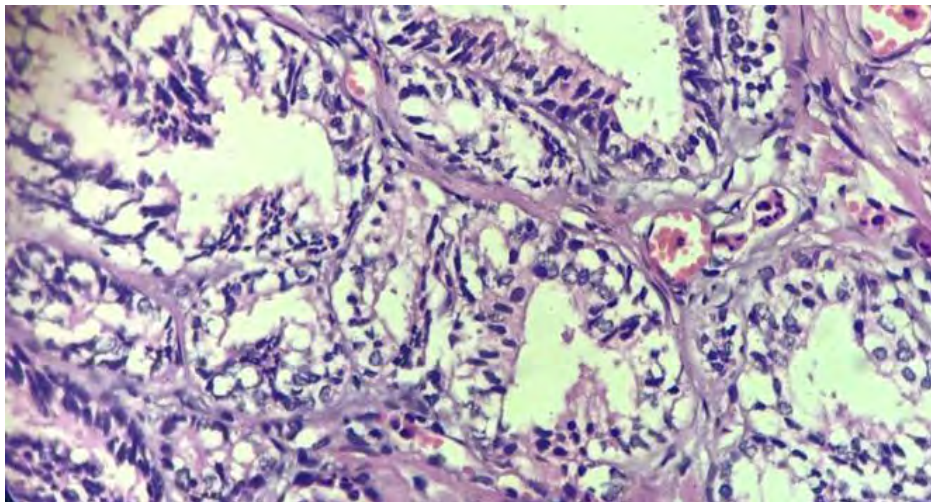
| HP diagnosis                        | n  | %    |
|-------------------------------------|----|------|
| Adenocarcinoma                      | 17 | 41.5 |
| Benign prostatic hyperplasia        | 20 | 48.8 |
| Clear cell cribriform hyperplasia   | 1  | 2.4  |
| Prostatic intraepithelial neoplasia | 3  | 7.3  |



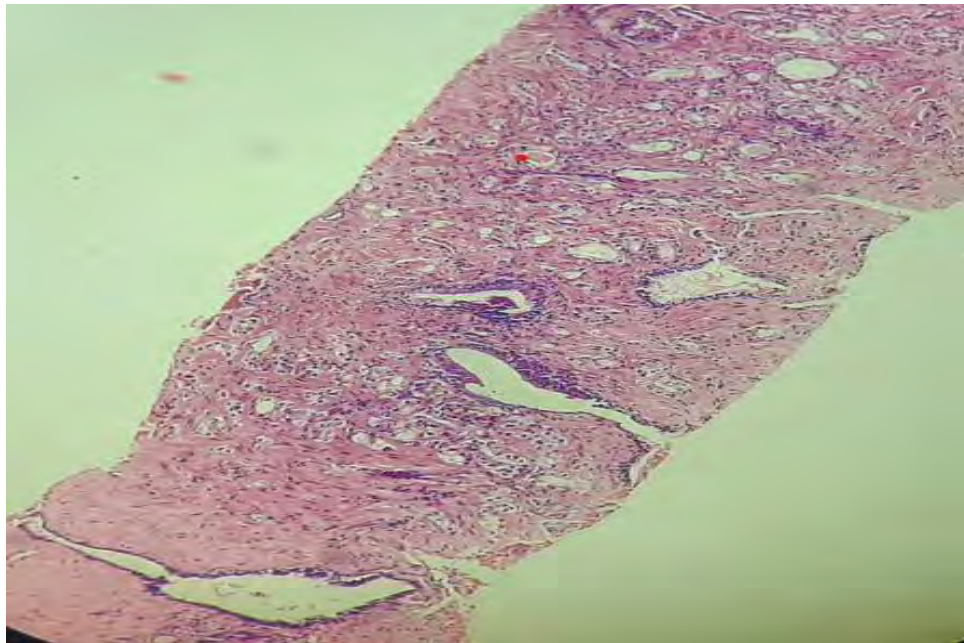
**Figure- 1:** BPH-Showing nodular lesions composed of variably sized glandular structures (H&E, 200x)



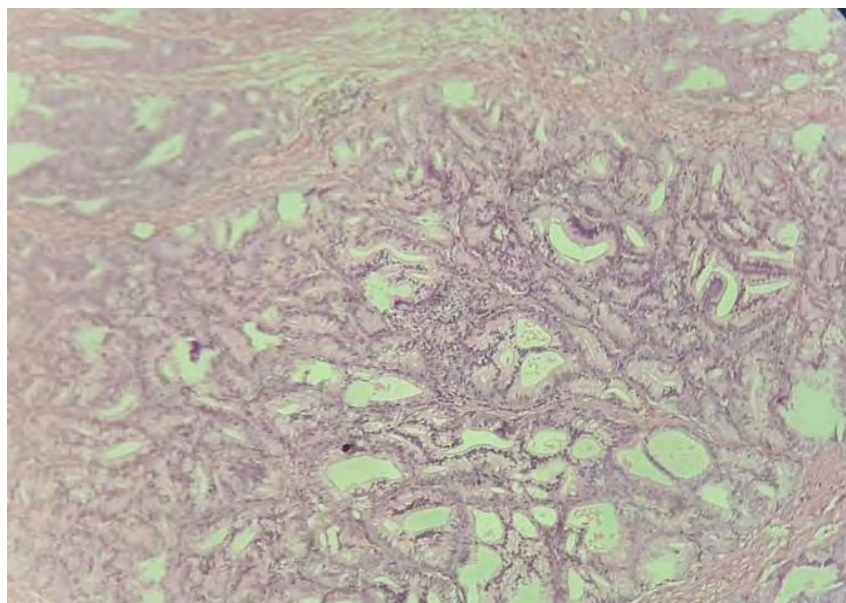
**Figure- 4:** H&E - High grade prostatic intraepithelial Neoplasia Showing prostatic glands exhibiting cytological atypia and prominent nucleoli (400x)



**Figure-7:** H&E Showing clear cell cribriform hyperplasia with epithelial cells having distinctive clear cytoplasm and small nuclei (400x)



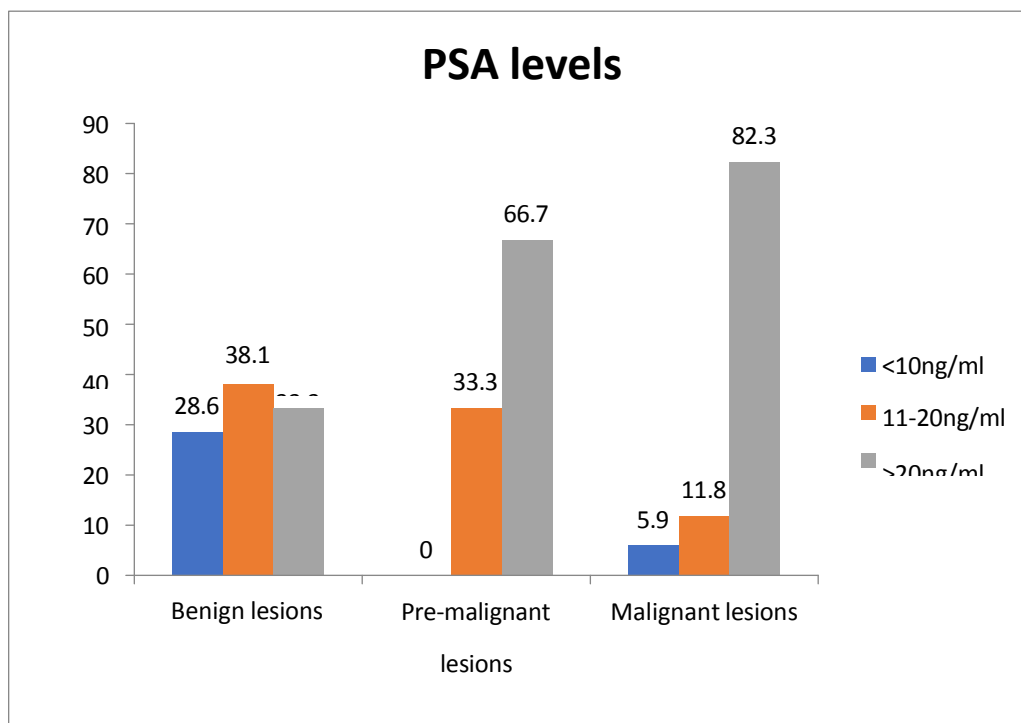
**Figure -10:** H&E Prostatic adenocarcinoma-Trucut biopsy (50x)



**Figure- 13:** H&E showing prostatic adenocarcinoma (200x)

Serum PSA level were studied and found that Patients with malignant lesions had a significantly elevated PSA level [Chart 2].

**Chart 2: Cluster bar chart showing distribution of patients according to PSA values:**



#### **P40 staining:**

reveals statistically significant correlation

between histopathology diagnosis and

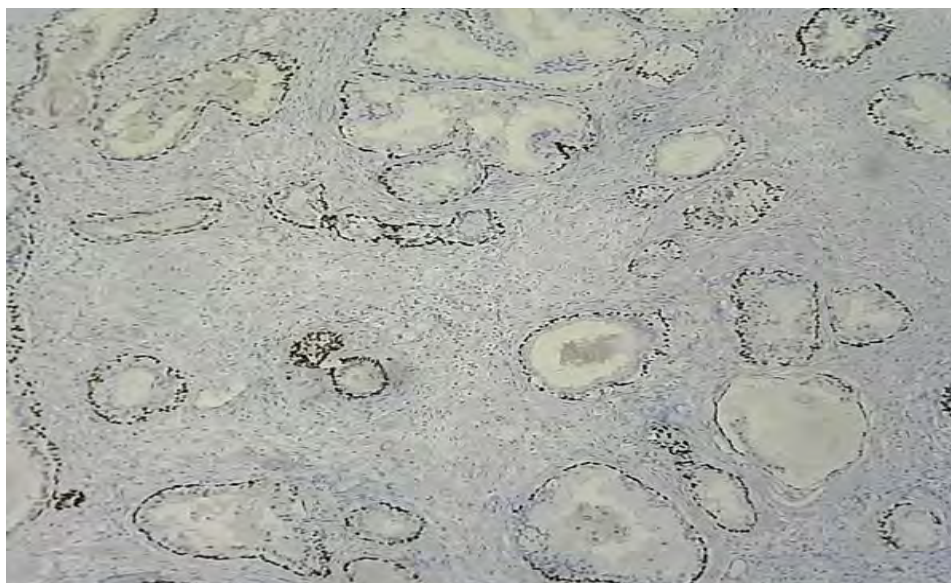
58.5% of patients were positive for P40 staining whereas 41.5% of patients were negative for P40 staining. Current study

P40 staining (P value 0.000). All the patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, clear cell hyperplasia and prostatic intra-epithelial neoplasia were

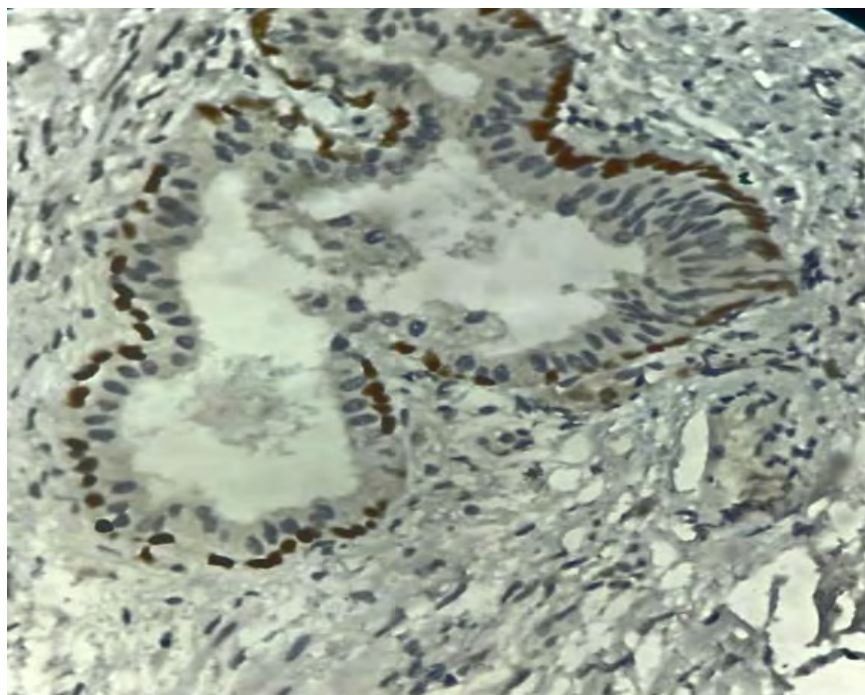
positive for P40 staining whereas all the patients diagnosed as adenocarcinoma of prostate were negative for P40 staining [Table 3] [Fig: 2,5,8,11 &14].

**Table 3 : Correlation between histopathology diagnosis with P40 among the study population (n=41):**

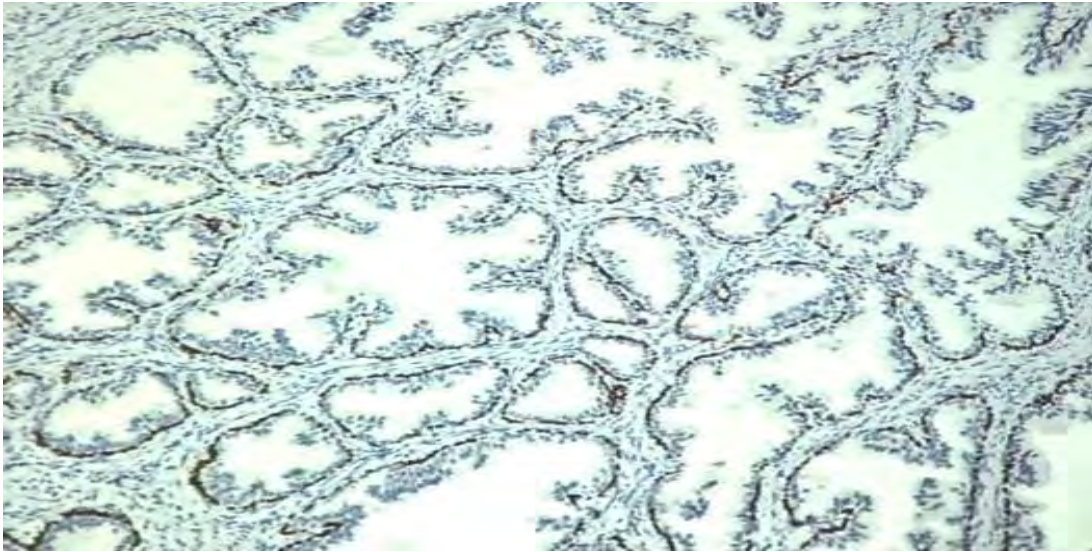
| Histopathology diagnosis                   | P40      |       |          |       |
|--------------------------------------------|----------|-------|----------|-------|
|                                            | Positive |       | Negative |       |
|                                            | N        | %     | N        | %     |
| <b>Adenocarcinoma</b>                      | 0        | 0.0   | 17       | 100.0 |
| <b>Benign prostatic hyperplasia</b>        | 20       | 83.3  | 0        | 0.0   |
| <b>Clear cell hyperplasia</b>              | 1        | 4.2   | 0        | 0.0   |
| <b>Prostatic intraepithelial neoplasia</b> | 3        | 12.5  | 0        | 0.0   |
| <b>Total</b>                               | 24       | 100.0 | 17       | 100.0 |
| <b>Chi square</b>                          | 41.10    |       |          |       |
| <b>P value</b>                             | 0.000    |       |          |       |



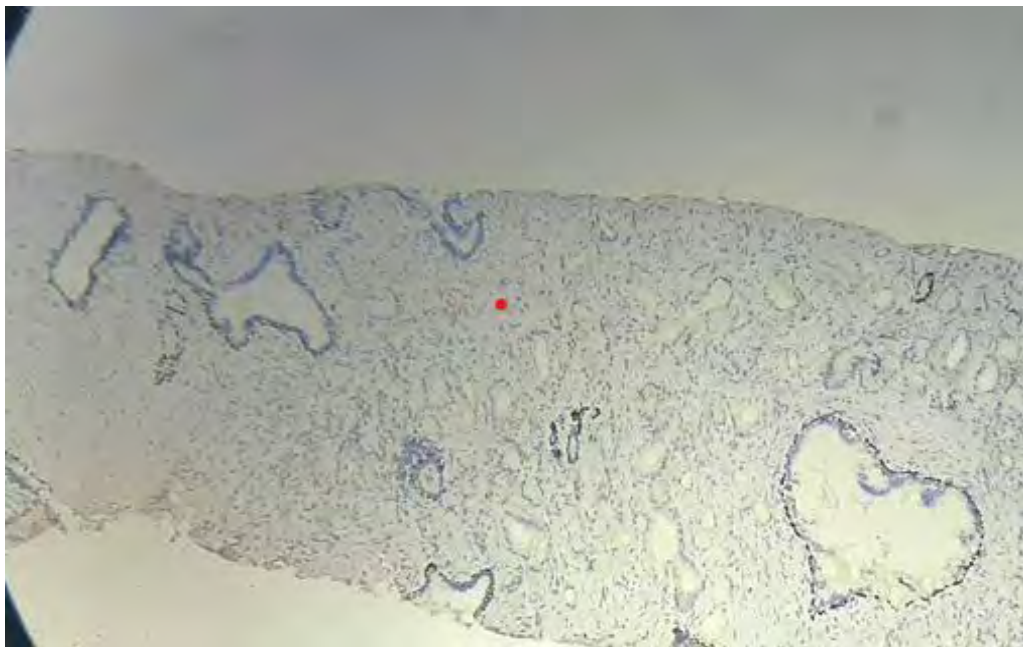
**Figure-2:** IHC Staining of BPH-Showing nuclear positivity for P40 (200x)



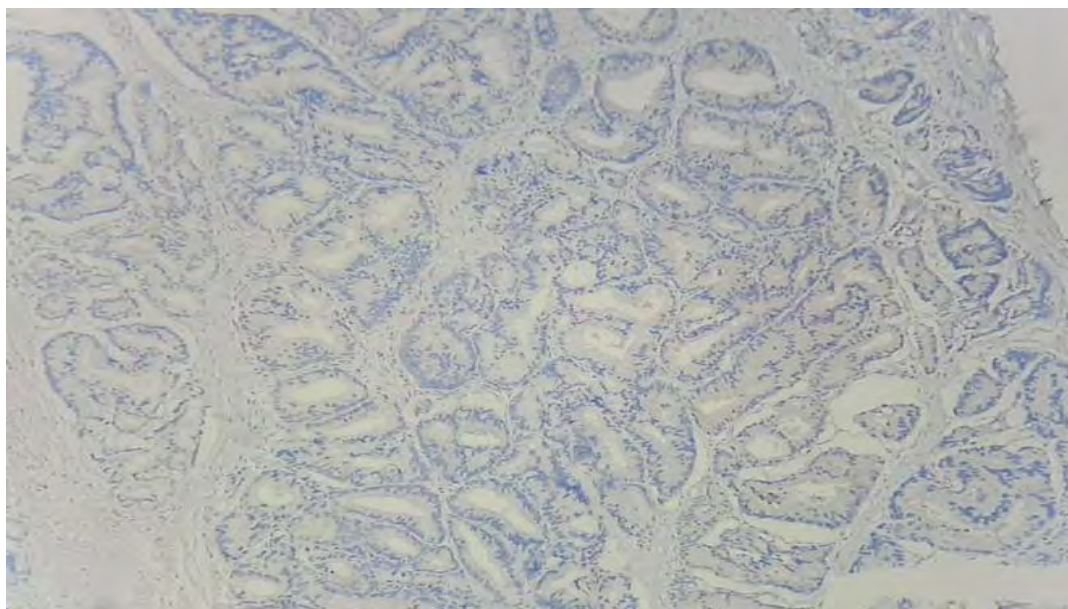
**Figure-5:** Prostatic intraepithelial neoplasia showing nuclear positivity for P40 (400x)



**Figure-8:** CCCH Showing Nuclear positivity for p40 (200x)



**Figure-11:** Adenocarcinoma-Negative for P40 (200x)



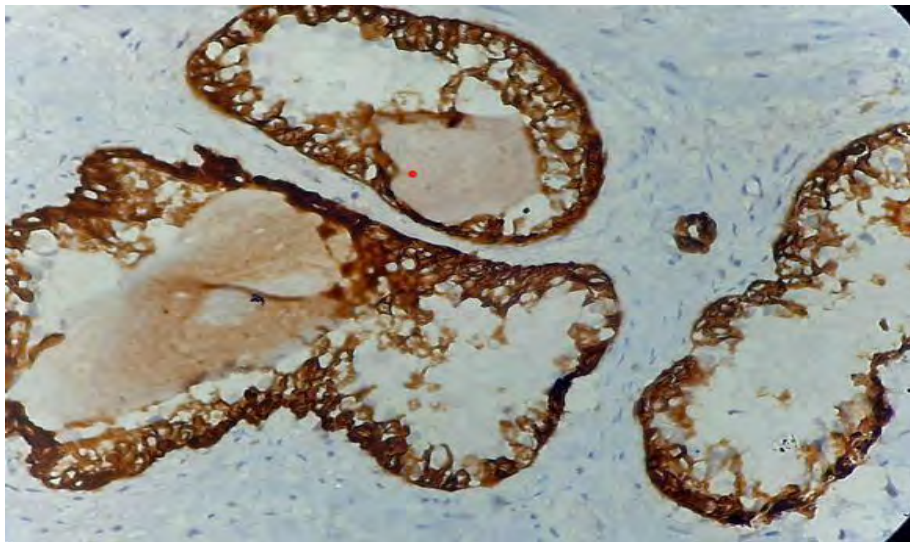
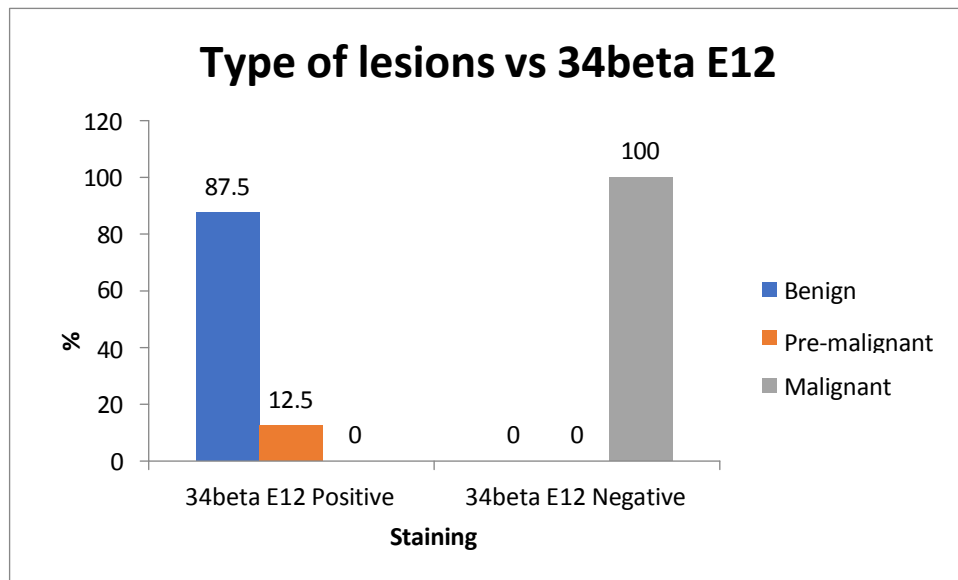
**Figure- 14:** Adenocarcinoma Negative for P40 (200x)

### 34Beta E12 staining:

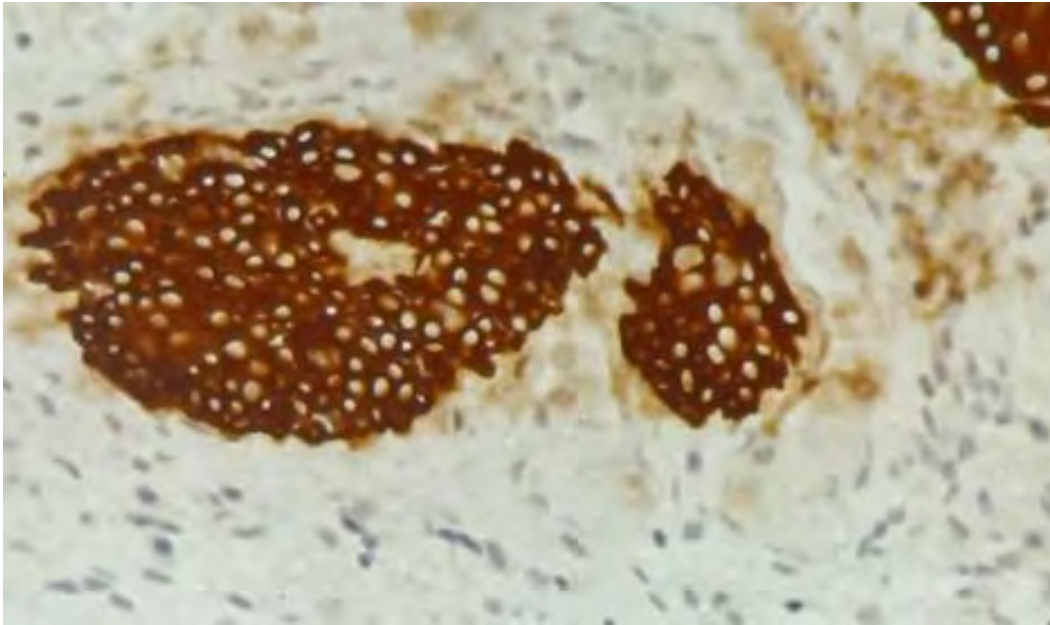
In present study, 34beta E12 staining also show similar findings where all patients with benign lesions and pre-malignant lesions were positive for 34BETA E12 staining whereas all the patients with malignant lesions were negative for

34BETA E12 staining (Fig: 3,6,9,12&15). Patients with benign and pre-malignant lesions had higher levels of 34BETA E12 staining, which was statistically significant (P value 0.000) [Chart 3].

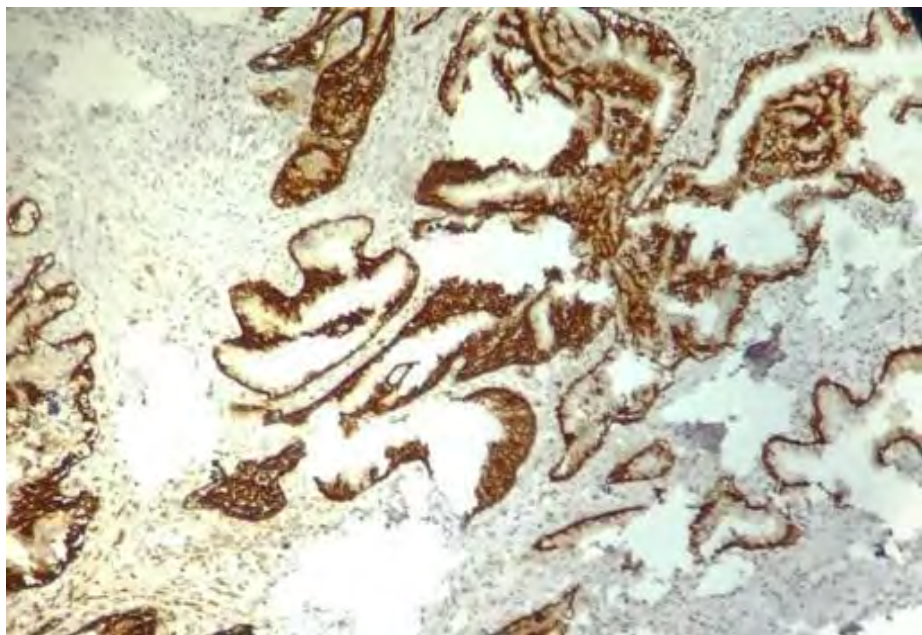
**Chart 3: Cluster bar chart showing correlation type of lesion with 34beta E12 among the study population:**



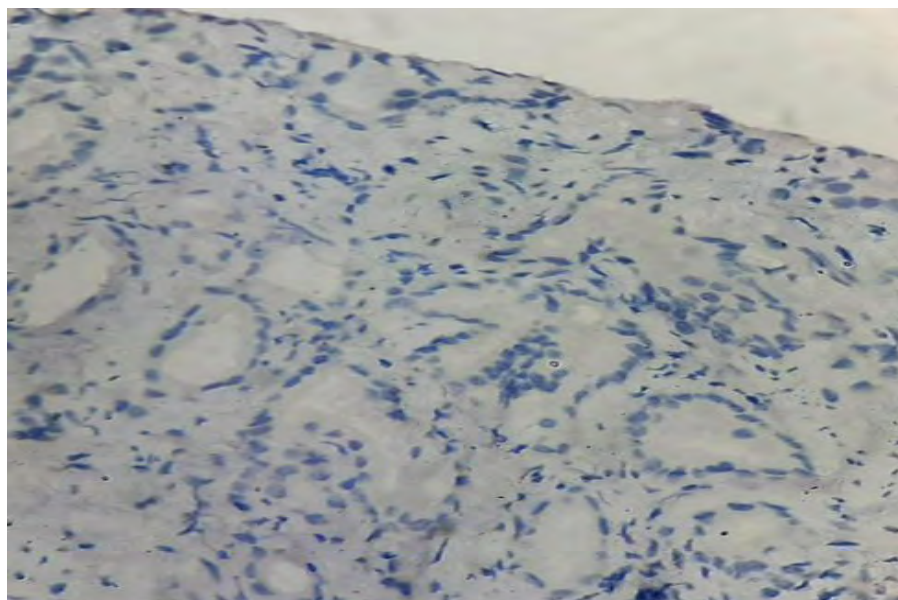
**Figure- 3: BPH- Showing cytoplasmic positivity for 34betaE12 (400x)**



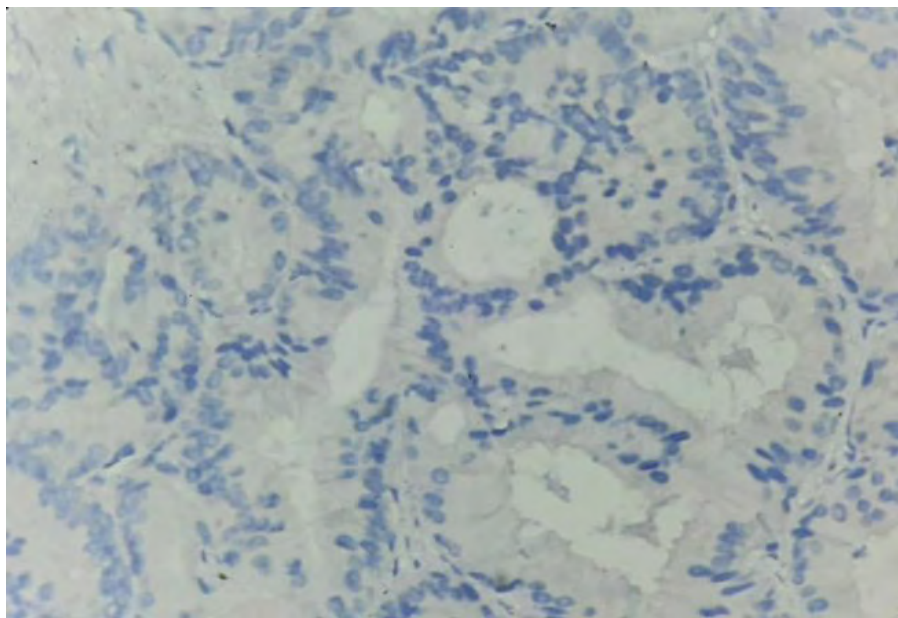
**Figure-6:** PIN Showing cytoplasmic positivity for 34betaE12 (400x)



**Figure-9:** CCCH Showing cytoplasmic positivity for 34BETAE12(200x)



**Figure-12:** Adenocarcinoma-Negative for 34BETAE12 (400x)



**Figure- 15:** Adenocarcinoma Negative for 34BETAE12(400x)



## DISCUSSION

The most common pathologies of the prostate among the geriatric males were benign prostatic hyperplasia and adenocarcinomas. Cell differentiation and proliferation led to both diseases. Benign prostatic hyperplasia is the most prevalent cause of lower urinary tract Symptoms in elderly men. Prostate cancer is the second most frequent cancer in males globally.

The prostate gland's androgen dependency has been well acknowledged. Nevertheless, the estrogenic nature of the prostate and the human prostate carcinogenesis have recently been described in the scientific literature. Nuclear hormone receptors have been linked to prostate development and differentiation, including androgen

receptors (AR), progesterone receptors, and oestrogen receptors (ER).

There are PCa cell lines that are cytotoxic to the synthetic oestrogen diethylstilbestrol (DES), indicating that the ERs play an important role in the development of prostate cancer. Gene and non-genomic activities, as well as membrane signalling, lead to post-translational modifications of many proteins.

The Essential features for the histopathological diagnosis of prostate carcinoma include, Abnormal glandular architecture, Nuclear atypia and Loss of basal cells. Prostate adenocarcinoma often disrupts the normal glandular architecture of the prostate. Cancer cells may form irregular, fused, or cribriform



glands. Unlike benign glands, the cancerous glands are typically smaller, more crowded, and lack the usual basal cell layer. The Gleason grading system is used to assess the architecture and differentiation of prostate cancer cells. It assigns a score based on the pattern of tumor cell growth. The scores of primary and secondary patterns are added together to form a Gleason score (range 2–10), with higher scores indicating more aggressive tumors.

Immunohistochemistry plays an important role in the diagnosis and management of prostate carcinoma, especially in the challenging and ambiguous cases. A frequent supplemental technique to confirm or exclude cancer is immunohistochemical assessment of the

basal cells, especially when the development pattern is obscured, such as in core needle biopsies with few questionable glands and benign mimickers of prostate carcinoma like Atrophy, Basal cell hyperplasia etc.

For the most part, the nuclear immunoreactivity of p40 and p63 is identical in 88% of instances in benign tissues. 60% of cancer patients had cytoplasmic p40 staining, while 0.6 percent of cases have abnormal nuclear staining (compared with 1.4 percent aberrant staining with p63).

The mean age of the patients in current study was  $61.02 \pm 8.54$  years with minimum age of 47 years and maximum age of 76 years and the Clinical signs such as urgency, increased frequency, and



dribbling and a hard prostate were found in nearly half of the participants (48.8%). The studies conducted by George *et al*<sup>10</sup>, Barakzai *et al*<sup>11</sup> and Hasan *et al*<sup>12</sup>

on prostate pathology also reveals similar findings [Table 4].

**Table-4 Comparison of age distribution in different studies**

| S.No | Study                               | Mean age    |
|------|-------------------------------------|-------------|
| 1    | Present study                       | 61.02 years |
| 2    | George <i>et al</i> <sup>10</sup>   | 66.81 years |
| 3    | Barakzai <i>et al</i> <sup>11</sup> | 66.9 years  |
| 4    | Hasan <i>et al</i> <sup>12</sup>    | 63.0 years  |

In a research by Physicians Health Study and the Health Professionals Follow Up Study, those over 80 with prostate lesions were shown to be less common<sup>13</sup>.

#### **Histopathological diagnosis:**

In present study, majority of patients (48.8%) were diagnosed as benign prostatic hyperplasia followed by 41.5% of patients were diagnosed as prostatic adenocarcinoma, 7.3% of patients were diagnosed as Prostatic Intraepithelial

neoplasia and one patient was diagnosed as clear cell hyperplasia by histopathology. These findings were

compared with the similar studies as follows [Table 5].

**Table-5 Comparision of benign,premalignant and malignant lesions in various studies**

| S no | Study                     | Benign | Pre-malignant | Malignant |
|------|---------------------------|--------|---------------|-----------|
| 1    | Present study             | 48.8%  | 9.7%          | 41.5%     |
| 2    | Hasan et al <sup>12</sup> | 77.8%  | -             | 22.2%     |

#### **.PSA levels:**

These findings were based on a study of 21 healthy men with benign lesions in which 38.1 percent of patients had PSA values between 11 to 20, as well as 33.3 percent have more than 20ng/ml , and 28.6 percent had levels below 10 ng/ml. Patients with pre-malignant lesions had PSA values of between 11 and 20ng/ml in

33.3% of the patients, whereas 66.7% of patients had PSA levels of more than 20ng/ml. As much as 82.3 percent of the 17 patients who had malignant lesions had PSA levels more than 20ng/ml, whereas 11.8% had values of 11 to 20ng/ml and 5.9% had PSA levels of less than 10 ng/ml. Patients with malignant



lesions had a significantly elevated PSA level (P value 0.041).

Findings from a previous research by Grindstad T *et al*<sup>14</sup> reveal no significant association between PSA levels and kind of lesion. No significant correlation was found between PSA levels and the kind of lesions in a research conducted by Daniels G *et al*<sup>15</sup>.

We studied the expression of two basal cell markers like p40 and 34betaE12 in 41 cases. Basal cells will be invariably lacking in prostatic carcinoma were not always present on benign prostatic epithelium on H&E stained slides. With advent of immunohistochemistry those cases in which basal cells were not identified in H&E sections were diagnosed as benign lesions based on

basal cell positivity for P40. In our study we analyzed the expression of P40 and 34betaE12 in benign, premalignant and malignant lesions.

#### **P40 staining:**

In present study, 58.5% of patients were positive for P40 staining whereas 41.5% of patients were negative for P40 staining. All the patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, clear cell hyperplasia and prostatic intra-epithelial neoplasia were positive for P40 staining whereas all the patients diagnosed as adenocarcinoma of prostate were negative for P40 staining. There was statistically significant correlation between histopathology diagnosis and P40 staining (P value 0.000).



All patients with benign lesions and pre-malignant lesions were positive for P40 staining whereas all the patients with malignant lesions were negative for P40 staining. Patients with benign and premalignant lesions had significantly higher levels of P40 positivity (P value 0.000).

#### **34Beta E12:**

In present study, 58.5% of patients were positive for 34beta E12 staining whereas 41.5% of patients were negative for 34beta E12 staining.

In present study, all the patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, clear cell hyperplasia and prostatic intra-epithelial neoplasia were positive for 34beta E12 staining whereas

all the patients diagnosed as adenocarcinoma of prostate were negative for 34betaE12 staining. There was statistically significant correlation between histopathology diagnosis and 34beta E12 staining (P value 0.000).

In present study, all patients with benign lesions and pre-malignant lesions were positive for 34BETA E12 staining whereas all the patients with malignant lesions were negative for 34BETA E12 staining. Patients with benign and pre-malignant lesions had higher levels of 34BETA E12 staining, which was statistically significant (P value 0.000) [Table 6].

**Table-6: Comparision of 34betaE12 in benign,premalignant and malignant lesions**

| S no | Study                     | 34Beta E12 |               |        |
|------|---------------------------|------------|---------------|--------|
|      |                           | Malignant  | Pre-malignant | Benign |
| 1    | Present study             | 0%         | 100%          | 100%   |
| 2    | Hasan et al <sup>12</sup> | 4%         | -             | 92.9%  |

In present study, there was no statistical significant correlation between P40 and 34beta E12 staining among the study population (P value 1.00).

In a study done by Ashwini et al<sup>9</sup> showed that the sensitivity of both p40 and 34βE12 is 95.92%, specificity being 100%, positive predictive value being 100% and the negative predictive value being 94.12% suggesting a reasonably good comparison with each other. Study concluded that the use of p40 in the

diagnoses of suspicious prostate glands and compares favorably and has close correlation between staining with 34βE12 in basal cells.

Prostate gland basal cell display was shown to be closely correlated to P40 and 34Beta E12 in a research conducted by Brustmann et al<sup>16</sup>, which may give more information on the dignity of prostate glandular proliferations.



## CONCLUSION

Prostate lesions are responsible for noteworthy deaths and suffering among the elderly males globally. It is unusual to misdiagnose small focus of prostatic malignancies or over diagnosis of prostatic benign lesions which were imitating malignancies. Immunohistochemistry plays an important role in the diagnosis of prostate tumors by differentiating benign and malignant lesions, especially basal cell markers.

All the benign lesions and pre-malignant lesions showed positive staining for P40 and 34Beta E12 stains whereas all the malignant lesions were negative for P40 and 34Beta E12 staining in this study.

In present study, it was concluded that there was statistically significant increase in number of positivity for P40 staining and 34BetaE12 staining in benign and pre-malignant lesions when compared with malignant lesions. Thus these IHC markers can be used for differentiating benign, premalignant and malignant lesions thereby playing an important role in management of patient and therapeutic outcome.

## REFERENCES

1. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. J. Clin. Pathol. 2007; 60; 35–42.



2. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod. Pathol.* 2004; 17; 307–315.
3. Sailer V, Stephan C, Wernert N, Perner S, Jung K, Dietel M, Kristiansen G. Comparison of p40 (ΔNp63) and p63 expression in prostate tissues--which one is the superior diagnostic marker for basal cells? *Histopathology.* 2013 Jul;63(1):50-6.
4. Crum CP, McKeon FD. p63 in epithelial survival, germ cell surveillance, and neoplasia. *Annu. Rev. Pathol.* 2010; 5; 349–371.
5. Geddert H, Kiel S, Heep HJ, Gabbert HE, Sarbia M. The role of p63 and ΔNp63 (p40) protein expression and gene amplification in esophageal carcinogenesis. *Hum. Pathol.* 2003; 34; 850–856.
6. Hibi K, Trink B, Patturajan M et al. AIS is an oncogene amplified in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97; 5462–5467.
7. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (ΔNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2012; 25; 405–415.
8. Nonaka D. A study of ΔNp63 expression in lung non-small cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36; 895–899.
9. Gugihal A, Anuradha SVN, Swarnalata G, Patil AM. A comparative study of P40 and 34βe12 as basal cell markers in the diagnosis of prostate glandular proliferations. *Al Ameen J Med Sci* 2018; 11(4):206-211.

10. George E, Thomas S. Histopathologic survey of prostate disease in the sultanate of Oman. Internet J Pathol 2005;3(2).
11. Barakzai MA, Mubarak M, Kazi JI. Histopathological lesions in transrectal ultrasound guided biopsies of prostate in patients with raised serum prostate specific antigen: a preliminary report. Nephro- Urol Mon. 2011;3:186-90.
12. Hasan, I., Gaidan, H., Al-kaabi, M. (2020). Diagnostic Value of Cytokeratin 34 beta E12 (Ck34βE12) and α-Methylacyl-CoA racemase (AMACR) Immunohistochemical Expression in Prostatic Lesions. Iranian Journal of Pathology, 15(3), 232-238. doi: 10.30699/ijp.2020.113544.2229
13. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3+ 4= 4+ 3? Journal of Clinical Oncology. 2009;27(21):3459-63.
14. Grindstad, T. et al. Estrogen receptors α and β and aromatase as independent predictors for prostate cancer outcome. Sci. Rep. 6, 33114; doi: 10.1038/srep33114 (2016).
15. Daniels G, Gellert LL, Melamed J, Hatcher D, Li Y, Wei J, Wang J, Lee P. Decreased expression of stromal estrogen receptor α and β in prostate cancer. Am J Transl Res. 2014; 6:140–146.
16. Brustmann H. p40 as a Basal Cell Marker in the Diagnosis of Prostate Glandular Proliferations: A Comparative Immunohistochemical Study with 34βE12. Pathology Research International. 2015 Mar 8;2015:e897927.



## HISTOMORPHOLOGICAL CHANGES OF PLACENTA IN GESTATIONAL DIABETES WITH A REVIEW ON CD34 EXPRESSION

**Vinutha Gali<sup>1</sup>, Shruthi S.<sup>2</sup>, Yengkhom Daniel Singh<sup>3</sup>, Mary Lilly<sup>4</sup>**

1. Associate Professor, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College and Hospital, Chennai, Tamil Nadu, India.
2. Laboratory Head, Thyrocare Technologies Limited.
3. Senior Resident, Regional institute of Medical Sciences, Imphal, Manipur, India.
4. Professor, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College and Hospital, Chennai, Tamil Nadu, India

Received: 02/17/2025  
Accepted: 03/09/2025

**CORRESPONDENCE:** Vinutha Gali

**EMAIL:** [vinutha.gali@gmail.com](mailto:vinutha.gali@gmail.com)

### ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) poses significant risks to both maternal and foetal health, influencing placental structure and function. This study investigates the histomorphological and immunohistochemical changes in the placentas of diabetic mothers, with a particular focus on CD34 expression. A prospective analysis was conducted on 50



placentas from GDM pregnancies. Immunohistochemical staining revealed strong CD34 positivity in 74% of cases, indicating increased vascularization and villous density. The study identified a significant correlation between elevated maternal blood glucose levels (OGTT =140 mg/dL) and enhanced CD34 expression ( $p = 0.010$ ), emphasizing the chronic hypoxic effects of diabetes on placental vasculature. Findings also demonstrated gestational age-related vascular changes, with the third trimester showing the highest glucose levels and CD34 expression. This study underscores the importance of understanding placental adaptations in GDM to improve maternal and neonatal outcomes.

**KEYWORDS:** Gestational diabetes mellitus (GDM); placenta; histomorphology; CD34 expression; vascularization; villous density; oral glucose tolerance test (OGTT); hypoxia..

## **CAMBIOS HISTOMORFOLÓGICOS DE LA PLACENTA EN LA DIABETES GESTACIONAL CON UNA REVISIÓN SOBRE LA EXPRESIÓN DE CD34**

### **RESUMEN**

La diabetes mellitus gestacional (DMG) presenta riesgos significativos para la salud materna y fetal, influyendo en la estructura y función placentaria. Este estudio investiga los cambios histomorfológicos e inmunohistoquímicos en las placentas de madres diabéticas, con un enfoque particular en la expresión de CD34. Se realizó un análisis prospectivo en 50 placentas de embarazos con DMG. La tinción inmunohistoquímica reveló una fuerte



positividad de CD34 en el 74% de los casos, lo que indica un aumento de la vascularización y la densidad de vellosidades. El estudio identificó una correlación significativa entre los niveles elevados de glucosa en sangre materna (PTOG = 140 mg/dL) y una mayor expresión de CD34 ( $p = 0,010$ ), enfatizando los efectos hipóxicos crónicos de la diabetes en la vasculatura placentaria. Los hallazgos también demostraron cambios vasculares relacionados con la edad gestacional, con el tercer trimestre mostrando los niveles más altos de glucosa y expresión de CD34. Este estudio subraya la importancia de comprender las adaptaciones placentarias en la DMG para mejorar los resultados maternos y neonatales.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus gestacional (DMG); placenta; histomorfología; expresión de CD34; vascularización; densidad vellositaria; prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO); hipoxia.

## **INTRODUCTION**

### **1.Introduction**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a significant metabolic disorder defined as glucose intolerance first identified during pregnancy. The condition affects approximately 7–10% of pregnancies

globally, though prevalence rates vary depending on maternal demographics, healthcare systems, and diagnostic criteria. GDM typically manifests during the second or third trimester and is attributed to the increasing insulin resistance caused by placental hormones



such as human placental lactogen, progesterone, and cortisol. While glucose intolerance often resolves postpartum, women diagnosed with GDM face a heightened risk of developing type 2 diabetes in the future. The condition also increases the likelihood of adverse outcomes for both the mother and foetus, such as preeclampsia, macrosomia, stillbirth, neonatal hypoglycemia, and respiratory distress syndrome in the newborn. The placenta, a temporary yet essential organ, acts as the interface between maternal and foetal circulations. It facilitates oxygen, nutrient, and waste exchange, playing a pivotal role in foetal growth and development. Gestational diabetes introduces a hyperglycemic environment that profoundly affects placental morphology and function.

Alterations such as villous edema, syncytial knot formation, and increased vascularization are commonly observed in GDM-affected pregnancies. These changes are primarily adaptive responses to chronic hypoxia, oxidative stress, and inflammatory conditions induced by maternal hyperglycemia. Consequently, the placenta's capacity to support optimal foetal development is compromised, often resulting in neonatal complications, such as macrosomia, hypoglycemia, and long-term metabolic disorders. A key feature of placental adaptation to GDM is angiogenesis, the formation of new blood vessels. CD34, a transmembrane glycoprotein and a reliable marker of vascular endothelial cells, plays a crucial role in identifying the extent of angiogenesis and vascular integrity in



placental tissues. CD34 immunohistochemical analysis allows for the quantitative evaluation of vascular density and capillary architecture, providing insights into how the placenta compensates for GDM-induced stressors. The increased expression of CD34 observed in diabetic placentas reflects the organ's response to chronic hypoxia, wherein excessive angiogenesis occurs to maintain foetal oxygenation and nutrient supply. However, this adaptive mechanism often fails to mitigate the adverse effects of prolonged hyperglycemia. This study focuses on the histomorphological and immunohistochemical evaluation of diabetic placentas, emphasizing CD34 expression. By correlating maternal oral glucose tolerance test (OGTT) levels with

placental findings, this research seeks to deepen the understanding of how GDM impacts placental structure and function.

### 1.1. Background

The placenta is a chorio-decidual organ that develops during pregnancy, connecting the mother and foetus for physiological exchange. Structurally, the placenta comprises villous trees, which are the functional units responsible for nutrient and gas exchange. These villi are bathed in maternal blood within the intervillous space, allowing oxygen and nutrients to diffuse into foetal capillaries while waste products are transferred to maternal circulation. The syncytiotrophoblast, the outermost layer of the villi, is particularly vital in maintaining the placental barrier and



regulating exchange processes. Any disruption to this structure, such as those induced by GDM, can have significant implications for foetal health. In pregnancies complicated by GDM, elevated maternal glucose levels cross the placenta via facilitated diffusion. Once in the foetal circulation, excess glucose stimulates pancreatic insulin secretion, leading to hyperinsulinemia. foetal hyperinsulinemia acts as a growth factor, promoting macrosomia, or an overgrowth of foetal tissues. This excessive growth is associated with increased placental weight and volume, as well as morphological changes that impair placental efficiency. Additionally, diabetic placentas often exhibit increased deposition of fibrinoid material and collagen in the villous stroma, which

reduces their elasticity and functional capacity. Histopathological studies have consistently reported a range of structural abnormalities in diabetic placentas. Villous immaturity is a hallmark feature, with a predominance of immature intermediate villi over terminal villi, which compromises the placenta's functional efficiency. Syncytial knots, clusters of syncytiotrophoblast nuclei, are frequently observed and are considered indicative of hypoxic stress. Similarly, fibrinoid necrosis, stromal fibrosis, and chorangiosis (increased capillary density within villi) are commonly reported in diabetic placentas. These changes collectively reflect the impact of maternal hyperglycemia on placental architecture and function. Despite extensive documentation of these gross and



microscopic changes, limited attention has been given to quantitative assessments of placental vascularization in GDM. Angiogenesis, the formation of new capillaries from pre-existing vessels, is a critical compensatory mechanism in diabetic placentas. It is driven by various growth factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF). CD34, a highly sensitive marker for endothelial cells, has emerged as a valuable tool for assessing angiogenesis in placental tissues. CD34 expression is typically localized to the endothelial cells lining foetal capillaries within placental villi. An increase in CD34 expression in diabetic placentas reflects enhanced capillary formation and vascular remodeling in response to hypoxia and hyperglycemia.

However, the degree of angiogenesis may vary depending on the severity of maternal hyperglycemia and the duration of exposure. In some cases, excessive angiogenesis may lead to dysfunctional capillary networks, further compromising placental efficiency. Studies evaluating CD34 expression in diabetic placentas are scarce, particularly in the Indian population, where the prevalence of GDM is increasing due to genetic and lifestyle factors. This research aims to address this gap by quantitatively analyzing CD34 expression in a cohort of diabetic placentas and correlating these findings with maternal glucose levels and pregnancy outcomes.

## **1.2.Objectives**



This study is guided by the following objectives:

1. **To evaluate histomorphological changes in placentas from GDM pregnancies:**

A detailed examination of placental tissues using light microscopy will document structural abnormalities, such as villous immaturity, stromal fibrosis, and syncytial knot formation.

2. **To assess CD34 expression in diabetic placentas:**

Immunohistochemical analysis will be used to measure the density and distribution of capillaries within placental villi,

providing insights into vascular adaptations to GDM.

3. **To correlate maternal OGTT levels with placental findings:**

By linking maternal glucose levels to histological and immunohistochemical data, this study will explore the relationship between glycemic control and placental vascular changes.

### 1.3.Scope

Understanding the placental adaptations in GDM is critical for improving maternal and neonatal outcomes. By assessing CD34 expression and histopathological changes, this study provides insights into the mechanisms underlying placental dysfunction in diabetes. These findings may inform strategies for early



intervention and management of GDM, to the broader understanding of minimizing risks for both mother and angiogenesis and vascular adaptations in child. Additionally, the study contributes pregnancy-related metabolic disorders.

**Table 1: Key Histopathological Changes Observed in Diabetic Placentas**

| Histological Feature             | Description                                                                |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Villous Immaturity</b>        | Presence of immature villi with reduced differentiation and stromal edema. |
| <b>Fibrinoid Necrosis</b>        | Degenerative changes in villi, characterized by fibrinoid deposits.        |
| <b>Syncytial Knots</b>           | Increased syncytial nuclei clusters indicating hypoxic stress.             |
| <b>Villous Stromal Fibrosis</b>  | Thickening and fibrosis of stromal tissues, reducing placental elasticity. |
| <b>Increased Vascularization</b> | Higher density of capillaries and dilated vessels in chorionic villi.      |

This table 1 summarizes common histopathological changes observed in diabetic placentas, reflecting adaptive and pathological responses to a hyperglycemic environment.

**Table 2: Clinical Impact of GDM on Maternal and foetal Health**

| Parameter              | Impact                                                                                   |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maternal Health</b> | Increased risk of hypertension, preeclampsia, and future development of type 2 diabetes. |
| <b>Foetal Growth</b>   | Higher incidence of macrosomia, neonatal hypoglycemia, and birth trauma.                 |
| <b>Neonatal</b>        | Increased risk of respiratory distress, hypocalcemia, and long-term                      |



|                           |                                                                                 |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Outcomes</b>           | glucose intolerance.                                                            |
| <b>Placental Function</b> | Altered nutrient and oxygen exchange due to morphological and vascular changes. |

This table 2 outlines the clinical implications of GDM on maternal, fetal, and placental health, emphasizing the importance of early diagnosis and management.

## 2. Literature Review:

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a complex metabolic disorder that significantly impacts both maternal and foetal health. The pathophysiology of GDM involves insulin resistance, altered glucose metabolism, and a variety of endocrine and vascular adaptations, all of which are crucial to understanding its consequences and management. Several studies have shown that GDM, if left untreated, can lead to severe complications such as macrosomia, preeclampsia, and an increased risk of type 2 diabetes in the mother later in life

(Evers et al., 2002). Understanding the various risk factors, mechanisms, and complications of GDM is critical for early detection and management. One of the most important complications of GDM is **macrosomia**, or large-for-gestational-age infants, which is often observed despite good glycemic control during pregnancy. According to Evers et al. (2002), even well-controlled glucose levels do not necessarily prevent macrosomia in Type 1 diabetic pregnancies, indicating the complex nature of glucose metabolism and foetal growth in diabetes. Similarly, **placental dysfunction** has been linked to



gestational diabetes, with studies suggesting that GDM affects placental function and vascularization, leading to altered nutrient and oxygen delivery to the foetus (Pietryga et al., 2006). This is particularly important as changes in placental morphology, such as increased vascularization and edema, are commonly seen in diabetic pregnancies (Herrick & Bordoni, 2019). The **embryology and physiology of the placenta** are integral to understanding the pathophysiology of GDM, as it plays a central role in fetal development. The placenta acts as a barrier between maternal and foetal circulations, and any disturbances in its function can significantly affect foetal outcomes (Kapila & Chaudhry, 2019). In diabetic pregnancies, alterations in placental structure, including **syncytial**

**knots, villous immaturity, and fibrinoid necrosis**, are commonly observed (Saddler, 2004; Cunningham et al., 2005). These structural changes are linked to the oxidative stress and inflammation caused by high maternal glucose levels. The effects of GDM extend beyond pregnancy, with long-term implications for both the mother and the child. Studies have shown that women with GDM are at an increased risk for developing type 2 diabetes after childbirth (Berkowitz et al., 1996). The foetus, in turn, is at a higher risk of developing metabolic conditions such as obesity and insulin resistance later in life (Xiang et al., 1999). This relationship underscores the importance of effective management during pregnancy to mitigate long-term risks. The role of **adipocytokines** in pregnancy



has also garnered attention in recent years, as these molecules play a significant role in the metabolic changes seen in GDM. Briana and Malamitsi-Puchner (2009) reviewed the impact of adipocytokines in normal and complicated pregnancies, highlighting how these factors contribute to the altered glucose metabolism observed in women with GDM. Similarly, **cortisol** levels have been shown to impact glucose tolerance in pregnant women, with higher cortisol levels exacerbating insulin resistance (Ahmed & Shalayer, 1999). These findings point to the complex interplay between hormonal changes and glucose metabolism in GDM. Early diagnosis and intervention are critical for managing GDM and improving outcomes. Studies have demonstrated that

controlling blood glucose levels during pregnancy can significantly reduce the incidence of complications such as macrosomia and neonatal hypoglycemia (Crowther et al., 2005). The **HAPO study** further confirmed that even mild hyperglycemia in pregnancy can have adverse outcomes, emphasizing the need for early detection and effective glycemic control (Metzger et al., 2008). The findings of this study suggest that interventions aimed at controlling glucose levels during pregnancy are crucial for reducing the risk of negative outcomes. **Placental Doppler velocimetry** has been explored as a potential diagnostic tool for assessing placental function in GDM pregnancies. Pietryga et al. (2006) highlighted the role of Doppler ultrasound in measuring blood flow through the



placenta, offering insights into how GDM affects placental vascularization. This non-invasive tool can help monitor foetal well-being and detect complications early, enabling timely interventions. **Macrosomia** is not solely a result of poor glycemic control, as some studies suggest that even with optimal glucose management, GDM pregnancies may still result in large babies. This phenomenon was explored by Langer et al. (2005), who discussed the consequences of untreated gestational diabetes, including the risks of macrosomia and other complications such as preterm delivery and stillbirth. Effective management strategies include lifestyle interventions, pharmacological treatments, and careful monitoring throughout the pregnancy (Plows et al., 2018). Furthermore,

**hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO)** have been extensively studied, with findings indicating that even mild forms of hyperglycemia can lead to significant complications for both the mother and the child (Metzger et al., 2008). This highlights the importance of understanding the nuances of glucose metabolism and its effects on pregnancy. The long-term implications of GDM have been discussed in various studies, emphasizing the importance of monitoring women after delivery to prevent the development of type 2 diabetes. Crowther et al. (2005) found that women diagnosed with GDM had a higher likelihood of developing type 2 diabetes, underscoring the need for continued monitoring and intervention after pregnancy. This long-term



management strategy is crucial for reducing the incidence of chronic diseases in this high-risk group. Overall, the research on **gestational diabetes** and its implications underscores the complexity of the disorder and its impact on both maternal and foetal health. Effective management of GDM through early detection, lifestyle interventions, and appropriate pharmacological treatments can significantly improve pregnancy outcomes and reduce the risk of long-term health issues for both the mother and the child. By further exploring the molecular and hormonal mechanisms underlying GDM, future research can contribute to more effective strategies for diagnosis, treatment, and prevention.

### 3.Methodology

#### 3.1.Study Design

This study was a **prospective observational analysis** aimed at evaluating histomorphological changes and CD34 expression in placentas from diabetic pregnancies. Conducted between **November 2018 and September 2020**, the research was performed in the Department of Pathology at Sree Balaji Medical College and Hospital, Chennai.

#### Study Population

- **Inclusion Criteria:** Placentas from gestational diabetes mellitus (GDM) pregnancies diagnosed using the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) as per International Association of

Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria.

- **Exclusion Criteria:** Placentas from patients whose GDM resolved after treatment or were diagnosed with preexisting diabetes mellitus.

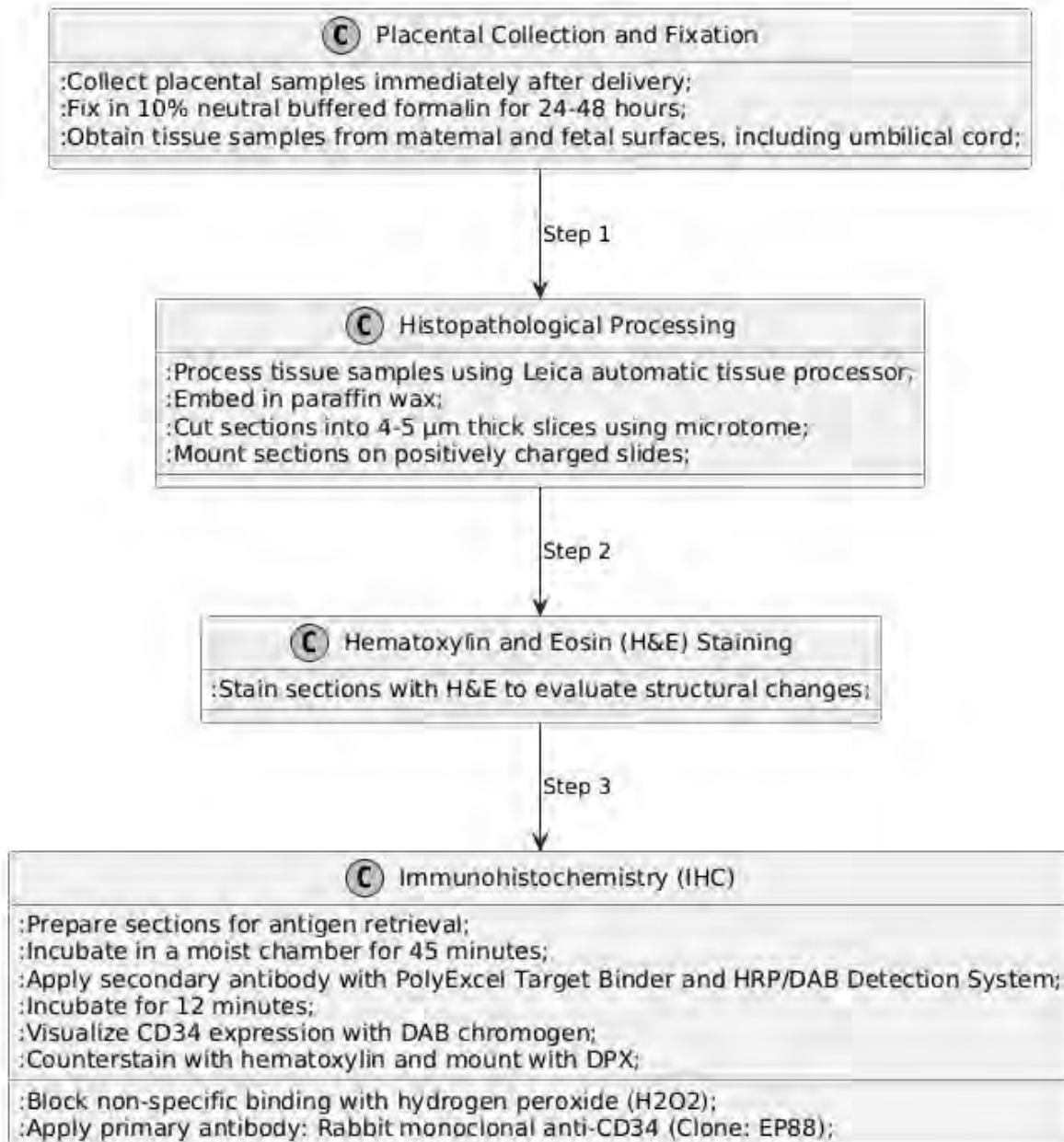
### Sample Size

A total of **50 placentas** from GDM pregnancies were included in the study, ensuring a representative cohort for statistical and morphological analysis.

### Clinical Data Collection

The clinical data were recorded for each participant, including:

1. **Maternal Age:** Stratified into age groups to analyze the relationship between age and placental changes.
2. **Trimester at Delivery:** Second and third trimesters were included to observe gestational age-related differences.
3. **OGTT Values:** Classified into two groups:  $<140$  mg/dL and  $\geq 140$  mg/dL, to correlate glucose levels with histological and immunohistochemical findings.
4. **Gravida Status:** Divided into primigravida and multigravida categories.



**Figure 1: Methodology**

**Figure 1** shows a flowchart of the methodology used in this study, outlining the key steps involved in sample processing and preparation, including placental collection, histopathological processing, H&E staining, and immunohistochemical analysis for CD34 expression. The diagram provides a clear visual representation of the sequential steps taken to evaluate the placental changes in response to gestational diabetes mellitus.

### 3.2. Sample Processing and Preparation

Placental samples were collected immediately after delivery to ensure the integrity of the tissue for histological and immunohistochemical analysis. Each placenta was carefully inspected and promptly fixed in 10% neutral buffered formalin for a period of 24–48 hours to preserve its structural and cellular integrity. Representative tissue samples were then obtained from both the maternal and foetal surfaces, ensuring comprehensive coverage of the placenta's structural regions. Additionally, sections of the umbilical cord were included to

evaluate potential vascular changes in this vital connection between the mother and foetus. Following fixation, the samples underwent histopathological processing using an automatic tissue processor (Leica). This standardized process ensured consistent dehydration, clearing, and infiltration of tissues with paraffin wax, which facilitated long-term preservation and ease of sectioning. The processed tissue blocks were then embedded in paraffin wax and sliced into sections measuring 4–5  $\mu\text{m}$  in thickness using a microtome. This thickness was chosen to provide optimal resolution under light microscopy. The sections



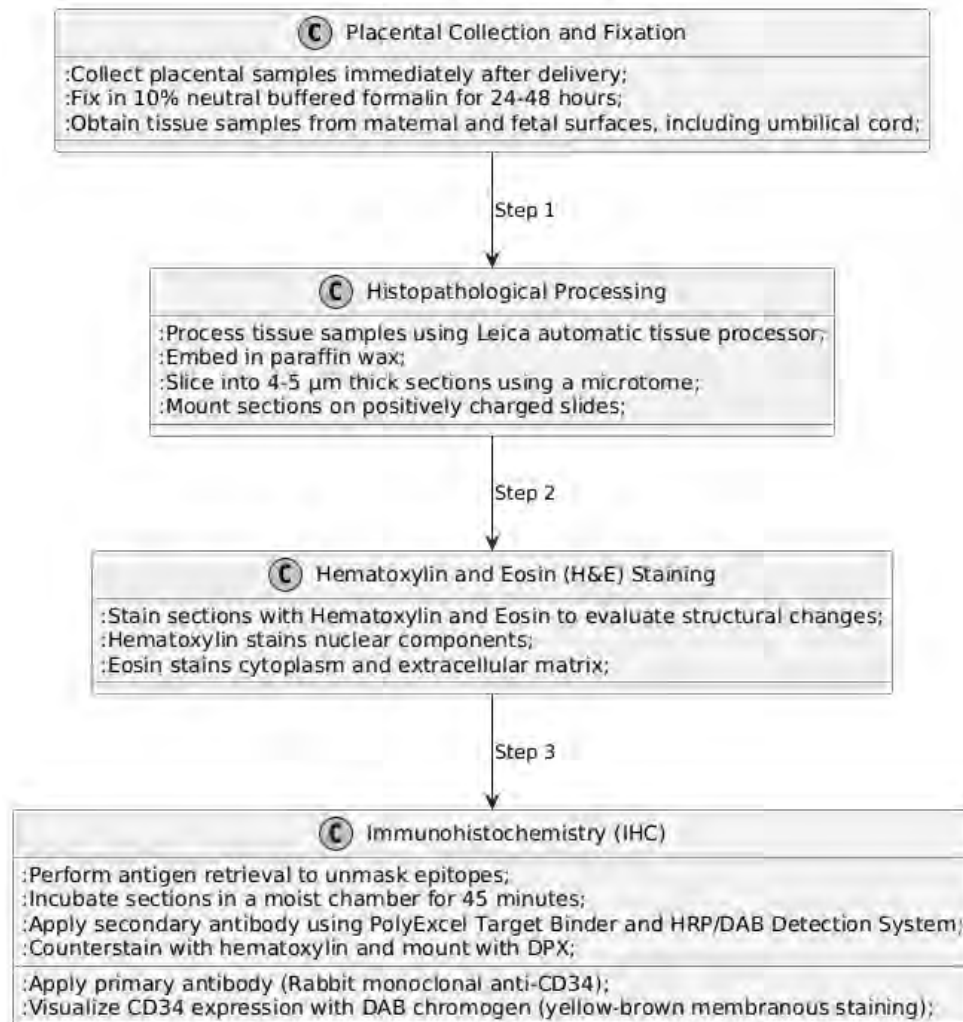
were subsequently mounted onto positively charged slides to enhance tissue adherence, reducing the risk of detachment during staining procedures. For the evaluation of structural changes, the mounted tissue sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E). Hematoxylin highlighted nuclear components, while eosin stained the cytoplasmic and extracellular matrix, allowing for a detailed assessment of cellular architecture and histopathological alterations. This staining method provided critical insights into structural changes such as villous immaturity, syncytial knots, stromal fibrosis, and fibrinoid necrosis. To investigate vascular changes, immunohistochemical (IHC) analysis was performed on the placental sections using CD34, a specific marker for vascular

endothelial cells. The IHC process involved several sequential steps to ensure specificity and accuracy. After antigen retrieval, which was conducted to unmask epitopes trapped during formalin fixation, the sections were treated with a primary antibody specific to CD34. This antibody selectively binds to endothelial cells, marking areas of vascularization. The antigen-antibody complexes were then visualized using a chromogen system, resulting in a distinct yellow-brown membranous staining for CD34-positive cells. This methodological approach combined routine histopathology with advanced immunohistochemistry, enabling the identification of both gross morphological and specific vascular changes in the placental tissues. By integrating H&E



staining and CD34 IHC, this study provided a comprehensive assessment of the structural and functional adaptations of the placenta in response to gestational diabetes mellitus. Figure 2 illustrates the detailed process of sample processing and preparation, from the collection and fixation of placental samples to histopathological processing, H&E

staining, and immunohistochemical analysis for CD34 expression. This figure provides a step-by-step overview of the methods used to evaluate the structural and vascular changes in the placenta associated with gestational diabetes mellitus.



**Figure 2:** Sample Processing and Preparation

### 3.3. Immunohistochemical Procedure

The immunohistochemistry (IHC) technique was employed to evaluate

CD34 expression in placental tissues, providing insights into vascular changes associated with gestational diabetes



mellitus (GDM). The process began with slide preparation, during which tissue sections mounted on positively charged slides were incubated at 60–70°C for 30 minutes. This step ensured optimal adherence of the tissue to the slides, preventing detachment during subsequent procedures. The sections were then deparaffinized using two xylene washes, each lasting 10 minutes, to remove embedding medium. To restore the tissue's hydrophilic state, sections were rehydrated by sequential immersion in decreasing concentrations of ethanol (absolute ethanol, 95%, and 70%), followed by rinsing in distilled water to prepare them for antigen retrieval. Antigen retrieval was performed to unmask the epitopes that might have been masked during formalin fixation and

tissue processing. This step was carried out using TRIS-EDTA buffer (pH 9.0), a solution specifically designed for high-temperature antigen retrieval. The slides were placed in a pressure cooker and heated for 15 minutes, which facilitated the breaking of cross-links formed by formaldehyde, thereby exposing antigenic sites for antibody binding. To minimize non-specific binding and ensure the specificity of staining, endogenous peroxidase activity was blocked by incubating the sections with hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) for 10 minutes. This step prevented background staining caused by endogenous enzymes that could interfere with the interpretation of results. Following blocking, the primary antibody was applied to the sections. A rabbit monoclonal anti-CD34 antibody



(Clone: EP88), specific for endothelial cells, was used to detect vascularization in the placental tissues. The sections were incubated with the primary antibody in a moist chamber for 45 minutes to allow optimal antigen-antibody binding. This step marked the CD34-expressing endothelial cells, providing a foundation for visualization. The next phase involved the application of a secondary antibody system to enhance the signal and make it visible under a microscope. The PolyExcel Target Binder was applied first, followed by the PolyExcel HRP/DAB Detection System, each incubated for 12 minutes. This system used horseradish peroxidase (HRP) to amplify the antigen-antibody complex, enabling precise detection of the target antigen. For visualization, sections were

treated with DAB (diaminobenzidine) chromogen for 5 minutes. This reagent reacts with HRP to produce a yellow-brown precipitate at the site of antigen-antibody binding, highlighting CD34 expression in the endothelial cells. The intensity and distribution of this yellow-brown membranous staining were assessed to determine the vascular density and changes in the placental tissues. Finally, the sections were counterstained with hematoxylin, which provided contrast by staining the nuclei blue, making it easier to distinguish between different cellular components. After counterstaining, the slides were dehydrated, cleared, and mounted using DPX (Dibutyl Phthalate Polystyrene Xylene) mounting medium. This ensured the preservation of the slides for long-



term analysis and facilitated clear visualization under the microscope. The interpretation of CD34 staining involved the identification of yellow-brown membranous staining localized to the endothelial cells lining placental capillaries. Strong CD34 positivity indicated increased vascularization and capillary density, often observed in placental tissues subjected to chronic hypoxia, as seen in GDM. This staining pattern was crucial for correlating vascular changes with maternal glucose levels and histological findings, offering valuable insights into the impact of GDM on placental structure and function. This comprehensive IHC process not only ensured the accuracy and specificity of results but also provided a reliable framework for studying angiogenesis and

vascular adaptations in diabetic pregnancies.

### 3.4.Data Analysis

The following histological and immunohistochemical parameters were evaluated:

#### 1. Histological Features:

- Villous immaturity, stromal fibrosis, syncytial knots, fibrinoid necrosis, and villous edema.

#### 2. CD34 Expression:

- **Strong Positivity:** Defined as intense and widespread CD34 staining.
- **Weak Positivity:** Focal and mild staining of CD34.

#### 3. Correlation with Clinical Data:



- OGTT levels, maternal age, gravidity, and gestational age were statistically analyzed against histological findings and CD34 expression.

**Statistical Tools:** Data were analyzed using SPSS software. Fisher's Exact Test and Chi-square tests were used to assess statistical significance ( $p < 0.05$  was considered significant).

**Table 3: Materials Used for Histopathological and Immunohistochemical Analysis**

| Material                 | Description                                                       |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Fixative                 | 10% Neutral Buffered Formalin                                     |
| Paraffin Wax             | Embedding medium for tissue sections                              |
| H&E Stain                | Used for routine histopathological analysis                       |
| Primary Antibody (CD34)  | Rabbit monoclonal anti-CD34 antibody, clone EP88                  |
| DAB Chromogen            | Visualizing reagent for detecting antibody-antigen complexes      |
| TRIS-EDTA Buffer (50X)   | Alkaline buffer for antigen retrieval                             |
| PolyExcel HRP/DAB System | Kit for secondary antibody application and chromogen development  |
| Mounting Medium          | DPX (Dibutyl Phthalate Polystyrene Xylene) for slide preservation |

This table 3 summarizes the key materials used for sample preparation, histological staining, and immunohistochemistry in this study.

**Table 4: Staining Protocol for CD34 Immunohistochemistry**

| Step                         | Reagent/Procedure       | Duration       | Purpose                                          |
|------------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------------------------------|
| Slide Incubation             | Heat (60–70°C)          | 30 minutes     | Fix tissue sections to slides                    |
| Deparaffinization            | Xylene                  | 2 × 10 minutes | Remove paraffin                                  |
| Rehydration                  | Graded ethanol series   | 5 minutes each | Prepare tissue for antigen retrieval             |
| Antigen Retrieval            | TRIS-EDTA buffer        | 15 minutes     | Unmask epitopes                                  |
| Blocking Endogenous Activity | H2O2                    | 10 minutes     | Prevent non-specific peroxidase activity         |
| Primary Antibody Incubation  | Anti-CD34 antibody      | 45 minutes     | Bind antibody to target antigen                  |
| Secondary Antibody           | PolyExcel Target Binder | 12 minutes     | Enhance primary antibody signal                  |
| Visualization                | DAB Chromogen           | 5 minutes      | Develop yellow-brown color for positive staining |
| Counterstaining              | Hematoxylin             | 15 seconds     | Provide contrast                                 |
| Mounting                     | DPX                     | —              | Preserve slide for microscopic examination       |

This table 4 provides a step-by-step summary of the immunohistochemical staining protocol for CD34, detailing the reagents and their functions.



### 3.5. Ethical Considerations

The study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. Institutional ethical clearance was obtained before initiating the research. Written informed consent was obtained from all participants for the collection of placental samples and associated clinical data. This detailed methodology ensured standardized sample collection, processing, and analysis, enabling reliable evaluation of histological and immunohistochemical parameters in diabetic placentas. The combination of routine H&E staining and CD34 immunohistochemistry provided a comprehensive understanding of the morphological and vascular changes associated with GDM.

### 4. Results

This study evaluated the histomorphological and immunohistochemical changes in 50 placentas obtained from diabetic pregnancies. The findings included maternal demographics, histological observations, and the expression of CD34 as a marker of vascularization. The results were analyzed in relation to maternal age, gravidity, OGTT levels, and gestational age.

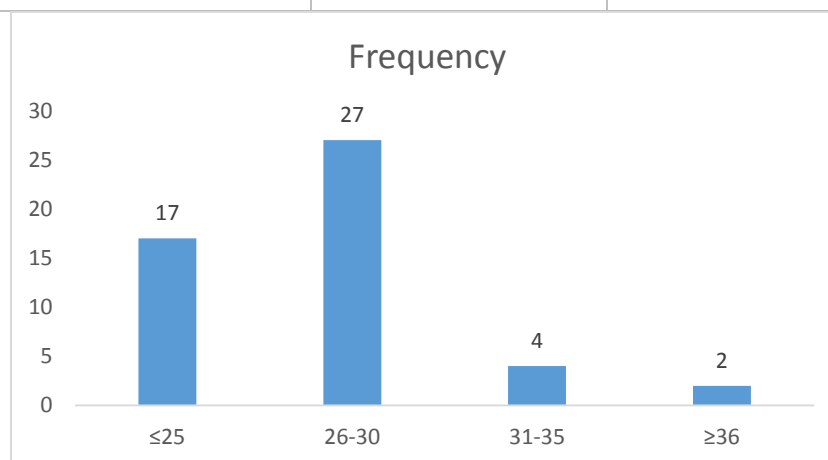
#### 1. Maternal Demographics

The study cohort consisted of 50 pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM). The mean age of the participants was **27.28 years** (SD: 3.63).

- Age Distribution:** Most participants (54%) were aged between **26–30 years**, while 34% were aged  $\leq 25$  years. Only 4% of the participants were aged  $\geq 36$  years.
- Gravidity:** More than half of the participants (54%) were primigravida, while 46% were multigravida as shown in Table:5.

**Table 5: Age Distribution of Study Participants**

| Age Group (Years) | Frequency | Percentage (%) |
|-------------------|-----------|----------------|
| $\leq 25$         | 17        | 34.0           |
| 26–30             | 27        | 54.0           |
| 31–35             | 4         | 8.0            |
| $\geq 36$         | 2         | 4.0            |
| <b>Total</b>      | <b>50</b> | <b>100.0</b>   |



**Figure 3:** Graphical representation of age distribution.

Figure 3 shows the graphical representation of the age distribution of study participants. It visually illustrates the proportion of participants across different age groups, highlighting that the majority (54%) were between the ages of 26-30 years, followed by 34% aged  $\leq 25$  years, and a smaller percentage (8%) in the 31-35 age group. The graph provides a clear overview of the maternal age range in the study cohort

## 2. Gestational Age and OGTT Levels

The study primarily included participants in their third trimester (90%), with a smaller proportion in the second trimester (10%) as shown in table:6.

levels  $\geq 140$  mg/dL, indicating poorly controlled glucose levels, while only 6% had levels  $< 140$  mg/dL.

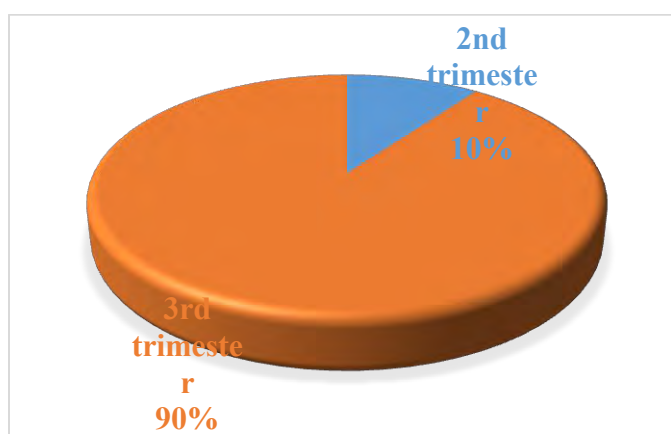
- **OGTT Levels:** The majority of participants (94%) had OGTT

**Table 6: Trimester and OGTT Distribution**

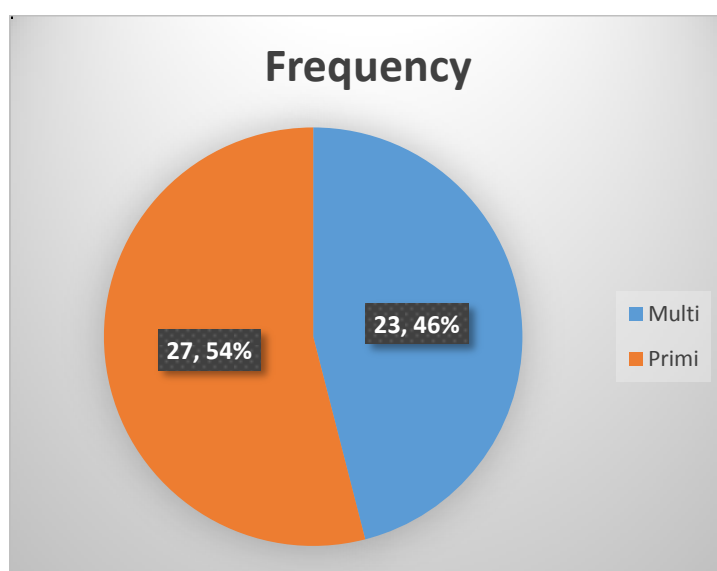
| Parameter          | Category         | Frequency | Percentage (%) |
|--------------------|------------------|-----------|----------------|
| <b>Trimester</b>   | 2nd Trimester    | 5         | 10.0           |
|                    | 3rd Trimester    | 45        | 90.0           |
| <b>OGTT Levels</b> | $< 140$ mg/dL    | 3         | 6.0            |
|                    | $\geq 140$ mg/dL | 47        | 94.0           |

Figure 4 illustrates the distribution of participants by trimester, showing that 90% of the placental samples were obtained from the third trimester, while 10% were from the second trimester. This distribution emphasizes the predominance of third-trimester cases in the study, which provided

insights into the long-term effects of gestational diabetes on placental structure and function. Figure 5 depicts the distribution of participants based on gravidity. It shows that 54% of the participants were primigravida (first-time pregnant), while 46% were multigravida (women with more than one pregnancy). This distribution is important for understanding the potential influence of gravidity on placental changes and gestational diabetes outcomes.



**Figure 4:** Distribution of Trimester



**Figure 5:** Gravida Distribution

### 3. Histomorphological Observations

Histopathological examination of placental tissues revealed the following changes:

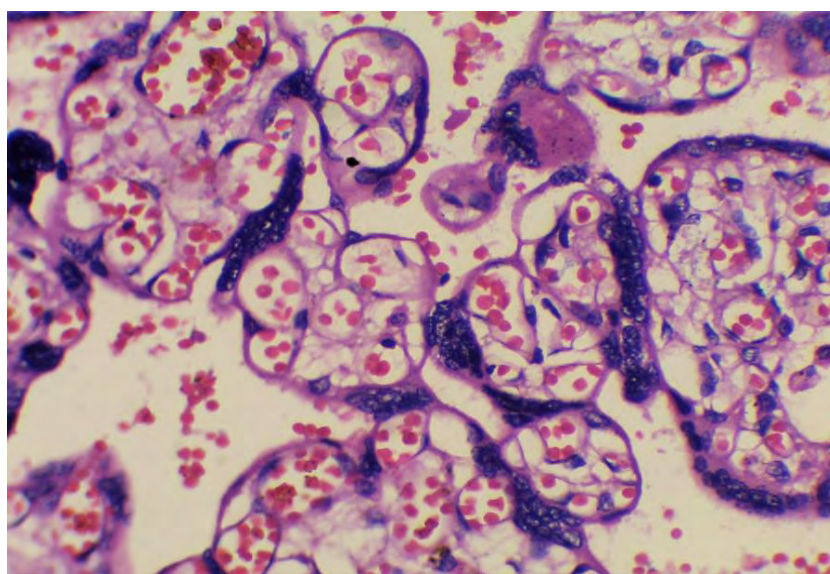
#### 1. Villous Immaturity:

Predominant in diabetic placentas,

characterized by a high proportion of immature intermediate villi.

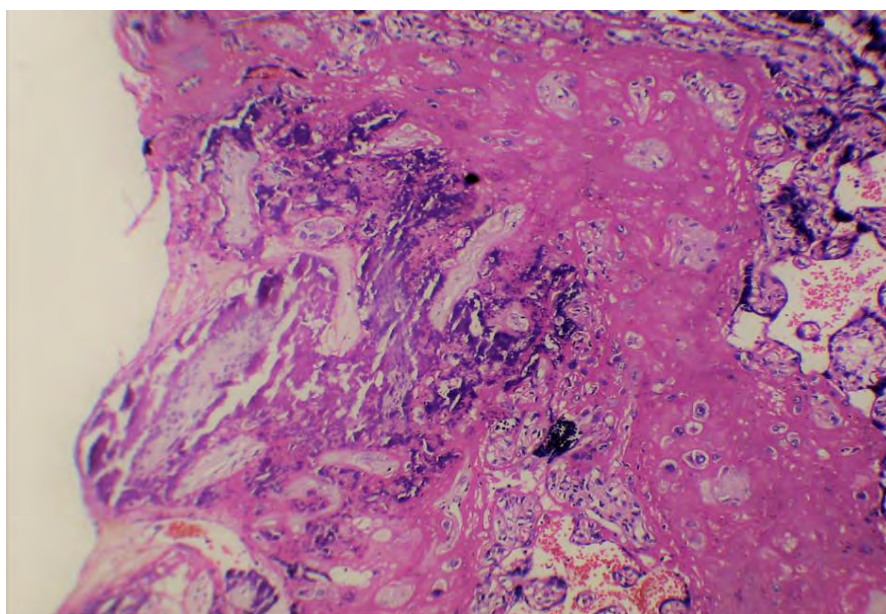
#### 2. Syncytial Knots:

Increased syncytial knots were observed in response to hypoxic stress (Figure 10).



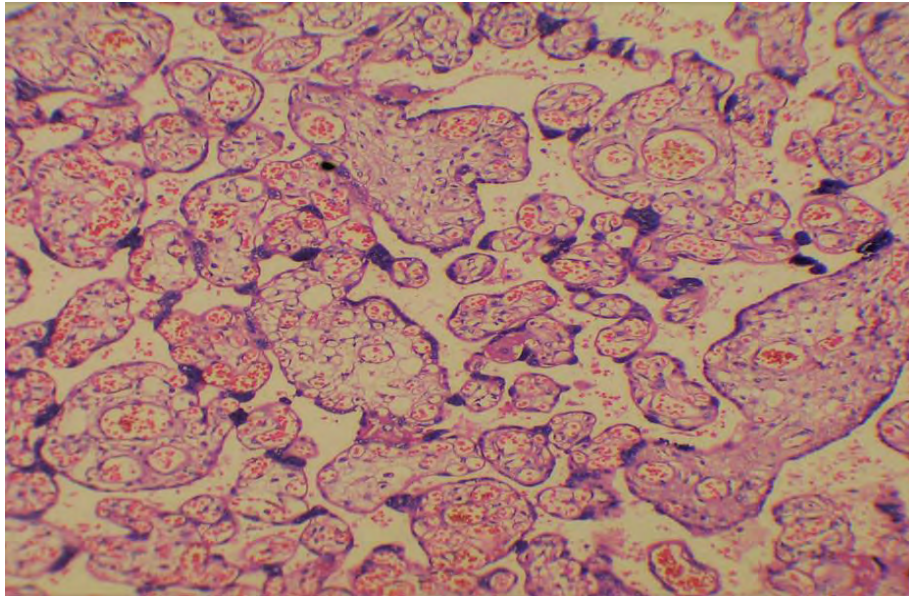
**Figure 10:** Microphotograph(400x) showing dilated blood vessels and syncytial knots

3. **Fibrinoid Necrosis:** Identified in placental ischemia (Figure 11).  
terminal villi, indicative of



**Figure 11:** Microphotograph(100x) showing areas of necrosis and calcification

4. **Villous Edema:** Common in cases with higher OGTT levels, suggesting fluid accumulation due to impaired vascular function (Figure 12).



**Figure 12:** low power view showing villous edema with increased vascularity

5. **Stromal Fibrosis:** Observed in a significant number of cases, impairing villous elasticity and nutrient exchange. The Table:7 shows the clear summary.

**Table 7: Summary of Histopathological Changes in Diabetic Placentas**

| Histological Feature | Frequency (n) | Percentage (%) |
|----------------------|---------------|----------------|
| Villous Immaturity   | 42            | 84.0           |
| Syncytial Knots      | 40            | 80.0           |
| Fibrinoid Necrosis   | 35            | 70.0           |
| Villous Edema        | 28            | 56.0           |
| Stromal Fibrosis     | 24            | 48.0           |

#### 4. CD34 Expression and Vascular Changes

Immunohistochemical analysis using CD34 as a marker revealed increased vascularization in diabetic placentas as shown in table:8. CD34 expression was categorized as:

- **Strong Positivity:** Intense staining observed in 74% of cases,

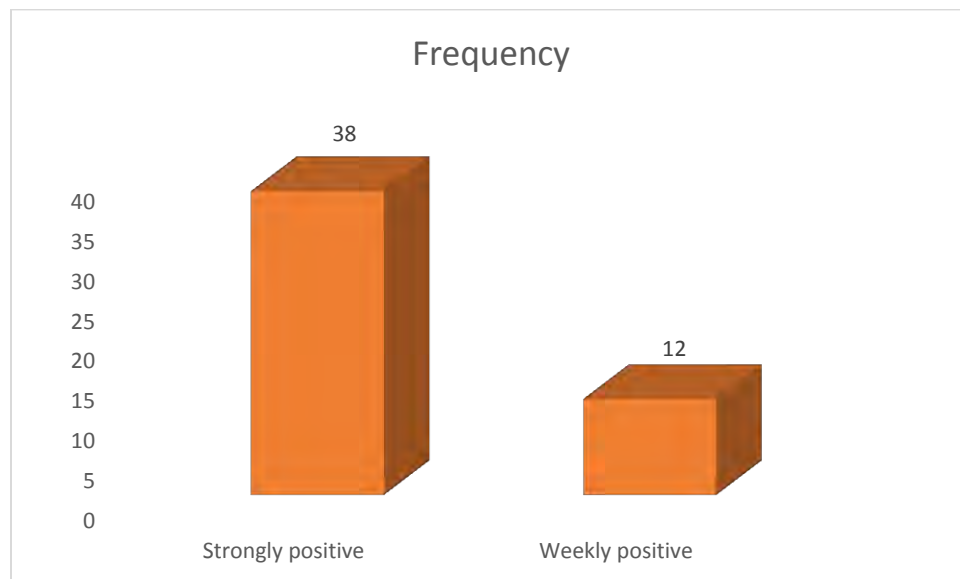
indicative of increased vascular density (Figure 13).

- **Weak Positivity:** Focal staining noted in 24% of cases, often associated with lower OGTT levels as shown in Table 8.

**Table 8: CD34 Expression in Diabetic Placentas**

| CD34 Expression   | Frequency (n) | Percentage (%) |
|-------------------|---------------|----------------|
| Strongly Positive | 38            | 74.0           |
| Weakly Positive   | 12            | 24.0           |
| <b>Total</b>      | <b>50</b>     | <b>100.0</b>   |

**Interpretation:** Strong CD34 expression correlated significantly with OGTT levels  $\geq 140$  mg/dL ( $p = 0.010$ ), reflecting the adaptive angiogenic response to chronic hypoxia.



**Figure 6:** CD34 Distribution among study group

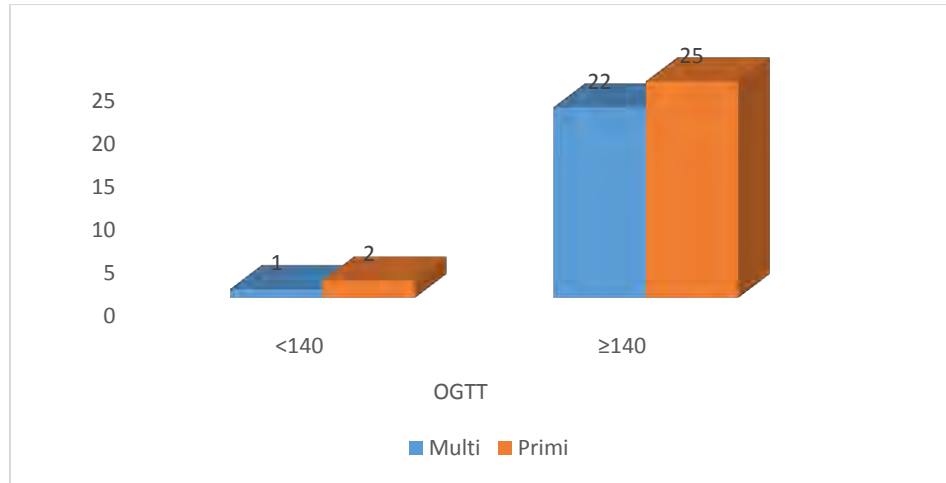


## **5. Relationship Between Clinical Parameters and Histological Changes**

### **5.1 OGTT Levels and Histological Changes**

High OGTT levels ( $\geq 140$  mg/dL) were strongly associated with advanced histological changes, including increased syncytial knots, villous edema, and stromal fibrosis. Figure 6 shows the distribution of CD34 expression in the study group, with 74% of placental samples exhibiting strong CD34 positivity, indicating increased vascularization. The remaining 26% showed weak CD34 positivity. This distribution highlights the significant

angiogenic response in placental tissues, which is associated with chronic hypoxia induced by gestational diabetes mellitus. Figure 7 compares the oral glucose tolerance test (OGTT) levels with parity, showing the relationship between maternal glucose levels and the number of pregnancies (primigravida vs. multigravida). The figure demonstrates that higher OGTT levels ( $\geq 140$  mg/dL) were more common in multigravida participants, suggesting a potential association between multiple pregnancies and higher maternal glucose levels in gestational diabetes.

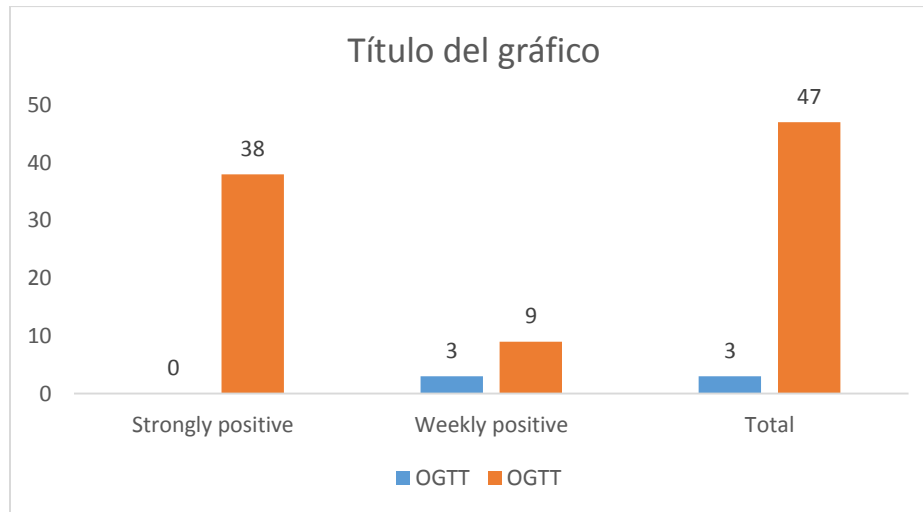


**Figure 7:** Comparison of OGTT level and parity

Table 9 highlights the relationship between maternal oral glucose tolerance test (OGTT) levels and the presence of key histological changes in the placenta, specifically in cases of gestational diabetes mellitus (GDM).

**Table 9: Correlation of OGTT Levels with Histological Features**

| Histological Feature | OGTT <140 mg/dL | OGTT ≥140 mg/dL | p-value |
|----------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Villous Immaturity   | 1               | 41              | <0.001  |
| Syncytial Knots      | 1               | 39              | <0.001  |
| Villous Edema        | 1               | 27              | 0.005   |
| Stromal Fibrosis     | 0               | 24              | <0.001  |



**Figure 8:** Distribution of expression of CD34 in placenta of diabetic mother and level of OGTT

## 5.2 Gravidity and Histological Changes

Multigravida cases showed a slightly higher prevalence of advanced histological changes compared to

primigravida cases, though this difference was not statistically significant.

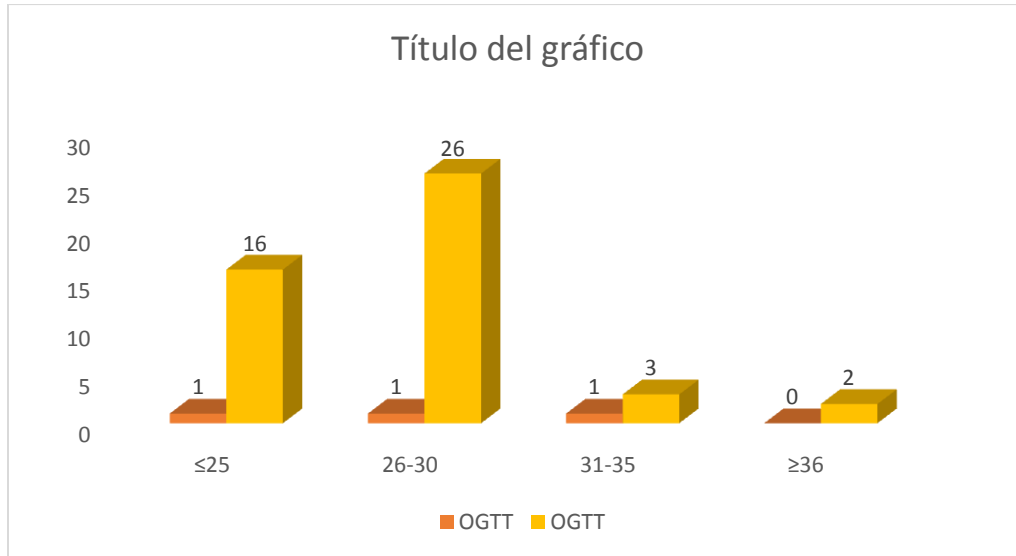


Figure 9: Distribution of age with blood glucose level of diabetic patients

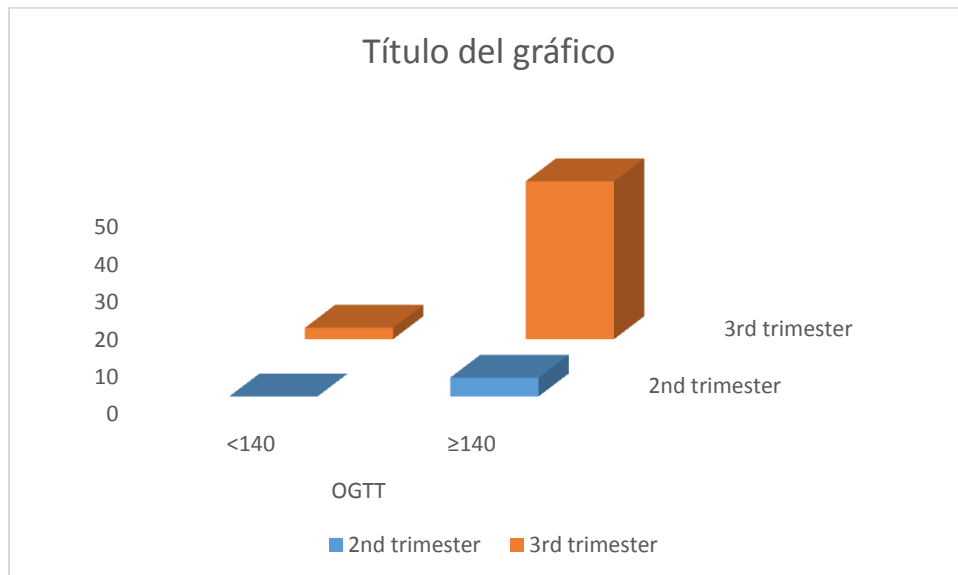


Figure 10: Stage of trimester and blood glucose level of the diabetic patients

**Table 10: Gravidity and Histological Changes**

| Histological Feature | Primigravida (n=27) | Multigravida (n=23) | p-value |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Villous Immaturity   | 21                  | 21                  | 0.500   |
| Syncytial Knots      | 22                  | 18                  | 0.420   |

Figures 8-10 provide critical insights into the relationship between maternal glucose levels and various factors in gestational diabetes. Figure 8 shows a significant correlation between strong CD34 expression in the placenta and OGTT levels  $\geq 140$  mg/dL, indicating increased vascularization due to chronic hypoxia. Figure 9 reveals that older age groups (26–30 years) tend to have higher blood glucose levels, suggesting age-related glucose intolerance. Figure 10 highlights that third-trimester pregnancies exhibit higher blood glucose levels compared to second-trimester cases, emphasizing the impact of gestational age on glucose control in diabetic patients. These findings underscore the importance of age, trimester, and glucose levels in understanding placental changes and diabetes management. Table 10 presents the relationship between gravidity (primigravida vs. multigravida) and the occurrence of histological changes in the placenta. It shows that while histological alterations such as villous immaturity and syncytial knots were observed in both groups, the severity was slightly more pronounced in multigravida pregnancies, although the difference was not statistically significant.

#### **6. Combined Analysis of CD34 Expression and OGTT Levels**

OGTT  $\geq 140$  mg/dL demonstrated significantly stronger CD34 expression.

CD34 expression was closely linked to maternal glucose levels. Cases with

**Table 11: Distribution of CD34 Expression Based on OGTT Levels**

| CD34 Expression   | OGTT <140 mg/dL | OGTT $\geq 140$ mg/dL | p-value |
|-------------------|-----------------|-----------------------|---------|
| Strongly Positive | 0               | 38                    | 0.010   |
| Weakly Positive   | 3               | 9                     | 0.010   |



Table 11: shows the Elevated OGTT levels are a critical determinant of increased vascularization in placental tissues, as evidenced by strong CD34 positivity.

## 7. Maternal Age and Glucose Levels

A significant association was observed between advanced maternal age and higher OGTT levels.

**Table 12: Age Distribution and OGTT Levels**

| Age Group (Years) | OGTT <140 mg/dL | OGTT ≥140 mg/dL |
|-------------------|-----------------|-----------------|
| ≤25               | 1               | 16              |
| 26–30             | 1               | 26              |
| 31–35             | 1               | 3               |
| ≥36               | 0               | 2               |

Table 12: shows the older age groups tended to have higher glucose levels, which correlated with severe placental changes.

## 5. Summary of Key Findings

This study provided significant insights into the impact of gestational diabetes mellitus (GDM) on placental morphology and vascular adaptations, emphasizing the critical role of maternal glucose levels in

shaping placental structure and function.

One of the most notable findings was the correlation between maternal oral glucose tolerance test (OGTT) levels and histomorphological changes in the placenta. Elevated OGTT levels, particularly those ≥140 mg/dL, were



strongly associated with pathological changes, including villous immaturity, increased syncytial knots, and fibrinoid necrosis. These changes reflect the placenta's response to the hyperglycemic and hypoxic environment induced by GDM, which disrupts normal placental development and function. Villous immaturity, characterized by the persistence of immature intermediate villi, compromises the placenta's ability to support adequate nutrient and oxygen exchange. Similarly, the observed increase in syncytial knots and fibrinoid necrosis indicated hypoxic stress and placental ischemia, both of which impair placental efficiency and foetal development. The immunohistochemical evaluation of CD34 expression further revealed the adaptive angiogenic

responses of the placenta to the hypoxic conditions induced by GDM. CD34, a marker of vascular endothelial cells, demonstrated strong positivity in 74% of cases, signifying a substantial increase in vascular density and angiogenesis. This heightened angiogenic activity likely represents a compensatory mechanism aimed at maintaining oxygen and nutrient delivery to the foetus despite the adverse metabolic environment. However, while increased vascularization is adaptive, excessive or aberrant angiogenesis can result in dysfunctional capillary networks, further complicating placental efficiency. The significant correlation between strong CD34 expression and elevated OGTT levels underscores the critical impact of maternal hyperglycemia on placental vascular remodeling.



Gestational age also played a significant role in determining the severity of histopathological changes and glucose levels. The majority of placentas analyzed in this study were from third-trimester pregnancies, where the effects of prolonged exposure to hyperglycemia were more pronounced. Pregnancies in the third trimester exhibited severe histopathological alterations, including increased villous stromal fibrosis and villous edema, along with higher levels of maternal glucose. This indicates that as the pregnancy progresses, the placenta's ability to adapt to the hyperglycemic environment becomes increasingly compromised, leading to more pronounced structural and functional dysfunction. These findings highlight the importance of early detection and

management of GDM to minimize its adverse effects on placental development and function. The clinical relevance of these findings cannot be overstated. The study emphasizes the urgent need for strict glycemic control in pregnancies affected by GDM. Uncontrolled maternal hyperglycemia not only increases the risk of adverse outcomes, such as preeclampsia and preterm delivery, but also has long-term implications for foetal health, including an elevated risk of obesity and type 2 diabetes later in life. From a placental perspective, mitigating hyperglycemia could reduce hypoxic stress and limit the extent of pathological changes, thereby improving maternal-foetal outcomes. Furthermore, the insights gained from this study highlight the potential of histopathological and



immunohistochemical analyses, particularly the use of CD34 as a biomarker, to serve as diagnostic tools for assessing placental health in GDM pregnancies. In conclusion, the findings of this study underscore the profound impact of maternal glucose levels on placental morphology and vascular function. The observed changes, including increased CD34 expression and histomorphological alterations, illustrate the placenta's adaptive responses to the challenges posed by GDM. However, these adaptations are often insufficient to counteract the detrimental effects of prolonged hyperglycemia, necessitating proactive measures to achieve glycemic control. These results not only advance the understanding of placental pathology in diabetic pregnancies but also provide a

foundation for future research and clinical strategies to improve pregnancy outcomes.

## 6. Conclusion

In conclusion, this study highlights the significant impact of gestational diabetes mellitus (GDM) on placental structure and function, particularly in terms of vascular adaptations. The observed increase in CD34 expression and vascularization within the placental tissues underscores the chronic hypoxic environment induced by elevated maternal blood glucose levels. The correlation between higher OGTT levels and enhanced CD34 positivity further emphasizes the role of glycemic control in placental health. Additionally, the findings suggest that gestational age plays



a critical role in the severity of these vascular changes, with the third trimester showing the most pronounced alterations. This research provides valuable insights into the mechanisms underlying GDM-related placental dysfunction and calls for targeted interventions to improve maternal and neonatal outcomes by managing glucose levels throughout pregnancy.

## REFERENCES

1. Evers, I. M., de Valk, H. W., Mol, B. W., ter Braak, E. W., & Visser, G. H. (2002). Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy: Results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*, 45(11), 1484–1489. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0958-7>

2. Pietryga, M., Brazert, J., Wender-Ozegowska, E., Dubiel, M., & Gudmundsson, S. (2006). Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology*, 34(2), 108–110.

3. Herrick, E. J., & Bordoni, B. (2019, December 7). *Embryology, Placenta*. StatPearls Publishing. <https://www.statpearls.com>

4. Kapila, V., & Chaudhry, K. (2019, February 22). *Physiology, Placenta*. StatPearls Publishing. <https://www.statpearls.com>

5. Saddler, T. W. (2004). *Langman's Medical Embryology* (9th ed., pp. 51–134). Lippincott Williams & Wilkins.

6. Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Hauth, J. C., Rouse, D.



J., & Spong, C. Y. (2005). *Williams Obstetrics* (22nd ed.). McGraw-Hill.

7. Dutta, D. C. (1992). The placenta. In D. C. Dutta (Ed.), *Textbook of Obstetrics including Perinatology and Contraception* (3rd ed., pp. 28–40). New Central Book Agency.

8. Boyd, J. D., & Hamilton, W. J. (1970). *The Human Placenta* (pp. 114–189). W. Heffer & Sons.

9. Larry, C. R. (2002). *Netter's Atlas of Human Embryology*. Icon Learning System.

10. Singh, I. (2001). *Human Embryology* (7th ed., pp. 72–73). Macmillan India Ltd.

11. Benirschke, K., & Kaufmann, P. (1988). *Pathology of Human Placenta* (4th ed.). Springer.

12. Kaaja, R. J., & Greer, I. A. (2005, December 7). Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*, 294(21), 2751–2757. <https://doi.org/10.1001/jama.294.21.2751>

13. Smith-Morris, C. M. (2005, April–June). Diagnostic controversy: Gestational diabetes and the meaning of risk for Pima Indian women. *Medical Anthropology*, 24(2), 145–177. <https://doi.org/10.1080/01459740.2005.9966109>

14. Berkowitz, K., Peters, R., Kjos, S. L., Goico, J., Marroquin, A., Dunn, M. E., et al. (1996). Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes*, 45(11), 1572–1579.



15. Langer, O., Yogev, Y., Most, O., & Xenakis, E. M. (2005, April). Gestational diabetes: The consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(4), 989–997. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.070>

16. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018, November). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

17. Ahmed, S. A., & Shalayel, M. H. (1999, August). Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women. *East African Medical Journal*, 76(8), 465–467.

18. Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2009, October). Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive Sciences*, 16(10), 921–937. <https://doi.org/10.1177/1933719109344890>

19. Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., Robinson, J. S.; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. (2005, June 16). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2477–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>

20. Xiang, A. H., Peters, R. K., Trigo, E., Kjos, S. L., Lee, W. P., & Buchanan, T. A. (1999, April). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for



type 2 diabetes. *Diabetes*, 48(4), 848–854.

<https://doi.org/10.2337/diabetes.48.4.8>

48

21. Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. (2008, May 8). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991–2002.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa08024>

75.



## MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA FORMACIÓN DE ODONTOMAS: ANÁLISIS DEL ROL DE LA VÍA WNT/ $\beta$ -CATENINA A TRAVÉS DE UN CASO CLÍNICO

**Carlos Jiménez P.<sup>1</sup>, Lina Lambis A.<sup>2</sup>,  
Jonathan Harris<sup>3</sup>, Amileth Suárez<sup>4</sup>**

- 1) Odontólogo, Estudiante Maestría Bioquímica, Universidad de Cartagena.
- 2) Bacterióloga, MSc Bioquímica, Estudiante Doctorado Ciencias Biomédicas, Universidad de Cartagena.
- 3) Estomatólogo y Cirujano Oral, MSc Microbiología, Docente Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena.
- 4) Química Farmaceuta, PhD Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Cartagena.

Recibido: 17/12/2024  
Aceptado: 21/01/2025

**EMAIL:** [cjimenezp@unicartagena.edu.co](mailto:cjimenezp@unicartagena.edu.co)

### RESUMEN

El odontoma es uno de los tumores odontogénicos benignos más prevalentes en la cavidad oral, que se presenta como una anomalía en el desarrollo del germen dental. Por lo general, esta patología es diagnosticada mediante ayudas diagnósticas rutinarias. Alteraciones



moleculares en diversas vías de señalización, incluidas las implicadas en procesos tumorales odontogénicos, han sido asociadas a su desarrollo. En particular, la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina desempeña un papel crucial en la regulación del desarrollo celular, la diferenciación y el mantenimiento del equilibrio tisular. Este reporte de caso describe el rol de esta vía molecular en la formación del odontoma, presentando el caso de una paciente pediátrica que acudió a consulta odontológica tras un hallazgo radiográfico incidental durante una evaluación ortodóntica preventiva. Abordamos este caso desde una perspectiva bioquímica, destacando las implicaciones moleculares en el desarrollo de la patología.

**PALABRAS CLAVE:** Odontoma; Wnt/ $\beta$ -catenina; Tumores odontogénicos; Desarrollo dental; Diferenciación celular

## **MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN ODONTOMA FORMATION: ANALYSIS OF THE ROLE OF THE WNT/ $\beta$ -CATENIN PATHWAY THROUGH A CLINICAL CASE**

### **ABSTRACT**

Odontoma is one of the most prevalent benign odontogenic tumors in the oral cavity, which presents as an anomaly in the development of the dental germ. Typically, this pathology is diagnosed using routine diagnostic aids. Molecular alterations in various signaling



pathways, including those involved in odontogenic tumor processes, have been associated with its development. In particular, the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway plays a crucial role in regulating cellular development, differentiation, and tissue homeostasis. This case report describes the role of this molecular pathway in the formation of odontoma, presenting the case of a pediatric patient who visited the dental clinic following an incidental radiographic finding during a preventive orthodontic assessment. We approach this case from a biochemical perspective, emphasizing the molecular implications in the development of the pathology.

**KEYWORDS:** Odontoma; Wnt/ $\beta$ -catenin; Odontogenic tumors; Dental development; Cell differentiation.

## INTRODUCCIÓN

El odontoma es un tumor odontogénico benigno, de carácter no agresivo, constituido por esmalte, dentina, cemento y pulpa (1), producto del crecimiento de células epiteliales y mesenquimatosas diferenciadas. En esta patología, los odontoblastos y ameloblastos forman

dentina y esmalte de forma anormal, deficiente o defectuosa (2). Los odontomas son más prevalentes entre la primera y segunda década de vida, no tienen predilección por sexo, rara vez erupcionan y pocas veces generan expansión ósea (3).



Esta patología benigna se considera un hamartoma más que una verdadera neoplasia, debido a que su origen radica en las proliferaciones accesorias del epitelio odontogénico en la cavidad oral, siendo reportado en la literatura como uno de los tumores odontogénicos más comunes de los maxilares (4). Si bien, su etiología no se encuentra completamente clara, se han atribuido múltiples factores implicados en su origen, como traumatismos, infecciones, aumento de la actividad odontoblástica, mutaciones genéticas asociadas al control del desarrollo dentario y alteraciones en las vías de señalización molecular involucradas en los procesos de morfogénesis de las células dentales (4-7).

Durante la formación dental, se lleva a cabo una comunicación mutua entre los tejidos epiteliales y ectomesenquimatosos. La vía de señalización Wingless (Wnt)/  $\beta$ -catenina desempeña un papel crucial en la activación inicial de la odontogénesis. Sin embargo, cuando esta vía se activa de manera anormal, se ha vinculado con el desarrollo de odontomas y células fantasma (8, 9). Se ha descrito que la vía Wnt/ $\beta$ -catenina se encuentra implicada en la expresión de citoqueratinas de alto peso molecular, a consecuencia de esto la diferenciación de los ameloblastos no se completa en los odontomas (10).

El objetivo de este artículo es analizar el papel de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -Catenina en el desarrollo y formación del odontoma, mediante la revisión de la



literatura actual y la presentación de un caso clínico, con la finalidad de identificar los posibles mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de esta lesión de origen odontogénico. Realizamos el reporte de un individuo menor de edad que acude al servicio de odontología general de una institución prestadora de servicios en salud en la ciudad de Cartagena de indias (Colombia) en compañía de su acudiente. El paciente fue derivado a valoración inicial odontológica por el servicio de ortodoncia en la institución, donde observaron la alteración dental por medio de una ayuda diagnostica rutinaria.

#### **Reporte de caso:**

Paciente femenina de 10 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés, asiste a

consulta odontológica para valoración inicial remitida por ortodoncia, quien solicitó la ayuda diagnostica rutinaria y reporta el hallazgo radiográfico. El acudiente refiere que la paciente cursó su proceso de erupción dental normal, pero en valoración por ortodoncia preventiva, el especialista radiográficamente evidencio que el órgano dentario 4,4 no estaba en la guía de erupción correcta, con una ligera distalización debido a la obstrucción por la lesión en mención, además el órgano dentario 8,4 no había iniciado su proceso de rizoclasia como es característico en esta dentición.

Durante la consulta odontológica el acudiente aporta radiografía panorámica y tomografía axial computarizada (TAC) de la zona en la cual se confirma la presencia de las múltiples masas radiopacas

rodeadas por un halo radiolúcido (Figura 1<sup>a</sup> y 1<sup>b</sup>). Al realizar la exploración bucodental la paciente presenta patrón de erupción dental mixto, no se evidencia expansión de la cortical ósea de las zonas en mención, no hay tumoración localizada, tampoco se evidencia desplazamiento de los órganos dentarios adyacentes (Figura 2<sup>a</sup> y 2<sup>b</sup>).

Se realiza interconsulta con especialidad en cirugía y estomatología oral corroborando el diagnóstico descrito y sugiriendo como tratamiento pertinente la remoción de la misma, bajo anestesia general para dar inicio a un plan de trabajo que permita la erupción correcta de los órganos dentales permanentes y evitar futuras complicaciones que afecten funcionalidad y estética de la paciente.



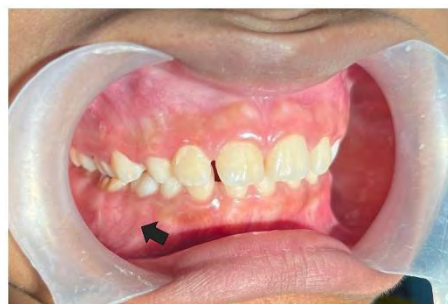
**Figura 1<sup>a</sup>:** Radiografía Panorámica.



**Figura 1<sup>b</sup>:** Tomografía Axial Computarizada.



**Figura 2<sup>a</sup>:** Imagen Clínica Frontal.



**Figura 2<sup>b</sup>:** Imagen Clínica Lateral.

### Discusión:

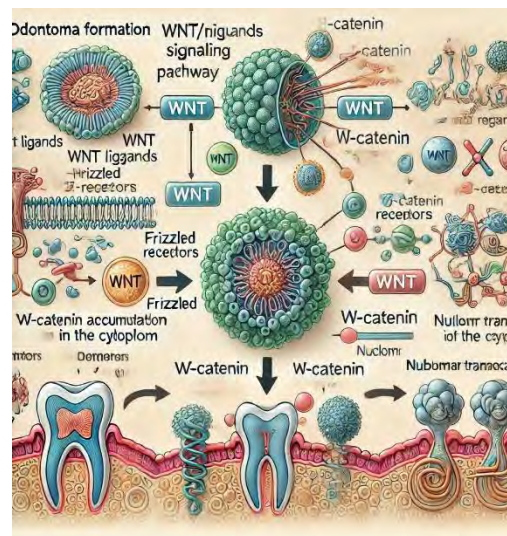
El odontoma se describe en la literatura como el tumor odontogénico benigno más común. Su elevada prevalencia subraya la necesidad de un conocimiento profundo de sus características y de los mecanismos moleculares involucrados en su formación. En contexto diversas vías de señalización han sido implicadas en su desarrollo, siendo fundamental entender el papel de estas en la odontogénesis.

La odontogénesis tiene lugar en la lámina dental y depende de complejas interacciones de señalización que se dan entre el epitelio oral y el ectomesénquima derivado de la cresta neural. Este proceso involucra múltiples moléculas de señalización y factores de transcripción que regulan el desarrollo dental (10, 11). Entre ellas, la proteína  $\beta$ -catenina desempeña un papel fundamental en la organogénesis dental, interviniendo en

todas las fases del desarrollo tanto del epitelio del esmalte como del mesénquima dental, especialmente de los incisivos. En particular, controla la expresión de la proteína morfogenética ósea (Bmp4), una molécula clave para el desarrollo dentario (12).

La activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina se relaciona directamente con la intervención de los genes de la familia

Wnt. La unión de Wnt a su receptor desencadena la acumulación a nivel citoplasmático de  $\beta$ -catenina, que posteriormente se trasloca al núcleo, donde actúa como factor de transcripción. Este proceso activa la cascada Wnt/ $\beta$ -catenina, dando lugar a la formación de invaginaciones dentales ectópicas (13), que podrían dar explicación a la aparición de odontomas.



**Figura 3:** Implicaciones moleculares en la formación del odontoma.



Además, la activación de la vía Wnt/SOX2 se ha relacionado con la expresión ectópica de señales que inductoras de la odontogénesis en toda la cavidad oral, siendo esto significativo como potencial inductor de células madres dentales epiteliales que se mantienen en tejidos postnatales. En este sentido, la regulación positiva de la señalización Wnt en estas células podría ser suficiente para promover la generación y el crecimiento de malformaciones dentales ectópicas, como los odontomas (13-15).

Diversos estudios han reportado que la mayor proporción de  $\beta$ -catenina se acumula especialmente en la región del nudo del esmalte del germen dental, un importante centro de señalización en el

que se activan varias vías y factores de crecimiento que regulan la diferenciación del esmalte dental. Así, se ha observado que la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina inhibe la proliferación de células epiteliales odontogénicas tanto in-vitro como en modelos animales en la formación del germen dental, además de inducir la formación de brotes epiteliales inmaduros (14, 16).

En resumen, la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina juega un rol fundamental en la regulación de la proliferación de células del epitelio dental y en el adecuado desarrollo del germen dental. Por tanto, la activación aberrante de esta vía de señalización podría asociarse con la formación de odontomas, lo cual destaca



su importancia en la etiopatogenia de esta patología.

### **Conclusiones:**

El presente reporte de caso resalta la relevancia de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina como un factor importante en la patogénesis del odontoma, contribuyendo a una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares implicados en su desarrollo. La activación aberrante de esta vía parece tener un rol preponderante en la proliferación celular descontrolada y en la diferenciación anómala que caracterizan a esta patología benigna. Considerando esta revisión, se muestra un futuro promisorio para la implementación de estrategias terapéuticas dirigidas que

modulen esta vía de señalización, con potenciales aplicaciones no solo en la clínica del odontoma, sino también en otras patologías odontogénicas de origen similar. Este reporte reafirma la necesidad de continuar investigando los vínculos moleculares subyacentes en las neoplasias odontogénicas para desarrollar tratamientos más eficaces y personalizados.

### **Agradecimientos y conflictos de interés:**

Los autores declaran NO tener ningún conflicto de interés y agradecen a la Universidad de Cartagena y al grupo de investigación Prometeus & Biomedicina aplicada a las ciencias clínicas por su



valioso apoyo en durante el desarrollo de este estudio.

### Autor de correspondencia:

Carlos A. Jiménez Palencia

Cjimenezp@unicartagena.edu.co

Cartagena de indias – Colombia.

### REFERENCIAS

1. Martinovic-Guzmán G, Santorcuato-Cubillos B, Alister-Herdener JP, Plaza-Álvarez C, Raffo-Solari J. Odontoma Compuesto: Diagnóstico y Tratamiento Reporte de Casos & Revisión de la Literatura J International journal of odontostomatology. 2017;11:425-30.

2. Núñez Castañeda L, Zamorano Young G, Moreno Seguel M, Landaeta Mendoza M, María de los Ángeles FT, Donoso Hofer F. Odontoma complejo erupcionado: reporte de un caso J Revista clínica de

periodoncia, implantología y rehabilitación oral. 2016;9:8-12.

3. Thistle Barba L, Muela Campos D, Ríos Barrera VA, Nevárez Rascón A. Descriptive aspects of odontoma: literature review. Revista Odontológica Mexicana Órgano Oficial de la Facultad de Odontología UNAM. 2017;20(4).

4. Nelson-Filho P, Silva RA, Faria G, Freitas AC. Odontoma-like malformation in a permanent maxillary central incisor subsequent to trauma to the incisor predecessor. Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology. 2005;21(5):309-12.

5. Bagewadi SB, Kukreja R, Suma GN, Yadav B, Sharma H. Unusually large erupted complex odontoma: A rare case report. Imaging science in dentistry. 2015;45(1):49-54.



6. Chang JY, Wang JT, Wang YP, Liu BY, Sun A, Chiang CP. Odontoma: a clinicopathologic study of 81 cases. Journal of the Formosan Medical Association Taiwan yi zhi. 2003;102(12):876-82.

7. de França GM, Pinheiro JC, de Melo Fernandes Almeida DR, da Silva GG, de Lima KC, de Andrade Santos PP, et al. Analysis of Protein Immunoexpression and Its Interrelationship in the Pathogenesis of Odontomas and Ameloblastic Fibro-Odontomas: A Systematic Review. Head and neck pathology. 2021;15(3):955-66.

8. Tanaka A, Okamoto M, Yoshizawa D, Ito S, Alva PG, Ide F, et al. Presence of ghost cells and the Wnt signaling pathway in odontomas. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and

the American Academy of Oral Pathology. 2007;36(7):400-4.

9. González-Alva P, Inoue H, Miyazaki Y, Tsuchiya H, Noguchi Y, Kikuchi K, et al. Podoplanin expression in odontomas: clinicopathological study and immunohistochemical analysis of 86 cases. Journal of oral science. 2011;53(1):67-75.

10. Xavier GM, Patist AL, Healy C, Pagrut A, Carreno G, Sharpe PT, et al. Activated WNT signaling in postnatal SOX2-positive dental stem cells can drive odontoma formation. Scientific reports. 2015;5:14479.

11. Galluccio G, Castellano M, La Monaca C. Genetic basis of non-syndromic anomalies of human tooth number. Archives of oral biology. 2012;57(7):918-30.



12. Fujimori S, Novak H, Weissenböck M, Jussila M, Gonçalves A, Zeller R, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the dental mesenchyme regulates incisor development by regulating Bmp4. *Developmental biology*. 2010;348(1):97-106.

13. Chen J, Lan Y, Baek JA, Gao Y, Jiang R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Developmental biology*. 2009;334(1):174-85.

14. Wang XP, O'Connell DJ, Lund JJ, Saadi I, Kuraguchi M, Turbe-Doan A, et al. Apc inhibition of Wnt signaling regulates supernumerary tooth formation during embryogenesis and throughout adulthood. *Development (Cambridge, England)*. 2009;136(11):1939-49.

15. Juuri E, Isaksson S, Jussila M, Heikinheimo K, Thesleff I. Expression

of the stem cell marker, SOX2, in ameloblastoma and dental epithelium. *European journal of oral sciences*. 2013;121(6):509-16.

16. Catón J, Tucker AS. Current knowledge of tooth development: patterning and mineralization of the murine dentition. *Journal of anatomy*. 2009;214(4):502-15.



## MÁS ALLÁ DEL TRATAMIENTO CONVENCIONAL: ESTRATEGIA QUIRÚRGICA PARA UN CASO ÚNICO DE PATOLOGÍAS ENDODÓNTICAS MÚLTIPLES

Angie Tous-Oviedo<sup>1</sup> , Angelica Navarro-Camejo<sup>2</sup> ,  
José Flórez-Ariza<sup>3</sup> , Teresita Burgos-Fuentes<sup>4</sup> ,  
Jaime Plazas-Román<sup>5</sup> 

1. Universidad de Cartagena

2. Universidad de Cartagena

3. Universidad de Cartagena. Corporación Universitaria Rafael Núñez

4. Universidad de Cartagena. Corporación Universitaria Rafael Núñez

5. Universidad de Cartagena. Universidad del Sinú, seccional Cartagena.  
Corporación Universitaria Rafael Núñez

EMAIL: [atouso@unicartagena.edu.co](mailto:atouso@unicartagena.edu.co)

Recibido: 15/11/2024  
Aceptado: 21/01/2025

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

ATS: Desarrollo de la idea, realización de la cirugía, Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

ANC: Desarrollo de la idea, realización de la cirugía, Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

JFA: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

TBF: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.

JPR: Análisis de resultados, corrección de documentos, aprobación versión final.



## RESUMEN

**Introducción:** Este informe reporta un caso con múltiples diagnósticos endodónticos, que dificulta el planteamiento de un tratamiento convencional o quirúrgico con un pronóstico reservado, ya que, según la búsqueda de la literatura, no se ha encontrado un reporte de casos igual o parecido a este con un manejo clínico y quirúrgico algo cercano, por lo cual el tratamiento de estas patologías en conjunto ha sido un reto para los profesionales. **Objetivo:** Reporte y estrategia quirúrgica de un caso clínico con múltiples diagnósticos endodónticos. **Descripción del caso:** Paciente que acude a consulta asintomática, con una radiografía, donde se evidenció una lesión radiolúcida en canino superior derecho, se realizaron diferentes estudios y pruebas diagnósticas dando como resultado en una periodontitis apical asintomática, degeneración pulpar calcificante y reabsorción radicular interna y externa combinada. Se llevó a cabo el manejo clínico y quirúrgico del caso, realizando una cirugía apical utilizando MTA repair, injerto óseo y fibrina autóloga, postcirugía se esperan los resultados, el control clínico y radiográfico al mes. **Conclusiones:** Aunque los resultados siguen siendo inciertos, en la actualidad los tejidos periodontales y óseos, han obtenido buenos resultados hasta la fecha de control, por lo que está demostrado que se obtienen mejores resultados y cicatrización tisular posquirúrgicos, mediante la disposición de injerto óseo y membrana de fibrina.



**PALABRAS CLAVE:** Reabsorción interna; periodontitis periapical; cirugía apical; MTA repair; calcificación de la pulpa dental.

## BEYOND CONVENTIONAL TREATMENT: SURGICAL STRATEGY FOR A UNIQUE CASE OF MULTIPLE ENDODONTIC PATHOLOGIES

### ABSTRACT

**Introduction:** This report presents a case with multiple endodontic diagnoses, which complicates the approach to conventional or surgical treatment with a guarded prognosis. According to the literature review, no similar case reports have been found with comparable clinical and surgical management, making the treatment of these combined pathologies a challenge for professionals. **Objective:** To report and describe the surgical strategy of a clinical case with multiple endodontic diagnoses. **Case Description:** An asymptomatic patient presented with a radiograph showing a radiolucent lesion in the upper right canine. Various studies and diagnostic tests were performed, resulting in asymptomatic apical periodontitis, calcifying pulpal degeneration, and combined internal and external root resorption. Clinical and surgical management was carried out, performing apical surgery using MTA repair, bone graft, and autologous fibrin. Post-surgery results and clinical and radiographic follow-up were evaluated after one month. **Conclusions:** Although long-term



results remain uncertain, periodontal and bone tissues have shown good results to date, demonstrating that better post-surgical results and tissue healing are obtained through the use of bone graft and fibrin membrane.

**KEYWORDS:** Root resorption; Periapical periodontitis; Apicoectomy; Mineral trioxide aggregate; Dental pulp calcification.

## INTRODUCCIÓN

La infección del conducto radicular juega un papel crucial en la patogénesis de las lesiones periapicales. La investigación clínica ha demostrado que la periodontitis apical es frecuentemente causada por una pulpitis no tratada, donde las bacterias y el tejido de granulación dominan histológicamente en la pulpa.<sup>1</sup> Las toxinas bacterianas y las enzimas proteolíticas inducen cambios morfológicos, y la reacción inflamatoria a menudo conduce

a la reabsorción del cemento apical y la dentina.<sup>2,3</sup>

La Asociación Americana de Endodoncia define la reabsorción como una condición asociada con un proceso fisiológico o patológico que resulta en la pérdida de sustancia de los tejidos dentales o del hueso alveolar.<sup>4</sup> La reabsorción interna, que ocurre en las paredes del conducto radicular, puede ser transitoria o progresiva y su localización puede variar desde la región cervical hasta la apical.<sup>5,6</sup>



La reabsorción interna combinada con calcificación por sustitución es una condición poco común caracterizada por la ampliación irregular de la cámara pulpar, la discontinuidad del espacio del conducto normal y la presencia de tejido mineralizado metaplásico similar al hueso dentro del conducto.<sup>7</sup> Radiográficamente, esto se manifiesta como un material de apariencia borrosa de moderada a leve radio-densidad que oculta el espacio del canal.<sup>8</sup>

Se ha reportado que las fuerzas ortodónticas pueden provocar la obliteración de la cámara pulpar y el conducto radicular.<sup>9</sup> La edad es un factor importante en este contexto; las personas sometidas a tratamientos de ortodoncia prolongados tienden a desarrollar más

calcificaciones pulpaes y de mayor tamaño.<sup>10</sup>

Objetivo del reporte de caso clínico: Presentar el manejo endodóntico de un caso de reabsorción interna combinada con calcificación por sustitución en un paciente con historia de tratamiento ortodóntico prolongado, destacando los desafíos diagnósticos y terapéuticos asociados con esta condición poco común.

Este caso subraya la importancia de considerar la historia de tratamiento ortodóntico en pacientes que presentan reabsorción interna y calcificación pulpar, enfatizando la necesidad de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral en endodoncia.



## **Reporte de Caso Clínico: Cirugía Endodóntica**

### **Presentación del Caso**

Paciente femenina de 52 años, residente de Bucaramanga, Santander, trabaja como agente inmobiliaria independiente. Sin antecedentes sistémicos relevantes. Historia de tratamiento ortodóntico hace más de 12 años, durante aproximadamente 5 años, con dos tratamientos inconclusos.

La paciente acude a consulta con una radiografía panorámica que muestra una lesión radiolúcida en el ápice del diente 13.

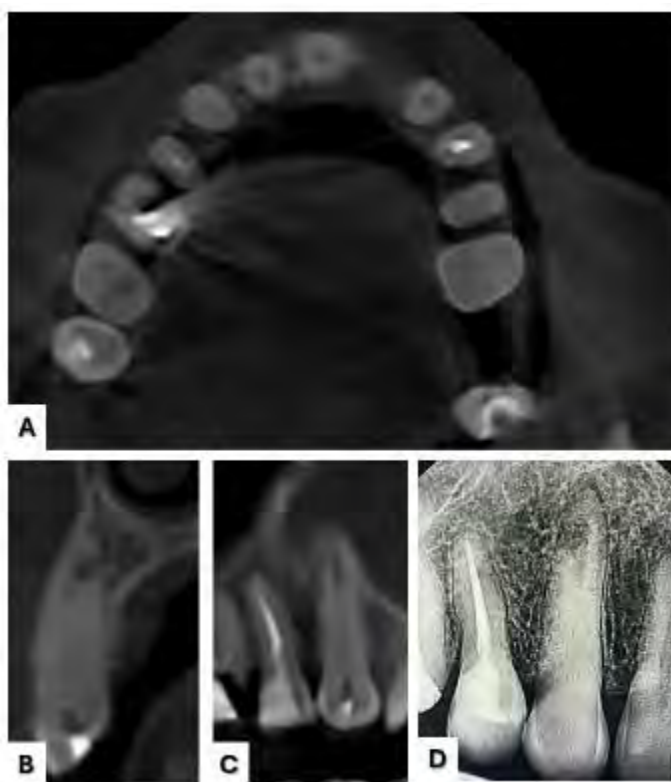
### **Procedimientos**

Se realizó una evaluación diagnóstica exhaustiva que incluyó pruebas de

sensibilidad pulpar al frío, evaluaciones periapicales con palpación, pruebas de percusión y masticación, además de estudios imagenológicos con radiografías periapicales mediante radiovisiografo y Tomografía Axial Computarizada (TAC) segmentada de la arcada. Aunque se solicitó una tomografía segmentada, en el centro radiológico se realizó una de toda la arcada, lo cual disminuyó la definición de las imágenes; sin embargo, el diagnóstico no se vio comprometido. Con base en los hallazgos clínicos y radiográficos, se estableció como diagnóstico principal la periodontitis apical asintomática, con hallazgos adicionales de reabsorción radicular interna, degeneración pulpar calcificante y perforación hacia palatino evidenciada en la tomografía.



**Fig 1.** Imagen 2D durante el procedimiento de búsqueda de conducto radicular con microscopio, en el cual no fue posible su localización.



**Fig 2.** A) Corte axial: ausencia de lumen del conducto en diente 13. B) Corte sagital: reabsorción interna y perforación hacia palatino. C) Corte coronal: obliteración del conducto en parte coronal y reabsorción interna en tercio inferior. D) Imagen 2D: reabsorción interna, calcificación y pérdida de continuidad del espacio del ligamento periodontal en apical.

### Plan de Tratamiento

Se estableció un protocolo terapéutico escalonado que incluyó como primera opción el tratamiento endodóntico convencional. En caso de no lograr el acceso al conducto, se contempló proceder con cirugía apical (apicectomía). El plan incluyó además un régimen de seguimiento y controles posteriores para evaluar la evolución del tratamiento.

### Procedimiento

La primera intervención se realizó al inicio del tratamiento, donde se procedió con la apertura cameral y se tomaron radiografías para prevenir perforaciones.

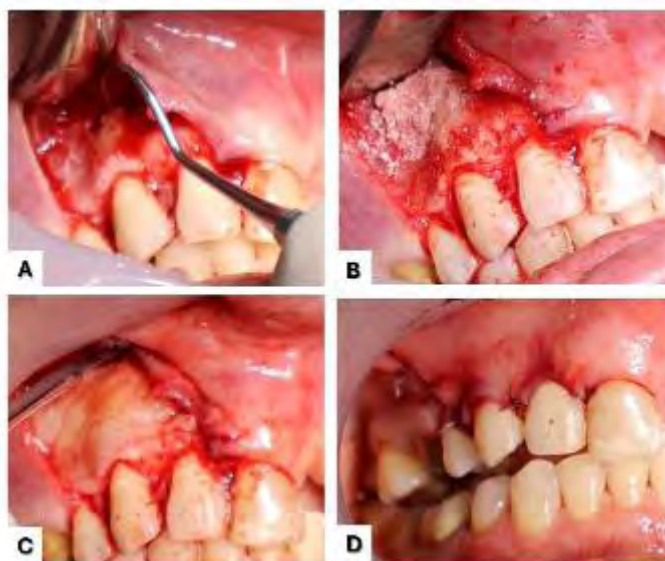
A pesar de los esfuerzos, no se logró localizar el conducto, por lo que se solicitó una tomografía para mejor evaluación.

Tres semanas después, se realizó la segunda intervención utilizando microscopio para mejorar la visualización. Sin embargo, nuevamente no se logró encontrar el conducto (Fig. 1), confirmándose la obliteración mediante la tomografía. Ante estos hallazgos, se programó la intervención quirúrgica.

Dos semanas más tarde, se procedió con la tercera intervención que consistió en la cirugía apical. El procedimiento incluyó

la apicectomía, delimitación de la lesión, lavado con tetraciclina y la colocación de MTA repair, hueso y fibrina autóloga

(Fig. 3). Se finalizó con cierre mediante sutura 5-0 no reabsorbible.



**Fig 3.** A) Localización de conducto y perforación post-apicectomía. B) Sticky bone. C) Colocación de membranas de fibrina rica en plaquetas autólogas. D) Cierre de colgajo con puntos simples y suspensorios intrapapilares.

Una semana posterior a la cirugía, se realizó la cuarta intervención de control, donde se retiraron los puntos, se evaluó la zona intervenida y se tomó una

radiografía digital de control para documentar el estado postoperatorio.



## Farmacología

**Tabla 1.** Farmacología

| Fármaco                                                                                                                                             | Dosis                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Clindamicina<br><br>Se le indico posibilidad de molestias gastrointestinales, llegado al caso presentará por favor avisar, para cambiar antibiótico | Tableta 300 mg, # 15, tomar 1 cada 8 horas por 5 días.   |
| Acetaminofén                                                                                                                                        | Tableta 500 mg, # 13, tomar una cada 6 horas por 3 días. |
| Doxiciclina                                                                                                                                         | Capsula diluida en una jeringa de 20 cc                  |

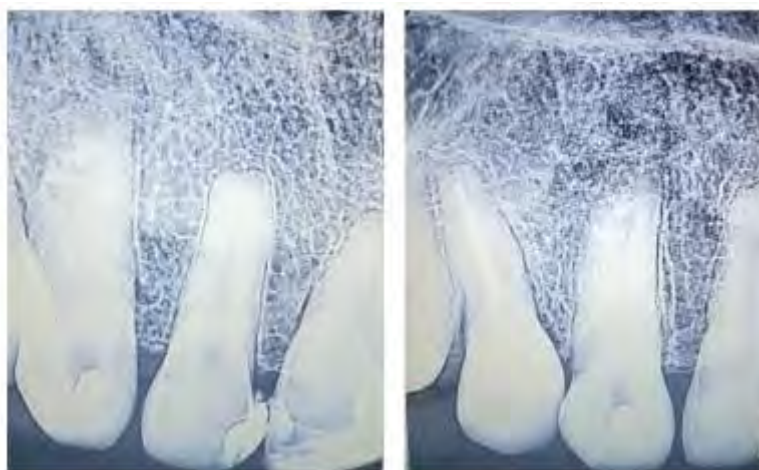
## Resultados

Un mes después de la intervención, se realizó un control radiográfico (Fig. 4). El pronóstico se considera reservado pero con tendencia favorable, sustentado en

tres factores clave: la ejecución de una intervención técnicamente precisa con materiales biocompatibles de última generación; el alto nivel de compromiso demostrado por el paciente con las

indicaciones postoperatorias; y el establecimiento de un protocolo de seguimiento periódico para monitorear la evolución de la lesión. Si bien las perspectivas de éxito a largo plazo son prometedoras, es importante señalar que

la evidencia científica disponible sobre el manejo quirúrgico de patologías endodónticas combinadas mediante cirugía periapical es aún limitada.



**Fig 4.** Imagen de control un mes después del retiro de puntos

## **Discusión**

Como dice Krastev B, Filipov I.<sup>11</sup> “ La cirugía periapical, es una técnica

complementaria/opción de tratamiento para dientes con lesiones periapicales de origen endodóntico donde no pueden ser



tratadas de forma no quirúrgica periodontitis apical y puede estar indicada en dientes con patología periapical en que el tratamiento o retratamiento no quirúrgico haya sido insuficiente o no se haya logrado. En la actualidad, hay diversas formas y materiales con los que se realiza este procedimiento que permiten obtener unas tasas de éxito elevadas de esta intervención. A lo largo de los años se han utilizado técnicas de regeneración asociadas a la cirugía periapical, para favorecer la curación del hueso y de igual forma, la cicatrización de los tejidos”.<sup>11</sup> Este procedimiento pretende realizar el retiro de una parte del ápice del diente exponiendo la lesión periapical a través de una osteotomía, la eliminación de la lesión periapical y de parte del ápice del diente, de la

desinfección local y sellado retrógrado, así como del relleno de la porción apical del conducto radicular restante, con el fin de conseguir un correcto sellado radicular.<sup>12</sup> Todo esto con el objetivo de eliminar y/o reducir la infección persistente del conducto radicular, para inducir la curación de la periodontitis apical, promoviendo así la retención dental a largo plazo.<sup>13</sup> En relación con el caso reportado, la degeneración pulpar calcificante impidió ejecutar el tratamiento de manera convencional por lo cual se realizó cirugía apical para mantener el órgano dentario en la cavidad oral y así evitar la extracción de este, estos datos indican que, aunque la primera opción y menos invasiva sea la vía ortógrada, en algunos casos no es



posible realizarla, por lo que se debe realizar cirugía.

Zmener ,Osvaldo, Della- Porta, Roberto,<sup>14</sup> Hablan sobre las alteraciones en las piezas dentales, posterior a un tratamiento de ortodoncia y cómo ellas están íntimamente relacionadas con el sistema neurovascular, en el que la liberación de neuropéptidos influye negativamente sobre la circulación sanguínea y el metabolismo pulpar por la reducción o la eliminación de la respiración celular. Además, pueden favorecer el desarrollo de reabsorción radicular, tanto durante la aplicación de fuerzas ortodónticas controladas como de fuerzas ortodónticas excesivas. Lo que respalda la importancia de los hallazgos que se encontraron en la anamnesis, donde la finalidad es, conocer la etiología

de las múltiples patologías endodónticas diagnosticadas en el órgano dentario 13, haciendo claridad que en este caso se encontró antecedentes de ortodoncia no controlada, ni finalizada; por el estudio realizado se presume que los hallazgos clínicos y radiográficos encontrados, pudieron ser consecuencia de la presencia de fuerzas ortodónticas ejercidas.<sup>14</sup>

Chen, Q., & Shen, J.<sup>15</sup> contemplan en su artículo sobre colgajos, la importancia de utilizar diseños que preserven las papilas, puesto que todo aquel que las involucre, tiene alta tasa de aparición de retracciones gingivales.(12), en este caso, se realizó una incisión intrasulcular, siendo este tipo de diseño básico y sencillo utilizado por varios profesionales de la endodoncia pero con la desventaja de que puede inducir un defecto gingival. Al planificar



el tipo de colgajo en el caso presentado se observó que en la región anterior se debió tener en cuenta la alta tasa de aparición de retracciones gingivales, por lo que se da la recomendación de utilizar otro tipo de incisión como lo plantea Chen & Shen, puede ser la submarginal o preservando papilas para evitar la recesión gingival, facilitar los puntos de sutura y tener en cuenta el concepto estético (factor fundamental en el sector anterior).<sup>15</sup>

La radiografía tridimensional proporciona una mejor evaluación general de la curación, lo que es fundamental para un diagnóstico y una planificación del tratamiento correctos. Muchos estudios clínicos han demostrado que las imágenes 3D proporcionan una evaluación superior de la curación post operatoria después de la cirugía periapical que las imágenes

2D,<sup>16</sup> y estudios más recientes han confirmado que en los casos en los que se utiliza CBCT para el seguimiento radiográfico posterior al tratamiento, la tasa de detección de lesiones periapicales persistentes o que no cicatrizan después del retratamiento endodóntico quirúrgico es mayor.<sup>17,18</sup> Como se demuestra en estos artículos, es importante resaltar que se indicó una tomografía para monitorear el procedimiento quirúrgico, pero la paciente se opuso y propuso esperar más tiempo para el siguiente control. Se enfatiza, que es la mejor ayuda para conocer el proceso de cicatrización ósea y periodontal.

### **Conclusiones**

La combinación de patologías endodónticas presenta un desafío



significativo para los profesionales, requiriendo intervención oportuna y planificación cuidadosa. La escasa evidencia científica sobre el tratamiento de múltiples diagnósticos endodónticos combinados subraya la necesidad de más estudios para establecer protocolos estandarizados. En este caso, la unificación de varios procesos buscó disminuir la infección, detener la reabsorción y promover la cicatrización. Aunque los resultados a largo plazo son inciertos, los controles iniciales muestran una respuesta favorable de los tejidos periodontales y óseos. El uso de injerto óseo y membrana de fibrina ha demostrado mejorar la cicatrización posquirúrgica, sugiriendo un enfoque prometedor para casos similares en el futuro.

#### **Declaración de conflicto de intereses:**

Ningún conflicto declarado por los autores.

#### **REFERENCIAS**

1. Blake A, Tuttle T, McKinney R. Apical Periodontitis. In: StatPearls Publishing: Treasure Island (FL); 2024.
2. 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(suppl 1); doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069.
3. Arias Z, Nizami MZI, Chen X, et al. Recent Advances in Apical Periodontitis Treatment: A Narrative Review. Bioengineering 2023;10(4):488; doi: 10.3390/bioengineering10040488.



4. Lin S, Moreinos D, Kaufman AY, et al. Tooth Resorption – Part 1: The evolvement, rationales and controversies of tooth resorption. Dental Traumatology 2022;38(4):253; doi: 10.1111/edt.12757.
5. Patel S, Saberi N, Pimental T, et al. Present status and future directions: Root resorption. International Endodontic Journal 2022;55(Suppl 4):892; doi: 10.1111/iej.13715.
6. Blum JS. The various forms of tooth resorption. Australian Endodontic Journal 2024;50(2):191–201; doi: 10.1111/aej.12857.
7. Ebeleseder KA, Kqiku L. Arrest and Calcification Repair of internal root resorption with a novel treatment approach: Report of two cases. Dent Traumatol 2015;31(4):332–337; doi: 10.1111/edt.12171.
8. Datana S, Radhakrishnan V. Internal resorption: an unusual form of tooth resorption. Medical Journal, Armed Forces India 2011;67(4):364; doi: 10.1016/S0377-1237(11)60087-7.
9. Alattas MH. Pulp Changes Secondary to Orthodontic Forces: A Review of Literature. Cureus 2023;15(6):e40573; doi: 10.7759/cureus.40573.
10. Babanouri N, Sahmeddini S, Khoshmakani MR. Effects of Orthodontic Treatment on Pulp Stone Formation: A Retrospective Study. BioMed Research International 2023;2023:7381610; doi: 10.1155/2023/7381610.
11. Krastev B, Filipov I. Periapical Surgery. Epidemiology, indications and contraindications. Review. J of IMAB 2020;26(2):3114–3121; doi: 10.5272/jimab.2020262.3114.



12. Torra-Money M, Izquierdo-Gómez K, Estrugo-Devesa A, et al. Cirugía periapical y regeneración: revisión sistemática. Avances en Odontoestomatología 2023;39(5):210–224.

13. de Almeida FJM, Dawson VS, Kvist T, et al. Periradicular surgery: A longitudinal registry study of 10-year outcomes and factors predictive of post-surgical extraction. International Endodontic Journal 2023;56(10):1212–1221; doi: 10.1111/iej.13952.

14. Zmener O, Della Porta R, Zmener O, et al. Endodoncia y ortodoncia. Parte 1. Revista de la Asociación Odontológica Argentina 2020;108(3):143–152.

15. Chen Q, Shen J. An esthetic flap design for surgical endodontics in the anterior zone. Journal of Esthetic and

Restorative Dentistry 2024;n/a(n/a); doi: 10.1111/jerd.13287.

16. von Arx T, Janner SFM, Hänni S, et al. Evaluation of New Cone-beam Computed Tomographic Criteria for Radiographic Healing Evaluation after Apical Surgery: Assessment of Repeatability and Reproducibility. J Endod 2016;42(2):236–242; doi: 10.1016/j.joen.2015.11.018.

17. Parmar PD, Dhamija R, Tewari S, et al. 2D and 3D radiographic outcome assessment of the effect of guided tissue regeneration using resorbable collagen membrane in the healing of through-and-through periapical lesions - a randomized controlled trial. Int Endod J 2019;52(7):935–948; doi: 10.1111/iej.13098.

18. Sharma G, Abraham D, Gupta A, et al. Comparison of healing assessments of periapical endodontic



surgery using conventional  
radiography and cone-beam computed  
tomography: A systematic review.  
Imaging Sci Dent 2022;52(1):1–9;  
doi: 10.5624/isd.20210195.



## DENTAL IMPLANTS IN BRUXOMANIAC PATIENT: CONSIDERATIONS FROM A CLINICAL CASE

Rocha-Herrera, Beatriz<sup>1</sup> 

1. Universidad de Cartagena

EMAIL: [brochah@unicartagnea.edu.co](mailto:brochah@unicartagnea.edu.co)

Received: 11/24/2024  
Accepted: 01/20/2025

### ABSTRACT

The placement of dental implants is a fundamental aspect of modern restorative dentistry, providing a functional solution for the replacement of missing teeth. However, its success faces challenges, particularly in the presence of conditions such as occlusal overloads induced by bruxism. Bruxism, a multifactorial condition characterized by involuntary abnormal activity involving the grinding or clenching of teeth, brings about various negative effects. Hence, during the planning phase, bruxism should be regarded as a significant risk factor that necessitates careful consideration. This article describes the outcomes achieved through the application of recommended indications for implant placement in patient exhibiting bruxism. A 63-year-old male patient presented with painful symptoms in the right posteroinferior sector. During the anamnesis, the patient reported a habitual teeth-clenching



habit. Intraoral examination unveiled wear facets, particularly notable in the first and second lower right molars. Subsequently, a comprehensive approach was undertaken, involving dental extraction, decontamination, and adaptation of dental sockets using tetracycline. This was followed by guided bone regeneration with platelet-rich fibrin, bone grafting, and Sticky bone. Finally, dental implants were placed in a well-distributed manner. The success achieved through the utilization of platelet-rich fibrin and alveolar biomodification as adjuncts demonstrated highly favorable outcomes in the guided bone regeneration process. This, in turn, facilitated the creation of a conducive site for the accurate placement and distribution of implants.

**KEYWORDS:** Dental implants; Bruxism; Bone Regeneration; Tooth Extraction; Tetracycline.

## **IMPLANTES DENTALES EN PACIENTE BRUXÓMANO: CONSIDERACIONES A PARTIR DE UN CASO CLÍNICO**

### **RESUMEN**

Antecedentes: La colocación de implantes dentales representa un pilar esencial en la odontología restauradora moderna, ofreciendo una solución duradera y funcional para reemplazar dientes perdidos, sin embargo, su éxito es desafiado por diversas condiciones



clínicas, entre esas la existencia de sobrecargas oclusales por bruxismo, siendo una afección de causa multifactorial, caracterizado por actividad anormal involuntaria donde se presenta el roce o apretamiento de los dientes, trayendo consigo un sin número de efectos negativos, por lo tanto, en la planificación se debe considerar el Bruxismo como un factor de riesgo. Objetivo: Describir los resultados obtenidos en la implementación de indicaciones descritas para la colocación de implantes en el paciente bruxomano. Descripción del caso: Paciente masculino de 63 años con sintomatología dolorosa a la masticación en el sector posteroinferior derecho e inconformidad estética dental. En la anamnesis, afirmo presentar el hábito de apretar los dientes. Al examen intraoral revela facetas de desgaste, resaltando entre ellos los órganos dentales 47 y 46 con un mal pronóstico, Por lo tanto, se implementó extracción de órganos dentales, descontaminación y adaptación de los alveolos con tetraciclina para la regeneración ósea guiada con fibrina rica en plaquetas, con hueso Ti oss, Sticky bone para colocación de implantes dentales distribuidos adecuadamente para disipación de fuerza. Resultados: El éxito obtenido con el uso de fibrina rica en plaquetas y la biomodificación alveolar como coadyuvante logró mostrar resultados altamente favorables en el proceso de regeneración ósea guiada dando así un sitio propicio para la colocación y distribución adecuada de implantes.

**PALABRAS CLAVE:** Implante dental; Bruxismo; Regeneración osea; Extracción dental; tetraciclina.



## **INTRODUCTION**

The placement of dental implants is a pivotal aspect of modern restorative dentistry, offering a durable and functional solution for replacing lost teeth. However, the success of this procedure can be compromised by various clinical conditions, one of which is the presence of occlusal overloads resulting from bruxism, especially in teeth with a reserved prognosis, particularly those with apical lesions.

Bruxism is a multifactorial condition characterized by abnormal involuntary activities such as grinding or clenching of the teeth, leading to numerous negative effects.<sup>1</sup> Its impact on the success rate of dental implants has sparked significant controversy, ranging from potential loss of bone surrounding the implant to

causing no damage at all.<sup>2</sup> In their research, Yang H et al.<sup>3</sup> concluded that tissues can exhibit changes, either for the better or worse, due to bruxism. Therefore, bruxism should be considered a significant risk factor during the planning phase of dental implant procedures.

In the past, the success of an implant was primarily focused on the availability of bone, neglecting other periodontal characteristics and occlusal traumas. This often led to unfavorable results due to inadequate preparation of hard and soft tissues before implantation. It is important to note that the aesthetic outcome of implants is one of the factors that patients are most interested in. However, it can also be one of the biggest challenges that arise after implant



placement, especially in the anterior sector.<sup>4</sup>

The literature indicates an association between occlusal overloads and peri-implant bone loss, particularly when pathological loads are exerted before.<sup>5</sup> It emphasizes the importance of proper force distribution, carrying out dental replacement in accordance with the number of missing teeth and the edentulous region. This is because the distribution and number of implants are crucial for force dissipation, considering that the bone behaves the same during osseointegration, whether the patient is a bruxer or not.<sup>6</sup>

This paper details the outcomes derived from implementing diverse alternatives for implant placement in a patient

exhibiting bruxomania. These alternatives encompassed alveolar biomodification and bone regeneration utilizing Tioss bone, Sticky bone, and platelet-rich fibrin, followed by the placement of an appropriate number of implants to ensure proper force dissipation. The success attained through this alternative approach is thoroughly discussed.

## **CASE REPORT**

A 63-year-old male patient sought dental care due to painful symptoms in the lower right area during chewing, coupled with aesthetic discomfort. In the course of the anamnesis, the patient disclosed a habit of teeth clenching, with no other significant medical history identified. The intraoral examination showed wear facets,

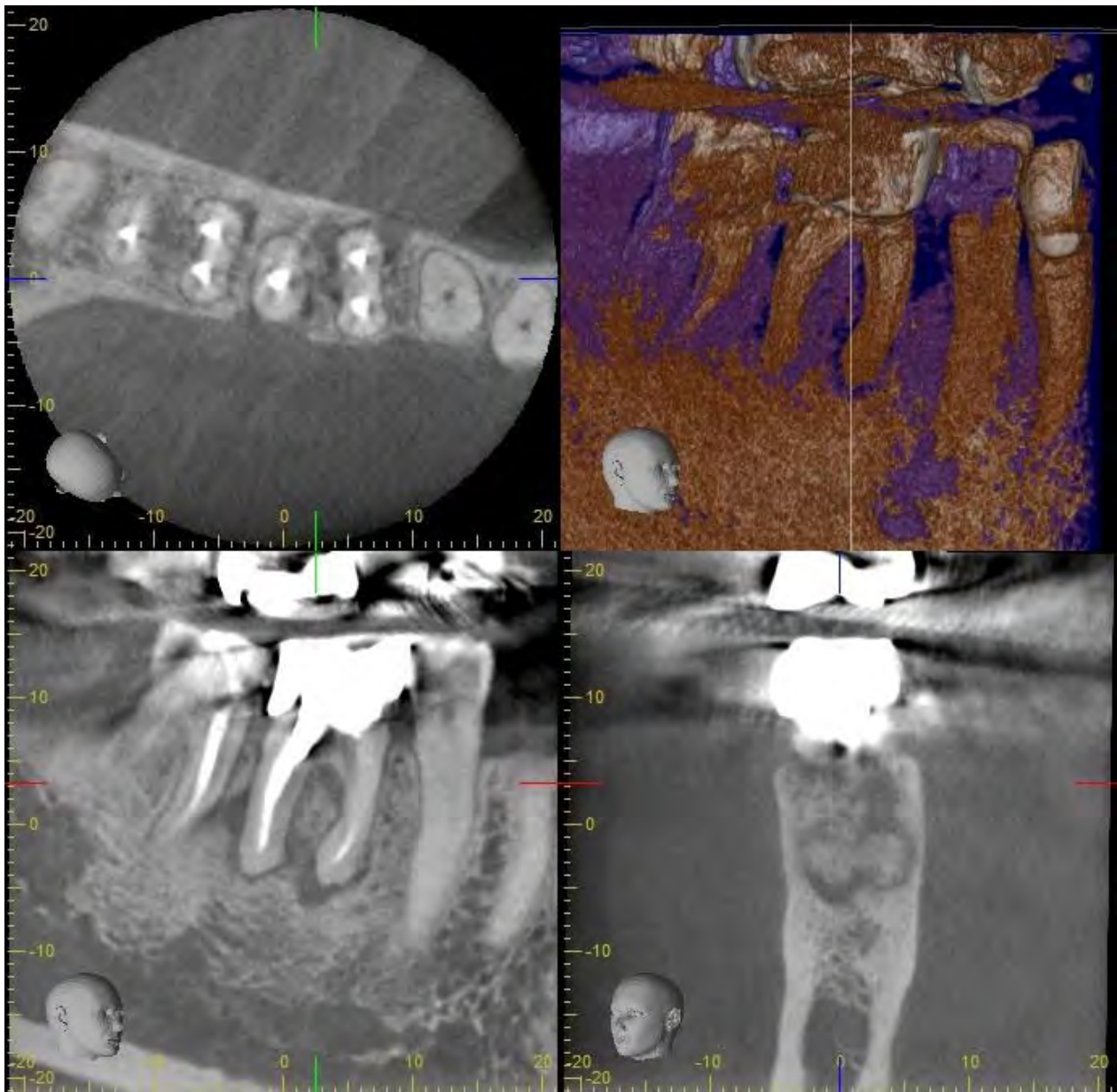
abfractive lesions, and fractured resins. Particularly noteworthy were the lower right first and second molars, both displaying considerable damage. The first molar exhibited a worn crown with

furcation involvement and an active fistula, while the second molar displayed a fractured resin accompanied by adjacent caries and furcation damage. **Figure 1.**



**Figure 1.** A) Buccal view and fistula in the lower right first molar. B) Occlusal view of the teeth, showing worn crown and fractured resin.

A tomography was performed, which showed radiolucent areas in the teeth involved.

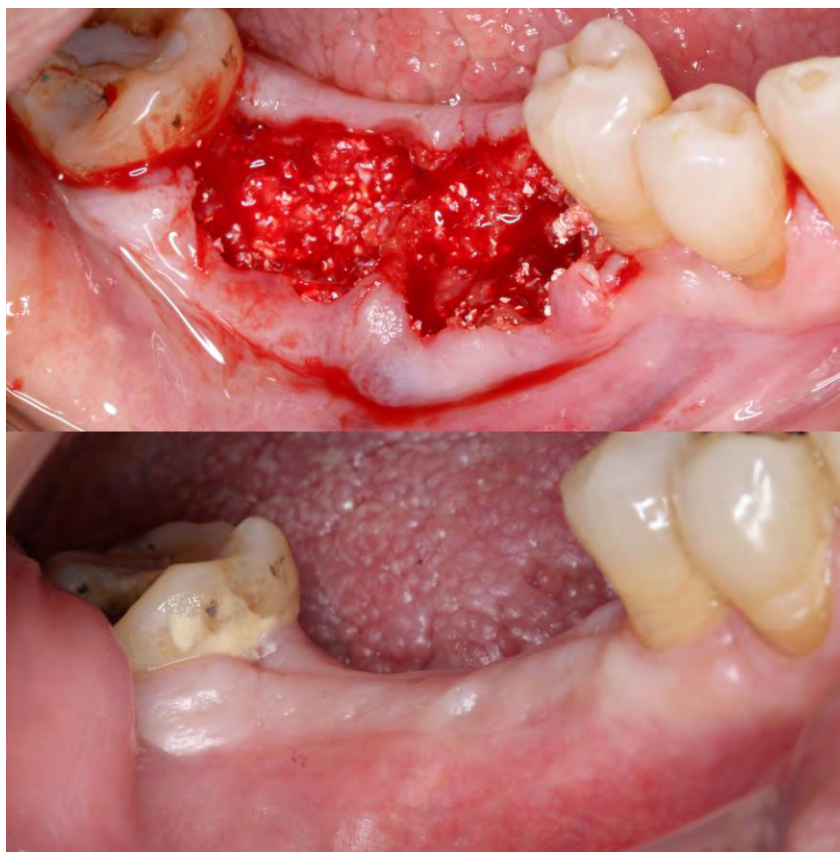


**Figure 2.** Tomography of the teeth involved, presence of radiolucent lesions adjacent to apical areas.

Given the clinical and radiographic findings, periapical lesions were diagnosed, indicating the presence of a chronic abscess and extensive furcation involvement. These conditions led to a poor prognosis for preserving the affected

teeth. Consequently, dental extraction with odontosection was performed to maximize alveolar preservation. Subsequently, alveolar biomodification with diluted tetracycline was carried out.

**Figure 3.**



**Figure 3.** Surgical procedure. **A)** Odontosection **B)** Biological Modification with tetracycline **C)** Clinical view after biological modification.

Subsequently, bone regeneration was undertaken by introducing platelet-rich fibrin, along with Tioos bone and Sticky bone inside the alveoli. **Figure 4A.** Following this procedure, suturing was performed, and the sutures were removed after 7 days. The prescribed postoperative

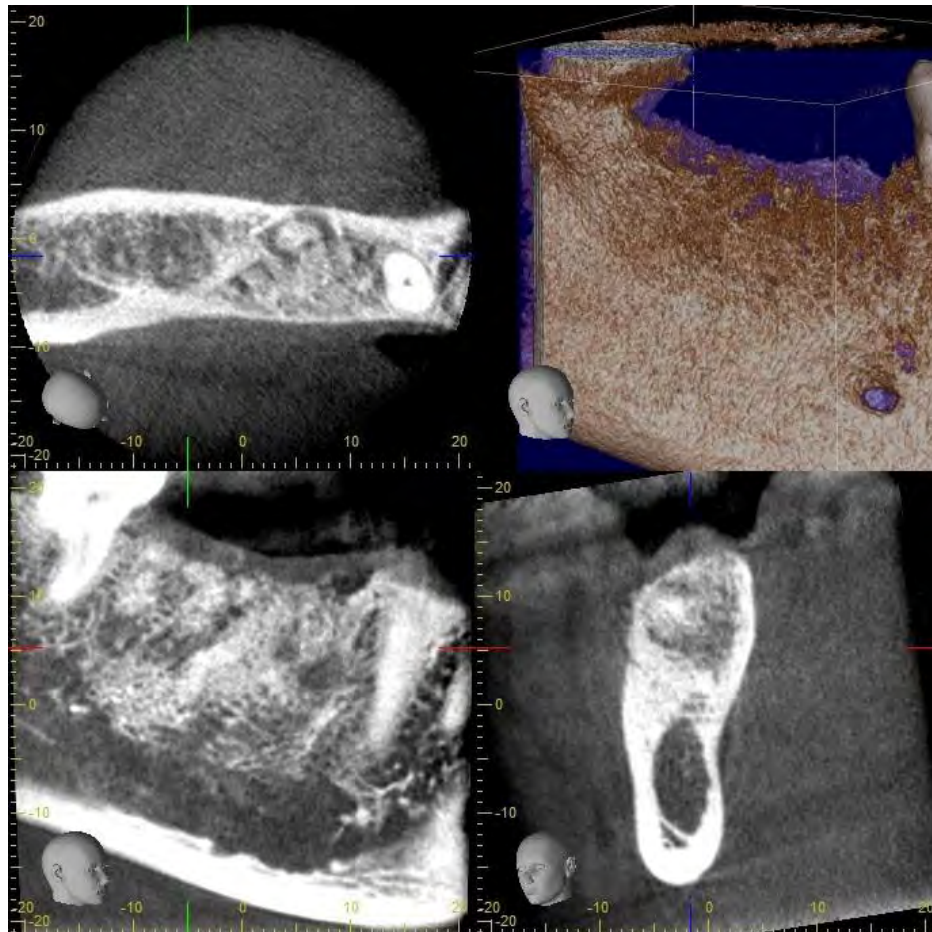
regimen included Amoxicillin plus clavulanic acid (1g), Dexketoprofen (25 mg), Benzidamine as a mouthwash, and hydrolyzed collagen (one sachet daily for 7 days).



**Figure 4. A)** Placement of platelet-rich fibrin, Tioos bone, and Sticky bone inside the alveoli.  
**Figure 4. B)** Clinical appearance showcasing the evolution over 5 months.

After 6 months of progress, there was clear evidence of complete healing, resulting in gums without any signs of inflammation or laceration and displaying a normal color. **Figure 4B.** In terms of

the tomographic results, an improvement was noted 5 months post-surgery, leading to successful bone regeneration. **Figure 5.**



**Figure 5.** Tomography after 5 months of evolution.

Adhering to the implant planning and placement protocol, three BioHorizons implants were strategically positioned to ensure optimal force dissipation in the first and second lower right molar areas. Two implants, measuring 3.8 mm in diameter and 10 mm in length, were placed with a 6 mm spacing between them. Additionally, one implant, measuring 3 mm in diameter and 10 mm in length, was positioned 3 mm away

from the lower right third molar, considering the edentulous space. Subsequently, healing screws were affixed to all three implants. After 6 months, successful self-integration of the implants was achieved. **Figure 6.** As recommendations for the patient, the use of an occlusal splint or applications of botulinum toxin was suggested to ensure enhanced success following implant rehabilitation.



**Figure 6.** A and B) Clinical view of implant distribution. C) Radiographic view of implant distribution.



## ETHICAL CONSIDERATIONS

It is important to highlight that all procedures were carried out with the explicit informed consent of the patient. Furthermore, this research is classified as minimal risk in accordance with Resolution 8430 of 1993 from the Ministry of Health and Social Protection of Colombia. The study adheres to the guidelines outlined in the Helsinki Declaration (2013) by the World Medical Association.

## DISCUSSION

Due to the scarcity of studies and their inherent limitations in exploring the effects of bruxism on dental implants, the recommendations for their placement rely

primarily on clinical experience supported by insufficient evidence. The extent of damage that bruxism can inflict on implant rehabilitation has been a subject of considerable controversy, and simultaneously, there are numerous variables to consider in its implementation.

While dental implants remain a widely sought-after treatment, they come with inherent limitations and considerations that cannot be overlooked. Early and late failures may occur, as emphasized by Thanh An Do et al.<sup>7</sup> Notably, late failures are particularly challenging to address and are more noticeable for the patient. Discussing factors that contribute to late failure, the authors highlight excessive occlusal loads, underscoring the



importance of proper management in cases involving patients with bruxism.

The study conducted by Birgitta Häggman H et al.<sup>8</sup> focused on examining disparities in implant failure rates and marginal bone loss between patients with and without bruxism. The findings indicated a heightened statistical risk among patients with bruxism, primarily due to the potential for micromovements surpassing the critical limit. Such micromovements could lead to fibrous encapsulation of the implant, jeopardizing its self-integration. Moreover, the diminished proprioceptive feedback resulting from the absence of periodontal ligaments increases the risk of exerting excessive force, consequently elevating the likelihood of implant failure.

In light of the aforementioned considerations, it becomes imperative to meticulously plan these cases, factoring in the number of missing teeth and the dimensions of the edentulous gap. This meticulous planning facilitates the implementation of an appropriate distribution and quantity of implants, ultimately achieving effective force dissipation.<sup>9,10,11</sup> The aim is to provide superior biomechanical stability, establishing a mutual support system, and promoting a more uniform distribution of chewing loads.

It is noteworthy that bone quality remains consistent, whether dealing with patients exhibiting bruxism or not. However, it is important to acknowledge that type II and III bones may present a more favorable prognosis in mitigating loads on implants



in individuals with bruxism.<sup>12,13</sup> Additionally, in this particular case, adopting a delayed load protocol was essential to ensure adequate osseointegration and preserve initial stability.<sup>14</sup>

Supplementary measures to mitigate the impact of bruxism in the oral cavity are vital to enhance the likelihood of successful rehabilitation. While the utilization of occlusal splints is a prevalent approach in treating bruxism patients, the existing evidence is insufficient to assert its superiority over alternative treatments.<sup>15</sup> Conversely, the application of botulinum toxin has shown effectiveness in less than four weeks, leading to a reduction in bite forces and pain intensity, with effects lasting up to 24 weeks. Moreover, it offers greater

comfort compared to occlusal splints. Nonetheless, drawbacks such as its duration, delayed onset of action, and cost must be considered in the decision-making process.<sup>16</sup>

Emphasizing the significance of effective guided bone regeneration is crucial in dental implant placement. This is particularly relevant due to dimensional changes in the bone, especially impacting the integrity of peri-implant bone. In certain cases, the formation of a very thin external bone wall can occur, favoring the emergence of biological and aesthetic complications.<sup>17</sup> Ensuring successful guided bone regeneration becomes pivotal in maintaining the structural integrity and overall health of the peri-implant bone, thereby mitigating potential



complications and optimizing long-term outcomes.

## **CONCLUSION**

The correlation between bruxism and dental implant failure lacks substantial evidence, and the limited studies in this domain have resulted in significant controversy. In the current case, success was achieved in eliminating apical lesions, placing implants, and ensuring their proper distribution. Consequently, bruxism should not be considered a decisive factor for rejecting implant placement. Instead, it should be thoughtfully managed within the treatment plan to ensure the viability and sustainability of dental implants. A personalized approach, coupled with appropriate follow-up, becomes essential in navigating the complexities associated

with bruxism and optimizing the outcomes of implant procedures.

## **CONTRIBUTIONS OF AUTHORS:**

All authors included in the study participated in the design, collection, analysis, and interpretation of the clinical case, as well as in the writing and final approval of the article.

## **CONFLICT OF INTEREST**

The authors assert that they are independent concerning financing and support institutions. During the execution of the work and the manuscript's writing, no interests or values other than those inherent to typical research activities have influenced the process. Consequently, the authors declare no conflict of interest.



## REFERENCES

1. Gavilánez-Villamarín S, Armijos-Moreta J, Morales-Andrade P, Moreno-Benavides A. Consideraciones sobre el bruxismo. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2023; 42 (2) <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/2886>
2. Sánchez-Santamaría AM, Castaño-Posada AC, Latorre-Correa F, Villarraga-Ossa JA, Diossa-Peña JG. Simulación de la microdeformación ósea de bruxismo en implante dental anterior. Revista Nacional de Odontología. 2020; 16(1), 1-18. <https://doi.org/10.16925/2357-4607.2020.01.12>
3. yang H, Xu X, Bullock W, Main P R. Adaptive changes in micromechanical environments of cancellous and cortical bone in response to in vivo loading and disuse. J biomech. 2019; 24(89): 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.04.021>
4. Pérez Solís LF, Reinoso Toledo EP, Astudillo Carruyo AJ. Análisis estadístico neutrosófico sobre el conocimiento del implante y la endodoncia. Publicación Científica del La Asociación Latinoamericana de Ciencias Neutrosóficas (ALCN). 2023;28:72-8. <https://fs.unm.edu/NCML2/index.php/112/article/view/386>
5. Bertolini MM, Del Bel Cury AA, Pizzoloto L, Acapa IRH, Shibli JA, Bordin D. Does traumatic occlusal forces lead to peri-implant bone loss? A systematic review. Braz Oral Res. 2019;33 <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0069>
6. José Eduardo Cedillo Félix, Francisco García Torres, José L Castellanos. Bruxismo e implantes dentales. Revisión bibliográfica,



Revista ADM.2018; 75(4):214–22.  
<https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-adm/articulo/bruxismo-e-implantes-dentales>

7. Do TA, Le HS, Shen YW, Huang HL, Fuh LJ. Factores de riesgo relacionados con el fracaso tardío de un implante dental: una revisión sistemática de estudios recientes. Revista Internacional de Investigación Ambiental y Salud Pública. 2020;17(11)  
<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/odontoula/article/download/20358/21921932030>

8. Häggman-Henrikson, B., Ali, D., Aljamal, M., & Chrcanovic, B. R. (2023). Bruxism and dental implants: A systematic review and meta-analysis. Journal of oral rehabilitation. 2023; 00:1-16.  
<https://doi.org/10.1111/joor.13567>

9. Klineberg I, Murray G. Osseoperception: sensory function and

proprioception. Adv Dent Res. 1999; 13: 120-129.  
<https://doi.org/10.1177/08959374990130010101>

10. Manfredini D, Bucci MB, Sabattini VB, Lobbezoo F. Bruxism: overview of current knowledge and suggestions for dental implants planning. Cranio. 2011; 29 (4): 304-312  
<https://doi.org/10.1179/crn.2011.045>

11. Zhou Y, Gao J, Luo L, Wang Y. Does bruxism contribute to dental implant failure? A systematic review and meta-analysis. Clin Implant Dent Relat Res. 2016; 18 (2): 410-420.  
<https://doi.org/10.1111/cid.12300>

12. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg. 1981; 10 (6): 387-416.  
[https://doi.org/10.1016/s0300-9785\(81\)80077-4](https://doi.org/10.1016/s0300-9785(81)80077-4)



13. Jimbo R, Tovar N, Anchieta RB, Machado LS, Marin C, Teixeira HS et al. The combined effects of undersized drilling and implant macrogeometry on bone healing around dental implants: an experimental study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43 (10): 1269-1275.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.03.017>

14. Fernández-Formoso N, Rilo B, Mora MJ, Martínez-Silva I, DíazAfonso AM. Radiographic evaluation of marginal bone maintenance around tissue level implant and bone level implant: a randomized controlled trial. A 1-year follow-up. *J Oral Rehabil.* 2012; 39 (11): 830-837  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2012.02343>.

15. Hardy RS, Bonsor SJ. The efficacy of occlusal splints in the treatment of bruxism: A systematic

review. *Journal of Dentistry.* mayo de 2021;108:103621.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2012.02343.x>

16. Chen Y, Tsai CH, Bae TH, Huang CY, Chen C, Kang YN, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin Injection on Bruxism: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesth Plast Surg.* abril de 2023;47(2):775–90. <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03256-8>

17. Monje A, Roccuzzo A, Buser D, Wang H. Influence of buccal bone wall thickness on the peri-implant hard and soft tissue dimensional changes: A systematic review. *Clinical Oral Implants Res.* septiembre de 2023;34(S26):8–27. <https://doi.org/10.1111/clr.14029>



**ACTA BIOCLINICA**

**Reporte de Caso Clínico**

**Rocha-Herrera Beatriz**

**Volumen 15, N° 30 Especial, 2025**

**Depósito Legal: PPI201102ME3815**

**ISSN: 2244-8136**



## DESAFÍOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN COLANGITIS BILIAR PRIMARIA: UN CASO CON PANCITOPENIA Y COMORBILIDADES COMPLEJAS

Hernández-Navas Jorge<sup>1</sup> , Dulcey-Sarmiento Luis<sup>2</sup> ,  
Gómez-Ayala Jaime<sup>3</sup> , Therán-León, Juan<sup>4</sup> 

1. Médico investigador. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.
2. Médico especialista en medicina interna. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
3. Profesor titular. Facultad de medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
4. Médico residente de medicina familiar. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

EMAIL: [jorgeandreshernandez2017@gmail.com](mailto:jorgeandreshernandez2017@gmail.com)

Recibido: 12/02/2025  
Aceptado: 09/03/2025

### RESUMEN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad hepática autoinmune crónica caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que conduce a colestasis, inflamación progresiva y, en casos avanzados, a cirrosis. Este reporte describe a una mujer de 60 años con antecedentes de CBP, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia,



quien presentó ictericia escleral, pancitopenia y esplenomegalia. Los hallazgos diagnósticos incluyeron niveles elevados de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y antinucleares (ANA), pancitopenia secundaria a hiperesplenismo y esplenomegalia confirmada por ecografía. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico estabilizó la colestasis, mientras que la pancitopenia persiste bajo monitoreo hematológico. Este caso resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario para manejar las complicaciones metabólicas, hematológicas y hepáticas de la CBP, destacando el papel del diagnóstico temprano basado en marcadores inmunológicos y el manejo integral para prevenir progresión a insuficiencia hepática. La educación y el seguimiento clínico son esenciales para mejorar el pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** colangitis biliar primaria; colestasis; pancitopenia; esplenomegalia.

## **DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: A CASE WITH PANCYTOPENIA AND COMPLEX COMORBILITIES**

### **ABSTRACT**

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune liver disease characterized by the destruction of intrahepatic bile ducts, leading to cholestasis, progressive inflammation, and, in advanced stages, cirrhosis. This report describes a 60-year-old woman with a history of



PBC, type 2 diabetes mellitus, and hyperlipidemia, presenting with scleral jaundice, pancytopenia, and splenomegaly. Diagnostic findings included elevated antimitochondrial antibodies (AMA) and antinuclear antibodies (ANA), pancytopenia secondary to hypersplenism, and splenomegaly confirmed via ultrasound. Treatment with ursodeoxycholic acid stabilized cholestasis, while pancytopenia remains under hematological monitoring. This case highlights the importance of a multidisciplinary approach to managing the metabolic, hematological, and hepatic complications of PBC, emphasizing the role of early diagnosis based on immunological markers and comprehensive management to prevent progression to liver failure. Patient education and continuous follow-up are critical to improving outcomes.

**KEYWORDS:** primary biliary cholangitis; cholestasis; pancytopenia; splenomegaly.

## INTRODUCCIÓN

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta los conductos biliares intrahepáticos, caracterizada por inflamación, colestasis progresiva y daño hepático que puede llevar a cirrosis y falla

hepática. Predomina en mujeres entre los 40 y 60 años, con una relación mujer-hombre de hasta 9:1. Su etiología implica una combinación de factores genéticos, ambientales y autoinmunes. El marcador serológico característico son los anticuerpos antimitocondriales (AMA),



presentes en más del 90% de los pacientes, lo que facilita el diagnóstico en etapas iniciales (1,2).

En Latinoamérica, la epidemiología de la CBP está poco documentada, pero se estima que su prevalencia es menor que en Europa y Norteamérica. En Colombia, los casos reportados siguen la tendencia global, con predominancia en mujeres mayores de 40 años. Sin embargo, las limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas avanzadas y la baja sospecha clínica contribuyen al diagnóstico tardío. En la región, la ausencia de registros epidemiológicos consolidados dificulta una caracterización más precisa de la enfermedad y sus características demográficas (2,3).

Clínicamente, la CBP puede presentarse de manera asintomática, detectándose en

etapas iniciales mediante la elevación de enzimas hepáticas de tipo colestásico, como la fosfatasa alcalina (FA). En pacientes sintomáticos, los principales signos y síntomas incluyen fatiga persistente, prurito, ictericia y xantomas. En etapas avanzadas, las complicaciones pueden progresar a cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. El diagnóstico se basa en la identificación de alteraciones bioquímicas e inmunológicas, siendo esenciales la detección de AMA y anticuerpos antinucleares (ANA). El tratamiento estándar incluye ácido ursodesoxicólico (UDCA), que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de trasplante hepático. En casos de respuesta insuficiente, se consideran terapias adicionales como ácido



obeticólico y agentes  
inmunomoduladores(4).

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Este caso describe a una mujer de 60 años con antecedentes de colangitis biliar primaria (CBP), diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, quien consulta para seguimiento en un contexto de múltiples comorbilidades. La paciente refiere astenia como síntoma predominante. Dentro de los antecedentes médicos destacan gastritis crónica y diagnóstico previo de CBP confirmado en 2017 mediante estudios inmunológicos positivos para anticuerpos antimitocondriales (AMA) con títulos 1:320 y anticuerpos antinucleares (ANA)

1:160. No se reportaron alergias, hábitos tóxicos ni exposición a biomasa.

En el examen físico, presentó un índice de masa corporal de 21.02 (desnutrición leve) con presión arterial normal (120/70 mmHg) y frecuencia cardíaca elevada (98 lpm). Se realizó una ecografía abdominal que evidenció esplenomegalia, con un eje longitudinal del bazo de 15 cm y área de 60 cm<sup>2</sup>, compatible con afectación sistémica. Las pruebas de laboratorio mostraron colesterol LDL elevado (159.4 mg/dL) y niveles normales de proteína C reactiva (0.4 mg/dL). Los anticuerpos AMA permanecieron elevados, reafirmando el diagnóstico de CBP. El hemograma reveló pancitopenia, sugiriendo la necesidad de evaluación hematológica para descartar gamapatía



monoclonal, apoyada por niveles elevados de IgG (3319.00 mg/dL).

El diagnóstico se basa en la identificación de alteraciones bioquímicas e inmunológicas, siendo esenciales la detección de AMA y anticuerpos antinucleares (ANA). El tratamiento estándar incluye ácido ursodesoxicólico (UDCA), que ha demostrado mejorar la supervivencia libre de trasplante hepático.

El manejo inicial incluyó la recomendación de una biopsia de médula ósea como prioridad y remisión urgente a hematología. Adicionalmente, se indicó seguimiento por medicina interna, control de comorbilidades y educación en hábitos saludables, priorizando la prevención de complicaciones cardiovasculares. La paciente fue instruida sobre la importancia de vacunación contra la

influenza y medidas preventivas para minimizar riesgos asociados a su estado inmunocomprometido.

### **Evolución clínica:**

A los tres meses, la paciente reportó mejoría en la fatiga tras optimización del tratamiento nutricional y control metabólico. Sin embargo, persistió la pancitopenia, lo que llevó a realizar la biopsia de médula ósea, que descartó una gamapatía monoclonal, confirmando que la pancitopenia era secundaria a su condición autoinmune. En el seguimiento, el tratamiento con UDCA logró estabilizar los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubinas, indicando control de la colestasis. Se inició tratamiento hipolipemiente para el manejo del colesterol LDL elevado y se reforzó el monitoreo periódico por hematología y

reumatología para prevenir complicaciones adicionales.

El caso resalta la complejidad de la CBP, una enfermedad autoinmune hepática rara, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades. El diagnóstico y manejo multidisciplinario son

esenciales para prevenir complicaciones a largo plazo, como insuficiencia hepática o progresión a cirrosis avanzada. Este reporte subraya la relevancia de la detección temprana, un enfoque integral y el uso de terapias dirigidas en el tratamiento de enfermedades crónicas.



**Figura 1.** Paciente femenina de 60 años con ictericia escleral, asociada a colestasis crónica. Se observan pliegues cutáneos frontales marcados y facies de aspecto crónico, sin lesiones dérmicas visibles ni otros signos externos de insuficiencia hepática avanzada.



**Figura 1:** Ecografía abdominal mostrando esplenomegalia. Se observa un bazo aumentado de tamaño, con un eje longitudinal de 15 cm y un área aproximada de 60 cm<sup>2</sup>.



## **DISCUSIÓN**

El presente caso pone de manifiesto la complejidad diagnóstica y terapéutica de la colangitis biliar primaria (CBP), una enfermedad autoinmune crónica que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad y que, en este contexto, se presenta en una paciente con comorbilidades significativas como diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia y pancitopenia. Los niveles elevados de anticuerpos antimitocondriales (AMA) y antinucleares (ANA), característicos de la enfermedad, confirmaron el diagnóstico, subrayando la importancia de los biomarcadores inmunológicos en la identificación temprana y precisa de la CBP. Este hallazgo es coherente con la literatura, que reporta la sensibilidad y especificidad de los AMA como

herramientas diagnósticas esenciales en la CBP.(5)

La presencia de esplenomegalia asociada con pancitopenia representó un reto clínico significativo. Inicialmente, la sospecha de una gamapatía monoclonal reflejó un diagnóstico diferencial razonable, dada la correlación conocida entre pancitopenia y procesos hematológicos secundarios o concomitantes en pacientes con enfermedades autoinmunes crónicas. Sin embargo, la biopsia de médula ósea descartó esta posibilidad y confirmó que las alteraciones hematológicas eran probablemente consecuencia del proceso inflamatorio sistémico subyacente, característico de la CBP avanzada. Este fenómeno puede explicarse por la activación persistente del sistema



inmunológico, la hiperplasia esplénica secundaria y el atrapamiento celular en el bazo, procesos descritos previamente en la literatura (6,7).

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) permitió estabilizar los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubinas, lo que indica una mejoría en la función hepática y un control efectivo de la colestasis. Estos resultados refuerzan la evidencia existente sobre los beneficios del UDCA como terapia estándar en la CBP, al mejorar la supervivencia libre de trasplante hepático y reducir la progresión hacia la cirrosis. No obstante, la persistencia de la pancitopenia subraya la necesidad de un monitoreo riguroso y de un manejo multidisciplinario que incluya el control metabólico y hematológico. La optimización de los niveles de colesterol

LDL, mediante el uso de hipolipemiantes, contribuyó a reducir el riesgo cardiovascular, el cual está aumentado en pacientes con CBP debido a la inflamación crónica y las alteraciones metabólicas asociadas (8).

En términos de manejo sistémico, este caso resalta la interconexión entre los sistemas inmunológico, hepático y hematológico en el contexto de una enfermedad autoinmune crónica. La esplenomegalia y la pancitopenia no solo representan complicaciones aisladas, sino manifestaciones sistémicas del mismo proceso patológico que requiere un abordaje integral. La fatiga, uno de los síntomas más prevalentes y debilitantes en la CBP, mejoró con la corrección de los desequilibrios metabólicos, lo que subraya la necesidad de intervenciones



personalizadas que trasciendan el tratamiento hepático (9).

Finalmente, este caso pone en evidencia la importancia de un enfoque multidisciplinario para manejar las interacciones complejas entre las comorbilidades y las complicaciones de la CBP. A largo plazo, el monitoreo continuo de las alteraciones inmunológicas, metabólicas y hematológicas es crucial para prevenir complicaciones severas, optimizar la calidad de vida y reducir la carga sistémica de la enfermedad. Este reporte, además, subraya la necesidad de investigar más a fondo las interacciones fisiopatológicas entre las manifestaciones extrahepáticas de la CBP y su impacto en el pronóstico general del paciente.

## **CONCLUSIÓN**

La colangitis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune hepática cuya complejidad aumenta con la presencia de comorbilidades y complicaciones extrahepáticas. Este caso resalta la importancia del diagnóstico temprano mediante biomarcadores inmunológicos y del manejo con ácido ursodesoxicólico (UDCA) para estabilizar la colestasis. Además, enfatiza la necesidad de un enfoque multidisciplinario para abordar complicaciones como pancitopenia y esplenomegalia, optimizando así el pronóstico y la calidad de vida del paciente. El monitoreo continuo y la intervención integral son esenciales para prevenir complicaciones severas y mejorar los resultados a largo plazo..



## REFERENCIAS

1. Daza J, Espinosa-Montagut N, Kautz A, Langenbacher D, Hetjens M, Siegel F, et al. Symptom Reporting in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Higher Burden of Symptoms detection using an interactive App. Dig Dis [Internet]. 2025 Jan 14 [cited 2025 Jan 22];1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39809233/>
2. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM, Adams D, Alpini G, et al. The challenges of primary biliary cholangitis: What is new and what needs to be done. J Autoimmun [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2025 Jan 22];105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548157/>
3. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jan 22];21(8):2076–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809835/>
4. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis. Lancet [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2025 Jan 22];396(10266):1915–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308474/>
5. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jan 22];17(2):93–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819247/>



6. Montano-Loza AJ, Corpechot C. Definition and Management of Patients With Primary Biliary Cholangitis and an Incomplete Response to Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Jan 22];19(11):2241-2251.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629125/>

7. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Jan 22];112(1):18–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27995906/>

8. Daza J, Espinosa-Montagut N, Kautz A, Langenbacher D, Hetjens M, Siegel F, et al. Symptom Reporting in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Higher Burden of Symptoms detection using an interactive App. Dig Dis [Internet].

2025 Jan 14 [cited 2025 Jan 22];1–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39809233/>

9. Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Jan 22];21(8):2076–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809835/>



## EXPLORING A RARE CASE OF HYPERPARATHYROIDISM-JAW TUMOR SYNDROME: A DETAILED CASE REPORT

**Ajitha R.<sup>1</sup>, Ganesh MT.<sup>2</sup>,  
Sushmitha S.<sup>3</sup>**

1. Assistant Professor, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College and Hospital, BIHER, Chromepet, Chennai- 600044, Tamil Nadu, India.
2. Assistant Professor, Department of Orthopedics, Sree Balaji Medical College and Hospital, BIHER, Chromepet, Chennai- 600044, Tamil Nadu, India.
3. Postgraduate, Department of Pathology, Sree Balaji Medical College and Hospital, BIHER, Chromepet, Chennai-600044, Tamil Nadu, India.

EMAIL: [ajitha.pathology@bharathuniv.ac.in](mailto:ajitha.pathology@bharathuniv.ac.in)

Recibido: 23/01/2025  
Aceptado: 09/03/2025

### ABSTRACT

Jaw Tumor Syndrome synonymous for Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome (HPT-JT), is a infrequent genetic disorder inherited in an autosomal dominant pattern. It is marked by the formation of ossifying fibromas in the jaw as well as parathyroid adenomas or carcinomas. In some families, affected individuals have also experienced kidney-related issues, including Wilms tumors, nephroblastomas, renal cysts, polycystic kidney disease,



and hamartomas, with rare occurrences of uterine lesions<sup>1</sup>. This syndrome is associated with mutations in the CDC73 gene, which encodes the tumor suppressor protein parafibromin. Patients typically present with symptoms in late adolescence or early adulthood, including jaw swelling, hypercalcemia, and renal complications. Early diagnosis is crucial for effective management and surveillance, as the syndrome carries a significant risk of malignancy. This syndrome is both clinically and genetically different from other endocrine neoplasia syndromes and seems to be caused by mutations in a gene associated with endocrine tumors, known as “HRPT2.” This article highlights the clinical features, genetic basis, diagnostic criteria, and management strategies for HPT-JT, emphasises the importance of genetic counseling and regular monitoring for affected individuals and their families. We seek to raise awareness among healthcare providers about this rare but significant differential diagnosis through a detailed case report and a comprehensive review of the literature.

**KEYWORDS:** Hyperparathyroidism; Jaw neoplasms; Ossifying Fibroma; Tumor suppressor; Mutation; genetic.



## ANÁLISIS DE UN CASO RARO DE SÍNDROME DE HIPERPARATIROIDISMO-TUMOR MANDIBULAR: INFORME DETALLADO DEL CASO

### RESUMEN

El síndrome de tumor mandibular, sinónimo de hiperparatiroidismo-síndrome de tumor mandibular (HPT-JT), es un trastorno genético poco frecuente que se hereda con un patrón autosómico dominante. Se caracteriza por la formación de fibromas osificantes en la mandíbula, así como adenomas o carcinomas paratiroides. En algunas familias, los individuos afectados también han presentado problemas renales, como tumores de Wilms, nefroblastomas, quistes renales, enfermedad renal poliquística y hamartomas, con casos poco frecuentes de lesiones uterinas<sup>1</sup>. Este síndrome se asocia con mutaciones en el gen CDC73, que codifica la proteína supresora de tumores parafibromina. Los pacientes suelen presentar síntomas al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, incluyendo hinchazón mandibular, hipercalcemia y complicaciones renales. El diagnóstico temprano es crucial para un tratamiento y una vigilancia eficaces, ya que el síndrome conlleva un riesgo significativo de malignidad. Este síndrome es clínica y genéticamente diferente de otros síndromes de neoplasia endocrina y parece estar causado por mutaciones en un gen asociado con tumores endocrinos, conocido como "HRPT2". Este artículo destaca las características clínicas, la base genética, los criterios diagnósticos y las estrategias de manejo del HPT-JT, y enfatiza la importancia del asesoramiento genético y el seguimiento regular de las



personas afectadas y sus familias. Buscamos concienciar a los profesionales de la salud sobre este diagnóstico diferencial, poco frecuente pero significativo, mediante un informe de caso detallado y una revisión exhaustiva de la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Hiperparatiroidismo; Neoplasias de mandíbula; Fibroma osificante; Supresor tumoral; Mutación; Genético.

## INTRODUCTION

Jaw Tumour Syndrome, also known as Hyperparathyroidism-Jaw Tumour Syndrome (HPT-JT), is a infrequent genetic disorder appreciated by a triad of benign or malignant tumors in the jaw, parathyroid glands, and in some cases, renal abnormalities. First described in the early 1960s, this autosomal dominant condition is characterised by mutations in the HRPT2 (HyperParathyroidism Type 2) gene also referred to as CDC73 (Cell Cycle Division) gene, which encodes the

parafibromin protein crucial for cellular regulation and tumor suppression.<sup>2</sup>. Patients with HPT-JT often have multiple ossifying fibromas in the jaw, leading to facial deformities and dental issues. Additionally, they may develop parathyroid adenomas or carcinomas, resulting in hyperparathyroidism and elevated serum calcium levels. This can lead to various symptoms like bone pain, kidney stones, and fatigue<sup>3</sup>. Timely diagnosis and intervention are key to avoiding complications and improving



overall quality of life. . Genetic testing and regular monitoring can help identify affected individuals and their family members, enabling timely intervention and treatment.

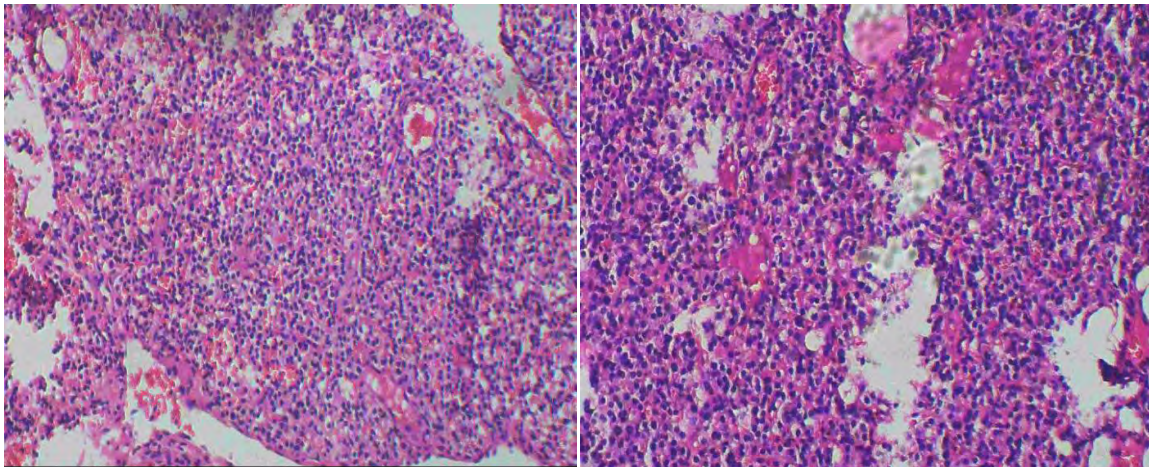
### Case Report

A 27 year old female came to the outpatient department with complaints of painless swelling of the right mandible for 2 months. The swelling was initially smaller and gradually increased to attain present size. She was previously diagnosed with right inferior parathyroid adenoma and had presented with elevated Parathyroid Hormone (PTH), hypercalcemia and Vitamin D deficiency before 6 months. She had undergone surgical resection 5 months back,

histopathological examination revealed a tumor composed of trabecular, follicular and solid pattern with large uniformly arranged cells containing oval nuclei and eosinophilic cytoplasm (chief cells) with minimal stroma. There was no mitosis or invasion. The diagnosis was given as parathyroid adenoma(Figure 1a & 1b). She also gave a family history of similar swelling on the right side of face in her mother which was left untreated. On extra oral examination, there was no tenderness and a vague, soft swelling of size 3x2 cm was palpable over the right mandible. X-ray was taken and revealed a radiolucent lesion in the right mandible (Figure 2a). CT also revealed an expansile lesion in the right mandible of size 2x2 cm with equidirectional expansion (Figure 2b). Pre-operative serum calcium level was

slightly elevated at 11 mg/dl (Normal range: 8.4-10.2 mg/dl). Soft curettage of the lesion was done extending from canine to 3rd molar. We received multiple

soft tissue curettings and two teeth (Figure 3).



**Figure 1a & 1b:** Tumor composed of mainly chief cells with round nucleus and granular cytoplasm



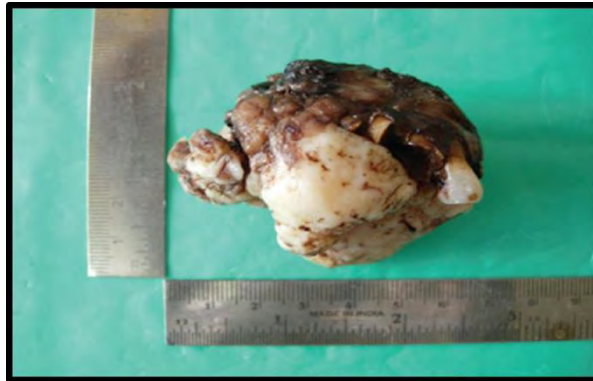
**Figure 2a and 2b:** Xray and axial CT revealed a radiolucent lesion over the right body and ramus region of mandible



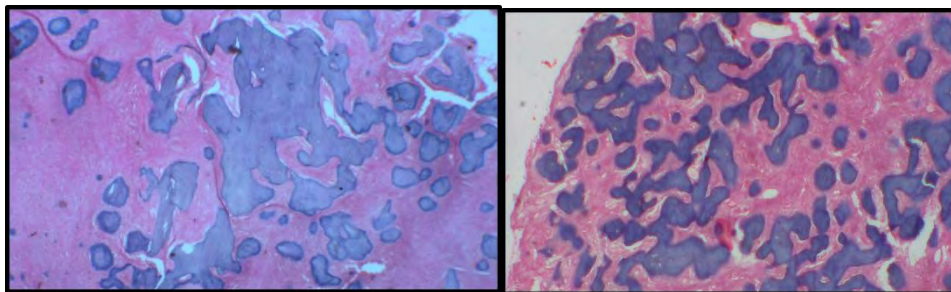
**Figure 3.** Soft tissue curettings and two teeth

Sections showed a neoplasm composed of islands and trabeculae of bony fragments in a benign fibroblastic stroma with no mitosis. Bony spicules were seen in the periphery (Figure 4a&b). Hence a diagnosis of fibroosseous lesion- Ossifying fibroma was given. She had then undergone complete surgical resection with 5.5 mm margins and secondary reconstruction (Figure 5). A similar histo-pathological picture was revealed (Figure 6a&b). Mutation

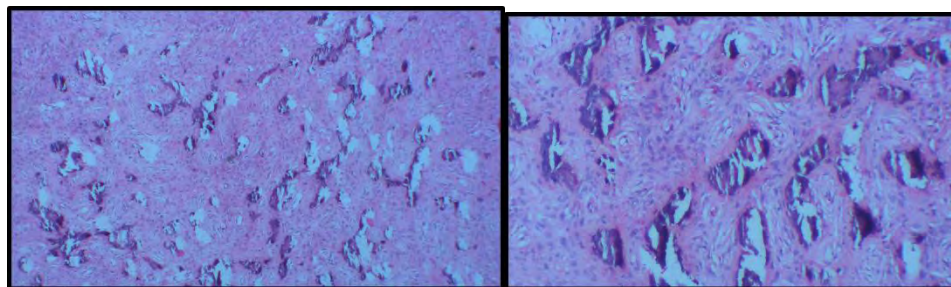
screening of HRPT2 gene with Next Generation Sequencing (NGS) using targeted gene panel showed point mutation in CDC73 gene, autosomal dominant inherited. The patient was given genetic counseling and family members were advised to undergo genetic screening as well. Patient is currently followed up periodically and clinical course is uneventful.



**Figure 5.** Resected mandible lesion



**Figure 4a&b:** Soft tissue curettings showing ossifying fibroma



**Figure 6a & 6b:** Similar picture from Resected lesion

## **Discussion**

Ossifying fibromas often occur in individuals with Hyperparathyroidism-

Jaw Tumor Syndrome, a rare genetic condition inherited in an autosomal dominant pattern. This syndrome is



distinguished by the formation of parathyroid adenomas and tumors in the jaw that involve both fibrous and bony tissues.<sup>4</sup> Most ossifying fibromas are sporadic presenting in 3<sup>rd</sup> to 4<sup>th</sup> decade of life. As a part of HPT-JT syndrome, these fibrous tumors present earlier. Jackson et al. first documented this syndrome while studying multiple ossifying fibromas in two members of the third generation, noting similar presentations in four out of five affected individuals from the first generation<sup>5</sup>.

Some patients may also present with renal and uterine tumors. HPT-Jaw Tumor Syndrome results from an inactivating mutation in the CDC73 gene, previously known as the HRPT2 gene. This syndrome is marked by high but incomplete penetrance and involves

mutations in a gene encoding a 531-amino acid protein called parafibromin<sup>6</sup>.

CDC73 is a tumor suppressor gene, and loss of parafibromin function, a protein encoded by CDC73, is linked to tumor development. Ossifying fibromas affect around 30 to 40% of people with HyperParathyroidism Jaw Tumor syndrome. These slow-growing, benign tumors, arising from the periodontal ligament, can cause cosmetic and functional issues if untreated<sup>7</sup>.

In a study by Ibrahim et al. on Ossifying fibroma of the jaw bones in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, 24 cases were analysed and the mean age of presentation was 28.68 years. All the cases studied presented with hyperparathyroidism, most common cause of which was Parathyroid adenoma



(66.6%). 16 cases had lesion in the mandible (66.6%). These findings correlate with our report in which the patient is a 27 year old female who presented with lesion in the mandible and had previously been diagnosed with hyperparathyroidism due to underlying parathyroid adenoma<sup>8</sup>.

The origin of ossifying fibroma remains unclear, though it may arise from odontogenic, developmental, or traumatic factors, with a possible connection to the periodontal ligament, which has cells capable of forming both bone and cementum. In individuals with HPT-JT syndrome, mutations in the CDC73 tumor suppressor gene have been linked to the development of these tumors<sup>9</sup>. According to Parfitt, ossifying fibromas in HPT-JT syndrome are not directly caused by

hyperparathyroidism itself but rather by mutations in the tumor suppressor gene CDC73. This could explain why these tumors often do not regress following parathyroidectomy or correction of hypocalcemia<sup>10</sup>.

Ossifying fibromas can be clinically confused with hyperparathyroid brown tumor or central giant cell granulomas. Hence it is important to assess serum calcium and parathyroid hormone level to detect any underlying biochemical issues. Histologically, ossifying fibromas are fibroosseous lesions without giant cells.

Our case was diagnosed based on the presence of jaw tumor, previous history of parathyroid adenoma, similar history in the family and genetic screening with NGS which revealed point mutation involving the CDC73 gene. HPT-Jaw



Tumor Syndrome is a complex condition with a wide range of clinical manifestations that can emerge over an extended period, which may contribute to its frequent under-recognition. Patients suspected of having HPT-Jaw Tumor Syndrome should undergo genetic testing for confirmation and are also encouraged to have their family members tested to identify potential hereditary cases<sup>6</sup>.

Regular follow up is mandatory as there is a chance for jaw tumors to recur, hyperparathyroidism and possibility of parathyroid carcinomas. Hence, timely diagnosis is required for better patient outcomes.

## Conclusion

In HPT-Jaw Tumor Syndrome, mandibular and/or maxillary lesions

typically present as ossifying fibromas, which are unlikely to regress on their own. These lesions should be surgically removed if they become symptomatic or impair function. There is limited published guidance on the ideal screening methods or frequency, but at a minimum, it should involve an annual physical examination, periodic measurements of serum calcium and parathyroid hormone levels, and neck ultrasonography. Additionally, annual transabdominal or transvaginal uterine ultrasonography and abdominal MRI every five years are recommended<sup>11</sup>.

In conclusion, dentists, oral surgeons and clinicians should consider the possibility of HPT-JT syndrome in adolescents and young adults presenting with jaw tumors, especially when accompanied by primary



hyperparathyroidism (PHPT) or even in its absence. Long time follow-up is required because of the risk of recurrent HPT and parathyroid carcinoma<sup>12</sup>.

### **Ethical approval**

The authors confirm that all required patient consent forms have been obtained.

The patient has provided written consent for the publication of their images and clinical information in this journal. While the patient's names and initials will not be disclosed and every effort will be made to protect their identity, complete anonymity cannot be guaranteed.

### **Conflict of interest**

The authors declare that there are no conflicts of interests.

### **Author Contributions**

Ajitha R contributed towards histopathological diagnosis and treatment protocol for the patient. Ganesh M T contributed in preparing the case report, editing, drafting case report and collecting follow up data from the patient.

### **REFERENCES**

1. Hobbs MR, Pole AR, Pidwirny GN, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the HRPT2 locus is within a 0.7-cM region on chromosome 1q. Am J Hum Genet. 1999;64(2):518-25.
2. Zama A, Kruger EC, Zemlin AE, Conradie M. Hyperparathyroidism Jaw Tumor Syndrome, an Unforeseen Diagnosis. JCEM Case Reports. 2024;2(3)
3. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome | About the Disease | GARD



(nih.gov). Available from:

<https://www.gard.nih.gov/condition/hyperparathyroidism-jaw-tumor-syndrome>

4. Szabó J, Heath B, Hill VM, et al. Hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21-q31. *Am J Hum Genet.* 1995;56(4):944-50.

5. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery.* 1990;108(6):1006-12, discussion 1012-13.

6. Jozsef S, Brett H, Virginia M, Charles E, Shem L, Richard J. The Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome in a Portuguese Kindred. *QJM: An Int J Med.* 2001;94(4):213-22.

7. Chen JD, Morrison C, Zhang C. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *J Intern Med.* 2003;253:634-42.

8. Ibrahim HM. Ossifying fibroma of the jaw bones in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Analysis of 24 cases retrieved from literature. *J Dent Sci.* 2020 Dec;15(4):426-32. doi: 10.1016/j.jds.2019.12.007. Epub 2020 Apr 4. PMID: 33505612; PMCID: PMC7816022.

9. Swami AN, Kale LM, Mishra SS, Choudhary SH. Central ossifying fibroma of mandible: a case report and review of literature. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2015;27:131-5.

10. Parfitt J, Harris M, Wright JM. Tumor suppressor gene mutation in a patient with a history of hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome and healed generalized



osteitis fibrosa cystica: a case report  
and genetic pathophysiology review. J  
Oral Maxillofac Surg.  
2015;73:194.e1-9.

11. Roy P, Christopher RM. Jaw  
tumor: An uncommon presenting  
manifestation of primary HPT. W J  
Endo Surg. 2010 Jan-Apr;2(1):45-50.

12. Karin FR, Christine H, Egbert  
S, Roger K. CDc73- related hereditary  
HPT: five new mutations and the  
clinical spectrum. Eur J Endo. Vol 165  
2011;477-83.



## IMPORTANCIA DE LA ANATOMÍA RADIOGRÁFICA TRIDIMENSIONAL EN CIRUGÍA APICAL. ENSEÑANZAS DE UN CASO

Arango-Montoya, Barbara<sup>1</sup> , Ramos-Manotas, Jacobo<sup>2</sup> ,  
Trujillo-Pájaro, Cristina<sup>3</sup> , Salas-Mosquera, Yacir<sup>4</sup> ,  
Díaz-Caballero, Antonio<sup>5</sup> , Plazas-Román, Jaime<sup>6</sup> 

1. Odontóloga Universidad Cooperativa de Colombia, residente especialización de endodoncia Universidad de Cartagena.
2. Odontólogo Universidad de Cartagena, Maestría en Endodoncia Universidad Autónoma SLP, México. Docente Universidad de Cartagena.
3. Odontóloga Corporación Universitaria Rafael Núñez, residente especialización de endodoncia Universidad de Cartagena.
4. Odontólogo Universidad de Cartagena, residente especialización de endodoncia Universidad de Cartagena.
5. Odontólogo Universidad de Cartagena. Especialista en Periodoncia Universidad Javeriana. Magister en Educación Universidad del Norte. PhD en Ciencias Biomédicas Universidad de Cartagena. Docente Universidad de Cartagena. Director Grupo de Investigaciones Gitouc.
6. Odontólogo Universidad de Cartagena. Especialista en Odontopediatria y Ortopedia Maxilar Universidad de Cartagena. Magister en Bioinformática Universidad Tecnológica de Bolívar. Docente Universidad de Cartagena. Docente Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez

EMAIL: [barangom@unicartagena.edu.co](mailto:barangom@unicartagena.edu.co)

Recibido: 22/01/2025  
Aceptado: 10/03/2025



**CORRESPONDENCIA:** Barbara Arango-Montoya. Facultad de Odontología Universidad de Cartagena. Campus de la Salud Zaragocilla. Código postal 130015. Cartagena, Bolívar, Colombia, Sur América. Facultad de Odontología Universidad de Cartagena.

**Título corto:** Radiografía tridimensional para cirugía apical: caso clínico

**Aportes de cada uno de los autores:**

BA-M: Desarrollo de la idea. Realización de procedimientos. Corrección de borradores. Aprobación de documento final

JR-M: Desarrollo de la idea. Realización de procedimientos. Corrección de borradores. Aprobación de documento final

CT-P: Desarrollo de la idea. Realización de procedimientos. Corrección de borradores. Aprobación de documento final

YS-M: Desarrollo de la idea. Realización de procedimientos. Corrección de borradores. Aprobación de documento final

AD-C: Desarrollo de la idea. Realización de procedimientos. Corrección de borradores. Aprobación de documento final

JP-R: Corrección de borradores. Aprobación de documento final

## RESUMEN

**Antecedentes:** El Cone Beam Computed Tomography (CBCT) ha revolucionado la cirugía endodóntica al proporcionar imágenes tridimensionales detalladas que permiten un mejor diagnóstico, planificación y evaluación postoperatoria. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del CBCT en la cirugía endodóntica, destacando sus beneficios en la visualización de patologías complejas y planificación del tratamiento. **Descripción del caso:** Paciente femenina de 35



años con fístula activa en zona vestibular del primer cuadrante dental, con antecedentes de tratamientos endodónticos fallidos. El CBCT reveló la presencia de un resto radicular incluido del órgano dental 14, no visible en radiografías convencionales. Se realizó cirugía apical con remoción del cuerpo extraño y detoxificación con tetraciclina, logrando la resolución completa de la fístula. **Conclusiones:** El CBCT demostró ser una herramienta diagnóstica fundamental, permitiendo identificar la causa de una fístula recurrente no visible en radiografías convencionales. La visualización tridimensional facilitó una planificación quirúrgica precisa, confirmando su importancia en casos endodónticos complejos.

**PALABRAS CLAVE (DeCS de Bireme):** Tomografía Computarizada de Haz Cónico; Fístula Dental; Reacción a Cuerpo Extraño; Diagnostico; Endodoncia; Raíz del diente; periodoncia.

## IMPORTANCE OF THREE-DIMENSIONAL RADIOGRAPHIC ANATOMY IN APICAL SURGERY: A CASE STUDY

### ABSTRACT

**Background:** Cone Beam Computed Tomography (CBCT) has revolutionized endodontic surgery by providing detailed three-dimensional images that enable better diagnosis, planning, and postoperative evaluation. **Objective:** To evaluate the effectiveness of CBCT



in endodontic surgery, highlighting its benefits in visualizing complex pathologies and treatment planning. **Case Description:** A 35-year-old female patient presented with an active fistula in the vestibular area of the first dental quadrant, with a history of failed endodontic treatments. CBCT revealed the presence of an included root remnant from dental organ 14, not visible in conventional radiographs. Apical surgery was performed with foreign body removal and tetracycline detoxification, achieving complete fistula resolution. **Conclusions:** CBCT proved to be a fundamental diagnostic tool, enabling the identification of a recurrent fistula's cause not visible in conventional radiographs. Three-dimensional visualization facilitated precise surgical planning, confirming its importance in complex endodontic cases.

**KEYWORDS (Mesh DataBase):** Cone-Beam Computed Tomography; Dental Fistula; Foreign-Body Reaction; Diagnosis; Endodontics; Tooth Root; Periodontics.

## INTRODUCCIÓN

El Cone Beam Computed Tomography (CBCT) ha revolucionado la cirugía endodóntica al proporcionar imágenes tridimensionales detalladas de la anatomía dental y estructuras

circundantes. Su uso en cirugía endodóntica es fundamental para el diagnóstico preciso, la planificación del tratamiento y la evaluación de resultados postoperatorios.(1) El CBCT permite visualizar con claridad patologías



complejas, como fracturas radiculares, perforaciones y lesiones periapicales, que no son detectables mediante radiografías convencionales. Esta capacidad de visualización mejorada hace que el CBCT sea una herramienta indispensable en la práctica endodóntica moderna.

En este contexto, el CBCT es crucial en la cirugía endodóntica porque ofrece una visión detallada de la anatomía radicular y las relaciones con estructuras críticas, como el nervio dentario inferior o el seno maxilar.(2) Esta información es vital para planificar cirugías con mayor precisión y minimizar complicaciones, mejorando los resultados clínicos. Además, permite evaluar la complejidad de la lesión, identificar áreas de infección persistente y decidir el mejor abordaje quirúrgico,

aspectos fundamentales para el éxito del tratamiento.

Para lograr estos resultados, la tecnología emplea un haz de rayos X en forma de cono redondo o rectangular con un único barrido de 360° donde la fuente de rayos X y una matriz recíprocante de detectores se mueven simultáneamente alrededor de la cabeza del paciente.(3) Se adquieren imágenes de proyección única, conocidas como imágenes "base", a ciertos intervalos de grados, similares a las radiografías cefalométricas laterales. Los programas de software que incorporan algoritmos sofisticados generan conjuntos de datos volumétricos 3D, proporcionando imágenes de reconstrucción en los tres planos ortogonales (axial, sagital y coronal).(3)



La evidencia científica respalda estas aplicaciones, ya que los estudios han demostrado la efectividad del CBCT en la identificación de fracturas radiculares y en la evaluación de la calidad del sellado en tratamientos previos. Sin embargo, la exposición a radiación sigue siendo una preocupación, requiriendo más investigación para optimizar protocolos de dosis baja que mantengan la calidad diagnóstica.(4) En este sentido, la capacidad de navegar en los planos volumétricos convencionales ha hecho que el CBCT sea predominante en el análisis de casos clínicos donde las imágenes 2D no proporcionan información adecuada.(5)

Mirando hacia el futuro, a medida que la tecnología del CBCT continúa avanzando, existe un potencial significativo para redefinir los estándares de la cirugía endodóntica moderna. La integración de mejoras tecnológicas, junto con la optimización de protocolos y la investigación continua, puede llevar a una mayor precisión diagnóstica y mejores resultados clínicos.(5,6), consolidando así el papel del CBCT como una herramienta fundamental en la endodoncia contemporánea.

Este artículo tiene como objetivo evaluar la utilidad del Cone Beam Computed Tomography (CBCT) en cirugía endodóntica, enfocándose en sus aplicaciones diagnósticas y su rol en la planificación del tratamiento.



## DESCRIPCIÓN DEL CASO. BREVE

### HISTORIA CLÍNICA:

Paciente femenina de 35 años acude a valoración odontológica presentando fístula activa en zona vestibular del primer cuadrante dental. La paciente refiere salida de material purulento a nivel de la encía vestibular del cuadrante superior derecho, sin sintomatología, con aproximadamente 6 meses de evolución. Como antecedente relevante, menciona haberse realizado tratamiento de conductos en dos ocasiones en dicho cuadrante dental por persistencia de la fístula, sin obtener resultados favorables.

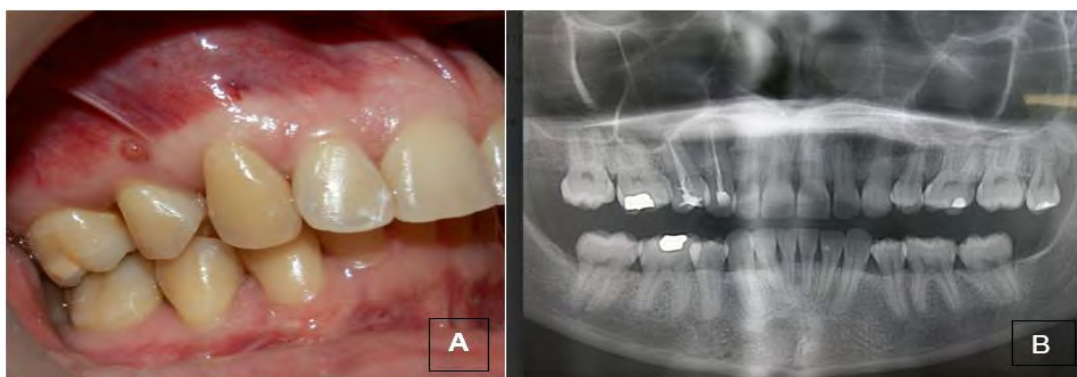
En el examen clínico inicial se observó fístula activa a nivel vestibular del primer cuadrante dental, ubicada entre órganos

dentales 15 y 13 (Figura 1A). Se detectó ausencia del órgano dental 14 por antecedentes de exodoncia con fines ortodónticos realizada hace aproximadamente 5 años. Adicionalmente, se observaron obturaciones en resina adaptadas a nivel oclusal del órgano dental 15 y a nivel palatino del órgano dental 13, con profundidad normal al sondaje y ausencia de movilidad dental, características que sugerían la necesidad de una evaluación más detallada.

El examen radiográfico convencional (Figura 1B) reveló en el órgano dental 15 una imagen radiopaca a nivel intracanal compatible con tratamiento de endodoncia previo en buen estado, con ensanchamiento del espacio del ligamento

periodontal e imagen radiolúcida a nivel apical compatible con lesión apical. El órgano dental 13 presentó características similares, con una imagen radiolúcida

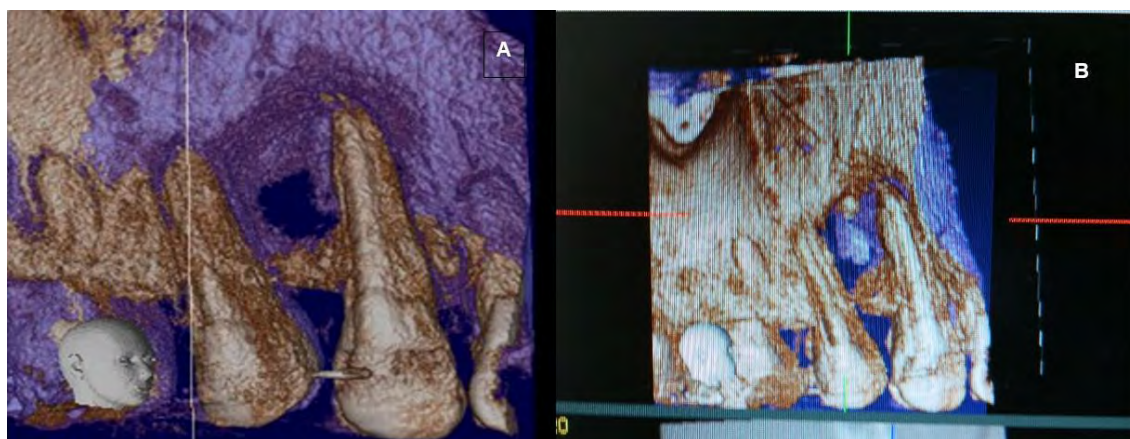
apical circunscrita de gran tamaño que comprometía todo el tercio apical sobre superficies mesial y distal, indicando la necesidad de estudios complementarios.



**Figura 1.** A: Presencia de fístula activa en cuadrante superior derecho. B: Examen radiográfico de órganos dentales 13-15 con lesión periapical.

Ante la persistencia de la fístula posterior al tratamiento y retratamiento endodóntico, se decidió ordenar un CBCT para evaluar con mayor precisión la extensión de la fístula, el compromiso de las tablas óseas y verificar el estado de los tratamientos previos (Figuras 2A y 2B). Los resultados del estudio tridimensional

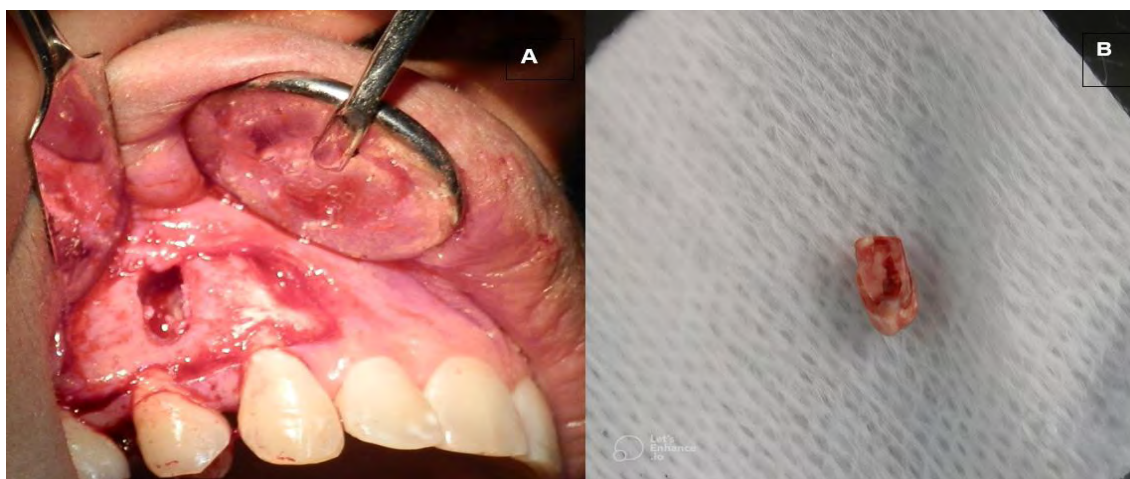
evidenciaron pérdida de continuidad del trabéculado óseo con perforación de tabla ósea vestibular y palatina, observándose una zona radiolúcida a nivel del órgano dental 13 con una región radiopaca en su interior, compatible con un posible cuerpo extraño, hallazgo que modificó significativamente el plan de tratamiento.



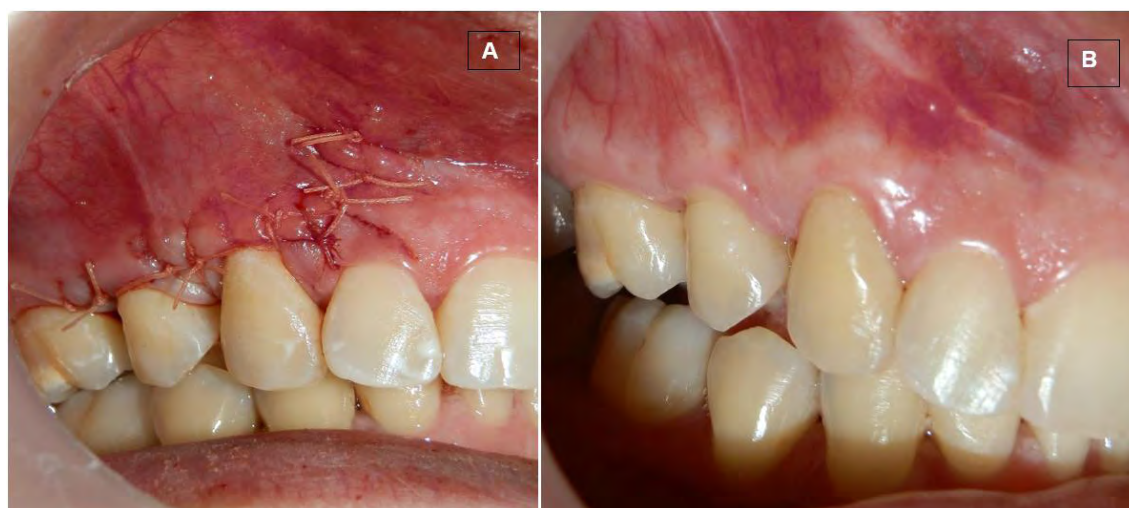
**Figura 2.** C-D: CBCT mostrando presencia de posible cuerpo extraño.

Con base en estos hallazgos imagenológicos, se procedió a realizar cirugía apical bajo anestesia local, empleando un colgajo tipo Reinmoller, técnica que permite un acceso adecuado al hueso y a la raíz del diente sin comprometer excesivamente el tejido circundante.(7) Durante el procedimiento quirúrgico, se confirmó la pérdida de cortical ósea vestibular entre los órganos dentarios 13 y 15 (Figura 3A),

procediendo a la remoción del cuerpo extraño, que fue identificado como resto radicular del órgano dental 14 (Figura 3B). Se realizó detoxificación de la cavidad utilizando tetraciclina (500 mg mezclados con solución salina, aplicados con apósitos de algodón estériles durante 5 minutos), y posteriormente el colgajo fue suturado con puntos simples (Figura 4A).



**Figura 3.** A: Pérdida cortical ósea vestibular. B: Cuerpo extraño compatible con resto radicular.



**Figura 4.** A: Reposición del colgajo. B: Cicatrización a los 8 días post-procedimiento.



En el seguimiento postoperatorio a los 8 días se retiraron las suturas, observándose un proceso de cicatrización favorable (Figura 4B). La evaluación a los 4 meses mostró una evolución satisfactoria, constatándose la presencia de encía rosada y punteada, sin signos de sangrado, inflamación o recurrencia de la fístula en el cuadrante intervenido.

Este caso clínico fue documentado siguiendo los lineamientos de la guía CARE, asegurando una presentación estructurada y completa de la información clínica relevante.

## **DISCUSIÓN**

El Cone Beam Computed Tomography (CBCT) ha demostrado ser eficaz para el

correcto diagnóstico en patologías pulpares y periapicales ofreciendo imágenes tridimensionales de alta resolución que permiten una evaluación completa de las estructuras dentales y óseas, identificando detalladamente la presencia de fracturas radiculares, perforaciones, lesiones periapicales y anomalías anatómicas que pueden afectar el tratamiento.(8)

Al tener un correcto diagnóstico se realizan abordajes clínicos más precisos disminuyendo el riesgo de fracasos, realizando planes de tratamiento seguros y personalizados para cada paciente con mayores probabilidades de éxito mejorando la eficacia del tratamiento y la experiencia general del paciente.



Los resultados de esta revisión revelaron que la realización de Cone Beam Computed Tomography (CBCT) fue efectiva para el correcto diagnóstico de la paciente con fístula recurrente,(9) que no cedía a pesar de la realización de los tratamientos de conductos, debido a que la fuente de infección se origina a partir de un cuerpo extraño en este caso un resto radicular incluido producto de exodoncia de dicho órgano dental.

Además, es importante mencionar que el correcto abordaje de la paciente y planificación previa de su tratamiento arrojó una cicatrización total de la fístula recurrente presente en cuadrante superior derecho.

Esta evidencia muestra que la realización de Cone Beam Computed Tomography (CBCT) como ayuda diagnóstica es de suma importancia para la odontología en especial para el área de endodoncia, periodoncia, ortodoncia(10) y cirugía oral,(11) gracias a su capacidad para proporcionar un diagnóstico acertado y detallado, mejorar el abordaje clínico y reducir el riesgo de fracasos permitiendo la realización de planes de tratamiento seguros y con una mayor probabilidad de éxito.

La CBCT es una herramienta de investigación importante para diagnosticar lesiones apicales, respaldada por algunos estudios de investigación que



han demostrado que las imágenes CBCT contrastadas se pueden utilizar para diferenciar entre granulomas apicales y quistes apicales midiendo la densidad de la lesión,(12) Tiene aplicaciones en casos de diferenciación de lesiones de origen endodóntico y no endodóntico. Los casos discretos de fracturas radiculares verticales se diagnostican mejor con CBCT.(13)

Es importante resaltar que la principal preocupación de la CBCT son la dosis de radiación (14) a la que están expuestos los pacientes durante el escaneo, limitando su uso cuando realmente sea necesario como en el caso expuesto en el cual era indispensable para la confirmación diagnóstica de la paciente.

## **CONCLUSIONES**

El Cone Beam Computed Tomography (CBCT) demostró ser una herramienta diagnóstica fundamental en este caso clínico, permitiendo identificar la causa subyacente de una fístula recurrente que no había respondido a tratamientos endodónticos previos. La visualización tridimensional detallada facilitó la detección de un resto radicular incluido, que no era visible en las radiografías convencionales, permitiendo así una planificación quirúrgica precisa. El éxito del tratamiento, evidenciado por la completa cicatrización y desaparición de la fístula, confirma la importancia del CBCT en casos endodónticos complejos. A pesar de las consideraciones sobre la exposición a la radiación, el CBCT se posiciona como una herramienta



indispensable cuando los métodos convencionales de diagnóstico resultan insuficientes, mejorando significativamente el pronóstico y los resultados del tratamiento.

### **CONFLICTOS DE INTERÉS**

No se presenta ningún conflicto de interés

### **REFERENCIAS**

1. Muñoz-Galván A, Fiori-Chíncaro GA, Agudelo-Botero AM. [Applications of cone beam computed tomography of the craneofacial structure in medical specialties. A review]. Revista Científica Odontológica (Universidad Científica Del Sur). 2022;10(1): e100. <https://doi.org/10.21142/2523-2754-1001-2022-100>.

2. Bravo KRI, Rengifo KC, Izquierdo LAV. De la Radiografía Convencional a la Tomografía Computarizada de Haz Cónico: Una Comparación de los Métodos de Imagen en la Localización Precisa de los Conductos Radiculares, Revisión Bibliográfica. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. 2023;7(6): 160–180. [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i5.8623](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.8623).

3. Kumar M, Shanavas M, Sidappa A, Kiran M. Cone beam computed tomography - know its secrets. Journal of international oral health: JIOH. 2015;7(2): 64–68.

4. Chan F, Brown LF, Parashos P. CBCT in contemporary endodontics. Australian Dental Journal. 2023;68 Suppl 1: S39–S55. <https://doi.org/10.1111/adj.12995>.

5. Patel S. New dimensions in endodontic imaging: Part 2. Cone beam computed tomography.



International Endodontic Journal.  
2009;42(6): 463–475.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2008.01531.x>.

6. MacDonald D. Cone-beam computed tomography and the dentist. Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2017;8(1).  
<https://doi.org/10.1111/jicd.12178>.

7. Arenas YYH, Manotas JIR, Caballero AJD. Abordaje quirúrgico de absceso apical crónico y obturación retrógrada con Super EBA. Reporte de caso. Ciencia y Salud Virtual. 2017;9(1): 48–54.  
<https://doi.org/10.22519/21455333.674>.

8. Landa de Bellera R. [Strategies for the use of cone beam tomography in teeth with suspected root fracture. Report of case series]. Revista Científica Odontológica (Universidad Científica Del Sur). 2023;10(4): e136.

<https://doi.org/10.21142/2523-2754-1004-2022-136>.

9. Souza SDFC, Costa SA, Cavalcante AHM, Carneiro ALFC, Sauáia TS, Leite SAM, et al. Management of upper central incisor with large periapical inflammatory cyst and persistent fistula: Case report. Research, Society and Development. 2021;10(8): e19410817332.  
<https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17332>.

10. Claver-del Valle F, Palma-Díaz E, Hidalgo-Rivas A. Guías de uso de tomografía computarizada de haz cónico en ortodoncia: revisión narrativa. Avances en Odontoestomatología. 2022;38(4): 169–178.  
<https://doi.org/10.4321/s0213-12852022000400007>.

11. University of West Santa Catarina, Campus of Jocaba, SC, Brazil., Cesca ADS, Mioranza DM, University of



West Santa Catarina, Campus of  
Jocaba, SC, Brazil., Anrain B,  
University of West Santa Catarina,  
Campus of Jocaba, SC, Brazil.  
Applicability of cone beam computed  
tomography in dentistry: literature  
review. *Revista Uningá*. 2023;59(1):  
eUJ3763.  
<https://doi.org/10.46311/2318-0579.59.eUJ3763>.

12. Christiansen R, Kirkevang LL,  
Gotfredsen E, Wenzel A. Periapical  
radiography and cone beam computed  
tomography for assessment of the  
periapical bone defect 1 week and 12  
months after root-end resection. *Dento  
Maxillo Facial Radiology*. 2009;38(8):  
531–536.  
<https://doi.org/10.1259/dmfr/63019695>.

13. Kajan ZD, Taromsari M. Value of  
cone beam CT in detection of dental  
root fractures. *Dento Maxillo Facial  
Radiology*. 2012;41(1): 3–10.  
<https://doi.org/10.1259/dmfr/25194588>.

14. Pinto Nicodemo O, Fiori-Chíncaro  
GA, Agudelo-Botero AM, Llaguno-  
Rubio JM, García Díaz R. [Radiation  
dose permitted in dentistry patients. A  
review]. *Revista Científica  
Odontológica (Universidad Científica  
Del Sur)*. 2023;11(1): e144.  
<https://doi.org/10.21142/2523-2754-1101-2023-144>.



## ORTHODONTIC MANAGEMENT OF MANDIBULAR LATERAL INCISOR-CANINE TRANSPOSITION IN PEDIATRIC PATIENT: A RARE CASE

Karaduran, Büsra<sup>1</sup> , Koruyucu, Mine<sup>2</sup> 

1. Private Practice, Istanbul, Türkiye.
2. Istanbul University, Faculty of Dentistry, Department of Pedodontics, Istanbul, Türkiye.

Received: 01/22/2025  
Accepted: 03/10/2025

EMAIL: [bsrkaraduran@gmail.com](mailto:bsrkaraduran@gmail.com)

**CORRESPONDENCE:** Specialist Pediatric Dentist Büsra Karaduran. Private Practice, Istanbul, Türkiye

### ABSTRACT

Mandibular lateral incisor and canine (Mn.I2.C) transposition is a dental anomaly characterized by the positional exchange of these teeth. This condition can lead to aesthetic and functional complications, as well as impede the eruption of adjacent teeth. Early diagnosis is crucial, as it allows for timely intervention and improves treatment outcomes. Management options include orthodontic correction, extraction of the transposed teeth, alignment, or maintaining their position based on clinical considerations. Practitioners must



consider factors such as the patient's age, dental arch dimensions, and potential impacts on occlusion when determining the appropriate treatment plan for affected individuals. This case report aims to enhance the existing literature by focusing on the early identification and management of transposition between Mn.I2.C teeth.

**KEYWORDS:** Alignment; Anomaly; Correction; Transposition; Orthodontic treatment.

## MANEJO ORTODÓNTICO DE LA TRANSPOSICIÓN DE INCISIVO LATERAL Y CANINO MANDIBULAR EN PACIENTE PEDIÁTRICO: UN CASO RARO

### RESUMEN

La transposición de incisivo lateral y canino mandibular (Mn.I2.C) es una anomalía dental caracterizada por el intercambio posicional de estos dientes. Esta condición puede provocar complicaciones estéticas y funcionales, así como dificultar la erupción de los dientes adyacentes. El diagnóstico temprano es fundamental, ya que permite una intervención oportuna y mejora los resultados del tratamiento. Las opciones de manejo incluyen corrección ortodóntica, extracción de los dientes transpuestos, alineación o mantenimiento de su posición según consideraciones clínicas. Los profesionales deben tener en cuenta factores como la edad del paciente, las dimensiones del arco dental y los posibles impactos en la oclusión al determinar el plan de tratamiento adecuado para los individuos afectados.



Este informe de caso busca enriquecer la literatura existente al centrarse en la identificación temprana y el manejo de la transposición entre los dientes Mn.I2.C.

**PALABRAS CLAVE:** Alineación; Anomalía; Corrección; Transposición; Tratamiento ortodóntico.

## Introduction

Transposition is a dental anomaly that describes the positional exchange of two adjacent teeth [1, 2]. When the positional shift of a tooth extends toward the opposite side of the dental arch, it is referred to as transmigration [3]. Its etiology is multifactorial, involving both genetic and environmental influences and factors such as genetics, ectopic tooth bud positioning, crowding, mechanical interference, cyst formation, early loss or prolonged retention of primary teeth,

trauma, and local pathologies all contribute to its development [4, 5].

Transposition can be observed in both the primary and permanent dentition, though it is more common in the permanent dentition.<sup>1</sup> It is more frequently observed in females than in males and occurs more often in the maxilla than in the mandible. It is typically unilateral rather than bilateral [1, 6]. Other dental anomalies may accompany it, with hypodontia reported to have a co-occurrence rate of 37% [4]. The most frequently observed type is between maxillary canine and first



premolar (Mx.C.P1) [7]. In the mandible, although it is less common, it most frequently occurs between the lateral incisor and the canine.<sup>1</sup> In a study, the overall prevalence of transposition was found to be 0.33%, while the prevalence of mandibular lateral incisor and canine (Mn.I2.C) transposition was determined to be only 0.03% [6].

Transposition can be defined in two distinct ways. A true, mature or complete transposition occurs when both the crown and root positions are exchanged. In contrast, a pseudo, initial or incomplete transposition refers to a situation where the root apex remains relatively in its normal position, but the crowns have switched places. Early distal tipping is accompanied by severe mesio-lingual rotation of the crown [2, 4]. Severe

displacements, such as transpositions between canine and first molar or between the canine and central incisor, are also called as ectopic eruptions [4].

Treatment options for transposition can vary depending on the condition and developmental stage of the teeth, as well as the patient's age and the timing of diagnosis. When diagnosed early, interceptive treatment through the extraction of primary teeth can help guide the transposed teeth back to their correct positions. If there is insufficient space in the dental arch, extraction of the transposed tooth or teeth may be considered. Orthodontic treatment can also be used to reposition the teeth correctly. If repositioning is not feasible, morphological adjustments to the existing teeth can be made to improve alignment



[1, 4, 7]. Extraction of the transposed tooth followed by autotransplantation as a replacement is another treatment option, though it is relatively new and scarcely reported in the literature [1].

This case report aims to contribute to the literature by addressing the early detection and treatment of pseudo-transposition between Mn.I2.C teeth.

### **Case Report**

This case report was written in accordance with the CARE guidelines. A nine-year-old female patient presented to

our clinic with complaints of crowding in the teeth of mandible. Intraoral and radiographic examinations revealed a pseudo-transposition between the Mn.I2.C teeth, as well as the persistence of primary teeth #82 and #83. A tomography was obtained to assess the presence of any pathological formations in the area and to better evaluate tooth positions. No pathological formations were observed in the tomography, and the axial section images of the relevant area are presented in Figure 1.



**Figure 1.** The axial section images in the tomography.

The patient has a Class I dental occlusion. The initial panoramic radiograph of the patient is presented in Figure 2. Initially, the treatment plan included the extraction of primary teeth #82 and #83 as

interceptive, followed by monitoring the eruption of tooth #43 for a period of time and lingual arch was also placed in the mandible.



**Figure 2.** Initial panoramic radiograph.

Two months after the extraction of the primary teeth, a follow-up examination revealed a decision to proceed with fixed orthodontic treatment to correct the positioning of the teeth (Figure 3a). At the start of the orthodontic treatment, tooth #42 was connected to tooth #41 with an elastic chain, and teeth #41, #31, and #32 were secured together with a wire ligature, with a 0.12 Ni-Ti wire applied (Figure 3b). In the subsequent appointment, an elastic chain was attached from tooth #42 to a button

placed on the lingual surface of #41 to facilitate mesial movement of #42; a 0.14 Ni-Ti wire was used, and the archwire was not threaded through the bracket on #42. To correct the midline, the left mandibular teeth were again secured with a wire ligature, allowing teeth #41, #31, and #32 to shift leftward (Figures 3c-d). Once tooth #42 had adequately moved mesially, the button on the lingual of #41 was removed, tooth #42 was attached to the buccal bracket with an elastic chain, and a bracket was bonded to tooth #43,



and distalization was initiated in interim sessions. A 0.16 Ni-Ti wire was used (Figures 3e-f). For easier rotation correction of tooth #42, slight interproximal reduction was performed mesial to #43 and distal to #41, allowing the archwire to be threaded through tooth

#42. A 0.16 SS wire was used (Figures 3g-h). The treatment lasted for 18 months. The patient and their family expressed satisfaction with the prevention of tooth loss and the successful guidance of the teeth into their normal positions during eruption.



**Figure 3.** Fixed orthodontic treatment process: (a) preoperative intraoral image; (b) the attachment of #42 to the bracket on #41 was achieved using an elastic chain; (c-d) The attachment of #42 to the lingual button on #41 was achieved using an elastic chain and the bracket was bonded to tooth #43 for distalization; (e-f) in the later stages of treatment, #42 was once again connected to the bracket on #41 using an elastic chain; (g-h) the archwire was threaded through the bracket on #42.

The intraoral images taken at the end of treatment show that the midline has been corrected, and the positions of teeth #43 and #42 are now appropriate. Since the canine teeth have not fully erupted, the

lingual retainer has not been placed on the canines (Figure 4a-b-c). The panoramic radiograph taken during the final session is presented in Figure 5.



**Figure 4.** The final session of treatment: (a) intraoral image taken before the removal of the brackets; (b) intraoral image taken after the removal of the brackets; (c) lingual retainer.



**Figure 5.** The patient's final radiograph.



## Discussion

The positional exchange between two adjacent teeth is referred to as transposition, and while its treatment can be complex and challenging, it necessitates a multidisciplinary approach [1, 2, 4, 7]. Transposed teeth can be classified as true, mature, or complete transpositions and pseudo, initial, or incomplete transpositions, based on the positions of their roots and crowns [2, 4]. Although transposition is quite rare in the mandible, the most frequently observed type occurs between the Mn.I2.C teeth [1]. It is noted that clinical findings of mandibular lateral incisors in Mn.I2.C pseudo-transposition include distal tipping, mesiolingual rotation (ranging from 60° to 120°), and coronal displacement [8]. This case report

describes the treatment of the rarely seen Mn.I2.C pseudo-transposition, which was detected at an early stage.

Permanent mandibular incisors typically erupt lingual to the primary teeth; however, in their study, Hameed and colleagues noted that the mandibular lateral incisors erupted in a distal direction relative to the primary teeth, leading to Mn.I2.C transposition [5]. In our case, tooth #42 also showed a tendency to erupt distally due to the persistence of the primary tooth. This condition poses an obstacle to the eruption of adjacent teeth (#43 and #44). Additionally, pseudo-transposition between the Mn.I2.C teeth can lead to aesthetic and functional disturbances [4]. Factors such as the patient's age, the condition of the occlusion, aesthetic



expectations, cooperation, the periodontal support of the teeth, and the duration of treatment play a significant role in determining the treatment option such as correction, alignment or extraction [2]. Taking all these factors into consideration, it was decided to correct the positioning of the teeth with the assistance of fixed orthodontic treatment in this patient.

Venere *et al.* [2], in their case report on pseudo-transposition between the Mn.I2.C teeth, performed correction using fixed orthodontic treatment because they detected the condition at an early stage, similar to our case. In their published case report on a patient with similar characteristics to our case, Singh and colleagues [9] also opted for correction of the transposed teeth's

positions using fixed orthodontic treatment. Early diagnosis, the application of light forces for short durations, and close patient monitoring between treatment phases are noted as important factors in the success of fixed orthodontic treatments [10]. However, it should be noted that extraction may still be a viable option due to the crowding present in the current dental arch, and further case reports are needed to explore this approach across a variety of scenarios.

The process of correcting teeth by repositioning them to their true alignment is a complex and risky procedure that can be detrimental to the teeth and supporting structures, potentially leading to tooth loss. Given these risks, some clinicians advocate for the option of alignment to be preferred in the early stages of treatment.



However, as demonstrated in our case, the treatment was successfully completed without loss of teeth or supporting structures. Therefore, we believe that prioritizing correction in the treatment of transpositions, especially when detected early, will result in greater aesthetic satisfaction for patients. Although there are currently no comparative studies in the literature on this topic, there is a need for more case reports and studies.

### **Conclusion**

The management of transposition is complex and challenging, often requiring a multidisciplinary approach that involves collaboration between pediatric dentistry and orthodontics, especially in children. A thorough understanding of clinical and

radiographic features, combined with knowledge of etiology and classification, facilitates prompt diagnosis and timely intervention. As demonstrated in this case report, early diagnosis and intervention can prevent the extraction of the affected tooth or teeth and assist in guiding them into their correct positions.

### **Declarations**

#### **Ethics and integrity statement**

All the clinical examinations described in the manuscript have been carried out in compliance with the principles outlined in the Declaration of Helsinki and its subsequent revisions, or equivalent ethical guidelines.

#### **Patient consent statement**

In this case report, detailed information was provided to the patient and their



family, and signed consent forms were obtained before the treatment.

### Competing interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

### Funding Statement

The authors received no financial support for this case report.

### Authors contributions

BK and MK designed and performed the study. BK analysed the data and wrote the manuscript. MK revised the manuscript critically for important intellectual content and supervised the study. All authors read and gave final approval of the manuscript.

### Acknowledgments

None

### REFERENCES

1. Amin N, Parker K, Bacon V, Stephens S, Chia M. Dental transpositions: An update for clinicians. *Prim Dent J.* 2024; 13: 74-79.
2. DI Venere D, Nardi GM, Lacarbonara V, Laforgia A, Stefanachi G, Corsalini M, Grassi FR, Rapone B, Pettini F. Early mandibular canine-lateral incisor transposition: case report. *Oral Implantol (Rome).* 2017; 10: 181-189.
3. Herrera-Atoche JR, EsparzaVillalpando V, Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Escoffié-Ramírez M. Treatment options for mandibular canine transmigration - a case series based on



dental literature. Br J Oral Maxillofac Surg. 2021; 59: 973-981.

4. Humdani A, Higgins S, Kotecha S. Pseudo transposition of the mandibular lateral incisor to the first premolar space: A literature review and case series. J Orthod. 2024; 51: 307-313.

5. Hameed O, Kalra A, Minhas G. Mandibular lateral incisor-canine transposition: A case series. J Orthod. 2021; 48: 403-409.

6. Andrei OC, Dinescu MI, Farcasiu C, Bisoc A, Tarlungeanu DI, Margarit R. Mandibular lateral incisor-first premolar transposition in early mixed dentition: a rare case. Rom J Morphol Embryol. 2023; 64: 431-436.

7. Matsumoto MAN, Stuari MBS. Tooth transposition: a multidisciplinary approach. Dental Press J Orthod. 2018; 23: 97-107.

8. Doruk C, Babacan H, Biçakçi A. Correction of a mandibular lateral incisor-canine transposition. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2006; 129: 65-72.

9. Singh H, Mittal T, Sharma P, Kapoor P, Maurya RK, Rastogi S. Interceptive orthodontic management of mandibular lateral incisor-canine transposition using simplified and efficient biomechanical approach: A case report. Int Orthod. 2022; 20: 100690.

10. Correa MS, Ellinger Correa FN, de Freitas KMS, de Freitas MR, Garib DG, Janson G. Two-phase orthodontic treatment of two different types of tooth transposition in the same patient. J Orthod. 2021; 48: 426-434.



## ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND ITS APPLICATIONS IN ORTHODONTICS – A REVIEW

**Voleti Sri Srujana Aravinda <sup>1</sup>, Manem Jaganath Venkat <sup>2</sup>**

1. Department of Pediatric and Preventive Dentistry, Kakinada, Andhra Pradesh, India.
2. Department of Orthodontics and Dentofacial Orthopaedics Andhra Pradesh, India.

EMAIL: [drjaganthvenkat@gmail.com](mailto:drjaganthvenkat@gmail.com)

Received: 11/29/2024  
Accepted: 01/03/2025

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Recent decades have perceived massive variations in our profession. The advent of new aesthetic options in orthodontics, the shift to a completely digital workflow, the development of temporary anchorage devices, and new imaging methods offers both patients and professionals a novel focus in orthodontic care. **OBJECTIVE:** This review aims to provide an overview of the existing evidence on using artificial intelligence (AI), machine learning (ML) and its translation into clinical orthodontic practice. It aims to determine the applications of Artificial Intelligence (AI) in the field of Orthodontics, evaluate its benefits, and discuss its potential implications in this specialty. **MATERIAL AND METHODS:** The literature for this paper was identified and selected by performing a thorough search in electronic databases like PubMed, Medline, Embase, Cochrane, Google



Scholar, Scopus, Web of Science published over the past two decades (January 2000 - December 2021). RESULTS: AI is widely implemented in a wide range of orthodontics in predicting orthodontic extractions needed for orthodontic treatments. Automated landmark detection and analyses, growth and development assessment, diagnosis and treatment planning were the most commonly studied. CONCLUSION: There has been an exponential increase in the number of studies involving various orthodontic applications of Artificial intelligence and Machine learning. AI can also advance the accuracy of orthodontic treatments, thereby helping the orthodontist work more accurately and efficiently..

**KEYWORDS:** Artificial intelligence; Machine learning; Orthodontics; neural networks and orthodontics; hybrid approach and orthodontics.

## INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y SUS APLICACIONES EN ORTODONCIA - UNA REVISIÓN

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Las últimas décadas hemos percibido variaciones masivas en nuestra profesión. La llegada de nuevas opciones estéticas en ortodoncia, el cambio hacia un flujo de trabajo completamente digital, el desarrollo de dispositivos de anclaje temporal y nuevos métodos de obtención de imágenes ofrecen tanto a los pacientes como a los profesionales



un enfoque novedoso en el cuidado de la ortodoncia. **OBJETIVO:** Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una visión general de la evidencia existente sobre el uso de inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático (ML) y su traducción a la práctica clínica de ortodoncia. Su objetivo es determinar las aplicaciones de la Inteligencia Artificial (IA) en el campo de la Ortodoncia, evaluar sus beneficios y discutir sus potenciales implicaciones en esta especialidad. **MATERIAL Y MÉTODOS:** La literatura para este artículo fue identificada y seleccionada mediante una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas como PubMed, Medline, Embase, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Web of Science publicadas durante las últimas dos décadas (enero de 2000 - diciembre de 2021). **RESULTADOS:** La IA se implementa ampliamente en una amplia gama de ortodoncia para predecir las extracciones de ortodoncia necesarias para los tratamientos de ortodoncia. Los análisis y la detección automatizados de puntos de referencia, la evaluación del crecimiento y el desarrollo, el diagnóstico y la planificación del tratamiento fueron los más comúnmente estudiados. **CONCLUSIÓN:** Ha habido un aumento exponencial en el número de estudios que involucran diversas aplicaciones de ortodoncia de inteligencia artificial y aprendizaje automático. La IA también puede mejorar la precisión de los tratamientos de ortodoncia, ayudando así al ortodontista a trabajar de forma más precisa y eficiente.

**KEYWORDS:** Inteligencia artificial; Aprendizaje automático; Ortodoncia; redes neuronales y ortodoncia; abordaje híbrido y ortodoncia.



## INTRODUCTION

The human brain is one of the utmost fascinating structures to researchers and technologists for as long as history dates back. And over time, novel technologies have been established based on principles that try to mimic the functioning of human brain; however, even today, the machine that can think like a human is still a dream. Many modern computers and technologies were inspired by early attempts of Aristotle to formulate logical thinking through his syllogisms.<sup>1</sup> In 1950, a British mathematician, Alan Turing invented the machine that decodes encrypted messages; this might be the first breakthrough in supercomputers' history. Moreover, he developed the “Turing Test,” designed to determine whether a

computer exhibits intelligence.<sup>2</sup> Today, we recognize a similar function as “artificial intelligence.”

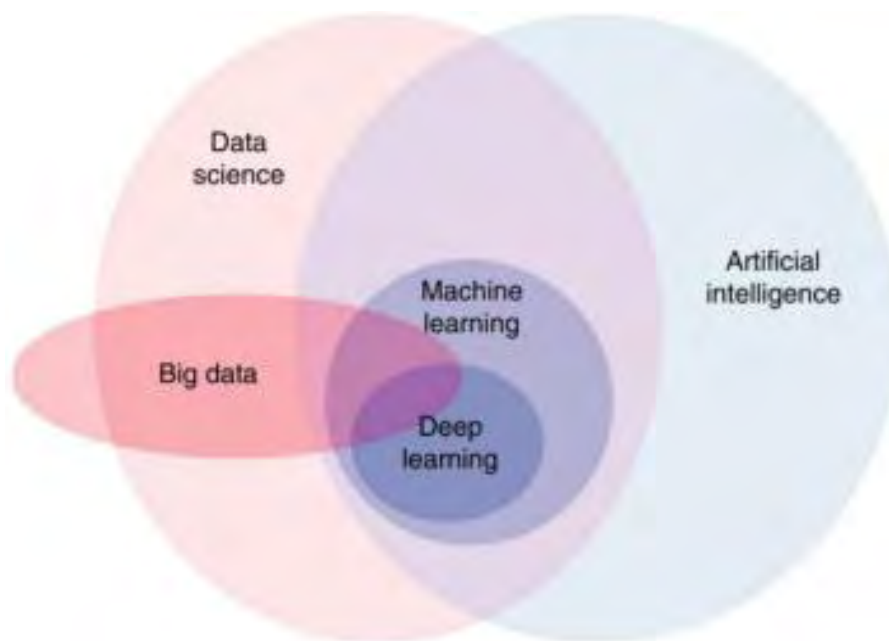
Artificial intelligence is well-defined as a field of science and engineering concerned with the computational understanding of what is usually called intelligent behavior, with the creation of artifacts that exhibit such behaviour.<sup>3,4</sup>

The applications of these Artificial Intelligence technologies in various fields like telecommunication and aerospace have grown manifold. Technology has also revolutionized medicine and dentistry in the last decade.<sup>5</sup>

Orthodontic treatments are usually lengthy procedures with an average treatment duration of nearly 29 months<sup>6</sup>,

which is why orthodontists must be more efficient to acclimatize to the needs of society. The application of these techniques can help to solve this issue.

To appreciate the effect of AI on orthodontics, it is first essential to discern some key elements related to AI[Figure - 1]:



**Fig -1: Key Elements of Artificial Intelligence**

Artificial intelligence is a machine's ability to express its intelligence by solving problems based on data.

Machine learning uses algorithms to anticipate outcomes from a set of data. The goal is to make it easier for machines



to learn from data and solve problems without human intervention.

Neural networks compute signals using artificial neurons, which operate similarly to the human brain.

Deep learning with multiple computational layers builds a neural network that automatically recognizes patterns to improve feature detection <sup>7</sup>

Data science is the process of analyzing data and extracting useful information from it. <sup>8</sup>

Big data provides users with accurate information by assessing a vast set of data that has been continually growing for years at the right time. <sup>9</sup>

Current orthodontic literature is abounding with studies that have

documented various applications of AI and ML. However, no study has attempted to organize the existing literature to review AI and ML applications in orthodontics and provide a comprehensive mapping of studies conducted in this field. Hence, this review aims to offer an overview of the current evidence of how far the former AI and ML advancements in orthodontics have translated into clinical fruition and the limitations that have precluded their future development.

#### **LITERATURE SEARCH:**

The literature for this paper was selected by execution of a thorough search in electronic databases like PubMed, Cochrane, Google Scholar, Scopus, Medline, Embase, Web of Science



published over the past two decades (January 2000 -December 2021). A total number of 89 articles were included in this review.

### **AI IN ORTHODONTICS:**

To achieve successful orthodontic treatments, having detailed diagnoses, accurate treatment plans and accurate outcome predictions is crucial.

### **AI IN ORTHODONTIC DIAGNOSIS AND TREATMENT PLANNING:**

Diagnosis forms the core of the treatment in orthodontics. AI helps in diagnosis, planning treatment and monitoring the progression of treatment by analyzing the radiographs and photographs.<sup>10</sup>

With the advent of intraoral scanners and cameras, making of dental impression is being replaced by digital impressions<sup>11</sup> and the above data is fed into the system; the set algorithms and AI software helps in predicting tooth movements and outcome of the treatment<sup>12</sup> to predict orthodontic treatment plans, including the determination of extraction/no extraction and anchorage patterns<sup>13</sup>, to identify the factors that influence decision-making before orthodontic treatment and evaluating the need for tooth extraction of patients with malocclusion.<sup>10</sup>

Customized aligner-based orthodontics can improve case acceptance when combined with the latest technologies.

Designing software has been a great help to orthodontists to produce the best



possible aesthetics for patients taking into consideration various factors like anthropological computation, measurements of face, and even patient's desire. At the same time, they are making impressions and eliminating several laboratory steps. The results are also very accurate when compared to tasks performed by humans. Mathematical algorithms and statistical analysis can determine the final treatment outcome and the desired tooth movement.<sup>14</sup>

#### **EXPANDED DOMAIN OF DIAGNOSIS AND TREATMENT PLANNING:**

Under the area of diagnosis and treatment planning, the applications of AI and ML were also investigated for screening of

osteoporosis from panoramic radiographs<sup>15,16</sup>; assessment of airflow dynamics, prediction of upper airway collapsible sites, and obstructive sleep apnoea<sup>17</sup>; prediction of genetic risk assessment for non-syndromic orofacial cleft patients and prediction of occurrence of obstructive sleep apnoea in patients with Down's syndrome.<sup>18</sup>

#### **NECESSITY OF EXTRACTIONS BEFORE ORTHODONTIC TREATMENT:**

Usually, orthodontists decide whether an extraction is necessary based on their experience in practice and knowledge by analyzing data from clinical evaluation, patient photographs, radiographs, dental casts.



One problem is that this causes intra- and inter-clinician variability in the treatment planning. By mimicking the decision making of human experts, an AI expert system might be technologically advanced based on numerous philosophies of diagnosis to assist the decision-making process based on an artificial neural network (ANN).<sup>19</sup>

Xie et al. (2010)<sup>20</sup> used an ANN system to determine whether an extraction or non-extraction treatment was best for malocclusion patients between 11 and 15 years old and found the ANN worked with 80% accuracy.

These results were similar to Jung et al. (2016)<sup>21</sup> and Choi et al. (2019).<sup>22</sup> Nevertheless, the final decision will always belong to the clinicians.

Artificial neural networks (ANNs) were used to manufacture these systems. They were shown to successfully predict the extraction decision with an accuracy of 94%, 84.2% for determination of extraction pattern and 92.8% for determination of anchorage pattern.<sup>23</sup>

### **IDENTIFICATION OF**

### **CEPHALOMETRIC LANDMARKS:**

Lateral cephalometry has been widely used in orthodontic practice for skeletal classification diagnosis treatment planning. The assimilation of a CNN can deliver an accurate and robust skeletal diagnostic system.<sup>24</sup>

Various studies demonstrated the efficacy of AI applications in recognizing cephalometric landmarks. The diagnostic



value of the analysis rest on the accuracy and the reproducibility of landmark identification. Hwang et al. (2020)<sup>25</sup> concluded that AI cephalometric landmarks identification is as precise as human examiners. Similarly, Kim et al. (2020),<sup>26</sup> Dobratulin et al. (2020)<sup>27</sup> and Lee et al. (2020)<sup>28</sup> determined, with an accuracy between 88% and 92%, that the AI expert system could be used to identify cephalometric landmarks automatically. Guo et al. (2021)<sup>29</sup> also concluded that a deep learning technique without human interference can effectively overcome the limitations of manual identification methods.

Yu et al.<sup>30</sup> proposed a system that exhibited > 90% sensitivity, specificity, and accuracy for vertical and sagittal skeletal diagnosis and concluded that the

CNN system showed potential for skeletal orthodontic diagnosis deprived of the need for intermediary steps requiring complicated diagnostic procedures.

Since then, several studies since then<sup>31-41</sup> have affirmed greater accuracy of landmark detection, reduced time, and human effort spent on anatomic landmark detection and analyses with AI/ML compared to traditional methods.

Various studies<sup>42,47</sup> that have employed AI ML techniques for automatic landmark detection analysis have shown that the results are as precise and less time-consuming as those obtained with manual analysis.

A study<sup>48</sup> included in this review compared frontal cephalometric landmarking ability of humans versus



artificial neural networks. The results disclosed that ANNs could achieve accuracy comparable to humans in identifying cephalometric points and, in a few cases, surpasses the accuracy of inexperienced doctors.

### **3D CBCT CRANIOFACIAL**

#### **IMAGES:**

AI has automatically identified and classified skeletal malocclusions from 3D CBCT craniofacial images. Fast, efficient CBCT image segmentation permits large clinical data sets to be analyzed effectively.<sup>49</sup>

In 2020, Kim et al. presented a method that aimed to support orthodontists in deciding the best treatment path for a particular patient, be it orthodontic,

surgical treatment, or a combination of both.<sup>50</sup>

ML can aid to determine the cephalometric predictors of the upcoming need for orthognathic surgery, as in patients with treated unilateral cleft lip and palate (UCLP).<sup>51</sup>

Thus, the use of AI reduces doctor assessment workload and improves diagnostic accuracy.<sup>52</sup>

### **ASSESSMENT OF GROWTH AND**

#### **DEVELOPMENT:**

The assessment of bone age, skeletal maturity, and its comparison to chronological age are essential for diagnosing orthodontics and orthopedic conditions.



Because this evaluation is time-consuming that may be affected by inter- and intra-rater inconsistency, the use of approaches that can automate it, like ML techniques, can be of immense value.<sup>53</sup>

Amasya H. et al. (2020)<sup>54</sup> developed an ANN to predict skeletal age. The developed ANN model performed close to, but not far better than, humans in CVM analysis. The repeatability and reproducibility of the ANN model were in the range of human observers.<sup>15</sup> Guo et al. (2021)<sup>55</sup> concluded that deep learning systems, without human interference, can efficiently overcome restrictions of the manual methods in the classification of age depending on panoramic images. The CNN based program focused on low-density features round the teeth instead of

using the dental morphological traits that humans use for age classification.<sup>55</sup>

Growth and development can be determined by staging cervical vertebrae, which can be predicted/classified using different AI algorithms.

Kök et al. (2019)<sup>56</sup> compared seven AI algorithms that are often used in the field of classification: Naive Bayes (NB), decision tree (Tree), K-nearest neighbours (k-NN), artificial neural networks (ANN), logistic regression (LR), random forest (RF), support vector machine (SVM), algorithms. They stated that k-NN and LR algorithms had the lowest accuracy values, whereas SVM-RF Tree NB algorithms had varied accuracy values, and ANN would be the most



preferred algorithm for determining CVS.<sup>56</sup>

### **ASSESSMENT OF NEED FOR ORTHODONTIC TREATMENT:**

Four studies were dedicated to assessing the need for orthodontic treatment and predicting treatment outcomes<sup>57-60</sup>.

Thanathornwong<sup>61</sup> utilized the Bayesian network (BN) to assess the need for orthodontic treatment. It concluded that the results obtained by the decision support system were comparable with those suggested by expert orthodontists. Wang et al.<sup>62</sup> explored the function of an eye-tracking method to objectively evaluate orthodontic treatment needs and treatment outcomes from the lay perspective compared to conventional

methods. They employed support vector machine methods and concluded that the eye-tracking device could accurately measure the effect of malocclusion on facial perception and the impact of orthodontic treatment on malocclusion from a lay perspective.

### **ASSESSMENT OF TREATMENT OUTCOME:**

Predictions of treatment outcomes in class II class III patients have also been reported. Auconi et al. stated a system to predict outcomes in untreated class III patients.<sup>63</sup> Unsupervised learning was used to cluster patients as hyper mandibular, hyperdivergent, or balanced depending on cephalometric values. The system was applied then on a treated



sample, where it disclosed that all of the unsuccessful cases belonged to either the hyper mandibular or the hyperdivergent cluster. He <sup>64</sup> also identified peculiarities of class II class III malocclusions and demonstrated that class II subjects exhibited few highly connected orthodontic features. In contrast, class III patients showed a more compact network categorized by strong co-occurrence of normal and abnormal clinical functional and radiological features. The study stated that AI network analysis could allow orthodontists to visually assess and anticipate the co-occurrence of auxological anomalies throughout individual craniofacial growth and perhaps localize reactive sites for a therapeutic approach to a malocclusion.

### **ALIGNERS:**

Aligners can be printed using 3D technology scans to customize the orthodontic treatment. A data algorithm along with printed aligners is created which provides information regarding the tooth movement and the pressure requirement for desired tooth movement. This conjugation not only provides meticulous treatment; also, it lessens the chances of error and reduces the period required for management.<sup>65</sup>

### **DENTAL SEGMENTATION:**

Dental segmentation is one of the critical steps in computer-assisted orthodontics; its accuracy is correlated to treatment outcome. This technique requires accurate positioning extraction of tooth shapes on



the patient's digital dental cast or an intraoral scan. Through a CNN-based model for segmentation of tooth, identification achieved performance improvements compared to state-of-the-art general mesh segmentation for tooth segmentation and identification tasks.<sup>66</sup>

### **ORTHOGNATHIC SURGERY:**

One of the significant areas researched includes the effect of orthognathic surgery on facial appearance and age perception<sup>67,68</sup>. The algorithms used in the studies stated that most patients' appearance improved with treatment (66.4%), resulting in a younger appearance of nearly one year, especially after a profile-altering surgery. In addition, comparable improvement was

observed on facial attractiveness in 74.7% of patients, particularly after lower jaw surge and they concluded that AI might be considered to score facial attractive.

Choi et al.<sup>69</sup> expanded the use of ANNs to determine the diagnosis of orthognathic surgery in addition to extraction decision and their study results disclosed a 96% success rate for the decision of surgery/non-surgery, 91% success rate for detailed diagnosis of the type of surgery and extraction decision.

### **CLASSIFICATION OF SKELETAL PATTERNS:**

One of the opening methods of using ANN in assessing growth occurred in 1998 when 43 children [untreated] were classified based on changes in size and



shape.<sup>70</sup> Nino-Sandoval et al. utilized a support vector machine to classify skeletal patterns through Cranio maxillary variables yet attained only 74.51 % accuracy in the precise distinction of class II skeletal pattern from class III pattern and vice-versa.<sup>71,72</sup>

#### **AI IN MAXILLARY EXPANSION:**

Three studies focused on assessing maxillary constriction and maxillary canine impactions<sup>73-75</sup>. Chen et al.<sup>75</sup> developed a machine learning algorithm utilizing a Learning-based multi-source Integration framework for segmentation (LINKS) used with CBCT images to measure volumetric skeletal maxilla discrepancies, suggested palatal expansion might be advantageous for

those with unilateral canine impaction, as underdevelopment of maxilla often accompanies canine impaction in early teen years.

#### **AI IN CANINE IMPACTION:**

A study<sup>76</sup> concluded that amongst learning machine systems tested to categorize data, the best performance was obtained by random forest system, with a total accuracy of 88.3% in predicting canine eruption. They performed measurements on 2D routinely executed radiographic images, found them independently correlated to canine impaction and exhibited reliable accuracy in predicting maxillary canine eruption. Bayesian network analysis<sup>77</sup> showed bilateral impaction was related to palatal



impactions longer treatments; pre-treatment alpha-angle was an element for the duration of the orthodontic traction.

### **SELECTION OF ORTHOPAEDIC APPLIANCES:**

One of the major challenges encountered by less experienced orthodontists is the selection of the apt treatment modality, appliance. Therefore, a system was developed to help orthodontists select the proper headgears<sup>78</sup>. Compared to the choices made by eight expert orthodontists, the system correctly identified the appropriate headgears 95.6% of the time.

### **AI - DENTAL EDUCATION:**

Since its commencement in the 1980s, the arena of intelligent tutoring systems has come a long way. Both the systems, augmented reality and virtual reality, are used widely in the field of dental education to create conditions that simulate clinical work on patients and eliminate all the risks associated while training on a live patient.<sup>79</sup> With the recent integration of artificial intelligence in intelligent tutoring systems like in Unified Medical Language System (UMLS); there is a massive improvement in the quality of feedback that the pre-clinical virtual patient provides the students.<sup>80,81</sup> The interactive interphase allows the students to evaluate their work and compare it to the ideal, thus creating high-quality training environments. Many



studies on the efficacy of these systems have indicated that students accomplish a competency-based skill level sooner than with traditional simulator units.<sup>82-84</sup>

#### **MISCELLANEOUS APPLICATIONS:**

Detection of activation pattern of tongue musculature and evaluation of effects of a different curing unit and light-tips on temperature increase during orthodontic bonding<sup>85</sup>

#### **CURRENT RECOMMENDATIONS AND FUTURE PROSPECTIVES:**

AI has transformed dentistry in the recent years. Studies show that these AI-powered automated systems performed exceptionally well in various scenarios.

AI systems work in distinct extents of orthodontics. Orthodontists can use AI as an auxiliary tool to improve the accuracy of diagnosis and treatment planning, predict treatment results. In addition, automated systems can save time and improve the efficiency of clinicians.

Moreover, with deep learning techniques, it is possible to eliminate the bias related to human decision-making; conventional manual methods are likely to incorporate a relatively higher degree of intra- and interobserver errors due to this subjectivity, which can lead to a rise in the prediction error. AI could be a valuable tool to use in those procedures which need high precision and are more time-consuming, such as indirect bonding, precise Bolton Analysis, or wire bending, to increase the quality of our



patients' treatments. There are orthodontic studies involving various applications of AI and ML over the past three decades.

Although the improvement of AI is an excellent help for orthodontic professionals, the final decisions on health matters will at all times be the clinicians' responsibility.

### **CHALLENGES OF AI:**

Systems must be improved to protect patient confidentiality and privacy from integrating AI into clinical operations. Thus, personal data will have to be anonymized before considering broader distribution.<sup>86</sup>

AI systems are also linked with safety issues. The transparency of AI algorithms

data is an important issue. The quality of predictions performed by AI systems relies quickly on the precision of annotations and labeling of the dataset employed in training. Poorly labeled data can lead to poor results.<sup>87</sup>Clinic-labelled datasets may be of inconsistent quality, thus limiting the efficacy of the resultant AI systems. Furthermore, health care professionals should possess a complete understanding of the decisions and predictions made by an AI system and the capability to defend them.<sup>88</sup> Interpretability of AI technology is a known problem. Significant advances are required before specific algorithms, such as neural networks, can make clinical diagnoses or treatment recommendations with complete transparency. These issues will remain to represent a considerable



challenge to our legal system for the foreseeable future.<sup>89</sup>

### **CONCLUSION:**

AI has immense potential to aid in the clinical decision-making process. It is crucial to plan treatments carefully to achieve predictable outcomes for patients in orthodontic treatments. Furthermore, ensuring that the best clinical decision is made before initiating irreversible procedures. Therefore, it is vital to ensure that AI is integrated safely and skilfully to assure that humans hold the ability to direct treatment and make informed decisions.

### **REFERENCES**

1. Ramesh, A. N., Kambhampati, C., Monson, J. R. T., Drew, P. J. Artificial intelligence in medicine. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2004, 86(5), 334–338.
2. Turing AM. Computing machinery and intelligence. Mind; 1950, 59: 433–60.
3. Shapiro, S. C. Encyclopaedia of Artificial Intelligence. 1992, 2nd ed., Vols. 1 and 2. New York, Wiley.
4. Vashisht Anu and Choudhary Ekta. “Artificial intelligence; mutating dentistry”. International Journal of Research and Analytical Reviews 6.1 (2019).
5. Lusted LB. Medical progress – medical electronics. N Engl J Med; 1955, 252: 580–5.

6. Jung MH. Factors influencing treatment efficiency: a prospective cohort study. Angle Orthod. 2021;91(1):1-8.
7. S. B. Khanagar et al., “Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry – A systematic review,” Journal of Dental Sciences, Jun. 2020.
8. M. L. Brodie, “What Is Data Science?” Applied Data Science, pp. 101–130, 2019.
9. Y. Riahi and S. Riahi, “Big Data and Big Data Analytics: concepts, types and technologies,” International Journal of Research and Engineering, vol. 5, no. 9, pp. 524–528, Nov. 2018.
10. Xie Xiaoqiu., et al. “Artificial neural network modelling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment”. The Angle Orthodontist 80.2 (2010): 262-266.
11. Birnbaum Nathan S and Heidi B Aaronson. “Dental impressions using 3D digital scanners: virtual becomes reality”. Compendium of Continuing Education in Dentistry 29.8 (2008): 494-496.
12. Mackin N., et al. “Artificial intelligence in the dental surgery: an orthodontic expert system, a dental tool of tomorrow”. Dental Update 18.8 (1991): 341.
13. Li Peilin., et al. “Orthodontic treatment planning based on artificial neural networks”. Scientific Reports 9.1 (2019): 1-9.
14. Thanathornwong B. Bayesian-based decision support system for assessing the needs for orthodontic



treatment. Healthc Inform Res 2018; 24:22e8.

15. 34.Lee KS, Jung SK, Ryu JJ, Shin SW, Choi J. Evaluation of transfer learning with deep convolutional neural networks for screening osteoporosis in dental panoramic radiographs. J Clin Med. 2020;9(2):392.

16. Hwang JJ, Lee JH, Han SS, Kim YH, Jeong HG, Choi YJ, et al. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. Dentomaxillofac Radiol. 2017;46(7):20170006. Epub 2017 Jul 14

17. Yeom SH, Na JS, Jung HD, Cho HJ, Choi YJ, Lee JS. Computational analysis of airflow dynamics for predicting collapsible sites in the upper airways: machine learning

approach. J Appl Physiol (1985). 2019;127(4):959–73. Epub 2019 Jul 18.

18. Skotko BG, Macklin EA, Muselli M, Voelz L, McDonough ME, Davidson E, et al. A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. Am J Med Genet A. 2017;173(4):889 –96. Epub 2017 Jan 26.

19. Dunbar AC, Bearn D, McIntyre G. The influence of using digital diagnostic information on orthodontic treatment planning - a pilot study. J Health Eng. 2014;5(4):411-428.

20. Xie X, Wang LWA. Artificial neural network modelling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. Angle Orthod. 2010;80(2):262-266.



21. Jung SK, Kim Ansan TW. New approach for the diagnosis of extractions with neural network machine learning. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2016;149(1):127-133.
22. Choi HI, Jung SK, Baek SH, et al. Artificial intelligent model with neural network machine learning for the diagnosis of orthognathic surgery. *J Craniofac Surg.* 2019;30(7):1986-1989.
23. Li P, Kong D, Tang T, Su D, Yang P, Wang H, et al. Orthodontic treatment planning based on artificial neural networks. *Sci Rep.* 2019;9(1):2037.
24. Lee JH, Yu HJ, Kim MJ, Kim JW, Choi J. Automated cephalometric landmark detection with confidence regions using Bayesian convolutional neural networks. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):1-1.
25. Hwang HW, Park JH, Moon JH, et al. Automated identification of cephalometric landmarks: Part 2- Might it be better than human? *Angle Orthod.* 2020;90(1):69-76
26. Kim H, Shim E, Park J, Kim YJ, Lee U, Kim Y. Web-based fully automated cephalometric analysis by deep learning. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020; 194:105513.
27. Dobratulin K, Gaidel A, Aupova I, Ivleva A, Kapishnikov A, Zelter P. The efficiency of deep learning algorithms for detecting anatomical reference points on radiological images of the head profile. *arXiv.* 2020;01135(18):0-5.



28. Lee JH, Yu HJ, Kim MJ, Kim JW, Choi J. Automated cephalometric landmark detection with confidence regions using Bayesian convolutional neural networks. BMC Oral Health. 2020;20(1):1-10.
29. Guo Y-C, Han M, Chi Y, et al. Accurate age classification using manual method and deep convolutional neural network based on orthopantomogram images. Int J Legal Med. 2021;135(4):1589-159.
30. Yu HJ, Cho SR, Kim MJ, Kim WH, Kim JW, Choi J. Automated skeletal classification with lateral cephalometry based on artificial intelligence. J Dent Res. 2020;99(3):249–56. Epub 2020 Jan 24.
31. Mario MC, Abe JM, Ortega NR, Del Santo M Jr. Paraconsistent artificial neural network as auxiliary in cephalometric diagnosis. Artif Organs. 2010;34(7): E215–21.
32. Yu HJ, Cho SR, Kim MJ, Kim WH, Kim JW, Choi J. Automated skeletal classification with lateral cephalometry based on artificial intelligence. J Dent Res. 2020;99(3):249–56.
33. Kunz F, Stellzig-Eisenhauer A, Zeman F, Boldt J. Artificial intelligence in orthodontics: evaluation of a fully automated cephalometric analysis using a customized convolutional neural network. J Orofac Orthop. 2020;81(1):52-68.
34. Nishimoto S, Sotsuka Y, Kawai K, Ishise H, Kakibuchi M. Personal computerbased cephalometric landmark detection with deep

learning, using cephalograms on the internet. *J Craniofac Surg.* 2019;30(1):91–5.

35. Vucinic P, Trpovski Z, Scepan I. Automatic landmarking of cephalograms using active appearance models. *Eur J Orthod.* 2010;32(3):233–41.

36. Rueda S, Alcañiz M. An approach for the automatic cephalometric landmark detection using mathematical morphology and active appearance models. *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 2006;9(Pt 1):159–66.

37. Grau V, Alcañiz M, Juan MC, Monserrat C, Knoll C. Automatic localization of cephalometric Landmarks. *J Biomed Inform.* 2001;34(3):146–56.

38. Kim H, Shim E, Park J, Kim YJ, Lee U, Kim Y. Web-based fully automated cephalometric analysis by deep learning. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020; 194:105513.

39. Tanikawa C, Yagi M, Takada K. Automated cephalometry: system performance reliability using landmark-dependent criteria. *Angle Orthod.* 2009;79(6):1037–46

40. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana V, Gupta A, Vasamsetti S, Balachandran R, et al. Automatic localization of three-dimensional cephalometric landmarks on CBCT images by extracting symmetry features of the skull. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(2):20170054.

41. Tanikawa C, Yamamoto T, Yagi M, Takada K. Automatic recognition of anatomic features on cephalograms

of preadolescent children. Angle Orthod. 2010;80(5):812–20.

42. Ma Q, Kobayashi E, Fan B, Nakagawa K, Sakuma I, Masamune K, et al. Automatic 3D landmarking model using patch-based deep neural networks for CT image of oral and maxillofacial surgery. Int J Med Robot. 2020;16(3): e2093. <https://doi.org/10.1002/rcs.2093> Epub 2020 Mar 20.

43. Montúfar J, Romero M, Scougall-Vilchis RJ. Hybrid approach for automatic cephalometric landmark annotation on cone-beam computed tomography volumes. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018;154(1):140–50. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.08.028>.

44. Montúfar J, Romero M, Scougall-Vilchis RJ. Automatic 3-dimensional

cephalometric landmarking based on active shape models in related projections. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018;153(3):449–58. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.06.028>.

45. Gupta A, Kharbanda OP, Sardana V, Balachandran R, Sardana HK. Accuracy of 3D cephalometric measurements based on an automatic knowledgebased landmark detection algorithm. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2016; 11(7):1297–309. <https://doi.org/10.1007/s11548-015-1334-7> Epub 2015 Dec 24.

46. Gupta A, Kharbanda OP, Sardana V, Balachandran R, Sardana HK. A knowledge-based algorithm for automatic detection of cephalometric landmarks on CBCT images. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2015; 10(11):1737–52.



47. Ed-Dhahraouy M, Riri H, Ezzahmouly M, Bourzgui F, El Moutaoukkil A. A new methodology for automatic detection of reference points in 3D cephalometry: a pilot study. *Int Orthod.* 2018;16(2):328 – 37.

48. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19–32.

49. Chen S, Wang L, Li G, et al. Machine learning in orthodontics: introducing a 3D auto-segmentation and auto-landmark finder of CBCT images to assess maxillary constriction in unilateral impacted canine patients. *Angle Orthod.* 2020;90(1):77-8.

50. Kim I, Misra D, Rodriguez L, et al. Malocclusion classification on 3D

cone-beam CT craniofacial images using multi-channel deep learning models. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2020;1294-1298.

51. Lin G, Kim PJ, Baek SH, Kim HG, Kim SW, Chung JH. Early prediction of the need for orthognathic surgery in patients with repaired unilateral cleft lip and palate using machine learning and longitudinal lateral cephalometric analysis data. *J Craniofac Surg.* 2021;32(2):616-620.

52. Murata S, Lee C, Tanikawa C, Date S. Towards a fully automated diagnostic system for orthodontic treatment in dentistry. *Proc - 13th IEEE Int Conf eScience, eScience.* 2017;1-8.

53. Dallora AL, Anderberg P, Kvist O, Mendes E, Ruiz SD, Berglund JS. Bone age assessment with various



machine learning techniques: a systematic literature review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(7):1-22.

54. Amasya H, Cesur E, Yildirim DOK. Validation of cervical vertebral maturation stages: artificial intelligence vs human observer visual analysis. Am J Orthod Dentofac Orthop. 2020;158(6):173-179.

55. Guo Y-C, Han M, Chi Y, et al. Accurate age classification using manual method and deep convolutional neural network based on orthopantomogram images. Int J Legal Med. 2021;135(4):1589-1597.

56. Kök H, Acilar AM, Izgi MS. Usage and comparison of artificial intelligence algorithms for determination of growth and development by cervical vertebrae

stages in orthodontics. Prog Orthod. 2019;20(1):41.

57. Wang X, Cai B, Cao Y, Zhou C, Yang L, Liu R, et al. Objective method for evaluating orthodontic treatment from the lay perspective: an eye-tracking study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2016;150(4):601–10.

58. Kim BM, Kang BY, Kim HG, Baek SH. Prognosis prediction for class III malocclusion treatment by feature wrapping method. Angle Orthod. 2009; 79(4):683–91

59. Thanathornwong B. Bayesian-based decision support system for assessing the needs for orthodontic treatment. Healthc Inform Res. 2018;24(1):22–8.



60. Gupta A, Kharbanda OP, Sardana V, Balachandran R, Sardana HK. A knowledge-based algorithm for automatic detection of cephalometric landmarks on CBCT images. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015; 10(11):1737–52
61. Thanathornwong B. Bayesian-based decision support system for assessing the needs for orthodontic treatment. *Healthc Inform Res.* 2018;24(1):22–8.
62. Wang X, Cai B, Cao Y, Zhou C, Yang L, Liu R, et al. Objective method for evaluating orthodontic treatment from the lay perspective: an eye-tracking study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;150(4):601–10.
63. Auconi P, Scazzocchio M, Cozza P, McNamara JA Jr, Franchi L. Prediction of class III treatment outcomes through orthodontic data mining. *Eur J Orthod.* 2015;37(3):257–67.
64. Auconi P, Caldarelli G, Scala A, Ierardo G, Polimeni A. A network approach to orthodontic diagnosis. *Orthod Craniofac Res.* 2011;14(4):189–97.
65. Xie X, Wang L, Wang A. Artificial neural network modeling for deciding if extractions are necessary prior to orthodontic treatment. *Angle Orthod* 2010; 80:262-6.
66. Sun D, Pei Y, Song G, et al. Tooth Segmentation and Labelling from Digital Dental Casts. In: 2020 IEEE 17th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)IEEE; 2020: p. 669-673.



67. Patcas R, Timofte R, Volokitin A, Agustsson E, Eliades T, Eichenberger M, et al. Facial attractiveness of cleft patients: a direct comparison between artificial-intelligence-based scoring and conventional rater groups. *Eur J Orthod.* 2019;41(4):428–33.

68. Patcas R, Bernini DAJ, Volokitin A, Agustsson E, Rothe R, Timofte R. Applying artificial intelligence to assess the impact of orthognathic treatment on facial attractiveness and estimated age. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(1): 77–83.

69. Choi HI, Jung SK, Baek SH, Lim WH, Ahn SJ, Yang IH, et al. Artificial intelligent model with neural network machine learning for the diagnosis of orthognathic surgery. *J Craniofac Surg.* 2019;30(7):1986–9

70. Lux CJ, Stellzig A, Volz D, Jäger W, Richardson A, Komposch G. A neural network approach to the analysis and classification of human craniofacial growth. *Growth Dev Aging.* 1998;62(3):95–106.

71. Niño-Sandoval TC, Guevara Pérez SV, González FA, Jaque RA, Infante-Contreras C. Use of automated learning techniques for predicting mandibular morphology in skeletal class I, II and III. *Forensic Sci Int.* 2017; 281:187. e1–7.

72. Niño-Sandoval TC, Guevara Perez SV, González FA, Jaque RA, InfanteContreras C. An automatic method for skeletal patterns classification using craniomaxillary variables on a Colombian population. *Forensic Sci Int.* 2016261:159. e1-159.e6.



73. Laurenziello M, Montaruli G, Gallo C, Tepedino M, Guida L, Perillo L, et al. Determinants of maxillary canine impaction: retrospective clinical and radiographic study. J Clin Exp Dent. 2017;9(11):e1304–9.

74. Nieri M, Crescini A, Rotundo R, Baccetti T, Cortellini P, Pini Prato GP. Factors affecting the clinical approach to impacted maxillary canines: a Bayesian network analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;137(6):755–62.

75. Chen S, Wang L, Li G, Wu TH, Diachina S, Tejera B, et al. Machine learning in orthodontics: introducing a 3D auto-segmentation and auto-landmark finder of CBCT images to assess maxillary constriction in unilateral impacted canine patients. Angle Orthod. 2020;90(1):77–84.

76. Laurenziello M, Montaruli G, Gallo C, Tepedino M, Guida L, Perillo L, et al. Determinants of maxillary canine impaction: retrospective clinical and radiographic study. J Clin Exp Dent. 2017;9(11): e1304–9.

77. Nieri M, Crescini A, Rotundo R, Baccetti T, Cortellini P, Pini Prato GP. Factors affecting the clinical approach to impacted maxillary canines: a Bayesian network analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;137(6):755–62.

78. Akçam MO, Takada K. Fuzzy modelling for selecting headgear types. Eur J Orthod. 2002;24(1):99–106

79. 16. Murray T., Authoring intelligent tutoring systems: an analysis of the state of the art. International Journal of Artificial



Intelligence in Education; 1999, 10: 98-129.

80. Crowley R, Medvedeva O., An intelligent tutoring system for visual classification problem solving. Artificial Intelligence in Medicine; 2006, 36: 85-117.

81. Kazi H, Haddawy P, Suebnukarn S. Leveraging a domain ontology to increase the quality of feedback in an intelligent tutoring system. In: Proceedings of the 10th International Conference on Intelligent Tutoring Systems; 14-18; Pittsburgh, USA. New York: Springer, 2010.

82. Yau HT, Tsou LS, Tsai MJ. Octree-based virtual dental training system with a haptic device. Computer-Aided Design & Applications; 2006, 3: 415-424.

83. Creation of a virtual dental patient. Accessed (2011 Jan 15) at: [http://poseidon.csd.auth.gr/LAB\\_RESEARCH/Latest/VirtRealMedicine.htm](http://poseidon.csd.auth.gr/LAB_RESEARCH/Latest/VirtRealMedicine.htm)

84. Feeney L, Reynolds PA, Eaton KA, Harper J. A description of the new technologies used in transforming dental education. British Dental Journal; 2008, 204: 19-28.

85. Aksakalli S, Demir A, Selek M, Tasdemir S. Temperature increase during orthodontic bonding with different curing units using an infrared camera. Acta Odontol Scand. 2014;72(1):36-41.

86. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. Nat Med. 2019;25(1):30-6.



87. Redman TC. If your data is bad, your machine learning tools are useless. Harv Bus Rev. 2018;2 April. Available: <https://hbr.org/2018/04/if-your-data-is-bad-your-machine-learning-tools-are-useless> (accessed 2019 June 12).

88. Murphy KP. Machine learning: a probabilistic perspective. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2012. 32. Ferro AS, Nicholson K, Koka S. Innovative trends in implant dentistry training and education: a narrative review. J Clin Med. 2019;8(10):1618.

89. Software as medical device (SaMD). Maryland: United States Food & Drug Administration; 2018.



## INTELIGENCIA ARTIFICIAL UN VISTAZO AL FUTURO DE LA ODONTOLOGÍA CLÍNICA DIGITAL

Araujo-Cuauro Juan Carlos <sup>1</sup> 

1. Universidad del Zulia, Venezuela.

EMAIL: j.araujo@sed.luz.edu.ve

Recibido: 05/01/2025  
Aceptado: 11/01/2025

### RESUMEN

La inteligencia artificial esta revolucionado diversos ámbitos de la humanidad, sobre todo en las últimas décadas. En el campo de la salud esta revolución ha alcanzado todas sus áreas, incluyendo la odontología. El propósito de este artículo es hacer una revisión sistemática para evaluar el impacto y el rendimiento de la inteligencia artificial como un nuevo modelo en la odontología clínica, sus beneficios, limitaciones y perspectivas. La investigación realizada fue de tipo cualitativa, debido a que la información consultada fue observada y analizada. Si nos enfocamos en el concepto de inteligencia artificial confeccionado por las películas de ciencia ficción, se puede hacer referencia de que la denominada “inteligencia artificial” es una realidad y un vínculo aliado importante en los diagnósticos y tratamientos odontológicos, ya que genera sistemas que piensan y aprenden



de su experiencia, asemejándose al comportamiento humano. La principal ventaja que aporta la inteligencia artificial a la odontología es la utilización de la “Big Data”, es decir, el uso de una inmensa cantidad de datos almacenados a nivel mundial, como también las infraestructuras, tecnologías y servicios que han sido creados para poder gestionar esa información. Conclusión: Los próximos avances tecnológicos basados en la inteligencia artificial permitirán ofrecer una atención odontológica más efectiva, precisa y eficiente en el futuro basado en una herramienta como lo son los algoritmos inteligentes que son cada vez más importante en la odontología moderna.

**PALABRAS CLAVE:** Inteligencia artificial; odontología; ChatGPT; chatbot, modelo..

## **ARTIFICIAL INTELLIGENCE A LOOK AT THE FUTURE OF DIGITAL CLINICAL DENTISTRY**

### **ABSTRACT**

Artificial intelligence has revolutionized various areas of humanity, especially in recent decades. In the field of health, this revolution has reached all areas, including dentistry. The purpose of this article is to conduct a systematic review to evaluate the impact and performance of artificial intelligence as a new model in clinical dentistry, its benefits, limitations and perspectives. The research carried out was qualitative, because the



information consulted was observed and analyzed. If we focus on the concept of artificial intelligence created by science fiction films, we can refer to the fact that the so-called “artificial intelligence” is a reality and an important ally link in dental diagnoses and treatments, since it generates systems that think and they learn from their experience, resembling human behavior. The main advantage that artificial intelligence brings to dentistry is the use of “Big Data”, that is, the use of an immense amount of data stored worldwide, as well as the infrastructures, technologies and services that have been created to be able to manage that information. Conclusion: The next technological advances based on artificial intelligence will allow us to offer more effective, precise and efficient dental care in the future based on a tool such as intelligent algorithms that are increasingly important in modern dentistry.

**KEYWORDS:** Artificial intelligence; dentistry; ChatGPT; chatbot, model.

## INTRODUCCIÓN

La digitalización en el entorno clínico odontológico se ha convertido en un cambio de paradigma incuestionable, indiscutible e irrefutable para los odontólogo/as en general dedicados a las diferentes especialidades del

ejercicio profesional odontológico (ortodoncia, odontopediatría, cirugía oral, endodoncia, periodoncia, odontología restauradora y estética). No obstante, puede que esta conceptualización que hace referencias a esta novísima tecnología basadas



en la inteligencia artificial se perfila como una nueva forma de ser visto y entendido el quehacer odontológico en esta era moderna digitalizada del siglo XXI. En la actualidad la introducción preliminar es cada vez más tajante que los procesos o procedimientos de la inteligencia artificial en odontología se han precipitado en un rápido avance en la esfera de la odontología clínica. La Inteligencia Artificial ya se ha involucrado en la odontología, prueba de esto son los alineadores transparentes que es uno de los recursos más utilizados y los cuales están basados al 100% en la aplicación de la Inteligencia Artificial, y, por tanto, del *Big Data* <sup>(1)</sup>.

La aplicación de la inteligencia artificial en el acto odontológico es un acontecimiento naciente, pero con una

incesante transformación, progreso y crecimiento que hoy en día se encuentra en una fase temprana de implantación en las ciencias odontológicas. Por lo que, cada vez son más los profesionales de la odontología que empiezan a sentir curiosidad acerca de esta herramienta biotecnológica que aporta grandes beneficios al ejercicio profesional clínico dental, optimizando tiempo y recursos invertidos. Sus usos abarcan múltiples ámbitos, ya que la inteligencia artificial es capaz de analizar grandes cantidades de datos con el fin de obtener conclusiones que mejoren el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Además, también pueden analizar los datos de los pacientes para identificar patrones y ayudar a los profesionales odontólogos a desarrollar planes de tratamiento personalizados y



efectivos, automatizando tareas repetitivas y rutinarias y proporcionando información relevante para la toma de decisiones en tiempo real <sup>(2)</sup>.

En las últimas décadas, se han realizado novísimos avances en cuanto a la aplicación de la inteligencia artificial en la odontología, que van desde la detección de caries y la planificación del tratamiento hasta la fabricación de prótesis dentales personalizadas y la creación de sistemas de aprendizaje automático para la toma de decisiones clínicas. Sin lugar a duda, se puede afirmar que la inteligencia artificial está revolucionando el quehacer odontológico. La inteligencia artificial aplicada a la odontología está reduciendo el tiempo del acto odontológico, ya que esta permite

tener una segunda opinión contrastada con miles de imágenes o tratamientos similares, lo que hace más fácil la rápida interpretación de imágenes y/o tratamientos. O simplemente tomar una imagen con IOS y enviarla al *Cloud* para que el sistema basado en inteligencia artificial haga el diseño de una pieza y la envíe a la impresora automáticamente. Por lo que estas tecnologías de la inteligencia artificial han revolucionado a diversas áreas en la vida de los seres humanos, y la odontología no es la excepción. Los sistemas de inteligencia artificial se utilizan para mejorar la precisión y eficiencia en el ejercicio odontológico <sup>(3)</sup>.

La inteligencia artificial se aplica en la odontología en este siglo XXI, en el



campo de la odontología clínica, la inteligencia artificial podría conllevar a una mejor percepción de las enfermedades del aparato o sistema estomatognático a través del análisis informático y la extrapolación de una vasta variedad de datos. Lo que se puede interpretar como una “odontología clínica de exactitud”, es decir, una odontología personalizada, cimentada en actuaciones preventivas y terapéuticas, individualizadas a cada paciente. En el entorno de la odontología, usufructuando los principios que subyacen al *deep learning* (aprendizaje profundo), la inteligencia artificial se está iniciando dentro de las actividades y programas de odontología predictiva, diagnóstica y terapéutica <sup>(4)</sup>.

El propósito de este artículo es hacer una revisión sistemática para evaluar el impacto y el rendimiento de inteligencia artificial como un nuevo modelo en la odontología clínica, sus beneficios, limitaciones y perspectivas. Las preguntas resolver son ¿Qué puede hacer la inteligencia artificial en odontología? ¿Ha alcanzado la inteligencia artificial su potencial en la práctica odontológica?

### Metodología

La investigación realizada fue de tipo cualitativa, debido a que la información consultada fue observada y analizada. De igual manera, es descriptiva, debido a que se busca describir un fenómeno en una situación real porque el estudio se fundamentó en concepciones para determinar la influencia de la inteligencia



artificial en la odontología clínica su efecto, así como su actual potencial, beneficios, limitaciones y perspectivas.

### **Conceptualización y/o definición de inteligencia**

¿Que conocemos o conceptualizamos por **inteligencia**?

Inteligencia es la capacidad o facultad mental para entender, razonar o relacionar ideas, así como para resolver problemas, aprender de las experiencias o pensar de forma abstracta en distintos campos. A la capacidad mental de obtener y conservar una gran variedad de conocimientos y habilidades para solucionar problemas. Asimismo, incluye el uso del razonamiento crítico y un aprendizaje constante en relación con las experiencias

vividas. En este sentido se ha asociado con otros conceptos a lo largo de la historia, como el de intelecto, entendimiento o sabiduría.

Se puede entender entonces como la capacidad tanto de entender o comprender como de resolver situaciones problema.

La palabra “inteligencia” proviene del latín *intelligentia*, proveniente del verbo *intelligere* (compuesto por las voces *inter*, “entre”, y *legere*, “leer”), y desde sus inicios se asociaba a “saber escoger”, en el sentido de comprender, o sea, de ser capaz de determinar los contextos y rescatar los significados.

No obstante, en estos tiempos modernos, se ha más o menos aceptado que no existe un concepto único de inteligencia, por lo finalmente se ha venido aceptando la idea de que no existe una sola inteligencia,



sino que existen numerosas formas de ella  
(5).

Entonces a ¿que se le denomina **inteligencia artificial**? Es informática que va más allá de la automatización, la computación y el almacenamiento. Es una imitación, replicación o simulación de la inteligencia humana creada por el campo de la ciencia y la ingeniería en forma de un comportamiento que le permite a los sistemas digitales hacer cosas inteligentes como la capacidad de pensar, aprender, resolver situaciones y tomar decisiones, semejantes al pensamiento humano siendo expresado mediante dispositivos tecnológicos. Por lo que la inteligencia artificial tiene en esta actualidad un inmenso potencial para cambiar el modo en que se trabaja, se vive e incluso la

manera como nos relacionamos como sociedad global de este siglo XXI.

Y en el ejercicio del quehacer odontológico esta ha hecho su acto de presencia donde hoy día es uno de los recursos más utilizados, en un 100% en la aplicación de la inteligencia artificial, y, por tanto, del *Big Data*<sup>(6)</sup>.

El uso de la inteligencia artificial en el ejercicio de la odontología es un escenario reciente e incesantemente en avances, que hoy en día se encuentra en una etapa temprana de implantación en las clínicas odontológicas a nivel mundial. Es considerada como una herramienta que contribuye con importantes beneficios en la clínica dental, como lo es el análisis de imágenes clínicas, lo que ha mejorado la precisión y



rapidez de los diagnósticos y por supuesto de los tratamientos en el aparato o sistema estomatognático de los pacientes. Lo que optimiza el tiempo, así como los recursos invertidos. No obstante, dentro del campo odontológico abarca diversas áreas como la ortodoncia, endodoncia, implantología oral y restauraciones dentales, entre otras., pueden analizar los datos de los pacientes para identificar patrones y contribuir a que los odontólogo/as puedan desarrollar planes de tratamiento personalizados y efectivos, automatizando tareas repetitivas y rutinarias y proporcionando información relevante para la toma de decisiones en tiempo real.

Así lo demuestra un estudio de la Universidad de California en Los

Ángeles, que afirma que el uso de la inteligencia artificial para la planificación del tratamiento dental puede reducir los tiempos de planificación en un 43 % y los tiempos de tratamiento en un 22 % <sup>(7)</sup>.

Los primeros trabajos en la aplicación de la inteligencia artificial en odontología se remontan a la década de 1990, cuando se utilizaron redes neuronales artificiales para la clasificación de patologías orales y la predicción del crecimiento y desarrollo de la mandíbula. No obstante, en las últimas décadas, se han ejecutado múltiples avances en la aplicación de la inteligencia artificial en odontología, desde la detección de caries y la planificación del tratamiento hasta la fabricación de prótesis dentales personalizadas y la creación de sistemas

de aprendizaje automático para la toma de decisiones clínicas. Por lo que, sin ninguna duda, se puede afirmar que la inteligencia artificial está revolucionando la odontología moderna como ciencia de la salud <sup>(8)</sup>.

Ya existen procesos importantes en los que se está trabajando con inteligencia artificial en el ejercicio odontológico, se puede hacer como referencia, por ejemplo, de los escáneres intraorales, con inteligencia artificial que están permitiendo que un escaneado de la boca de un paciente, entienda que la lengua es una estructura que no se quiere escanear. Lo que es simplemente tomar una imagen con el escanear *intraorl* y enviarla al *Cloud* para que el sistema basado en inteligencia artificial realice el diseño de

una pieza y la envíe a la impresora automáticamente. Todo esto hace que tratamientos que antes podían durar 3 o 5 semanas y varias horas de trabajo del odontólogo/a, se pueda reducir a días.

Asimismo, le permite al escanear tener una segunda opinión contrastada con miles de imágenes o tratamientos similares, lo que hace más fácil la rápida interpretación de imágenes y/o tratamientos <sup>(9)</sup>.



**Figura 1.** Escáner facial *Metismile* utiliza inteligencia artificial para analizar la cara del paciente y crear un modelo digital ayuda a planificar tratamientos personalizados de manera más eficiente y precisa



Se puede decir que la inteligencia artificial juega un papel predominante en la odontología, esta se ha hecho casi un habito, aunque su avance es menor que en el de las ciencias médicas. ¿Cuál será el impacto de la inteligencia artificial en la odontología?, algunas de las áreas en las que se está aplicando esta novedosa e importante rama tecnológica de la informática en odontología incluye herramientas para el diagnóstico y la planificación de tratamientos en ortodoncia, implantología oral y restauraciones dentales. Y los escáneres intraorales que incorporan inteligencia artificial han mejorado o perfeccionado la toma de impresiones digitales y reducido el tiempo de trabajo. Estos sistemas basados en la inteligencia artificial pueden analizar los datos de escaneo oral

y dental para concebir un prototipo preciso de los dientes y las encías en 3D, lo que ayuda a los odontólogo/as a diseñar restauraciones que se ajusten perfectamente a la cavidad bucal del paciente<sup>(10)</sup>.

Por otro lado, los sistema de imágenes radiográficas y tomográficas regidos por la inteligencia artificial son una realidad, que pueden identificar anomalías y patrones que a odontólogo/as, les puedes ayudar para el diagnóstico como los escáneres faciales provistos con inteligencia artificial son equipos relativamente nuevos, capaces de realizar análisis de la predicción del crecimiento facial, la medición de la asimetría facial, ser utilizados también para planificar el diseño de carillas dentales y otros

tratamientos de odontología estética. El análisis de la sonrisa y la posición final de los dientes después del tratamiento y el tratamiento de enfermedades del sistema o aparato estomatognático. En cirugía ortognática, se han creado modelos que buscan predecir la necesidad de cirugía, el tipo de cirugía y la necesidad de exodoncias<sup>(11)</sup>.



**Figura 2.** Software CephX permite realizar análisis cefalométricos automáticos utilizando "machine learning" e inteligencia artificial

Son muy variados los sectores donde se emplea la inteligencia artificial, y la

odontología no es una excepción esta ha traído muchas ventajas con el objetivo de centrarse en las mejoras médico odontológica de manera más eficaz y precisa. Entonces la pregunta a resolver ¿Qué aporte trae en si la inteligencia artificial a la odontología? Además de todo lo antes indicado, la inteligencia artificial a través del metaverso contribuye a idear y planificar tratamientos bucodentales. Igualmente se pueden crear los modelos digitalizados del área maxilobucal para llevar a cabo previamente el proceso médico odontológico, antes de aplicarlo en el paciente. Por otra parte, con este método también se facilitan los procedimientos de enseñanzas-aprendizaje en las prácticas de los especialistas y estudiantes en el campo



odontológico. Finalmente, *chatbots*, aprendizaje automático y las redes neuronales <sup>(7-9)</sup>.

Es de suponer que la inteligencia artificial tiene como propósito el colaborar en el avance de la odontología en el futuro en términos de precisión, eficiencia y accesibilidad, prestar un cuidado odontobucal más efectivo y humano, enfocado no solo a la enfermedad, sino sobre todo al paciente que la padece. Sin embargo, hay en la actualidad un convencimiento de que ninguna tecnología puede sustituir la prestación de la atención odontológica con un trato más personal, la empatía y la relación de confianza <sup>(12)</sup>.

La inteligencia artificial va evolucionando y generando nuevas aplicaciones en el campo de la odontología, innovando en la forma de hacer diagnóstico y tratamientos. A continuación, se expondrán algunas de las aplicaciones más destacadas para mejorar la atención odontológica que utilizan Inteligencia Artificial como lo son: (1). **Exocad** con el *software* CAD/CAM para la odontología, en el desarrollo de inteligencia artificial en diseño dental con capacidad de aprendizaje automático, que permite mejorar la precisión y eficiencia del diseño de prótesis dentales; (2). **Virtual articulator**", que utiliza inteligencia artificial para simular la oclusión de los dientes en el *software* de diseño, lo que ayuda a crear prótesis dentales más precisas y funcionales;



(3). **DentalCAD Smile Creator**, que utiliza inteligencia artificial para el diseño de sonrisas y la simulación de los resultados del tratamiento de blanqueamientos, carillas y otros procedimientos estéticos; (4). **PartialCAD**, que utiliza inteligencia artificial para diseñar prótesis dentales parciales removibles, lo cual reduce el tiempo y los costos del proceso de diseño. *Software* de diseño con el de escaneado intraoral *iTero*, lo que permite una mayor precisión en la toma de impresiones digitales y mejor planificación del tratamiento de ortodoncia; (5). **Metismile** ha desarrollado el escáner facial con inteligencia artificial para la planificación de tratamientos de ortodoncia. Este escáner facial utiliza inteligencia artificial para analizar la cara del paciente y crear

un modelo digital preciso en 3D. Con esta información, los ortodoncistas pueden planificar tratamientos personalizados de manera más eficiente y precisa; (6). **Pearl Dental** aplicación que utiliza inteligencia artificial para analizar radiografías dentales y detectar automáticamente caries, enfermedades periodontales y otras anomalías. Ayuda a los dentistas a agilizar el proceso de diagnóstico y tomar decisiones basadas en información más precisa; (7). **Dental Monitoring** aplicación que permite a los ortodoncistas hacer un seguimiento remoto de la evolución del tratamiento de sus pacientes, quienes se pueden tomar fotografías de sus dientes y enviarlas para recibir comentarios y ajustes personalizados; (8). **OrthoPic** innovadora aplicación que ayuda a los odontólogos a



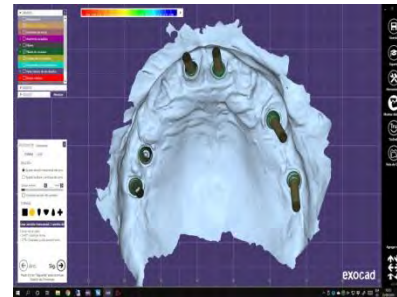
adquirir un registro fotográfico intraoral de sus pacientes en formato HD. La aplicación móvil permite la fotografía segura de composites dentales y de ortodoncia mientras se adhiere estrictamente a las pautas de HIPAA; (9). **WebCeph** herramienta de análisis de diagnóstico ortognático y de ortodoncia móvil para dentistas, que evalúa tus casos de ortodoncia en cualquier momento y lugar; (10). **Dental 3D Illustrations** aplicación diseñada para dentistas profesionales que desean asesorar a sus pacientes de manera más efectiva. Una amplia colección de ilustraciones 3D de tratamientos dentales está organizada en grupos y se encuentra en esta aplicación. Muchos dentistas dibujan ilustraciones en papel cada vez que explican el proceso de tratamiento a

sus pacientes, lo que puede llevar algo de tiempo. Encontrar la ilustración necesaria en la base de datos de la aplicación es muy simple: te llevará alrededor de diez segundos; y (11). **Planmeca Romexis Smile Design** es ideal para la simulación de diseño de sonrisa, la planificación de tratamiento y una comunicación eficaz. Ofrece herramientas intuitivas para diseñar sonrisas agradables y naturales en la primera visita del paciente<sup>(13)</sup>.

Por lo que se puede ser capaz de realizar una serie de análisis, incluyendo la predicción del crecimiento facial, la medición de asimetrías faciales, el análisis de la sonrisa y la predicción de la posición final de los dientes después del tratamiento. También puede utilizarse para planificar el diseño de carillas

dentales y otros procedimientos en odontología estética.

De este modo, las decisiones tomadas por los odontólogo/as deberían ser teóricamente más fáciles y precisas, ya que estas herramientas tienen en cuenta todos los aspectos, en cuanto a los pros y a los contras relacionados con un determinado problema/patología para proponer la mejor solución, una vez filtrados todos los datos disponibles. Es así como la tecnología basada en la inteligencia artificial continúa avanzando, es factible que en la posterioridad se puedan apreciar más soluciones innovadoras para los tratamientos de ortodoncia y otros tratamientos relacionados a la salud odontobucal <sup>(14)</sup>.



**Figura 3. Exocad.** Programada basado en la inteligencia artificial para ortodoncia e implantología oral

Entonces ¿Cuáles son los **procesos odontológicos** propulsados por la inteligencia artificial? Se debe tener en cuenta que los mecanismos fomentados por la inteligencia artificial no son infalibles y tienen sus limitaciones. Si bien es cierto que son útiles para desarrollar la atención odontólogo-usuario, igualmente muestran soluciones a muchas complicaciones relacionadas a la salud bucal. A continuación, otras aplicaciones actuales de la inteligencia artificial dentro de la odontología son: (i). Asistencia diagnóstica con la inteligencia



artificial se detectan problemas bucodentales de manera específica y rápida como es el análisis de radiografías e imágenes para detectar anomalías y patologías o caries tan pequeñas que no puedan ser diagnosticadas en una evaluación a simple vista. Esto con el fin de prevenir su desarrollo posterior; (ii). Aplicación de tratamiento y seguimiento personalizado. El objetivo es que los especialistas puedan concebir tratamientos de manera individualizada. En el caso de los modelos 3D estos son analizados para que basados en el tratamiento simulado luego se aplique ese mismo procedimiento al paciente. Una vez que la inteligencia artificial efectúa estos análisis pertinentes, determina si el tratamiento funciona adecuadamente. Después, mediante los controles y

evaluaciones hacen los ajustes y correctivos pertinentes para alcanzar los resultados que se desean; (iii). Detección de enfermedades dentales. Nuevamente a partir de escaneos en 3D intraorales, la inteligencia artificial identifica qué problemas presenta el paciente; y (iv). Creación de prótesis dentales. Por medio de distintos sistemas de inteligencia artificial, la herramienta recomienda los diseños precisos y los materiales para la elaboración de estos implantes que se ajusten a la perfección al área bucal del paciente. ¿Qué **equipos** con inteligencia artificial en 3D son usados en odontología? Estos son escáneres faciales e intraorales de última generación y alta precisión que mediante la inteligencia artificial pueden detectar, corregir y reducir problemas dentales, además de



captar datos específicos como estructura ósea y facial, posicionamiento de los dientes, mandíbula, dimensiones del rostro, entre otros. Ya obtenida la información los odontólogo/as aplican el tratamiento respectivo como las restauraciones, de ortodoncia o prótesis dental <sup>(15)</sup>.

Finalmente, la inteligencia artificial es informática que va más allá de la automatización, la computación y el almacenamiento, esta permite a los sistemas digitales pensar y hacer cosas inteligentes semejantes al pensamiento humano. Entonces es así como la inteligencia artificial está revolucionando y cambiando a la odontología clínica moderna.

### **La revolución de la inteligencia artificial en la odontología. Un vistazo al futuro de la odontología digital**

La tecnología informática está avanzando a pasos gigantescos y la odontología no se queda rezagada. La apasionante evolución de la inteligencia artificial ha capturado siempre la imaginación en los seres humanos desde sus sumisos inicios en la década de 1950. En este momento más que nunca, la inteligencia artificial está innovando el modo en que las sociedades viven, trabajan e inclusive hasta cómo cuidar su salud bucodental. Pero cuando todo comenzó hace unas décadas esta se percibía, como un concepto futurista, relegado a la ciencia-ficción, sin embargo, hoy día, es una realidad evidente y perceptible que se está



incorporando a las rutinas diarias de las personas.

Para entender y comprender de modo en general la capacidad de los *chatbots* es necesario considerar y analizar el impacto que están teniendo en las ciencias de la salud en este caso en la odontología. Los *chatbots* basados en la tecnología de la informática bajo la inteligencia artificial han evidenciado su competencia en facilitar, y suministrar respuestas convenientes en áreas de la odontología como lo son: endodoncia, ortodoncia, exodoncia, prostodoncia, implantología, entre otras, lo que resalta su versatilidad y utilidad en la toma de decisiones clínicas odontológica<sup>(16)</sup>.

La inteligencia artificial que les depara a las diversas áreas de la odontología, en cuanto al caso de la salud bucal esta, podrá ofrecer las mejores soluciones mucho antes de llevarlas a cabo son los casos por ejemplo como en el área de la **ortodoncia** que es una rama de la odontología que se encarga de los problemas de los dientes y la mandíbula. La atención dental con ortodoncia incluye el uso de dispositivos, tales como los aparatos, es un campo emergente en el que se utilizan algoritmos de aprendizaje automático para mejorar la precisión y eficacia de los tratamientos odontobucles. Puede colaborar con los odontólogos ortodoncistas a diagnosticar y planificar tratamientos mediante el análisis de los datos de los pacientes.



Estos algoritmos pueden contribuir a diseñar aparatos odontobucles personalizados y más precisos, como dispositivos de alineación de dientes invisibles. Una vez diseñados, se emplean impresoras 3D o equipos de termoformación para fabricar los alineadores en una serie de férulas transparentes. El paciente utiliza cada alineador durante un período de tiempo determinado antes de pasar al siguiente, lo que permite una alineación gradual de los dientes programada en la computadora.

Además, se puede supervisar el avance del tratamiento de ortodoncia, lo que involucra el seguimiento del movimiento de los dientes y de la maxila, así como de la mandíbula a lo largo del tiempo y el

ajuste del tratamiento para lograr resultados óptimos, lo que contribuye a que estos especialistas sean más eficientes en la atención al paciente, analizando grandes cantidades de datos para tomar decisiones de tratamiento más rápidas y precisas<sup>(17)</sup>.

Desde hace mucho tiempo el uso de las herramientas de la tecnología de la inteligencia artificial en ortodoncia ha sido un hecho trascendental, aunque en las últimas décadas se ha perfeccionado y se ha incorporado en la actividad clínica odontológica de modo más eficaz como:

(a). Diagnóstico asistido por inteligencia artificial los sistemas de inteligencia artificial analizan radiografías panorámicas, radiografías cefalométricas y modelos digitales de pacientes para



ayudar a los odontólogo/as ortodoncistas a identificar problemas dentales y esqueléticos; (b). Planificación de tratamientos la inteligencia artificial asiste a los ortodoncistas a la hora de diseñar planes de tratamiento específicos para cada paciente, teniendo en cuenta factores como la maloclusión, la posición de los dientes o la anatomía facial; (c). Predicción de resultados, es capaz de prever y comunicar mejor los resultados del tratamiento, ya que los *softwares* simulan cómo se verían los dientes y la sonrisa después del tratamiento; (d). Diseño de aparatos ortodónticos esta permite personalizar aparatos ortodónticos, como los *brackets* y alineadores dentales, a medida, utilizando tecnologías de impresión 3D; y (e). Seguimiento de los avances de los

tratamientos a lo largo del tiempo mediante análisis de imágenes y modelos digitales para evaluar cómo se están desplazando los dientes y ajustar el plan de tratamiento en caso necesario <sup>(18)</sup>.

Las tecnologías de la inteligencia artificial destacan por detectar y modificar de manera fluida los dientes, creando restauraciones que se ajustan a las piezas adyacentes sin esfuerzo, para la creación de coronas, después del escaneado, **ClinicCAD** identifica el diente, lo que permite un ajuste fácil de la línea de margen y la selección de una forma anatómica. El sistema muestra automáticamente los puntos de contacto oclusal, indicando ajustes si es necesario. Las coronas e incrustaciones impresas con impresoras 3D son tecnología de impresión cada vez más común en



odontología. La impresión 3D permite la fabricación personalizada a partir de modelos dentales digitales, lo que proporciona mejor precisión y una adaptación más precisa a la estructura dental del paciente. El proceso comienza con la toma de impresiones digitales de la boca del paciente, las cuales se utilizan para crear un modelo digital en 3D de los dientes afectados <sup>(19)</sup>.

En cuanto a la cefalometría es un sector fundamental de la terapéutica ortodóntica, puesto que permite predecir las pautas de crecimiento, diagnosticar y planificar terapias ortodóncicas. La localización de puntos cefalométricos en telerradiografías de perfil se ha realizado con Redes neuronales convolucionales (CNN) con diversos grados de complejidad, que

exponen consistencia entre sus resultados.

Al equiparar la localización de puntos cefalométricos entre CNN y un odontólogo/a examinante humano, se ha atinado una disconformidad promedio que no ha superado el milímetro, con una alta conformidad entre múltiples mediciones. Respecto al análisis cefalométrico, la CNN tiene una ejecución equiparable a los ortodoncistas expertos, con la ventaja que la CNN puede realizar un análisis cefalométrico completo en menos de un segundo. La localización automática de puntos cefalométricos en exámenes 3D, las CNN son las más usadas, revelando una deseable rentabilidad, en pacientes simétricos, con resultados contiguos a los conseguidos por un ejecutante humano <sup>(20)</sup>.



También se debe tener en cuenta que la principal motivación de un paciente para un tratamiento ortodóncico con o sin componente ortognático, es mejorar su apariencia facial. Además, la apariencia facial se considera crucial para medir el resultado del tratamiento por parte del ortodoncista o cirujano maxilofacial. Con respecto al análisis de la morfología facial mediante la inteligencia artificial, por lo que se ha incrementado un método automatizado de evaluación del atractivo facial mediante inteligencia artificial. Este consiste en un detector facial y una CNN que extraen las características faciales, luego las estructura y combina, y finalmente clasifica el rostro según el atractivo basándose en una Escala Visual Análoga (VAS). En pacientes fisurados se ha replicado la evaluación de atractivo

facial mediante CNN, con resultados similares entre especialistas y personas sin conocimiento especializado. Sin embargo, la inteligencia artificial tiende a subvalorar las características faciales en pacientes fisurados, en comparación con pacientes sin malformaciones, ya que analiza el rostro como un todo <sup>(21)</sup>.

Entre los usos de la inteligencia artificial en las decisiones odontológicas terapéuticas se destacan las siguientes áreas: (a). Necesidad de tratamiento ortodóncico, (b). Necesidad de exodoncias, (c). Identificación de dientes a extraer, (d). Necesidad de anclaje, y (e). Cirugía ortognática y pronóstico del tratamiento ortopédico y ortodóncico para los pacientes. En relación con la decisión de necesidad de tratamiento de ortodoncia, se han elaborado sistemas



exitosos en base a variables como sobremordida, clase esquelética y amontonamiento entre otras, basadas en la inteligencia artificial.

En el área de la **periodoncia** es una rama de la odontología que se enfoca en la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades que afectan las encías y las estructuras de soporte de los dientes. Las enfermedades de las encías como la gingivitis y periodontitis son de las causas más comunes de pérdida de dientes, y su control es fundamental. El desarrollo de enfermedades en las encías es muy común, estas ocasionan considerables molestias y pueden generar graves consecuencias si no se diagnostica y se resuelven a tiempo. A través de una serie de procedimientos destinados a preservar

y restaurar una buena salud oral, donde la aplicación de la inteligencia artificial puede identificar automáticamente patologías periodontales que de otro modo podrían pasarse por alto como la detección de caries, fracturas radiculares y lesiones apicales, la inteligencia artificial puede detectar muchos tipos de defectos a partir de imágenes 2D que podrían ayudar en el diagnóstico de la periodontitis <sup>(22)</sup>. La inteligencia artificial podría determinar el estado periodontal a través de radiografías dentales 2D esto podría disminuir la exposición a la radiación al obviar evaluaciones reiteradas e incluso impedir la progresión sigilosa de la enfermedad periodontal y acceder a un enfoque terapéutico más precoz. El procesamiento de imágenes se puede realizar con la arquitectura **u-net**,



una red neuronal convolucional utilizada para segmentar imágenes de forma rápida y precisa. En las evaluaciones se puede identificar la pérdida ósea alveolar total alrededor de los dientes superiores e inferiores, pérdida ósea horizontal, pérdida ósea vertical, defectos de furcación y cálculo alrededor de los dientes maxilares y mandibulares. Esta es una de las visiones para el futuro de la odontología, donde la inteligencia artificial evalúa automáticamente las imágenes y sirve de auxilio a los odontólogo/as a diagnosticar y tratar enfermedades lo antes posible. Es por esto por lo que el uso de la inteligencia artificial en la detección de la inflamación de las encías es un avance prometedor que podría revolucionar la forma de

detectar, tratar e incluso prevenir la enfermedad de las encías <sup>(23)</sup>.

En el área de la **endodoncia** es un área de la odontología en constante evolución y uno de los aspectos más cruciales tiene que ver con el diagnóstico esencial y preciso de las patologías del sistema o aparato estomatognático. La endodoncia se encarga del diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la pulpa dental y los tejidos periapicales. Su acometida llega a introducir desafíos propios para los profesionales de la salud bucodental como lo son los odontólogos.



**Figura 4.** Programa basado en la inteligencia artificial para endodoncia e implantología oral.

Hoy, en la era cibernética de la tecnología de la información, los *chatbots* promovidos por inteligencia artificial están surgiendo como un mecanismo o herramienta y/o instrumento idóneo para modernizar la exactitud y la efectividad en el diagnóstico y la terapéutica endodóntica. La inteligencia artificial está transformando los métodos de diagnóstico y los enfoques terapéuticos en el área de la endodoncia.

Aparentemente en constante evolución, los prototipos basados en la inteligencia

artificial han evidenciado ser muy útiles en el análisis de la anatomía maxilo oral sobre todo del conducto radicular, haciendo la detección de lesiones periapicales en fases muy tempranas y proporcionando una determinación precisa. Asimismo, aparentan ser eficientes para vaticinar el éxito del tratamiento junto con la identificación de varias afecciones odontobucles, como, por ejemplo, caries dentales, inflamación pulpar, fracturas radiculares verticales y expresión de segundas opiniones para tratamientos de conductos radiculares no quirúrgicos.

Además, así mismo la inteligencia artificial ha demostrado una capacidad excepcional para reconocer puntos de referencia y lesiones en exploraciones de



tomografía computarizada de haz cónico con tasas de precisión constantemente elevadas. Por lo tanto, la inteligencia artificial está promoviendo significativamente la precisión y la eficiencia de los procedimientos endodónticos <sup>(24)</sup>.

Entonces ¿Cuál será el desafío de la inteligencia artificial en la endodoncia? Como se sabe la endodoncia se caracteriza por presentar una diversidad de las patologías odontobucles, síntomas y alternativas terapéuticas. Los diagnósticos erróneos, equivocados o inexactos pueden conllevar a tratamientos fútiles o, peor aún, la pérdida de la dentadura. Los odontólogos especialistas en endodoncia enfrentan cada día preguntas y desafíos variados, que van

desde la identificación de la causa de un dolor dental hasta determinar si un tratamiento endodóntico es necesario, es precisamente acá donde los *chatbots* en conjunto con la inteligencia artificial pueden marcar una gran diferencia.

Por lo que el papel de los *chatbots* en el diagnóstico endodóntico auxiliados por la inteligencia artificial, como **ChatGPT** y **PerplexityAI**, están diseñados para comprender y procesar el léxico de la naturaleza humana, por lo pueden dar las respuestas aquellas preguntas muy específicas relacionadas con la endodoncia y proporcionar información precisa basada en el conocimiento disponible hasta la actualidad en este siglo XXI. Pero también, pueden colaborar en la interpretación de signos y síntomas para así poder hacer las



sugerencias oportunas junto a los procedimientos a seguir. Son mucho los estudios que han logrado demostrar que los *ChatGPT* y *PerplexityAI* otros *chatbots* semejantes pueden lograr a obtener niveles significativos de precisión y comprensión en áreas médico-odontológicas determinados como lo es en la endodoncia. No obstante, es primordial efectuar las evaluaciones continuas para medir su rendimiento en el diagnóstico endodóntico y su capacidad para mejorar con el tiempo<sup>(25)</sup>.

Con los avances en la ciencia y la tecnología, se han producido avances fenomenales en la aplicación de redes neuronales con una amplia gama de aplicaciones en la endodoncia. Estos modelos de inteligencia artificial se han

utilizado para localizar el foramen apical, predecir retratamientos, predecir patologías periapicales, detectar y diagnosticar fracturas radiculares verticales y evaluar morfologías radiculares.

Sin embargo, a todo lo antes expuesto del uso de la inteligencia artificial en la endodoncia tiene sus dificultades y limitaciones, a pesar de su propuesta, los *chatbots* no pueden reemplazar la experiencia y el juicio clínico de los odontólogos endodoncista. Ya que este tipo de tecnología de la informática todavía enfrenta desafíos, como la falta de acceso a bases de datos actualizadas y la generación ocasional de información inexacta. En síntesis, los *chatbots* representan una herramienta apropiada en



el ámbito de la endodoncia. Su capacidad para proporcionar respuestas precisas y su potencial para agilizar el proceso de diagnóstico son aspectos que merecen una consideración seria. Sin embargo, se necesita un enfoque cauteloso y evaluaciones continuas para garantizar su certeza y confiabilidad. Los *chatbots* no son un reemplazo, sino una herramienta de apoyo valiosa para los profesionales de la endodoncia en la toma de decisiones clínicas <sup>(26)</sup>.

Igualmente, en la actualidad, *ChatGPT* y *PerplexityAI* no tiene la capacidad de sustituir a los odontólogo/as en la toma de determinaciones y/o resoluciones odontoclínicas. A medida que el rédito, o la utilidad de *ChatGPT* y *PerplexityAI* se acrecenté a través de la aplicación de un

aprendizaje amplio, la expectativa es que esta se torne más apropiada y eficaz en el escenario de la endodoncia. Finalmente, podemos resumir que los *chatbots* representan una herramienta prometedora en el campo de la endodoncia. Su capacidad para proporcionar respuestas precisas y su potencial para agilizar el proceso de diagnóstico son aspectos que tienen una apreciación formal y responsable <sup>(27)</sup>.

En el área de la **prostodoncia** es la especialidad de la odontología dedicada a la restauración y reemplazo de dientes ausentes o dañados. Se dedica al diseño y fabricación de las prótesis dentales, cuyo propósito es restablecer la apropiada funcionalidad y estética del aparato estomatognático que se ha visto alterada



como consecuencia de la pérdida de uno o varios dientes. Como se ha observado los prototipos basados en la inteligencia artificial son en la actualidad parte integrante de la práctica clínica odontológica. En odontología restauradora, la inteligencia artificial se ha utilizado para mejorar el diagnóstico de la caries dental mediante radiografías periapicales y de aleta de mordida, predecir el fracaso de una restauración dental y diagnosticar la fractura vertical de un diente mediante radiografías periapicales<sup>(28)</sup>.

Los modelos de inteligencia artificial se han aplicado para cartografiar la línea de acabado de las disposiciones dentales o ayudar en la selección de la anatomía dental para el diseño automatizado de

restauraciones dentales mediante el uso del sistema CAD-CAM (Diseño Asistido por Ordenador)/CAM (Fabricación Asistida por Ordenador), tecnología digital que permite analizar el estado dento-maxilar de un paciente para descubrir sus necesidades con total precisión y poder ofrecerle así una solución dental a medida, especialmente cuando se trata de prótesis o implantes dentales.

Los modelos de inteligencia artificial han demostrado su potencial para proporcionar una herramienta de diagnóstico fiable para la selección del color de los dientes, el diseño automatizado de restauraciones, la cartografía de la línea de acabado de la preparación, la optimización del colado



de fabricación, la predicción de cambios faciales en pacientes con prótesis removibles y el diseño de prótesis parciales removibles, pero aún están en fase de desarrollo. Según los autores, se necesitan más estudios para seguir desarrollando y evaluando su rendimiento clínico <sup>(29)</sup>.

Los modelos de inteligencia artificial son en la actualidad parte integrante de la práctica clínica odontológica. En odontología restauradora, la inteligencia artificial se está utilizando para mejorar el diagnóstico de la caries dental mediante radiografías periapicales y de aleta de mordida, predecir el fracaso de una restauración dental y diagnosticar la fractura vertical de un diente mediante radiografías periapicales o datos CBCT.

Los modelos basados en la inteligencia artificial se han aplicado para cartografiar la línea de acabado de las preparaciones dentales o contribuir en la selección de la anatomía dental para el diseño automatizado de restauraciones dentales mediante el uso de métodos CAD <sup>(30)</sup>.

En el área de la **odontología restauradora o restaurativa** rama de la odontología se ocupa de recuperar o restaurar la forma y función de las piezas dentales dañadas o alteradas, a través del conocimiento el funcionamiento natural del aparato estomatognático y preservarlo, en la medida de lo posible en su estado anatómico natural. Para esto recurre a la odontología estética, pero también a la general, a la endodoncia, periodoncia, a la prostodoncia y a la cirugía oral. Las nuevas tendencias de la



odontología restauradora o restaurativa se sustentan en el principio biomimético, que pretende imitar la integridad biomecánica, estructural y estética de los dientes. Es decir, respetar la estructura natural de cada boca y utilizarla como guía para la restauración.

La inteligencia artificial depara a la odontología, en los casos de las coronas dentales puesto que esta herramienta tiene la capacidad de analizar con detalles todos los datos que hacen referencia a los dientes contiguo a la corona, con la finalidad de asegurar su estética junto a su ajuste preciso y natural. Este modelo digital se usa para diseñar la corona o incrustación personalizada, que se confecciona con una impresora 3D utilizando materiales como resinas

compuestas, cerámica o metal. La confección de coronas e incrustaciones con impresoras 3D ofrece diversas ventajas. Por un lado, está la precisión y la adaptación las cuales son muy superiores a las obtenidas mediante la confección tradicional. Y por el otro lado, el proceso es más rápido y eficiente, lo que permite la confección de coronas e incrustaciones en una sola cita. Es decir, el diseño y creación de coronas dentales que se ajustan de forma perfecta <sup>(31)</sup>.

En el área de la **implantología dental** es una disciplina odontológica que se destina a la sustitución de dientes perdidos mediante la colocación quirúrgica de un implante dental en el maxilar o la mandíbula. Hoy en día se considera una de las técnicas más eficaces de rehabilitación dental. La cirugía para

implantes dentales es un procedimiento que reemplaza las raíces de los dientes con pernos metálicos que parecen tornillos y reemplaza el diente faltante, o dañado, con un diente artificial que tiene el mismo aspecto y que cumple la misma función que los dientes reales. La inteligencia artificial se emplea en la producción, de guías/férulas quirúrgicas precisas para procedimientos de aplicación de implantes. Estas guías/férulas se fundamentan en modelos 3D de la cavidad bucal o maxilooral del paciente y proporciona una aplicación de implantes más exacta y menos invasiva (32).

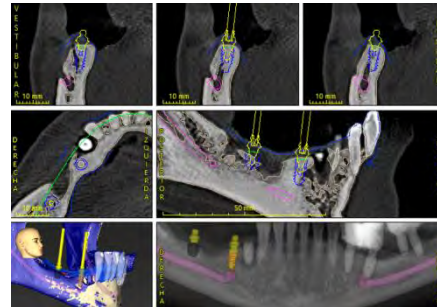


Figura 5. Implantes dentales e inteligencia artificial

En la actualidad los implantes dentales son la solución para reemplazar los dientes perdidos, pero su éxito depende en gran medida de una planificación precisa y una ejecución cuidadosa. Es aquí, precisamente, donde la inteligencia artificial ha demostrado ser un recurso muy potente. Los sistemas de inteligencia artificial analizan imágenes radiográficas y tomografías computarizadas para ayudar a los cirujanos odontólogo/as dentales a determinar la ubicación óptima para los implantes, teniendo en cuenta factores como la densidad ósea, la anatomía bucal y la estética facial.



Estas guías se basan en modelos 3D de la boca del paciente y permiten una colocación de implantes más exacta y menos invasiva. Para adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente, la inteligencia artificial permite la personalización de implantes dentales. Esto incluye la fabricación de implantes y prótesis dentales a medida utilizando tecnologías de impresión 3D. Los modelos basados en la inteligencia artificial para el reconocimiento del tipo de implante, la predicción del éxito del implante y la optimización del diseño del implante están demostrando un gran potencial, sin embargo, aún están en un franco progreso innovador<sup>(33)</sup>.

La inteligencia artificial en el área del **cuidado bucodental**. La inteligencia artificial en odontología está

contribuyendo cada vez más a la promoción de la higiene y el cuidado bucodental. Las aplicaciones de **cepillado inteligente** a menudo vinculadas a cepillos de dientes eléctricos utilizan sensores y algoritmos para evaluar la calidad del cepillado. Pueden proporcionar retroalimentación en tiempo real sobre la técnica de cepillado, la duración adecuada y las áreas que pueden necesitar más atención. Algunas incluso utilizan cámaras integradas para mostrar visualmente cómo cepillar correctamente. Los **recordatorios de cuidado oral personalizado** como los asistentes de voz y las aplicaciones de inteligencia artificial pueden programar recordatorios personalizados para el cuidado oral. Por ejemplo, pueden recordarte que es hora de cepillarte los dientes o usar hilo dental.



**Los análisis de datos de higiene bucodental.** La inteligencia artificial en odontología está entrenada para analizar los datos de tu rutina de cuidado oral y proporcionar *insights* valiosos. Puede seguir tu progreso a lo largo del tiempo y sugerir ajustes para mejorar tu higiene bucodental. Esto es especialmente útil para personas que necesitan controlar y mejorar su salud oral. La **educación sobre salud bucodental.** Los *chatbots* y aplicaciones de inteligencia artificial pueden proporcionar información educativa sobre la salud bucodental, respondiendo preguntas frecuentes, ofreciendo consejos sobre el cuidado oral y ayudando a entender mejor cómo prevenir problemas dentales comunes<sup>(34)</sup>. Por último, ¿cuáles son los problemas de seguridad y cuestionamientos éticos? Es

importante aclarar que la inteligencia artificial no sustituye al odontólogo, sino que mejorará su capacidad para detectar problemas, permitiendo que la misma cantidad de personas puedan realizar más tareas o atender a mayor cantidad de pacientes. Pero las cuestiones éticas y morales no estarán en manos de máquinas y la decisión final siempre la tomarán los profesionales de la odontología.

**Simulación virtual y realidad aumentada** ¿Si crees que esos inverosímiles cascos de realidad virtual tienen una tecnología que sólo existe para entretener y jugar que insertan en la acción de la realidad virtual? Los dispositivos de simulación virtual apoyados en la inteligencia artificial permiten a los odontólogo/as el diseño de



modelos digitales de la cavidad bucal de los pacientes y realizar procedimientos virtuales. Esta tecnología permite a los odontólogo/as visualizar los resultados del tratamiento, simular movimientos ortodóncicos y valorar el impacto de las intervenciones propuestas antes de iniciar los procedimientos reales. La realidad aumentada también puede contribuir durante la ejecución de procedimientos quirúrgicos complejos incorporando información digital al campo visual del paciente en tiempo real, guiando a los odontólogo/as con precisión y exactitud. Esto moderniza la planificación del tratamiento y la comunicación entre el odontólogo/a y el paciente, permitiendo una mejor comprensión de los procedimientos propuestos.

Asimismo, la **robótica dental inteligente** los avances en robótica e inteligencia artificial han irrumpido en el camino para el desarrollo de *robots* dentales inteligentes. Estos *robots* pueden asistir a los odontólogo/as durante los procedimientos ejecutando labores repetitivas con considerable precisión, como la preparación de los dientes o la colocación de empastes. También pueden contribuir en la gestión de los pacientes, asegurando un tratamiento acorde y preciso. Con la ayuda de estos robots, los odontólogo/as pueden mejorar y aumentar, la eficacia, reducir los errores de procedimiento y aumentar la seguridad de los pacientes.

Por lo que la inteligencia artificial ha permitido el desarrollo de robots dentales

autónomos que pueden asistir a los profesionales durante los procedimientos. Estos robots están equipados con algoritmos de visión por computadora y sensores táctiles que les permiten identificar y manipular instrumentos con precisión, mejorando la eficiencia y la precisión del tratamiento bucodental. Sin embargo, la pregunta es ¿Dejarías que un robot te insertara o introdujera herramientas en la cavidad bucal?



**Figura 6.** Robots guía Yomi dental autónomo para cirugía

Pueden también colaborar con racionalización de las tareas administrativas estas aplicaciones informáticas basadas en inteligencia artificial pueden automatizar tareas administrativas, como la programación de citas, el mantenimiento de registros y la facturación a las aseguradoras. Al disminuir el tiempo destinado al papeleo, los odontólogo/as pueden centrarse más en la atención al paciente, lo que mejora la eficacia y la experiencia odontológica general de los pacientes. Esta automatización no sólo economiza tiempo, sino que además aminora la probabilidad de que se produzcan errores en la documentación, garantizando un funcionamiento fluido dentro de la clínica odontológica.



Finalmente, el adoptar la inteligencia artificial es el futuro para la odontología clínica está indiscutiblemente entrelazadas con el potencial convertidor de la inteligencia artificial. Desde el diagnóstico precoz y la planificación personalizada del tratamiento hasta la simulación virtual y la robótica inteligente, está revolucionando la forma en que los profesionales de la odontología proporcionan su asistencia odontobucal. La adopción de tecnologías permite a los odontólogo/as mejorar los resultados de los pacientes, aumenta la precisión y aligera el trabajo administrativo. A medida que se avanza, es esencial que los odontólogo/as acojan y se adapten a estos avances, garantizando que los beneficios de la inteligencia artificial se aprovechen al máximo para mejorar la atención

bucodental en todo el mundo. Ha llegado la revolución de las sonrisas, que reconfigura el futuro de la odontología clínica e innovación digital.

### **Conclusiones**

La inteligencia artificial ha tenido y tendrá un gran impacto en la odontología clínica en las dos primeras décadas de este siglo XXI. Los algoritmos basados en la inteligencia artificial pueden analizar imágenes de radiografías dentales y detectan problemas como caries, fracturas o enfermedad periodontal han mejorado la precisión del diagnóstico y ha permitido detectar afecciones antes de que se agraven. Lo que ha resultado en una mejor atención del paciente.



La inteligencia artificial puede ayudar a mejorar la atención dental, permitiendo realizar en algunos casos una detección temprana y un diagnóstico más preciso, una planificación del tratamiento bucodental más efectivo y sugerir la toma de decisiones clínicas. Estos sistemas también pueden proporcionar recomendaciones sobre el tratamiento y la medicación en función de la historia clínica del paciente y la evidencia clínica. Así con los dispositivos de inteligencia artificial desarrollados para monitorear la higiene bucal de los pacientes.

La inteligencia artificial está transformando la odontología desde la perspectiva clínica. En un futuro inmediato ayudará a diagnosticar y planificar tratamientos bucodentales que permiten a través del análisis de modelos

3D de la cavidad bucal del paciente para determinar cuál será la mejor estrategia de tratamiento y de estética dental. Ya existen robots capaces de diseñar y elaborar el aparato de ortodoncia con herramientas 3D, realizar procedimientos como la colocación de implantes y la fabricación de restauraciones, así como realizar un seguimiento de la evolución de estos tratamientos para asistir al odontólogo/a y contrastar los resultados finales.

Si bien es cierto que la tecnología basada en la inteligencia artificial ChatGPT y *PerplexityAI* no puede reemplazar en la toma de decisiones clínica debido a la experiencia y el juicio clínico de los profesionales de la odontología, es una herramienta muy valiosa y eficaz en el



campo odontológico para mejorar la atención, su precisión, confiabilidad y seguridad de los tratamientos médicos dentales.

Las tendencias en la implementación de inteligencia artificial en odontología son en la actualidad más fuertes en los campos de radiología dental y ortodoncia. La educación dental deberá acompañar la introducción de soluciones clínicas de inteligencia artificial fomentando la alfabetización digital en la futura fuerza laboral dental.

A pesar del escepticismo en relación con las ventajas de la inteligencia artificial en el desarrollo de la odontología existen elementos que muestran su auge actual. La inteligencia artificial forma parte de la

evolución de la especialidad, elemento que no se puede negar al analizar la evidencia científica. La inteligencia artificial puede contribuir al abordaje de las grandes debilidades criticadas en la atención odontológica convencional. Las investigaciones en odontología tienen el papel de garantizar que la inteligencia artificial mejore la atención en salud bucal a costos más bajos, en beneficio del individuo, la familia, la comunidad y la sociedad en general.

Podemos concluir que la integración de la inteligencia artificial, la impresión 3D y otras tecnologías como la realidad aumentada y la teleodontología de la informática está abriendo un abanico de posibilidades que están beneficiando tanto a los odontólogo/as como a los



pacientes. Los próximos avances tecnológicos en el futuro se vislumbran como un campo donde la tecnología y la innovación se unen para ofrecer tratamientos más efectivos y menos invasivos, basados en una herramienta inteligente *ChatGPT* y *PerplexityAI* sumamente y cada vez más importante en la odontología moderna.

## REFERENCIAS

1. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JRT, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86:334–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1308/147870804290>.
2. Borana J. Applications of Artificial Intelligence & Associated Technologies, 2016.
3. Ducret M, Mörch C-M, Karteva T, Fisher J, Schwendicke F. Artificial intelligence for sustainable oral healthcare. *J Dent* 2022; 127:104344. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104344>.
4. Mohammad-Rahimi H, Rokhshad R, Bencharit S, Krois J, Schwendicke F. Deep learning: A primer for dentists and dental researchers. *J Dent* 2023; 130:104430. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104430>.
5. Jadad Bechara, Enrique. Dental Tribune. El impacto de la Inteligencia Artificial en la Odontología. Disponible en: <https://la.dental->



tribune.com/people/dr-enrique-jadad-bechara/

6. Sternberg R. Intelligence. *Diálogos Clin Neurosci* [Internet]. 2022;14(1):19-27. Disponible en: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.1/rsternberg>.

7. Thurzo A, Urbanová W, Novák B, Czako L, Siebert T, Stano P, et al. Where Is the Artificial Intelligence Applied in Dentistry? Systematic Review and Literature Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(7):1269-1328. Disponible en: DOI: 10.3390/healthcare10071269.

8. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J* 2017; 50:1700391. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2017>.

9. Schwendicke F, Krois J. Data Dentistry: How Data Are Changing Clinical Care and Research. *J Dent Res* 2022; 101:21–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/00220345211020265>.

10. Park JH, Kim Y-J, Kim J, Kim J, Kim I-H, Kim N, et al. Use of artificial intelligence to predict outcomes of nonextraction treatment of Class II malocclusions. *Seminars in Orthodontics* 2021; 27:87–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.sodo.2021.05.005>.

11. Mohammad-Rahimi H, Nadimi M, Rohban MH, Shamsoddin E, Lee VY, Motamedian SR. Machine learning and orthodontics, current trends and the future opportunities: A scoping review. *American Journal of*



Orthodontics and Dentofacial  
Orthopedics 2021; 160:170-192.e4.

Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2021.02.013>.

12. Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak BA, Galluci GO, Att W, et al. Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review. J Prosthet Dent 2023; 129:293–300. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.05.008>.

13. Sadr S, Mohammad-Rahimi H, Motamedian SR, Zahedrozegar S, Motie P, Vinayahalingam S, Dianat O, Nosrat A. Deep Learning for Detection of Periapical Radiolucent Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. J Endod. 2023

Mar;49(3):248-261.e3. Disponible en: doi: 10.1016/j.joen.2022.12.007.

14. Mohammad-Rahimi H, Motamedian SR, Rohban MH, Krois J, Uribe SE, Mahmoudinia E, Rokhshad R, Nadimi M, Schwendicke F. Deep learning for caries detection: A systematic review. J Dent. 2022 Jul; 122:104115. Disponible en: doi: 10.1016/j.jdent.2022.104115.

15. Li S, Guo Z, Lin J, Ying S. Artificial Intelligence for Classifying and Archiving Orthodontic Images. Biomed Res Int. 2022 Jan 27; 2022:1473977. Disponible en: doi: 10.1155/2022/1473977.

16. Giannakopoulos K, Kavadella A, Aaqel Salim A, Stamatopoulos V, Kaklamanos EG. Evaluation of the Performance of Generative AI Large Language Models ChatGPT, Google



Bard, and Microsoft Bing Chat in Supporting Evidence-Based Dentistry: Comparative Mixed Methods Study. J Med Internet Res. 2023 Dec 28;25:e51580. Disponible en: DOI: 10.2196/51580.

17. Jha N, Lee K, Kim Y-J. Diagnosis of temporomandibular disorders using artificial intelligence technologies: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 2022;17: e0272715. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272715>.

18. Farook TH, Rashid F, Ahmed S, Dudley J. Clinical machine learning in parafunctional and altered functional occlusion: A systematic review. J Prosthet Dent 2023: S0022-3913(23)00051-3. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2023.01.013>.

19. Shabbir J, Anwer T. Artificial intelligence and its role in the near future. arXiv. [internet]. 2015;14(8): 1-11. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/324218971\\_Artificial\\_Intelligence\\_and\\_its\\_Role\\_in\\_Near\\_Future](https://www.researchgate.net/publication/324218971_Artificial_Intelligence_and_its_Role_in_Near_Future).

20. González González Lisneybi, Vega Jiménez Junior, Lorente Leyva Leandro L. Odontología e inteligencia artificial. Rev. cuban. med. mil. [Internet]. 2023 Dic; 52(4): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572023000400043&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572023000400043&lng=es).

21. Cacñahuaray-Martínez G, Gómez-Meza D, Lamas-Lara V, Guerrero ME. Aplicación de la inteligencia



artificial en Odontología: Revisión de la literatura. *Odontol Sanmarquina* [Internet]. 2021;24(3):243-5. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/20512>.

22. Schwendicke F, Samek W, Krois J. Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. *J Dent Res*. 2020; 99(7):769-74. Disponible en: DOI: 10.1177/0022034520915714.

23. Ducret M, Mörch CM, Karteva T, Fisher J, Schwendicke F. Artificial intelligence for sustainable oral healthcare. *J Dent*. 2022;127(1):104344. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jdent.2022.104344

24. Karobari MI, Adil AH, Basheer SN, Murugesan S, Savadamoorthi KS, Mustafa M, Abdulwahed A,

Almokhatieb AA. Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Accuracy of Artificial Intelligence in Endodontic Dentistry: A Comprehensive Review of Literature. *Comput Math Methods Med*. 2023 Jan 31; 2023:7049360. Disponible en: DOI: 10.1155/2023/7049360.

25. Boreak N. Effectiveness of Artificial Intelligence Applications Designed for Endodontic Diagnosis, Decision-making, and Prediction of Prognosis: A Systematic Review. *J Contemp Dent Pract*. 2020 Aug 1;21(8):926-934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568617/>

26. Asgary S. Artificial Intelligence in Endodontics: A Scoping Review. *Iran Endod J*. 2024;19(2):85-98.



Disponible en: DOI: 10.22037/iej.v19i2.44842

27. Suárez, A., et al. (2024). Unveiling the ChatGPT phenomenon: Evaluating the consistency and accuracy of endodontic question answers. International Endodontic Journal, 57, 108–113. Disponible en: [://doi.org/10.1111/iej.13985](https://doi.org/10.1111/iej.13985).

28. Cedeño Sánchez, L. V., Lainez Aráuz, S. M., Escudero Doltz, W. S., & Flor Chávez, M. C. (2023). Integración de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento dental. RECIAMUC, 7(4), 37-46. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(4\).oct.2023.37-46](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(4).oct.2023.37-46).

29. Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak AB, Gallucci GO, Att W, Özcan M, Krishnamurthy VR.

"Modelos de inteligencia artificial para prostodoncia fija y removible dentosoportada: revisión sistemática". J Prosthet Dent. 2023 Feb;129(2):276-292. Disponible en: DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.06.001.

30. Bechara, E. J. (2023). El impacto de la Inteligencia Artificial en la Odontología. Tribuna Dental. Disponible <https://la.dental-tribune.com/news/el-impacto-de-la-inteligencia-artificial-en-la-odontologia/>.

31. Schewendicke F. Samek W. Krois J. Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. Journal of Dental Research. [internet]. 2020 [citado 04 abr 2021]; 99(7): 769-774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315260/>.



- 
32. Chen Y. Stanley K. Att W. Artificial Intelligence in dentistry: Current applications and future perspectives. Quintessence International. [internet]. 2020; 51(3): 248-257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020135/> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S277255962100009>.
33. Schewendicke F. Samek W. Krois J. Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. Journal of Dental Research. [internet]. 2020; 99(7): 769-774. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315260/>.
34. Mohamed M. Meghil, Pragya Rajpurohit, Mohamed E. Awad, Joshua McKee, Linah A. Shahoumi, Mira Ghaly, Artificial intelligence in dentistry, Dentistry Review [internet]. 2022; 2(1): Disponible en:



## TITANIUM BIOCOMPATIBILITY IN ORAL TISSUES - A SYSTEMATIC REVIEW

**Jeevanandam Loganathan<sup>1</sup>, A. Arul Jeya Kumar<sup>2</sup>, A. Ranukumari<sup>3</sup>, R. Shakila<sup>4</sup>, N. Mahendirakumar<sup>5</sup>, K. Sivaguru<sup>6</sup>**

1. Professor. Department of Prosthodontics, Mahatma Gandhi Post Graduate Institute of Dental Sciences, Puducherry 605006.
2. Professor. Department of mechanical Engineering SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Chengalpattu 603203.
3. Professor. Department of Prosthodontics, Mahatma Gandhi Post Graduate Institute of Dental Sciences, Puducherry 605006.
4. Professor. Department of Prosthodontics, Mahatma Gandhi Post Graduate Institute of Dental Sciences, Puducherry 605006.
5. Associate Professor. Government Dental College and hospital, cuddalore District. Chidambaram.
6. Commandant - Assam Rifles/ PG third year student. Department of Prosthodontics, Tamil Nadu Government Dental College and Hospital - Chennai - 600003.

**EMAIL:** mmdcdentalomfp@gmail.com

Received: 12/26/2025  
Accepted: 01/11/2025

### ABSTRACT

Background - Over the past decade, dental implants have gained widespread acceptance and adoption as a solution for replacing missing teeth and supporting various types of dental prostheses, including fixed and partially removable ones. Despite their generally



high long-term success rates, with 96.1% survival after ten years and 83.8% after 25 years, implant failures remain a possibility. Material and Methods: Major databases such as Medline were explored detailed literature search in resulting in a systematic review pertaining to titanium implants. Results: Six scientific articles dated between 2020–2024 pertaining to titanium implants were highlighted. Discussion - Recent years have seen a significant increase in evidence suggesting that inflammation induced by bacterial biofilms around implants can lead to complications affecting both soft and hard tissues, ultimately resulting in implant failure. Conclusion - This inflammatory state is identified as peri-implant mucositis and peri-implantitis, highlighting the importance of vigilant periodontal and prosthetic maintenance in implant care.

**KEYWORDS:** Titanium; prosthodontics; implant; dentistry; maxillofacial.

## BIOCOMPATIBILIDAD DEL TITANIO EN TEJIDOS BUCALES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### RESUMEN

Antecedentes: durante la última década, los implantes dentales han ganado una amplia aceptación y adopción como una solución para reemplazar los dientes perdidos y soportar varios tipos de prótesis dentales, incluidas las fijas y parcialmente removibles. A pesar de



sus tasas de éxito a largo plazo generalmente altas, con una supervivencia del 96,1% después de diez años y del 83,8% después de 25 años, el fracaso de los implantes sigue siendo una posibilidad. Material y métodos: Se exploraron bases de datos importantes como Medline y se realizó una búsqueda bibliográfica detallada que dio como resultado una revisión sistemática relacionada con los implantes de titanio. Resultados: Se destacaron seis artículos científicos fechados entre 2020 y 2024 relacionados con implantes de titanio. Discusión - En los últimos años se ha observado un aumento significativo de la evidencia que sugiere que la inflamación inducida por biopelículas bacterianas alrededor de los implantes puede provocar complicaciones que afectan tanto a los tejidos blandos como a los duros y, en última instancia, provocar el fracaso del implante. Conclusión - Este estado inflamatorio se identifica como mucositis periimplantaria y periimplantitis, destacando la importancia de un mantenimiento periodontal y protésico vigilante en el cuidado de los implantes.

**PALABRAS CLAVE:** Titanio; prótesis; implante; odontología; maxilofacial.

## **INTRODUCTION**

Titanium, an illustrious transition metal boasting atomic number 22, stands as a cornerstone in the

creation of dental implants (1,2). Its biocompatibility, first acknowledged by Gottlieb Leventhal in 1951, stems from its



inert behaviour within living tissue

(1). Bengt Kasemo expanded upon this, attributing titanium's superior qualities as an implant material to the ultra-thin oxide layer, measuring 2–10 nanometers thick, that swiftly forms upon exposure to oxygen. This oxide layer endows titanium with high polarization resistance, shielding it against corrosion and preventing the release of metallic ions into the body (3,4). Additionally, the surface oxide film's high dielectric constant makes it an ideal site for chemical bonding and the attachment of various biomolecules (5).

## MATERIALS AND METHODS

“Titanium” AND “implant” AND “biocompatibility” were the words used in MEDLINE database using advance search strategy targeting different article categories between 2020 to 2024. The result was 41 articles, out of which we selected 6 articles based in the inclusion criteria. Inclusion criteria was of scientific literature between 2020-2024. Exclusion criteria was of scientific literature devoid of scientific literature irrelevant to the specific search ‘Titanium’. This systematic review was conducted to determine importance of podoplanin following the guidelines of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, and Web of Science were the



source of electronic databases. The search strategy used Boolean operators (AND and OR): [ALL (“Titanium”) AND (implant OR biocompatibility OR prosthodontics OR oral OR rehabilitation OR dentistry) AND (prostheses)]. The following data were collected: first author, year, country of study, type of study and outcome. The quality of studies was assessed using the STROBE

(Strengthening the Reporting of Observational Studies) checklist.

## RESULTS

Six articles were included in this systematic review based on the selection criteria and PRISMA flow chart. We analyzed and mentioned in the articles reviewed. This included only relevant research articles and excluded articles pertaining to non specific search terms.

| S.NO. | AUTHOR                                       | YEAR | JOURNAL                             | OUTCOME                                                                                              |
|-------|----------------------------------------------|------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Kheder W, Al Kawas S, Khalaf K, Samsudin AR. | 2021 | Jpn Dent Sci Rev.                   | relation between the presence of titanium particles and ions, biological complication, and corrosion |
| 2     | Eftekhari Ashtiani, Reza et al.              | 2021 | <i>Evidence-based Complementary</i> | Dental pulp regeneration, the healing process, and antibacterial and anti-inflammatory effects.      |



|   |                                                                                                                                        |      |                                                                          |                                                                                          |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |                                                                                                                                        |      | <i>and Alternative<br/>Medicine</i>                                      |                                                                                          |
| 3 | Dr Madiha Umar, Tayyaba Bari,<br>Dr. Fahimullah, Rimsha Qasim,<br>Hadia Khursheed, Dr. Robina<br>Tasleem, & Dr. Hafiz Mahmood<br>azam. | 2024 | Journal of<br>Population<br>Therapeutics<br>and Clinical<br>Pharmacology | improved patient<br>outcomes and<br>enhanced clinical<br>practices.                      |
| 4 | Roy M, Corti A, Dominici S,<br>Pompella A, Cerea M, Chelucci E,<br>Dorocka-Bobkowska B, Daniele S.                                     | 2023 | <i>Journal of<br/>Functional<br/>Biomaterials.</i>                       | Do not produce<br>cytotoxic or<br>proinflammatory<br>effects on gingival<br>fibroblasts, |
| 4 | Silva RCS, Agrelli A, Andrade AN,<br>Mendes-Marques CL, Arruda IRS,<br>Santos LRL, Vasconcelos NF,<br>Machado G.                       | 2022 | Materials<br>(Basel).                                                    | Nanobiotechnological<br>surface modifications                                            |
| 5 | Hoornaert A, Vidal L, Besnier R,<br>Morlock JF, Louarn G, Layrolle P. .                                                                | 2020 | Clin Oral<br>Implants Res                                                | Favorable surface<br>modification, phase<br>control, and<br>mechanical properties.       |



|   |                 |      |            |                           |
|---|-----------------|------|------------|---------------------------|
| 6 | W. Nicholson J. | 2020 | Prosthesis | Alloys cpTi and Ti-6Al-4V |
|---|-----------------|------|------------|---------------------------|

TABLE 1 - An overview

## DISCUSSION

The bioactivity, osseointegration, and biocompatibility properties of titanium play pivotal roles in fostering bone formation directly onto the metal surface following dental implant placement, thus contributing to the exceptional survival rate and effectiveness of titanium dental implants (6,7). Osseointegration, crucial for implant success, involves the interplay between living bone and titanium/titanium alloy dental implants, particularly within the

interfacial zone measuring 21 to 50 nanometres. Here, bone cells release essential growth factors, facilitating bone formation around the implants. Moreover, blood plasma proteins deposit onto the surface oxide layer of titanium dental implants post-implantation, triggering the formation of fibrin matrices. These matrices act as scaffolds, providing a conducive environment for bone-forming cells to reside and promoting bone formation to anchor the implants (8,9). An exemplary titanium dental



implant, the OsseoSpeed implant from DENTSPLY Implants, debuted in 2004. Its unique surface texture is achieved through two sequential manufacturing steps: titanium oxide blasting followed by hydrofluoric acid etching (10–12). Ellingsen et al. conducted studies on OsseoSpeed implants using a rabbit model, revealing significantly greater removal torque, shear strengths, and bone-to-implant contact levels compared to controls after 1 and 3 months of healing (13). Clinical trials further underscore the success of OsseoSpeed implants. Mertens and Sterling evaluated 42 implants over five years, reporting an impressive 97% survival rate and minimal

marginal bone loss. Raes et al. documented a one-year survival rate of 98% with OsseoSpeed implants in the anterior maxilla, while Collaert et al. observed a two-year survival rate of 100% in edentulous patients treated with OsseoSpeed mandibular implants (14,15). These findings reinforce the efficacy and longevity of OsseoSpeed implants in clinical practice. Despite the successful application of titanium implants, research has constantly aimed to develop advanced titanium alloying techniques to optimize biocompatibility and mechanical properties. However, Ti implants usually cannot be placed in narrow bones such as the anterior alveolar ridge (16). In addition, close



proximity between the implant and neighbouring teeth could cause bone loss. Thus, different titanium alloys have been developed to improve the mechanical strength for applications requiring small-diameter implants ( $\leq 3.5$  mm) (17). Titanium–6aluminum–4vanadium is one of the most commonly used titanium alloys. Ti alloy's most commonly used product in dental implants is Ti–6Al–4V, known as Grade V titanium alloy, composed of 6 and 4% aluminium and vanadium with the addition of a maximum of 0.25% of iron and 0.2% of oxygen. Ti–6Al–4V yields better strength and fatigue features, excellent corrosion resistance, and an improved elastic modulus

compared to cp-Ti. Specifically, vanadium has been demonstrated with high cytotoxicity, and aluminium might play a role in inducing senile dementia. However, a safety risk is posed due to the release of toxic vanadium and aluminium ions. Titanium–nickel is also limited due to nickel hypersensitivity (18). When compared, titanium alloys incorporating other beta-phase stabilizers such as tantalum, molybdenum, niobium, and zirconium have garnered increased attention as materials for medical applications due to their non-toxic and non-allergenic properties (19). Zirconium shares the same crystal structure as titanium and exhibits



complete mutual solubility with it (20). Titanium–zirconium alloys (TiZr) have exhibited enhanced corrosion resistance, improved tensile and fatigue strength, and comparable biocompatibility to titanium (21,22) Notably, titanium and zirconium are the only metals that do not inhibit osteoblast growth, making a combination of both well-suited for implants (3). One such TiZr alloy, known as Roxolid®, developed by Straumann AG (Basel, Switzerland), contains 13 to 17% zirconium. Its surfaces undergo pretreatment involving large-grit (0.25–0.5 mm) aluminium oxide sandblasting and acid etching using hydrochloric and sulfuric acid. In a study by Gottlow et al.,

significantly higher removal torque and bone area were observed in vivo for a titanium–zirconium alloy compared to commercially pure (cp) titanium (23). Furthermore, it was observed that the oxides on titanium–zirconium alloy surfaces are more stable and have favourable corrosion resistance (24). Moreover, the alloying of titanium with zirconium improves the mechanical strength, especially for applications in small-diameter implants (22). While the mechanical strength is high for titanium–zirconium alloys, they are well suited for implantation in the cortical bone due to a low Young's modulus, which prevents stress shielding (25). The effect of Zr on



the increase in mechanical properties and its ability to influence the etching process were identified as causes for these differences (26). Increased mechanical properties were responsible for fewer structural changes on TiZr during sand blasting. TiZr increased integrin- $\beta$ 3 mRNA and protein levels compared with Ti in an in vitro study by Gomez et al. Cells on TiZr surfaces showed higher MMP1 protein levels than Ti surfaces, although similar TIMP1 protein production was observed (27), suggesting that TiZr is a potential clinical candidate for soft tissue integration (28).

Moreover, the incorporation of zirconium into titanium alloys has been noted to impact their corrosion resistance and serve as a catalyst in the generation of hydrogen during etching and hydridation processes. Additionally, the mechanical characteristics of titanium-zirconium alloys permit the placement of small-diameter implants in critical implantation sites, such as the anterior region of the mandible, where bone volume is limited, and crestal bone thickness is substantial. An alternative alloy formulation may involve titanium, tantalum, niobium, and zirconium, exhibiting cytocompatibility similar to commercially pure titanium (cpTi) but eliciting a reduced



inflammatory response and enhanced osseointegration. For instance, titanium–tantalum–niobium–zirconium (with possible additions of silicon and iron) demonstrated improved cytotoxicity compared to the Ti–6Al–4V alloy. (29). Although adverse effects of these components have yet to be observed when utilized in the form of titanium alloys for dental implants, it is advisable to exercise extra caution and conduct long-term evaluations to address safety concerns. Animal studies have indicated the superior mechanical properties of titanium alloy compared to titanium alone when employed as a material for tooth implants. The biological responses

to these alloys have been investigated in vitro (30). It has been observed that the composition of the alloy has favourable effects on its microstructure, consequently influencing its mechanical properties. However, there remains a scarcity of randomized, controlled clinical trials concerning the alloying of titanium. A review conducted by Wennerberg et al. found limited clinical evidence thus far to support a preference for alloying titanium over using zirconia or titanium alone.

In a split-mouth study comparing titanium alloying with titanium alone, utilizing early loading protocols in irradiated patients, one hundred and two implants were



placed in twenty patients across both jaws. Following a one-year follow-up, excellent yield strength and fatigue properties were observed for all implants, resulting in higher survival rates and minimal marginal bone loss ( $<0.4$  mm) in all patients, with no significant difference noted between the groups. However, it was noted that alloying with titanium exhibited low wear resistance, a higher elastic modulus approximately 4–10 times that of human bone, and lower shear strength, potentially impacting its utility as implants or in screw form. (1)The surface treatment of titanium holds paramount importance in ensuring the successful osseointegration of

implants into bone tissue.

Inadequate healing of the implant can lead to severe complications such as infection, inflammation, aseptic loosening, or the stress-shielding effect, necessitating reoperation. Following the implantation of a titanium graft, various interactions are critical for establishing a robust bone-implant interface. Cell adhesion to the implant surface is essential, with surface roughness playing a pivotal role in enhancing and expediting osseointegration. Equally crucial factors include biocompatibility and resistance to bacterial colonization. (31)Titanium's bio-inertness is attributed to the spontaneous formation of a protective film of



titanium oxides on its surface. This film acts as a barrier against the ingress of metal compounds while facilitating the adhesion of calcium and phosphate ions necessary for mineralized bone structure formation. However, the mere presence of this film does not ensure titanium's biocompatibility; an appropriate surface finish is imperative to establish a secure bone-implant connection. The methods utilised to enhance the cell adhesion by increasing the surface roughness encompass a range of techniques including plasma spraying, sandblasting, acid etching, laser treatment, and sol-gel, categorized into three overlapping groups based on the type of

modification.(31)However, altering the surface morphology of titanium without affecting its chemical composition, and vice versa, presents a challenge. Etching processes applied to titanium for surface modifications increase the hydrogen content on the titanium surfaces, forming titanium hydride as hydrogen ions attach to the outer surface layer. The degree of this process depends on factors such as the acidity of the solution and the duration of etching. Studies suggest that higher hydrogen content facilitates faster healing and enhances osseointegration. Thus, cathodic polarization is employed to increase the thickness and concentration of the titanium



hydride layer. Videm et al. demonstrated that surfaces with higher hydrogen content exhibit 60% greater retention in in vivo models. Moreover, hydridation enhances the attachment of biological molecules, which bind to the surface alongside hydrogen.(1)While the oxide layer on titanium is a significant feature, attempts to increase biocompatibility solely by thickening this layer through anodic oxidation in acidic solutions have not shown notable improvements. However, hydroxylation in alkaline solutions can increase the presence of hydroxide groups on the surface.(1) Modifying the chemistry of implant surfaces involves various

chemical processes to enhance their physical and mechanical properties. Such alterations lead to improved performance and longevity of dental implants. Chemical treatments for surface modification can be categorized into acid treatment, alkali treatment, hydrogen peroxide usage, and anodic oxidation. Anodic oxidation aims to thicken the titanium oxide layer on implant surfaces, while hydrogen peroxide creates a porous outer layer and dense inner oxide layer, enhancing corrosion resistance. Alkali and acid treatments focus on improving biocompatibility.(1)Surface modification of titanium and its alloys, such as Ti-6Al-4V and cpTi (commercially pure titanium),



involves oxidizing titanium (IV). These changes significantly boost the adhesion of osteoblasts and the oxide layer, thus improving their biological properties for dental implant applications. Nonetheless, such alterations may trigger an immune response and fibrosis around the implants as chemically modified surfaces can be more readily recognized by the body as foreign, leading to the release of fibrotic factors (32). Abrahamsson et al. conducted a comparative analysis of peri-implant tissues focusing on titanium and gold alloys. Thirty-two titanium implants were surgically placed in five dogs, with the distance from the abutment-implant junction to the

first bone-implant contact serving as a measure of actual bone loss. Histometric findings revealed that bone loss was 0.78 mm around titanium (serving as the control implant), 0.80 mm around the alloy, 1.80 mm around zirconium, and 1.26 mm around the dental porcelain implant. Clinical assessment highlighted significant soft tissue recession around the alloy implant. Piattelli et al. noted a distinction in peri-implant tissue stability between titanium abutments versus those made of gold alloy, zirconia, and aluminum oxide. Their study, drawing on various sources including dental implants, prosthetics, and periodontal journals, encountered



challenges regarding the accuracy of soft tissue measurements. Notably, peri-implant tissues around zirconia and titanium were primarily defined through histological and animal studies. Consequently, the heterogeneous nature of research methodologies, follow-up durations, and outcome variables hindered meta-analysis efforts. For instance, titanium abutments did not exhibit superior bone level maintenance compared to those made of gold alloy, aluminum oxide, or zirconia. Additionally, comprehensive clinical performance data comparing zirconia and alloy to titanium were lacking. A study comparing the reaction of peri-

implant tissues to titanium and alloy implants was conducted in dogs. Bone loss, measured from the implant–abutment junction to the first bone–implant contact, revealed a bone loss of 0.78 mm around the titanium implant and 1.80 mm around the alloy implant (33). In another investigation, 12 implants were placed in six monkeys to compare zirconia and titanium implants. No discernible difference was observed between the treatment groups receiving either material implant. Furthermore, the capacity to establish stable peri-implant tissues was assessed using single-piece alloy and titanium implants. The findings demonstrated a vertical expansion of soft peri-



implant tissues from the mucosal margin to the initial bone–implant contact (34). A histological examination investigating the soft tissue response to titanium and zirconium healing caps/abutments was conducted in a cohort of five patients. Six months post-implantation, gingival biopsy specimens were obtained from both test and control implant sites. Results indicated a higher prevalence of inflammation in titanium specimens compared to zirconium counterparts. Furthermore, the composition of peri-implant tissue among tested abutments was delineated through comparisons involving single-piece soft tissue samples from aluminium

oxide and titanium implants in twenty patients (33). A four-year randomized trial employing a split-mouth design compared the response of peri-implant tissues to titanium and gold alloy implants restored with metal–ceramic crowns in twenty patients. Each patient received two implants, one gold alloy and one titanium. After four years, no significant difference was noted in the peri-implant tissue response to gold alloy or titanium implants. Additionally, a clinical randomized controlled multicentre study compared aluminium oxide and titanium implants. In the first phase, thirty-four test sintered aluminium oxide abutments were placed alongside thirty-five control



implants and followed up for one year. Subsequently, fifteen patients underwent placement of ten test and ten control abutment implants, with a follow-up period of three years. Results indicated negligible bone loss around ceramic implants in the first group, while the second group exhibited a loss of 0.3 mm after one year and a gain of 0.1 mm after three years (35). Furthermore, a five-year study aimed to discern differences between ceramic and titanium implants. Thirty-two patients received a total of 103 implants, with fifty-three aluminum oxide ceramics being utilized. Notably, soft tissue around both implant types remained healthy. In terms of peri-implant mucosal

bleeding, no distinction was observed between ceramic and titanium implants. However, less bone loss was observed with titanium abutment implants compared to ceramic implants (35).

## CONCLUSION

Dental implants, especially those crafted from titanium and its alloys, have transformed the landscape of tooth replacement therapy. Their remarkable longevity in clinical settings underscores their effectiveness in reinstating both oral function and aesthetics. Titanium's compatibility with biological tissues and its ability to integrate seamlessly into the surrounding



bone make it an ideal choice for dental implants, with the protective oxide layer playing a pivotal role in preventing corrosion and fostering bone growth around the implant. However, ongoing research in titanium alloys seeks to improve their mechanical properties and broaden their applicability, especially in cases where bone volume is limited. Titanium-zirconium alloys, in particular, have emerged as promising alternatives, offering enhanced corrosion resistance and mechanical strength compared to pure titanium. Furthermore, surface modifications of these alloys contribute to their biocompatibility and facilitate better integration with the adjacent

tissues. Studies focusing on peri-implant outcomes emphasize the critical role of material selection in influencing tissue response. While titanium implants generally exhibit positive results, comparative analyses with materials like zirconia and gold alloys reveal varying tissue reactions and rates of bone loss. Insights from clinical trials provide valuable guidance for treatment decisions, ultimately optimizing patient outcomes. Looking ahead, ongoing research efforts into implant materials and surface enhancements hold the promise of further improving implant success rates and enhancing patient satisfaction. Long-term clinical investigations



and advancements in material science will continue to propel innovation in dental implantology, ensuring the delivery of optimal outcomes for individuals seeking tooth replacement therapy.

## REFERENCES

1. Haugen HJ, Chen H. Is There a Better Biomaterial for Dental Implants than Titanium?-A Review and Meta-Study Analysis. *J Funct Biomater*. 2022 Apr 20;13(2):46.
2. Hong DGK, Oh J hyeon. Recent advances in dental implants. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2017 Dec;39(1):33.
3. Steinemann SG. Titanium — the material of choice? *Periodontology* 2000. 1998 Jun;17(1):7–21.
4. Wintermantel E, Ha SW. *Medizintechnik: Life Science Engineering*. Springer Science & Business Media; 2009 Jul 1.
5. Kasemo B, Lausmaa J. Material-tissue interfaces: the role of surface properties and processes. *Environmental health perspectives*. 1994 Oct;102(suppl 5):41-5.
6. Vora HD, Shanker Rajamure R, Dahotre SN, Ho YH, Banerjee R, Dahotre NB. Integrated experimental and theoretical approach for corrosion and wear evaluation of laser surface nitrided, Ti–6Al–4V biomaterial in physiological solution. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014 Sep;37:153–64.

7. Nicholson JW. The chemistry of medical and dental materials. Royal Society of Chemistry; 2020 May 28.
8. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2009 Apr 1;9(2):61-71.
9. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GDO, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. Drug Metabolism Reviews. 2017 Jan 2;49(1):92-104.
10. Ellingsen JE, Thomsen P, Lyngstadaas SP. Advances in dental implant materials and tissue regeneration. Periodontology 2000. 2006 Jun;41(1):136-56.
11. Lamolle SF, Monjo M, Rubert M, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. The effect of hydrofluoric acid treatment of titanium surface on nanostructural and chemical changes and the growth of MC3T3-E1 cells. Biomaterials. 2009 Feb;30(5):736-42.
12. Lamolle SF, Monjo M, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haugen HJ. Titanium implant surface modification by cathodic reduction in hydrofluoric acid: Surface characterization and in vivo performance. J Biomedical Materials Res. 2009 Mar;88A(3):581-8.
13. Rønold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. Analysing the optimal value for titanium implant roughness in bone attachment using a tensile test.



Biomaterials. 2003 Nov;24(25):4559–64.

14. Raes F, Renckens L, Aps J, Cosyn J, De Bruyn H. Reliability of Circumferential Bone Level Assessment around Single Implants in Healed Ridges and Extraction Sockets Using Cone Beam CT. Clin Implant Dent Rel Res. 2013 Oct;15(5):661–72.

15. Collaert B, Wijnen L, De Bruyn H. A 2-year prospective study on immediate loading with fluoride-modified implants in the edentulous mandible. Clinical Oral Implants Res. 2011 Oct;22(10):1111–6.

16. Department of Oral Surgery and Stomatology, School of Dental Medicine, University of Bern, Freiburgstrasse 7, CH-3010, Bern, Switzerland, Saulacic N, Bosshardt D, Bornstein M, Berner S, Buser C. Bone

apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. eCM. 2012 Apr 10;23:273–88.

17. Geurs NC, Vassilopoulos PJ, Reddy MS. Soft Tissue Considerations in Implant Site Development. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. 2010 Aug;22(3):387–405.

18. Okazaki Y. Effect of friction on anodic polarization properties of metallic biomaterials. Biomaterials. 2002 May;23(9):2071–7.

19. Ye W, Mi X, Song X. Martensitic transformation of Ti-18Nb(at.%) alloy with zirconium. Rare Metals. 2012 Jun;31(3):227–30.

20. Thibon I, Ansel D, Gloriant T. Interdiffusion in  $\beta$ -Ti-Zr binary

alloys. Journal of Alloys and Compounds. 2009 Feb;470(1-2):127-33.

21. Ho WF, Chen WK, Wu SC, Hsu HC. Structure, mechanical properties, and grindability of dental Ti-Zr alloys. J Mater Sci: Mater Med. 2008 Oct;19(10):3179-86.

22. Grandin HM, Berner S, Dard M. A Review of Titanium Zirconium (TiZr) Alloys for Use in Endosseous Dental Implants. Materials. 2012 Aug 13;5(8):1348-60.

23. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M, Sennerby L. Evaluation of a New Titanium-Zirconium Dental Implant: A Biomechanical and Histological Comparative Study in the Mini Pig. Clin Implant Dent Rel Res. 2012 Aug;14(4):538-45.

24. Ferreira EA, Rocha-Filho RC, Biaggio SR, Bocchi N. Corrosion resistance of the Ti-50Zr at.% alloy after anodization in different acidic electrolytes. Corrosion Science. 2010 Dec;52(12):4058-63.

25. Wen CE, Yamada Y, Hodgson PD. Fabrication of novel TiZr alloy foams for biomedical applications. Materials Science and Engineering: C. 2006 Sep;26(8):1439-44.

26. Frank MJ, Walter MS, Lyngstadaas SP, Wintermantel E, Haugen HJ. Hydrogen content in titanium and a titanium-zirconium alloy after acid etching. Materials Science and Engineering: C. 2013 Apr;33(3):1282-8.

27. Gómez-Florit M, Ramis JM, Xing R, Tixt-Lamolle S, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, et al. Differential

response of human gingival fibroblasts to titanium- and titanium-zirconium-modified surfaces. J of Periodontal Research. 2014 Aug;49(4):425–36.

28. Xing R, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Tøxt-Lamolle S, Haugen HJ. The influence of surface nanoroughness, texture and chemistry of TiZr implant abutment on oral biofilm accumulation. Clinical Oral Implants Res. 2015 Jun;26(6):649–56.

29. Kopova I, Stráský J, Harcuba P, Landa M, Janecek M, Bacáková L. Newly developed Ti–Nb–Zr–Ta–Si–Fe biomedical beta titanium alloys with increased strength and enhanced biocompatibility. Materials Science and Engineering: C. 2016 Mar;60:230–8.

30. Mat-Baharin NH, Razali M, Mohd-Said S, Syarif J, Muchtar A.

Influence of alloying elements on cellular response and in-vitro corrosion behavior of titanium-molybdenum-chromium alloys for implant materials. Journal of Prosthodontic Research. 2020 Oct;64(4):490–7.

31. Stepanovska J, Matejka R, Rosina J, Bacakova L, Kolarova H. Treatments for enhancing the biocompatibility of titanium implants. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020 Mar 26;164(1):23–33.

32. De Bruyn H, Christiaens V, Doornewaard R, Jacobsson M, Cosyn J, Jacquet W, et al. Implant surface roughness and patient factors on long-term peri-implant bone loss. Periodontology 2000. 2017 Feb;73(1):218–27.



33. Linkevicius T, Apse P. Influence of abutment material on stability of peri-implant tissues: a systematic review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2008 Jun 1;23(3).
34. Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded Custom-Made Zirconia and Titanium Implants Show Similar Osseointegration: An Animal Experiment. *Journal of Periodontology*. 2004 Sep;75(9):1262–8.
35. Andersson B, Glauser R, Maglione M, Taylor A. Ceramic implant abutments for short-span FPDs: a prospective 5-year multicenter study. *Int J Prosthodont*. 2003;16(6):640–6.
36. Kheder W, Al Kawas S, Khalaf K, Samsudin AR. Impact of tribocorrosion and titanium particles release on dental implant complications - A narrative review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021 Nov;57:182-189.
37. Eftekhari Ashtiani, Reza et al. “The Role of Biomaterials and Biocompatible Materials in Implant-Supported Dental Prosthesis.” *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM* 2021 (2021)
38. Umar, Madiha & Bari, Tayyaba & Fahimullah, Dr & Qasim, Rimsha & Khursheed, Hadia & Tasleem, Robina & azam, Dr. (2024). DEVELOPMENT OF NOVEL BIOCOMPATIBLE MATERIALS FOR DENTAL IMPLANTS. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*. 599-609. 10.53555



39.Silva RCS, Agrelli A, Andrade AN, Mendes-Marques CL, Arruda IRS, Santos LRL, Vasconcelos NF, Machado G. Titanium Dental Implants: An Overview of Applied Nanobiotechnology to Improve Biocompatibility and Prevent Infections. Materials (Basel). 2022 Apr 27;15(9):3150.

40. Hoornaert A, Vidal L, Besnier R, Morlock JF, Louarn G, Layrolle P. Biocompatibility and osseointegration of nanostructured titanium dental implants in minipigs. Clin Oral Implants Res. 2020 Jun;31(6):526-535.

41. W. Nicholson J. Titanium Alloys for Dental Implants: A Review. Prosthesis. 2020; 2(2):100-116.



## REVISIÓN NARRATIVA SOBRE LESIONES MUSCULOESQUELÉTICAS POST-COVID EN CORREDORES: REFLEXIONES DE UNA PROBLEMÁTICA EN SALUD PÚBLICA

Rafael Enrique Lozano Zapata<sup>1</sup> , Brian Johan Bustos-Viviescas<sup>2</sup> ,

Carlos Enrique García Yerena<sup>3</sup> 

1. Docente de la Universidad de Pamplona. Cúcuta, Colombia.
2. Coordinador de Investigación Formativa de la Corporación Universitaria Minuto de Dios - UNIMINUTO. Cúcuta, Colombia.
3. Docente de la Universidad del Magdalena. Santa Marta, Colombia.

EMAIL: [brian.bustos.v@uniminuto.edu](mailto:brian.bustos.v@uniminuto.edu)

Recibido: 25/12/2024  
Aceptado: 20/01/2025

### RESUMEN

**Introducción:** Se hace necesario reflexionar sobre las lesiones musculoesqueléticas que padecen los corredores luego de la obtención del COVID-19. De esta forma, se quiere generar importancia a la problemática en el ámbito de la salud pública, al considerar las implicaciones que tienen los corredores a largo plazo en la recuperación y en el rendimiento deportivo. **Objetivo:** Presentar una revisión bibliográfica sobre las lesiones musculoesqueléticas que padecen los corredores luego de contagiarse del COVID-19.



Métodos: Se revisaron publicaciones en inglés con los términos “injuries”, “running”, y “long-covid” en Pubmed para el periodo 2020-2024. Conclusiones: Se vuelve fundamental que los médicos, fisioterapeutas, entrenadores y la comunidad en general, tengan conciencia de las lesiones y repercusiones que se puedan generar; de ese modo, se implementen actividades de prevención, diagnóstico temprano y tratamientos adecuados para las lesiones musculoesqueléticas post-COVID en corredores.

**PALABRAS CLAVE:** Traumatismos en Atletas; Carrera; Síndrome Post Agudo de COVID-19; Medicina Deportiva; Salud pública.

## **NARRATIVE REVISION OF POST-COVID MUSCULOSKELETAL INJURIES IN RUNNERS: REFLECTIONS ON A PUBLIC HEALTH PROBLEM**

### **ABSTRACT**

Introduction: It is necessary to reflect on the musculoskeletal injuries suffered by runners after obtaining COVID-19. In this way, the aim is to generate importance for the problem in the field of public health by considering the long-term implications that runners have on recovery and sports performance.

Objective: To present a literature review on the musculoskeletal injuries suffered by runners after being infected with COVID-19. Methods: Publications in English with the



terms "injuries," "running," and "long-covid" were reviewed on Pubmed for the period 2020–2024. Conclusions: It is essential that doctors, physiotherapists, coaches, and the community in general are aware of the injuries and repercussions that may be generated; in this way, prevention, early diagnosis, and appropriate treatment activities for post-COVID musculoskeletal injuries in runners are implemented.

**PALABRAS CLAVE:** Athletic Injuries; Running; Post-Acute COVID-19 Syndrome; Public health; Sports Medicine.

## INTRODUCCIÓN

Las incomparables alteraciones que se dan en los tipos de lesiones con deportistas profesionales y recreativos traen diferentes desafíos para su tratamiento al día de hoy.<sup>(1)</sup> De igual manera, las afecciones generadas por el COVID 19 en el año 2020, sumado a la falta de continuidad en los entrenamientos, han desarrollado un marcado aumento en lesiones.<sup>(2)</sup>

Estos atletas presentan sistemáticamente síntomas prolongados, llevando a la realización de análisis médicos, donde se identifica la profundidad de las lesiones, el tiempo de recuperación y el plan de entrenamiento específico, el cual estará dirigido de manera interdisciplinar por profesionales, entre los que se destacan, médicos, fisioterapeutas y entrenadores, estos últimos encargados del control óptimo y oportuno de la cargas de



entrenamiento, partiendo del deseo de volver a una adecuada condición física y el regreso a la competición de los deportistas.<sup>(3)</sup>

Los atletas afectados por el COVID-19 debido a los síntomas y deterioro de la salud sufren un desentrenamiento, lo que aumenta la probabilidad de incidir sobre las lesiones, estas se generan no solamente cuando se da el regreso a sus entrenamientos, sino, al momento de competir,<sup>(3)</sup> Por lo anterior mencionado, es necesario la aplicación de estudios y análisis específicos donde se documente las afecciones, el tratamiento, la evolución, la medición, el control y la potencialización del deportista para su pronta, oportuna y optima recuperación a las competencias.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue revisar sobre las lesiones musculoesqueléticas que padecen los corredores luego de contagiarse del COVID-19 por medio de una revisión bibliográfica.

## **MÉTODOS**

Se revisaron publicaciones en inglés con los términos “injuries”, “running”, y “long-covid” en Pubmed para el periodo 2020-2024. Fueron excluidos aquellos trabajos que al acceder no se contará con su resumen y/o texto completo con acceso libre, así mismo, que no abordarán la temática de interés de las lesiones musculoesqueléticas post-COVID en corredores.



## DESARROLLO

Luego de un largo periodo, se calcula que la población que fue afectada por el COVID-19 ha superado los 65 millones de personas, este es un número alarmante, que no se detiene y que continúa en aumento de acuerdo a los reportes presentados.<sup>(4)</sup> Teniendo en cuenta la magnitud de los datos y partiendo de las afecciones que genera esta patología, afectando a toda la población y especialmente a los deportistas; por ello, es necesario conocer las lesiones a largo plazo que este virus ocasiona, específicamente a nivel musculoesquelético, lesiones que influyen en el desarrollo del ejercicio y de las actividades deportivas.<sup>(4)</sup>

No obstante, luego de la obtención de una vacuna creada para minimizar los riesgos por este virus, persisten hoy en día sus síntomas prolongados, los cuales afectan la recuperación de los deportistas, generando la necesidad de control, seguimiento y rehabilitación en un espacio prolongado luego de la adquisición del COVID-19.<sup>(5)</sup>

Ante la infección por el COVID-19, variados deportistas y personas activas físicamente, han reportado afecciones leves o asintomáticas, lo cual ha favorecido el regreso en corto tiempo a los entrenamientos. No obstante, un porcentaje bajo de estos deportistas, reportan síntomas prolongados entre el 10 y 15%, lo cual afectó el regreso inmediato a la práctica deportivas, es decir que esta afección genera situaciones complejas en



el organismo de los sujetos para volver a la práctica.<sup>(6)</sup>

Luego de la afección por el COVID-19, es normal que en estos sujetos la sintomatología persiste, afectando la capacidad de resistencia para la actividad física y llevando a la pérdida de fuerza, potencia, flexibilidad, velocidad entre otras. Lo que ha generado posibilidad de desarrollar lesiones, debido al desentrenamiento y al prematuro regreso a las actividades deportivas sin estar en óptimas condiciones.<sup>(7)</sup>

Pese al mayor conocimiento que se tiene de la enfermedad COVID-19, hay pacientes con síndrome prolongado.<sup>(8)</sup> Hechos que afectan a la población adulta, donde se encuentran mayor probabilidad de lesión en los deportistas que regresan a

la práctica y en especial a los de juegos en conjunto y de espacios reducidos, debido a la mala condición física.<sup>(9)</sup>

Ahora bien, basado en la cantidad de estudios e investigaciones llevadas a cabo hasta el momento, es necesario profundizar en el estudio de las afecciones en los deportes individuales ante el virus del COVID-19 y la repercusión que ha generado volver a la práctica deportiva.<sup>(10)</sup> Al consultar la evidencia científica, se encuentra una alta relación entre el virus al momento de adquirirse y las lesiones musculares, lo cual afecta el regreso a la práctica deportiva, por lo que es fundamental realizar un adecuado proceso de recuperación para no generar otro tipo de riesgo.<sup>(11)</sup>



El tipo de deportistas con mayor reporte ante el COVID-19, fueron los corredores, de igual manera con mayor probabilidad de riesgo de lesiones, reportes obtenidos y confirmados por los diferentes laboratorios frente a los que no realizaron la prueba para confirmar si eran positivos ante la enfermedad.<sup>(12)</sup> De esta manera, la enfermedad por COVID-19, ha influido negativamente en los corredores de mayor distancia, afectando el volumen de entrenamiento, la intensidad, el deseo, la fuerza y la probabilidad de lesiones.<sup>(13)</sup>

Sin embargo, las mujeres atletas luego de reponerse ante el COVID-19, se ha visto disminución en sus capacidades, en especial la resistencia, y también la alteración en la biomecánica del movimiento, es decir, en la técnica deportiva, esto por los tiempos

prolongados durante la actividad y sumado a una fuerza disminuida en la misma técnica.<sup>(14)</sup> Teniendo en cuenta los aspectos mencionados, donde se ve afectado el movimiento debido a la ineficacia muscular generada por el COVID-19 que persiste a lo largo de su recuperación y aumenta las posibilidades de generar lesiones en la práctica deportiva.<sup>(15)</sup>

De esta forma, se debe dar una orientación apropiada por parte de los especialistas en la salud, en cuanto a la rehabilitación de este tipo de enfermedades, en el que lo primordial sea desarrollar la estabilidad muscular y lograr una recuperación de la fuerza para el desarrollo de la práctica deportiva, en el cual el deportista pueda realizar



movimientos depurados para minimizar los riesgos de lesión.<sup>(16)</sup>

El objetivo es que los preparadores físicos puedan desarrollar una preparación física adecuada, individual y coherente luego de la enfermedad del COVID 19, teniendo en cuenta los síntomas y la lesión ocasionada, esto permitirá que se reduzcan el tiempo de regreso a las competencias.<sup>(17)</sup>

Ante los antecedentes expuestos se evidencia que, al volver a los entrenamientos los deportistas luego de un periodo prolongado de inactividad por la enfermedad, se pueden generar riesgos de lesión a nivel óseo y muscular, debido a las cargas de trabajo y los aumentos graduales del entrenamiento.<sup>(18)</sup>

Ante el virus del COVID-19, la comunidad científica ha tomado diferentes posturas, con relación al volver a la actividad física, lo que se ha convertido en un reto, en el que se ha podido solventar con las publicaciones presentadas, para que de una manera segura y eficiente regresen a la práctica deportiva y posteriormente a la competición con un alto rendimiento.<sup>(19)</sup>

No obstante, también es cierto que la población que no realiza regularmente actividad física, ha propiciado altos riesgos de generar lesiones, debido al no tener un adecuado programa de entrenamiento que dosifique las cargas.<sup>(20)</sup>

A partir de esto, la crisis de la COVID-19 ha creado muchos desafíos, incluido un regreso óptimo y seguro a la competición deportiva,<sup>(21)</sup> y esto incluye a la población



general, debido a que, tienen un alto riesgo de sufrir una lesión relacionada con el ejercicio por varias razones, incluida la dosificación de las modalidades de ejercicio.<sup>(22)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Al observar las múltiples afecciones por el COVID-19, en especial las musculoesqueléticas, se ha brindado una información valiosa para adoptar medidas oportunas al momento de realizar el proceso de recuperación y rehabilitación ante estas afecciones por el virus, y de esta manera, volver a la práctica deportiva sin sufrir algún empeoramiento en la lesión.

Es así, como para el regreso de los deportistas a las competencias se han diseñado mecanismos de reducción de la probabilidad de obtener lesiones luego del COVID-19, al crear programas de entrenamientos eficientes para el rendimiento de los deportistas y para fortalecer la salud. De cualquier forma, es recomendable seguir investigando todos los efectos a largo plazo del COVID-19 y sus efectos con el rendimiento de los deportistas.

## **REFERENCIAS**

1. Sabbagh RS, Shah NS, Kanhere AP, Hoge CG, Thomson CG, Grawe BM. Effect of the COVID-19 Pandemic on Sports-Related Injuries Evaluated in US Emergency



Departments. Orthop J Sports Med. 2022;10(2):23259671221075373.

Published 2022 Feb 22.  
doi:10.1177/23259671221075373

2. Puga TB, Schafer J, Thiel G, Scigliano N, Ruan T, Toledo A, et al. COVID-19 National Football League (NFL) injury analysis: Follow-up study. JMIRx Med. 2024;5:e45688–e45688. doi:  
<http://dx.doi.org/10.2196/45688>

3. Juhász V, Szabó L, Pavlik A, Tállay A, Balla D, Kiss O, et al. Short and mid-term characteristics of COVID-19 disease course in athletes: A high-volume, single-center study. Scand J Med Sci Sports. 2023;33(3):341–52. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1111/sms.14265>

4. Bullock G, Prats-Urbe A, Thigpen CA, Boyer L, Varnado K, Pequette J,

et al. The impact of statewide limitations of practice on high school injury incidence during the COVID-19 season: An ecological study. Sports Health. 2022;14(5):656–64. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1177/19417381221106693>

5. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133–46. doi:  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

6. Toresdahl BG, Robinson JN, Kliethermes SA, Metzl JD, Dixit S, Quijano B, et al. Increased incidence of injury among runners with COVID-19. Sports Health. 2022;14(3):372–6. doi:



<http://dx.doi.org/10.1177/19417381211061144>

7. Wahlgren C, Forsberg G, Divanoglou A, Östholm Balkhed Å, Niward K, Berg S, et al. Two-year follow-up of patients with post-COVID-19 condition in Sweden: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;28(100595):100595. doi:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100595>

8. Giusto E, Asplund CA. Persistent COVID and a Return to Sport. *Curr Sports Med Rep.* 2022;21(3):100-104. doi:10.1249/JSR.0000000000000943

9. Yang D, Orellana K, Lee J, Stevens A, Talwar D, Ganley T. Has sustained time away from sports due to the COVID-19 pandemic led to increased sport-related soft tissue injuries?

*Sports Health.* 2024;16(4):507–11. doi:

<http://dx.doi.org/10.1177/19417381231198541>

10. Kremen TJ Jr, Wu SY, Upfill-Brown A, Bugarin A, Huang J, Jones KJ, et al. Impact of the COVID-19 pandemic hiatus from sports activities on injuries observed among division I NCAA athletes. *Orthop J Sports Med.* 2023;11(5):232596712311691. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/23259671231169188>

11. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Holdsworth DA, Ladlow P, Houston A, Chamley R, et al. How long is Long-COVID? Symptomatic improvement between 12 and 18 months in a prospective cohort study. *BMJ Mil Health.* 2023;e002500. doi:



<http://dx.doi.org/10.1136/military-2023-002500>

12. Luo L, Sun G, Guo E, Xu H, Wang Z. Impact of COVID-19 on football attacking players' match technical performance: a longitudinal study. *Sci Rep.* 2024;14(1):6057. Published 2024 Mar 13. doi:10.1038/s41598-024-56678-y

13. Miccinilli S, Bravi M, Conti G, Bressi F, Sterzi S, Santacaterina F, et al. SARS-CoV-2 infection increases the risk of muscle injury in professional male soccer players—A retrospective analysis of the Italian and Spanish major leagues. *Infect Dis Rep.* 2023;15(4):425–35. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/idr15040043>

14. Toresdahl BG, Robinson JN, Kliethermes SA, Metzl JD, Dixit S, Quijano B, et al. Increased incidence

of injury among runners with COVID-19. *Sports Health.* 2022;14(3):372–6. doi:

<http://dx.doi.org/10.1177/19417381211061144>

15. DeJong AF, Fish PN, Hertel J. Running behaviors, motivations, and injury risk during the COVID-19 pandemic: A survey of 1147 runners. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246300. Published 2021 Feb 12. doi:10.1371/journal.pone.0246300

16. Jafarnejhadgero AA, Noroozi R, Fakhri E, Granacher U, Oliveira AS. The Impact of COVID-19 and Muscle Fatigue on Cardiorespiratory Fitness and Running Kinetics in Female Recreational Runners. *Front Physiol.* 2022;13:942589. Published 2022 Jul 18. doi:10.3389/fphys.2022.942589



17. García-Arrabé M, Giménez M-J, Moriceau J, Fevre A, Roy J-S, González-de-la-Flor Á, et al. Assessing the impact of COVID-19 on amateur runners' performance: An analysis through monitoring devices. *Sensors (Basel)*. 2024;24(8):2635. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/s24082635>
18. Jafarnezhadgero AA, Hamlabadi MP, Sajedi H, Granacher U. Recreational runners who recovered from COVID-19 show different running kinetics and muscle activities compared with healthy controls. *Gait Posture*. 2022;91:260-265. doi:10.1016/j.gaitpost.2021.11.002
19. Tak I, Rutten J, van Goeverden W, Barendrecht M. Sports participation and injury related to the COVID-19 pandemic: will data support observations from clinicians and athletes?. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022;8(1):e001317. Published 2022 Mar 1. doi:10.1136/bmjsem-2022-001317
20. Shi BY, Castaneda C, Sriram V, Yamasaki S, Wu SY, Kremen TJ. Changes in the incidence of stress reactions and fractures among intercollegiate athletes after the COVID-19 pandemic. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):788. Published 2023 Oct 20. doi:10.1186/s13018-023-04282-7
21. Prieto-Fresco JM, Medina-Rebollo D, Fernández-Gavira J, Muñoz-Llerena A. A Study on the Injury Rate of Spanish Competitive Athletes as a Consequence of the COVID-19 Pandemic Lockdown. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):420.



Published 2022 Dec 27.

doi:10.3390/ijerph20010420

22. Quintana-Cepedal M, Rodríguez MÁ, Crespo I, Terrados N, Sánchez Martínez B, del Valle M, et al. Injury characteristics among young adults during and immediately after the COVID-19 lockdown. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15):8982. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19158982>.



## EFFECTIVIDAD DE LA CRIOTERAPIA PARA EL DOLOR POSOPERATORIO EN PACIENTES CON PERIODONTITIS APICAL SINTOMÁTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Cordido Useche Aleska Irina<sup>1</sup> , Palacios Iucci Victoria Helena<sup>2</sup> ,

Vigas Tamayo Laura Teresa<sup>3</sup> 

1. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Odontólogo. Residente segundo año de Postgrado de Endodoncia de la Facultad de Odontología UC.
2. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Odontólogo. Residente segundo año de Postgrado de Endodoncia de la Facultad de Odontología UC.
3. Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Odontólogo. Especialista en Endodoncia Universidad de Carabobo.

Recibido: 29/11/2024  
Aceptado: 11/01/2025

EMAIL: [aleska.irina@gmail.com](mailto:aleska.irina@gmail.com) / [vickyp1996@gmail.com](mailto:vickyp1996@gmail.com)

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la efectividad de la crioterapia en el manejo del dolor endodóntico posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática con base en una revisión de la literatura en los últimos cinco años. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la



literatura buscando en las siguientes fuentes de información electrónicas: registro Central Cochrane de Clinical Trials (CENTRAL), Science Direct, Biblioteca virtual de Salud (BVS), Biblioteca Cochrane, Trip Database, Sage Pub, Springer Link, Wiley Online Library, Medline (vía Pubmed), Europe PMC, Science Direct, Scopus, Web of Science. La búsqueda se limitó a ensayos clínicos aleatorizados y controlados con más de 50 pacientes publicados entre el 2020 y 2024. **Resultados:** Se incluyeron 11 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que cumplían con los criterios de elegibilidad. Los resultados indican que la crioterapia es efectiva para disminuir el dolor posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática que reciben tratamientos endodónticos. **Conclusiones:** Considerando las limitaciones de la presente revisión sistemática y en vista de la efectividad observada, se puede recomendar la implementación de técnicas de crioterapia como parte de los procedimientos de rutina en endodoncia para el manejo del dolor posoperatorio, con lo cual los dentistas dispondrán de una herramienta adicional para mejorar el bienestar de sus pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** crioterapia; dolor posoperatorio; periodontitis apical; Endodoncia.



## EFFECTIVENESS OF CRYOTHERAPY FOR POSTOPERATIVE PAIN IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC APICAL PERIODONTITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Aim:** To determine the effectiveness of cryotherapy in the management of postoperative endodontic pain in patients with symptomatic apical periodontitis based on a review of the literature over the last five years. **Methods:** A systematic review of the literature was performed by searching the following electronic data sources: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), Science Direct, Biblioteca virtual de Salud (BVS), Cochrane Library, Trip Database, Sage Pub, Springer Link, Wiley Online Library, Medline (via Pubmed), Europe PMC, Science Direct, Scopus, and Web of Science. The search was limited to randomized controlled trials with more than 50 patients published between 2020 and 2024. **Results:** Eleven randomized controlled clinical trials that met the eligibility criteria were included. Results indicate that cryotherapy is effective in reducing postoperative pain in patients with symptomatic apical periodontitis receiving endodontic treatments. **Conclusions:** Considering the limitations of this systematic review and in view of the observed effectiveness, the implementation of cryotherapy techniques as part of routine endodontic procedures for the management of postoperative pain can be



recommended, thus providing dentists with an additional tool to improve the well-being of their patients.

**PALABRAS CLAVE:** Apical periodontitis; cryotherapy; Endodontics; post-operative pain.

## INTRODUCCIÓN

El control del dolor es uno de los principales temas de interés en la práctica odontológica, pues es una de las razones comunes para que los pacientes busquen atención odontológica <sup>1-4</sup>. Generalmente, el dolor odontogénico está asociado a traumas, inflamación e infecciones de los tejidos pulpaes y periapicales. En algunos casos, se requiere la realización de un tratamiento endodóntico con la finalidad de aliviar el dolor, que suele generar insatisfacción en los pacientes y afectar su calidad de vida <sup>5</sup>. Además,

estos tratamientos también pueden generar dolor posoperatorio <sup>6</sup>. Leguisamo et al. <sup>6</sup> encontró una prevalencia de dolor posoperatorio en pacientes que reciben tratamiento endodóntico que oscila entre el 1,5% y el 53%. La frecuencia del dolor postendodóntico es significativamente mayor que en otros procedimientos clínicos <sup>7</sup>. Algunos factores, como restos vitales y necróticos de conductos radiculares, microorganismos y sus toxinas, e irrigadores que se extruyen más allá del foramen apical durante el tratamiento endodóntico pueden



desencadenar inflamación y, en consecuencia, síntomas posoperatorios y dolor de leve a severo <sup>7</sup>.

Por lo tanto, debido a sus implicaciones en el bienestar y calidad de vida del paciente, el manejo del dolor postendodóntico en la práctica clínica de endodoncia es crucial <sup>5</sup>. Para el control del dolor posoperatorio se utilizan métodos farmacológicos y no farmacológicos <sup>1</sup>.

Entre las terapias farmacológicas para el control del dolor, el uso de analgésicos está bastante extendido debido a sus efectos en el corto plazo y a su facilidad de administrar <sup>1</sup>. Entre los que se utilizan están antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides, ácido salicílico, acetaminofeno, combinaciones de

ibuprofeno y acetaminofeno, analgésicos narcóticos, combinaciones de analgésicos narcóticos con ácido salicílico y antiinflamatorios esteroides <sup>1-3</sup>. Se ha documentado que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) tienen efectos nocivos en el organismo, como la mucosa gástrica y el sistema hepático <sup>8,9</sup>. Además, la exposición inicial a los opioides puede provocar depresión respiratoria, náuseas y el riesgo de uso a largo plazo, abuso y sobredosis <sup>10</sup>.

En relación con los métodos no farmacológicos, en estudios previos se han utilizado diversas estrategias para controlar el dolor posoperatorio, que incluyen la reducción oclusal, el láser de baja potencia, anestésicos locales, la determinación simultánea de la longitud



de trabajo, la agitación de irrigación final y la crioterapia <sup>5,10,11</sup>.

El término crioterapia proviene de la palabra griega “cryo”, que significa “muy frío” o “helado” <sup>12</sup>. En odontología, la crioterapia se ha utilizado después de procedimientos quirúrgicos intraorales, como cirugía periodontal, exodoncias, colocación de implantes y tratamientos endodónticos, para reducir la inflamación y el dolor posoperatorio <sup>4</sup>. Esta terapia se basa en el principio de aplicación de frío, sustrae calor de los tejidos y da como resultado una reducción de la temperatura del tejido <sup>5,10,11,13</sup>. Las bajas temperaturas provocan vasoconstricción y la reducción del dolor se consigue porque la temperatura bloquea las terminaciones nerviosas <sup>5,10,11</sup>. Este efecto analgésico resulta de la combinación de una

propagación más lenta de las señales nerviosas del dolor y una menor liberación de mediadores químicos del dolor, lo que también desencadena una disminución del metabolismo en más del 50% <sup>4,5</sup>. Esto genera un mejor flujo de oxígeno a los tejidos lesionados <sup>5,7,10,11</sup>.

Vera et al. <sup>12</sup> fueron los primeros que introdujeron la crioterapia intraconducto para reducir la temperatura externa de la raíz con el fin de reducir la inflamación de los tejidos periapicales y el dolor <sup>4</sup>. En su trabajo pionero, Vera et al. <sup>12</sup> aplicaron solución salina a 2,5 °C durante cinco minutos usando el sistema de irrigación endodóntica EndoVac, dispositivo que emplea la presión negativa para mejorar la limpieza y desinfección del sistema de conductos. El uso de solución salina fría como irrigante final redujo la temperatura



de la superficie radicular externa, lo que produjo un efecto antiinflamatorio local en los tejidos perirradiculares.

En la última década, se han realizado diversos estudios sobre el uso de la crioterapia para reducir el dolor después del tratamiento endodóntico, con predominio de la aplicación intraconducto<sup>14,15</sup>. Estudios clínicos han evaluado el uso de la crioterapia después de cirugías perirradiculares y durante el tratamiento del conducto radicular para reducir el dolor y la inflamación posoperatoria<sup>1-3</sup>.

El creciente número de estudios clínicos realizados en los últimos años sobre el uso de la crioterapia para manejar el dolor posoperatorio en pacientes tratados endodónticamente ha propiciado la publicación de algunos artículos de

revisión, principalmente en inglés. Se han realizado revisiones integrativas<sup>3</sup> y narrativas<sup>2,4,14-17</sup> sobre la aplicación de la crioterapia para el manejo del dolor posoperatorio en endodoncia en general. También, se han publicado revisiones sistemáticas sobre el efecto de la crioterapia intraconducto en el dolor postendodóntico en general<sup>18</sup>, en pacientes con periodontitis apical pero estos han incluido como criterio de búsqueda y selección pacientes con pulpitis irreversible, periodontitis apical asintomática y tejidos periapicales normales<sup>5,7,10,19</sup> y estudios sin diagnóstico definido<sup>20</sup>. Estas revisiones incluyeron estudios publicados predominantemente antes del año 2019 y, en menor medida, del 2021<sup>10</sup>.



En español, se han publicado menos artículos de revisión que sinteticen la evidencia científica sobre la crioterapia en endodoncia. Se ha realizado una revisión integrativa <sup>6</sup> y algunas revisiones narrativas sobre la aplicación de la crioterapia para el manejo del dolor posoperatorio en endodoncia en general <sup>21</sup> incluyendo, además, pacientes de ortodoncia <sup>22</sup>. También, se publicó una revisión de alcance, en formato de literatura gris, que incluyó terapias farmacológicas y otras técnicas no farmacológicas para el manejo del dolor posoperatorio endodóntico <sup>9</sup>.

La mayoría de estos estudios presentan ciertas limitaciones metodológicas que aumentan el riesgo de sesgo y, por lo tanto, pueden afectar la calidad de los hallazgos expuestos. No se encontraron

revisiones sistemáticas actualizadas en inglés o español que resuman la evidencia científica de calidad sobre la efectividad de la crioterapia en el manejo del dolor posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática. Además, la literatura disponible en español no utiliza criterios metodológicos sistemáticos y rigurosos para la búsqueda, selección y síntesis de artículos de alta calidad. Por lo tanto, existe una necesidad de realizar revisiones sistemáticas científicas en español sobre la efectividad de la crioterapia.

Por lo tanto, en procura de llenar el vacío existente y contribuir con el conocimiento y la práctica clínica endodóntica aportando evidencia científica de calidad en esta área, este artículo busca determinar la efectividad de la crioterapia



en el manejo del dolor postendodoncia en pacientes con periodontitis apical sintomática con base en una revisión sistemática de la literatura publicada en los últimos cinco años.

## MÉTODOS

### Protocolo

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar, evaluar, analizar y sintetizar los hallazgos de estudios clínicos controlados y aleatorizados sobre la efectividad de la crioterapia en el manejo del dolor postendodoncia en pacientes con periodontitis apical sintomática. Con tal fin, el desarrollo de la investigación se guio por el protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) <sup>23</sup> y el Manual de la

Biblioteca Cochrane <sup>24</sup>. Por su parte, la estructuración del artículo, se empleó la lista de verificación PRISMA <sup>25</sup>.

### Formulación de la pregunta de investigación PICO

Previo el inicio del estudio, se formuló la siguiente pregunta de investigación que tomó en cuenta la estrategia PICO (Pacientes, intervención, comparación, desenlace) <sup>26</sup>: ¿Cuál es la efectividad de la crioterapia en el manejo del dolor endodóntico posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática con base en una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados en los últimos cinco años?



*Tabla 1*  
*Análisis de la pregunta PICO*

| Criterios                        | Descripción                                                                                                                             |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Población                        | Pacientes mayores de 18 años con periodontitis apical sintomática tratados endodónticamente                                             |
| Intervención                     | Crioterapia                                                                                                                             |
| Comparación                      | Ultrasonido, terapia farmacológica, terapias complementarias y alternativas; irrigantes, temperaturas, protocolos, zonas de aplicación. |
| Resultados                       | Disminución del dolor medido mediante escalas estandarizadas.                                                                           |
| Diseño de los estudios           | Ensayos clínicos controlados y aleatorizados                                                                                            |
| Proceso de recopilación de datos |                                                                                                                                         |

### **Estrategias de búsqueda: fuentes de información**

En esta revisión sistemática, la búsqueda de artículos científicos se realizó en línea en las siguientes fuentes de información electrónica: Biblioteca virtual de Salud (BVS), Biblioteca Cochrane, Trip Database, Sage Pub, Springer Link, Wiley Online Library, Medline (vía Pubmed), Europe PMC, Science Direct, Scopus, Web of Science. Adicionalmente,

se revisaron manualmente las referencias de revisiones sistemáticas previas y de los ensayos clínicos incluidos para buscar estudios relevantes que no hubieran sido identificados en la búsqueda electrónica.

### **Estrategias de búsqueda: descriptores**

La búsqueda se llevó a cabo combinando los siguientes descriptores: en español, crioterapia, dolor endodóntico posoperatorio, periodontitis apical



sintomática, tratamiento endodóntico, Endodoncia; en inglés: cryotherapy, endodontic treatment, post-operative endodontic pain, symptomatic apical periodontitis, endodontic treatment, Endodontics.

#### **Estrategias de búsqueda: periodos de búsqueda**

El proceso de búsqueda de los artículos científicos se realizó entre junio y agosto del 2024. Se incluyeron ensayos clínicos publicados en español o inglés publicados en los últimos cinco años (Desde el año 2020), independientemente de la fecha cuando haya sido realizado el estudio.

#### **Estrategias de selección: criterios de elegibilidad**

Se realizó una lectura sistemática del texto completo de los artículos para examinar si los ensayos clínicos cumplían con los siguientes criterios de elegibilidad:

- Intervenciones basadas en la crioterapia.
- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Estudios con muestras de  $\geq 40$  participantes.
- Evaluación del dolor posoperatorio realizada con instrumentos de medición estandarizados.

Asimismo, fueron excluidos de esta revisión sistemática:

- Estudios con diseños observacionales.
- Estudios documentales.
- Casos clínicos y series de casos.
- Estudios de enfoque mixto y cualitativo.

### **Estrategia de análisis y síntesis**

Dos evaluadores realizaron la búsqueda, el proceso de selección y evaluación de la elegibilidad para la inclusión de los estudios de forma independiente. Primero, la selección se realizó leyendo el título y resumen de cada estudio. Posteriormente se examinaron los textos completos de los artículos seleccionados. Los estudios que no cumplieron con los

criterios de elegibilidad fueron descartados. Se realizó una discusión entre los autores cuando hubo controversias; cuando fue necesario, se hicieron consultas a terceros, ajenos al presente estudio, para resolver las discrepancias surgidas.

Posteriormente, los autores extrajeron los datos de cada estudio de forma independiente, los organizaron en una tabla de Excel, que contenía los siguientes datos: autor, año de publicación, objetivo, tamaño de la muestra y distribución de grupos, modo de aplicación, irrigantes empleados, comparaciones realizadas, escalas de medición del dolor empleadas, periodos de evaluación y resultados.



## **Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios**

Los autores de la presente revisión sistemática evaluaron, de forma independiente, la calidad metodológica de los artículos incluidos usando la herramienta MINORS <sup>27</sup> (Tabla 2) y el riesgo de sesgo con la herramienta de evaluación de estudios clínicos experimentales de la Biblioteca Cochrane <sup>24</sup> (Tabla 3).

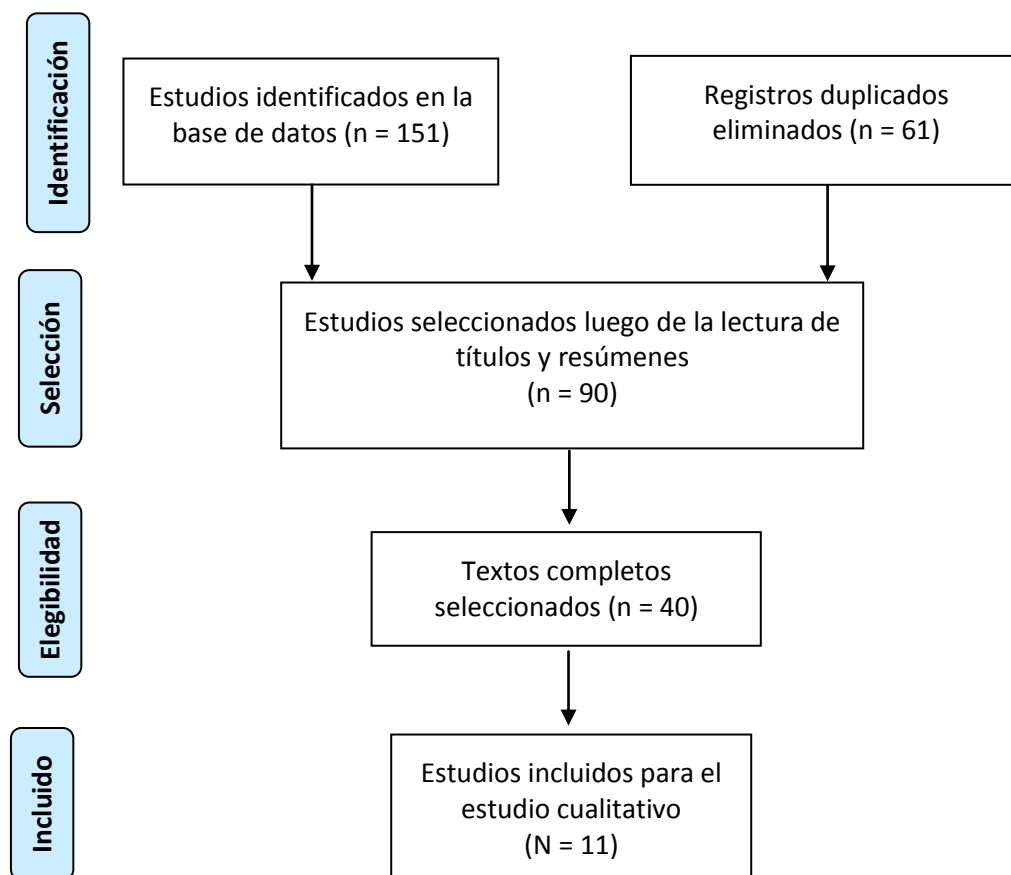
## **RESULTADOS**

### **Descripción de los hallazgos del proceso de búsqueda y selección**

En la búsqueda inicial de la presente revisión sistemática se identificaron 151

artículos. Luego de revisar títulos, resúmenes/abstracts y palabras claves/keywords, y eliminar duplicados se descargaron 90 estudios, de los cuales 40 fueron examinados con mayor profundidad por medio de la lectura del texto completo. Finalmente, luego de una evaluación exhaustiva, de estos se incluyeron 11 artículos que cumplen con los criterios de elegibilidad. En el siguiente diagrama de flujo (Figura 1), se describe el proceso de búsqueda y selección de los estudios considerando los criterios establecidos en PRISMA <sup>28</sup>.

**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de investigación según PRISMA





## **Evaluación de la calidad**

### **metodológica y el riesgo d sesgo de los estudios incluidos**

#### **Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos**

Los estudios experimentales usados en el trabajo fueron evaluados según el índice metodológico MINORS <sup>27</sup>, que emplea los siguientes criterios de calificación:

0= aspecto no considerado

1= aspecto considerado, pero no de forma adecuada

2= aspecto informado de forma adecuada

Cada artículo se le asigna una valoración global producto de la puntuación obtenida en cada criterio, siendo 24 puntos el puntaje ideal:

0-8= calidad baja

9-14= calidad moderada

15-24= calidad alta

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica se presentan en la Tabla 2. Se observa que todos los estudios incluidos obtuvieron una valoración superior a 18 puntos. El promedio de las puntuaciones fue de 21, lo cual sugiere que la muestra de estudio, considerada globalmente, tiene una alta calidad metodológica.



*Tabla 2*  
*Hallazgos del análisis de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluido*

| <b>Autor<br/>Año</b>                  | <b>Objetivo</b> | <b>Criterios<br/>De<br/>elegibilidad</b> | <b>Protocolo<br/>definido</b> | <b>Evaluación<br/>definida</b> | <b>Evaluación<br/>del sesgo</b> | <b>Seguimiento<br/>apropiado</b> | <b>Deserción<br/>≤5%</b> | <b>Cálculo<br/>muestral</b> | <b>Grupo<br/>Control</b> | <b>Grupos<br/>contemporáneos</b> | <b>Hay<br/>medición<br/>inicial<br/>basal</b> | <b>El análisis<br/>estadístico<br/>es<br/>apropiado</b> | <b>Total</b> |
|---------------------------------------|-----------------|------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|
| Abdelbaky y shaker <sup>29</sup> 2024 | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 22           |
| Ajeesh et al. <sup>30</sup> 2023      | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 0                        | 0                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 20           |
| Akpınar y Kaya <sup>1</sup> 2021      | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 1                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 21           |
| Emad et al. <sup>31</sup> 2021        | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 22           |
| Ezzat et al. <sup>32</sup> 2023       | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 0                        | 0                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 20           |
| Jamdar et al <sup>33</sup> 2023       | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 1                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 21           |
| Nandakumar y Nasim <sup>34</sup> 2020 | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 1                               | 2                                | 0                        | 0                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 19           |
| Patel <sup>35</sup> 2024              | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 22           |
| Shah et al. <sup>13</sup> 2023        | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 2                               | 2                                | 0                        | 0                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 20           |
| Sylvia et al. <sup>36</sup> 2022      | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 1                               | 2                                | 1                        | 1                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 21           |
| Zaighum et al. <sup>37</sup> 2021     | 2               | 2                                        | 2                             | 2                              | 1                               | 2                                | 0                        | 0                           | 2                        | 2                                | 2                                             | 2                                                       | 19           |

## Evaluación del sesgo

Adicionalmente se evaluó el sesgo mediante los criterios metodológicos para evaluar ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane <sup>38</sup>. La Tabla 3 muestra los resultados de la evaluación del sesgo de

los 11 ensayos clínicos incluidos, en la cual se observa que, considerando todos los indicadores, los 11 ensayos clínicos tienen un riesgo de sesgo bajo.

*Tabla 3*  
*Evaluación del riesgo de sesgo*

| Autor                                 | Generación de la secuencia aleatoria | Ocultación de la asignación | Cegamiento de participantes y personal | Cegamiento de los evaluadores de resultado | Datos de resultados incompletos | Notificación selectiva de resultados | Otros Sesgos | Evaluación general |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------|
| Abdelbaky y shaker <sup>29</sup> 2024 | √                                    | ?                           | √                                      | √                                          | √                               | √                                    | X            | Bajo               |
| Ajeesh et al. <sup>30</sup> 2023      | √                                    | √                           | X                                      | ?                                          | √                               | √                                    | √            | Bajo               |
| Akpinar y Kaya <sup>1</sup> 2021      | ?                                    | √                           | √                                      | √                                          | √                               | √                                    | ?            | Bajo               |
| Emad et al. <sup>31</sup> 2021        | ?                                    | √                           | ?                                      | √                                          | √                               | √                                    | √            | Bajo               |
| Ezzat et al. <sup>32</sup> 2023       | √                                    | √                           | X                                      | ?                                          | √                               | √                                    | √            | Bajo               |
| Jamdar et al <sup>33</sup> 2023       | √                                    | √                           | √                                      | √                                          | √                               | √                                    | √            | Bajo               |
| Nandakumar y Nasim <sup>34</sup> 2020 | √                                    | √                           | ?                                      | √                                          | √                               | √                                    | ?            | Bajo               |
| Patel <sup>35</sup> 2024              | √                                    | ?                           | √                                      | √                                          | √                               | √                                    | X            | Bajo               |
| Shah et al. <sup>13</sup> 2023        | √                                    | √                           | X                                      | ?                                          | √                               | √                                    | √            | Bajo               |



|                                      |   |   |   |   |   |   |   |      |
|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|------|
| Sylvia et al. <sup>36</sup><br>2022  | ? | √ | ? | √ | √ | √ | √ | Bajo |
| Zaighum et al. <sup>37</sup><br>2021 | √ | √ | X | ? | √ | √ | √ | Bajo |

### Síntesis cualitativa de los resultados

Esta revisión sistemática incluyó 11 ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados en revistas científicas especializadas, incluidas en bases de datos electrónicas internacionales, entre el año 2020 y el 2024 (Tabla 4). Todos los ensayos incluidos evalúan la efectividad del uso de la crioterapia en el manejo del dolor posoperatorio que recibieron tratamientos endodónticos. En todos los estudios se evalúa la aplicación de solución salina en el conducto radicular (intraconducto) como agentes de irrigación. Como comparación, en dos estudios <sup>31,34</sup> se empleó hipoclorito de sodio (NaOCl)

criotratado intraconducto, en otros dos estudios <sup>30,32</sup> se colocaron bolsas de hielo en la cavidad bucal (intraoral), en uno se comparó con el uso de clorhexidina (CHX) <sup>29</sup>, y en un estudio <sup>1</sup> se contrastó con tratamientos farmacológicos usando antiinflamatorio no esteroide (AINE) y antiestamínico. La mayoría incluyó pacientes con periodontitis apical sintomática sin comorbilidad. En tres estudios <sup>13,32,35</sup> los pacientes tenían, además, pulpitis irreversible sintomática.

La muestra de estudio oscila entre 48 y 120 pacientes. En total, los estudios incluyeron un total de 889 pacientes



mayores de 18 años. Se realizaron predominantemente en pacientes de países asiáticos y africanos. Como se observa en la Tabla 4, se emplearon cuatro pruebas para medir el dolor percibido por los pacientes: escala de calificación numérica (NRS), Escala de valoración del dolor de Wong Baker (WBS), escala de calificación verbal modificada (VRS) y escala analógica visual (VAS), siendo esta última la más usada. Se registraron variaciones en los intervalos de evaluación del dolor, que oscilan entre 2 y 168 horas; sin embargo, la mayoría incluyó una medición a las 24 y 48 horas después de haberse realizado el procedimiento.

En general, estos estudios hallaron que la crioterapia es efectiva para disminuir el dolor posoperatorio en pacientes con

periodontitis apical sintomática que reciben tratamientos endodónticos. Los resultados son independientes del tipo de irrigante, la zona de aplicación, el momento de evaluación y el grupo de comparación.

En Turquía, Akpinar y Kaya <sup>1</sup> llevaron a cabo su ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre la efectividad de la crioterapia sobre el dolor posoperatorio en molares mandibulares con periodontitis apical sintomática, comparando la administración de AINE, combinación de AINE y antihistamínico, solución salina a temperatura ambiente y solución salina fría (2,5 °C). En India, Shah et al. <sup>13</sup> evaluaron la eficacia de la crioterapia para reducir el dolor posoperatorio después de una endodoncia de una sola visita en pacientes con



periodontitis apical sintomática y pulpitis irreversible comparando el uso de solución salina fría (2,5 °C) y solución salina a temperatura ambiente. En Egipto, Abdelbaky y Shaker <sup>29</sup> estudiaron la eficacia de dos soluciones de irrigación intraconducto administradas mediante crioterapia, Solución salina a temperatura ambiente, CHX a temperatura ambiente, solución salina (2°C-5°C) y CHX (2°C-5°C) . Ezzat et al. <sup>32</sup> en Egipto y Ajeesh et al. <sup>30</sup> en la India compararon la crioterapia intraconducto versus intraoral para la periodontitis apical sintomática, usando solución salina a temperatura ambiente, solución salina fría (2 °C–4 °C), solución salina a temperatura ambiente, bolsas de hielo de tamaño 2 cm × 2 cm × 2,5 cm de forma intraoral. También, en Egipto, Emad et al. <sup>31</sup> se centraron en la

influencia de la crioterapia intraconducto en la expresión de interleucina-6 junto con el alivio del dolor, destacando los aspectos bioquímicos del manejo del dolor. Compararon NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación y el enjuague final, NaOCl frío al 5% (2 °C–5 °C) utilizado durante el procedimiento del conducto radicular, NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación, mientras que el enjuague final fue 20 ml de NaOCl al 5% (entre 2 °C y 5 °C) y NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación seguido de 20 ml de solución salina fría (2 °C–5 °C). En Arabia Saudita, Jamdar et al. <sup>33</sup> evaluaron la solución salina fría como irrigante final, enfatizando el papel de los agentes de irrigación en el manejo del



dolor. Con tal fin, compararon solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente. En la India, Nandakumar y Nasim <sup>34</sup> exploraron los efectos del NaOCl criotratado en el dolor posoperatorio, comparándolo con el mismo irrigante pero en temperatura ambiente. También en la India, Patel <sup>35</sup> investigó el papel de la crioterapia en pacientes con pulpitis irreversible sintomática usando solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente. En Malasia, Sylvia Western et al. <sup>36</sup> analizaron la efectividad la crioterapia intraconducto comparando diferentes rangos de temperatura: temperatura ambiente, solución salina entre 2 °C y 4 °C y solución salina entre 13 °C y 15 °C. Finalmente, en Pakistán, Zaighum et al. <sup>37</sup> examinaron los efectos

de la crioterapia intraconducto dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento usando solución salina fría (2,5 °C) y solución salina a temperatura ambiente.

***Tabla 4. Síntesis cualitativa de los resultados***

| <b>Autor<br/>Año/país</b>             | <b>Objetivo</b>                                                                                                                                                     | <b>Muestra<br/>grupos</b> | <b>Agente</b>                         | <b>Instrumento de<br/>evaluación</b> | <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Seguimiento<br/>(horas)</b> | <b>Resultados</b>                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abdelbaky y shaker <sup>29</sup> 2024 | Investigar el efecto de la crioterapia con CHX en comparación con solución salina en la reducción del dolor después de un tratamiento endodóntico.                  | 68/4                      | CHX, solución salina                  | VAS                                  | Solución salina a temperatura ambiente, CHX a temperatura ambiente, solución salina (2°C-5°C) y CHX (2°C-5°C)                                                                                                                                          | 12, 24, 48, 72, 168            | Se observó una reducción significativamente mayor del dolor después de 24, 48 y 72 horas, siendo más prolongada en el grupo de crioterapia con solución salina. |
| Ajeesh et al. <sup>30</sup> 2023      | Comparar la efectividad de varias aplicaciones de crioterapia en el control del dolor postendodóntico en pacientes con PAS.                                         | 120/3                     | Solución salina, hielo                | NRS, VAS                             | Solución salina a temperatura ambiente, solución salina fría (2 °C–4 °C), solución salina a temperatura ambiente, bolsas de hielo de tamaño 2 cm × 2 cm × 2,5 cm                                                                                       | 6, 24                          | Tanto las aplicaciones de crioterapia intraconducto como intraoral son eficaces para reducir el dolor                                                           |
| Akpinar y Kaya <sup>1</sup> 2021      | Evaluar el efecto de diferentes prácticas clínicas con tratamiento endodóntico de urgencia sobre el dolor posoperatorio en molares permanentes mandibulares con PAS | 100/5                     | AINE, antiestamínico, solución salina | VAS                                  | AINE, combinación de AINE y antihistamínico, placebo y solución salina a temperatura ambiente, Solución salina fría (2,5 °C),                                                                                                                          | 4, 8, 12, 24, 48, 72           | No hubo diferencia significativa entre los valores de dolor posoperatorio. Todas las prácticas clínicas redujeron significativamente el dolor preoperatorio.    |
| Emad et al. <sup>31</sup> 2021        | Evaluar el efecto de la crioterapia intraconducto sobre el dolor postendodóntico y la expresión de interleucina-6 (IL-6) en dientes con PAS                         | 48/4                      | Solución salina, NaOCl                | VAS                                  | NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación y el enjuague final, NaOCl frío al 5% (2 °C–5 °C) utilizado durante el procedimiento del conducto radicular, NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación, mientras que | 2, 24, 48, 72, 168             | Los grupos experimentales mostraron puntuaciones medias de dolor significativamente más bajas sin diferencias significativas entre ellos.                       |



| <b>Autor<br/>Año/país</b>             | <b>Objetivo</b>                                                                                                                                                                           | <b>Muestra<br/>grupos</b> | <b>Agente</b>          | <b>Instrumento de<br/>evaluación</b> | <b>Comparación</b>                                                                                                                                                                   | <b>Seguimiento<br/>(horas)</b> | <b>Resultados</b>                                                                                                                                      |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       |                                                                                                                                                                                           |                           |                        |                                      | el enjuague final fue de 20 ml de NaOCl al 5% frío (2 °C–5 °C) y NaOCl al 5% a temperatura ambiente durante la instrumentación seguido de 20 ml de solución salina fría (2 °C–5 °C). |                                |                                                                                                                                                        |
| Ezzat et al. <sup>32</sup><br>2023    | Comparar el dolor posoperatorio y la cantidad de analgésicos administrados después de la crioterapia intraoral versus la crioterapia intraconducto en molares mandibulares con PSI y PAS. | 78/2                      | Solución salina, hielo | VAS                                  | Solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente, bolsas de hielo de tamaño 2 cm × 2 cm × 2,5 cm                                                                | 6, 12, 24, 48, 72              | Intraoral cryotherapy proved to be as successful as intraconducto cryotherapy in postoperative pain reduction                                          |
| Jamdar et al <sup>33</sup><br>2023    | Evaluar el efecto de la irrigación con solución salina fría sobre el dolor posoperatorio en pacientes con PAS                                                                             | 100/2                     | Solución salina        | VAS                                  | Solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente                                                                                                                | 6, 24                          | No hubo diferencia estadística entre los dos grupos, aunque las puntuaciones de dolor grupo de crioterapia fueron más bajas                            |
| Nandakumar y Nasim <sup>34</sup> 2020 | Evaluar el efecto del NaOCl criotratado intraconducto sobre el dolor posoperatorio.                                                                                                       | 64/2                      | NaOCl                  | VAS                                  | NaOCl frío (2,5 °C), NaOCl a temperatura ambiente                                                                                                                                    | 6, 24, 48                      | El grupo de crioterapia mostró una reducción estadísticamente significativa en los niveles de dolor posoperatorio                                      |
| Patel <sup>35</sup> 2024              | Evaluar la eficacia de la crioterapia en la reducción del dolor posoperatorio después de la preparación biomecánica en dientes con PSI y PAS                                              | 80/2                      | Solución salina        | VAS                                  | Solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente                                                                                                                | 24, 48                         | La crioterapia con el uso de solución salina fría de 2 °C a 5 °C como irrigante final redujo significativamente el dolor posoperatorio a las 48 horas. |
| Shah et al. <sup>13</sup><br>2023     | Evaluar el dolor posoperatorio posterior al                                                                                                                                               | 120/60                    | Solución salina        | VRS                                  | Solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura                                                                                                                         | 24, 48                         | Tanto a las 24 como a las 48 h, la crioterapia mostró una diferencia                                                                                   |



| Autor<br>Año/país                    | Objetivo                                                                                                                                                                                                       | Muestra<br>grupos | Agente          | Instrumento de<br>evaluación | Comparación                                                                                    | Seguimiento<br>(horas) | Resultados                                                                                                                                            |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | uso de crioterapia en dientes con PSI y PAS                                                                                                                                                                    |                   |                 |                              | ambiente                                                                                       |                        | estadísticamente significativa respecto a la irrigación con solución salina normal en la reducción del dolor posoperatorio                            |
| Sylvia et al. <sup>36</sup><br>2022  | Comparar el efecto de la crioterapia intraconducto en tres rangos de temperatura diferentes sobre el dolor posoperatorio                                                                                       | 51/3              | Solución salina | WBS                          | Temperatura ambiente, solución salina entre 2 °C y 4 °C y solución salina entre 13 °C y 15 °C. | 6, 24, 48, 72          | La crioterapia intraconducto con solución salina a 13 °C–15 °C es tan eficaz como la solución salina a 2 °C–4 °C para reducir el dolor posoperatorio. |
| Zaighum et al. <sup>37</sup><br>2021 | Evaluar el efecto de la irrigación con solución salina fría a 2,5 °C como irrigante final sobre el dolor posoperatorio después de un tratamiento de conducto en una sola visita en 24 horas en dientes con PAS | 60/2              | Solución salina | VAS                          | Solución salina fría (2,5 °C), solución salina a temperatura ambiente                          | 24                     | El grupo de crioterapia informó un dolor posoperatorio significativamente menor que el grupo de control.                                              |

**Nota:** Escala de calificación numérica (NRS), Escala de valoración del dolor de Wong Baker (WBS) y escala analógica visual (VAS), Escala de calificación verbal modificada (VRS), pulpitis irreversible sintomática (PSI) y periodontitis apical sintomática (PAS), medicamento antiinflamatorio no esteroide (AINE), clorhexidina (CHX), hipoclorito de sodio (NaClO).



## DISCUSIÓN

En la última década, se han realizado numerosos estudios clínicos sobre el uso intraconducto de la crioterapia para reducir el dolor después del tratamiento endodóntico<sup>14,15</sup>. Algunos ensayos clínicos han evaluado el uso de la crioterapia después de cirugías perirradiculares y durante el tratamiento del conducto radicular para reducir el dolor y la inflamación posoperatoria<sup>1-3</sup>.

El reciente número de publicaciones ha generado la necesidad de desarrollar revisiones bibliográficas de la evidencia clínica disponible. Se han publicado revisiones integrativas, narrativas y sistemáticas en inglés y, en menor medida, en español.

El creciente número de estudios clínicos publicados en los últimos años ha propiciado

la publicación de artículos de revisión, principalmente en inglés. En español, los artículos de revisión sobre la crioterapia en endodoncia son escasos. Además, la literatura disponible no utiliza criterios metodológicos sistemáticos y rigurosos para la búsqueda, selección y síntesis de artículos de alta calidad, lo que puede comprometer la calidad de los resultados. Esto sugiere que existe una necesidad de sintetizar la evidencia científica disponible sobre la efectividad de la crioterapia en español. Por lo tanto, esta revisión sistemática busca determinar la efectividad de la crioterapia en el manejo del dolor postendodoncia en pacientes con periodontitis apical sintomática con base en una revisión de la literatura publicada en los últimos cinco años.



En general, los hallazgos de esta revisión sistemática demuestran la efectividad de la crioterapia para reducir el dolor posoperatorio en varios tratamientos endodónticos, debido a que la crioterapia actúa sobre los tejidos objetivo a través de tres efectos fisiológicos básicos: vascular, neurológico y metabolismo tisular <sup>4</sup>. Su efectividad se debe a que la crioterapia se basa en el principio de aplicación de frío para reducir la temperatura del tejido <sup>5,10,11,13</sup>, provocar vasoconstricción y reducir el dolor debido a que la baja temperatura bloquea las terminaciones nerviosas <sup>5,10,11</sup>. Este efecto analgésico resulta de la combinación de una propagación más lenta de las señales nerviosas del dolor y una menor liberación de mediadores químicos del dolor, lo que también desencadena una disminución del metabolismo en más del

50% <sup>4,5</sup>. Esto genera un mejor flujo de oxígeno a los tejidos lesionados <sup>5,7,10,11</sup>.

La investigación fueron realizada en países asiáticos, africanos y europeos, como Nigeria, India, Egipto, Arabia Saudita y Turquía, entre 2020 y 2024. Independientemente de la región, se demostró de manera consistente, sistemática y actualizada que la aplicación de la crioterapia, ya sea aplicada dentro del conducto o de forma intraoral en menor frecuencia <sup>30,32</sup>, es efectiva para aliviar el dolor posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática con o sin pulpitis irreversible.

El modo de aplicación incluyó predominantemente la administración intraconducto de solución salina fría como irrigante final. Esto destaca una tendencia de



la utilización de la modulación de la temperatura junto con agentes químicos para aliviar el dolor posoperatorio. Los resultados de este estudio evidencian que tanto la crioterapia intraconducto como la intraoral son intervenciones efectivas, lo cual está en línea con estudios previos <sup>2,4,5,16</sup>. Los hallazgos de la presente revisión indican diferencias estadísticamente significativas entre la aplicación del irrigante mediante crioterapia y a temperatura ambiente; sin embargo, entre protocolos de crioterapia y entre irrigantes no hubo diferencias significativas.

En cualquier caso, la aplicación intraconducto mostró mayor efectividad que la aplicación intraoral en la disminución del dolor posoperatorio. Los grupos experimentales presentaron puntuaciones medias de dolor notablemente más bajas en

comparación con el grupo de control, lo que sugiere que la crioterapia es una opción valiosa para el manejo del dolor después de procedimientos quirúrgicos. Esto coincide con revisiones previas que hallaron que la crioterapia puede inducir una respuesta similar a la anodina para compensar el aumento de la temperatura intramuscular y la inflamación del tejido <sup>4,5,21</sup>. La aplicación intraconducto del agente crioterapéutico sirve como una herramienta esencial para el control del dolor <sup>4,5,21</sup>.

Como agentes de irrigación se utilizaron medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE), clorhexidina (CHX), NaOCl y solución salina administradas a través de la crioterapia. La temperatura óptima del irrigante frío final osciló entre 2,5 °C y 4 °C durante 5 minutos entre los estudios incluidos. Se observó que la irrigación con



solución salina fría entre 2 °C y 5 °C resultó en una reducción estadísticamente significativa del dolor a las 48 horas, superando a la irrigación con solución salina a temperatura ambiente. Sin embargo, la crioterapia intraconducto con solución salina entre 13°C y 15°C mostró ser tan eficaz como la opción más fría de este irrigante. En revisiones previas se han informado que, en casos de periodontitis apical sintomática, el control del dolor es más efectivo usando solución salina fría debido a que la solución salina fría entra en contacto directo con los tejidos periapicales <sup>2,6</sup>.

Según Vera et al. <sup>12</sup>, la irrigación de los conductos radiculares con una solución salina fría a 2,5 °C durante 5 minutos redujo la temperatura de la superficie radicular externa. En los estudios incluidos en la presente revisión se empleó un protocolo

similar al del estudio pionero del 2015 de Vera et al. <sup>12</sup>.

Se observó una disminución significativa del dolor en los grupos que recibieron tratamiento de crioterapia a las 24, 48 y 72 horas, siendo más prolongada en aquellos que utilizaron solución salina fría a temperaturas de 2 °C a 5 °C. Estos resultados son consistentes con revisiones previas, que indican que la aplicación intraconducto del agente crioterapéutico de 2 °C a 5 °C es efectivo para el control del dolor <sup>2,10,16,21</sup>, especialmente en las 24 horas posterior al procedimiento <sup>5</sup>. En cambio, Monteiro et al. <sup>5</sup> realizaron una revisión sistemática y hallaron reducción de dolor solo a las 6 y 24 horas. Se ha encontrado que la efectividad de la crioterapia depende del mecanismo de la temperatura, pues la aplicación de frío sobre los tejidos produce



una disminución de la temperatura debido a que les sustrae el calor. Esto lleva a una reducción del metabolismo celular que disminuye el uso de oxígeno y, a la vez, el flujo sanguíneo, seguido de una vasoconstricción que limita el daño a los tejidos <sup>2,10,14,15</sup>.

Se utilizaron varios instrumentos de evaluación del dolor, la escala de calificación numérica (NRS), la escala de valoración del dolor de Wong Baker (WBS), la escala de calificación verbal modificada (VRS) y la VAS; no obstante, en los estudios incluidos se usó con más frecuencia la VAS. Esta tendencia es similar a lo reportado en revisiones previas, que observaron que la VAS es el test que más se utiliza <sup>10,21</sup>.

Un estudio evaluó, además, marcadores bioquímicos como la interleucina-6 para

medir la inflamación y la respuesta al dolor <sup>31</sup>. Al igual que en revisiones previas, los resultados de la aplicación de la crioterapia mostraron niveles reducidos de las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-6 y niveles aumentados de citocinas antiinflamatorias, específicamente la IL-10, lo que tiene un impacto positivo en la reducción del dolor <sup>21</sup>.

El modo de aplicación incluyó predominantemente la administración de solución salina fría intraconducto, entre 2°C y 5°C, como irrigantes finales durante 5 minutos. Este hallazgo destaca una tendencia hacia la utilización de la modulación de la temperatura junto con agentes químicos para aliviar el dolor posoperatorio. Este hallazgos es consistente con otras revisiones que encontraron resultados similares sobre el uso de la crioterapia para el manejo del dolor <sup>2,16,21</sup>.



No se encontró evidencia suficiente para asociar el dolor posoperatorio y el número de consultas realizadas como parte del tratamiento, lo cual coincide con un estudio previo <sup>18</sup>, pues la mayoría de los estudios incluidos <sup>8,13,29,37,39-42</sup> analizó procedimientos de una sola visita. Estos estudios recomendaron tratamientos de una única visita, pues tienen una menor incidencia de brotes y más resultados favorables <sup>8,11,13,29,34,37,39-41,43</sup>. Sin embargo, en concordancia con estudios previos recientes <sup>20,44</sup>, el tratamiento endodóntico que incluye múltiples visitas es importante, en casos de dientes necróticos, dientes no vitales con patología periapical o retratamiento. Por lo tanto, es necesario evaluar la eficacia de la crioterapia intraconducto para reducir el dolor posoperatorio en endodoncia en

procedimientos de una sola visita y en aquellos que involucran multivisitas.

Esta revisión identificó fortalezas, como los diseños de investigación rigurosos empleados en los ensayos controlados aleatorizados incluidos. Sin embargo, se observaron limitaciones relacionadas con los tamaños de muestra en algunos estudios y la variabilidad en las herramientas de evaluación utilizadas en los estudios y los momentos cuando se evaluó el dolor. Los tamaños de muestra variaron de 48 a 120 pacientes. En futuros ensayos clínicos sería pertinente incluir muestras más grandes de modo que los resultados sean más concluyentes.

Por otro lado, la mayoría de los ensayos clínicos comparan la temperatura del irrigante y, en menor medida, la temperatura



de diferentes irrigantes. Solo Akpinar y Kaya<sup>1</sup> compraron el efecto de la crioterapia con una terapia farmacológica como tratamiento endodóntico de urgencia del dolor posoperatorio en molares permanentes mandibulares con pulpitis apical sintomática. Por lo tanto, coincidiendo con la recomendación de una revisión reciente de Pérez y Rotemberg<sup>21</sup>, futuros estudios podrían comparar diferentes terapias para el dolor posoperatorio.

Además, algunos estudios incluyen pacientes con pulpitis irreversible sintomática como comorbilidad. En próximas revisiones sistemáticas, sería conveniente incluir pacientes sin comorbilidad. Adicionalmente, futuras revisiones sistemáticas podrían contemplar, como criterios de elegibilidad, que el tamaño de la muestra sea mayor y que se haya usado el VAS como instrumento de

evaluación del dolor. Esto permitirá establecer criterios uniformes de comparación<sup>5</sup>.

Por lo tanto, existe la necesidad de realizar más ensayos clínicos y estudios documentales para superar las limitaciones del presente estudio y las identificadas en revisiones previas<sup>10</sup>. Además, la diversidad de metodologías, las diferencias en los intervalos de evaluación y los protocolos de irrigación específicos introdujeron algunas variaciones en los hallazgos. Por lo tanto, coincidiendo con revisiones sistemáticas previas<sup>5</sup>, existe la necesidad de más investigación clínica de alta calidad metodológica, empleando herramientas estandarizadas y criterios de evaluación similares para obtener resultados más confiables.



En síntesis, en coherencia con estudios previos, esta revisión sistemática resalta las bondades de la crioterapia como un valioso procedimiento alternativo<sup>4</sup> o complementario<sup>2,4,6,14,15</sup> en la práctica clínica endodóntica. Los hallazgos indican que la crioterapia es una terapia viable, accesible y económica para el manejo del dolor posoperatorio, que pudiera incluirse en los protocolos endodónticos estándar para mejorar los resultados clínicos y el bienestar de los pacientes en el corto plazo, como se ha afirmado en revisiones previas<sup>2,4,6,14,15</sup>. Por lo tanto, considerando las limitaciones de la presente revisión sistemática, se puede recomendar la implementación de técnicas de crioterapia como parte de los procedimientos de rutina en endodoncia para el manejo del dolor posoperatorio, con lo cual los dentistas dispondrán de una

herramienta adicional para mejorar el bienestar de sus pacientes.

## **CONCLUSIONES**

Considerando las limitaciones de la presente revisión sistemática, la crioterapia es efectiva para disminuir el dolor posoperatorio en pacientes con periodontitis apical sintomática que reciben tratamientos endodónticos.

En vista de la efectividad observada, se sugiere la implementación de la crioterapia como parte de los procedimientos rutinarios para el manejo del dolor posoperatorio en endodoncia.



Todos los autores participaron en la concepción de datos, su respectivo análisis e interpretación, así como todos participaron en la redacción del texto y en la aprobación para ser publicada.

Sin fuentes de financiamiento.

Sin conflictos de interés.

## REFERENCIAS

1. Akpınar K, Kaya F. Effect of Different Clinical Practices on Postoperative Pain in Permanent Mandibular Molar Teeth with Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Niger J Clin Pract. 2021;24(1):8-16.

2. Fayyad DM, Abdelsalam N, Hashem N. Cryotherapy: A New Paradigm of

Treatment in Endodontics. J Endod [Internet]. 2020;46(7):936-42. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.03.019>

3. Falatah AM, Almalki RS, Al-Qahtani AS, Aljumaah BO, Almihdar WK, Almutairi AS. Comprehensive Strategies in Endodontic Pain Management: An Integrative Narrative Review. Cureus. 2023;15(12).

4. Sarangi S, Chandak M, Ikhar A, Dayanand M, Jidewar N. An Emerging Alternative for Pain Control: Mechanism and Applications of Cryotherapy in Endodontics. Int J Life Sci Pharma Res. 2023;13(5):123-9.

5. Monteiro LPB, Guerreiro MYR, de Castro Valino R, Magno MB, Maia LC, da Silva Brandão JM. Effect of intraconducto cryotherapy application on postoperative endodontic pain: a systematic review and metaanalysis. Clin Oral Investig. 2021;25(1):23-35.

6. Leguisamo Diaz JA, Vidal Alvarez SR, Espinosa Vásquez XE. Crioterapia como una alternativa no farmacológica para el manejo del dolor endodóntico posoperatorio: Una revisión integrativa de la literatura. Res Soc Dev. 2021;10(9):e2010917762.

7. Hespanhol FG, Guimarães LS, Antunes LAA, Antunes LS. Effect of intraconducto cryotherapy on postoperative pain after endodontic

treatment: systematic review with meta-analysis. Restor Dent Endod. 2022;47(3):1-15.

8. Solomon RV, Paneeru SP, Swetha C, Yatham R. Comparative evaluation of effect of intraconducto cryotherapy and corticosteroid solution on post endodontic pain in single visit root canal treatment. J Clin Exp Dent. 2024;16(3):e250-6.

9. Abarca C. Estrategias de valoración y manejo terapéutico del dolor posoperatorio endodóntico: un scoping review. Universidad de Talca; 2021.

10. Almohaimede A, Al-Madi E. Is intraconducto cryotherapy effective in reducing postoperative endodontic pain? An updated systematic review and meta-

analysis of randomized clinical trials. Int

J Environ Res Public Health.  
2021;18(22).

11. Sadaf D. Limited Quality Evidence Suggests that Application of Cryotherapy May Be Helpful in Reducing Postoperative Pain in Root Canal Therapy in Patients With Symptomatic Apical Periodontitis. J Evid Based Dent Pract [Internet]. 2019;19(2):195-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2019.05.005>

12. Vera J, Ochoa-Rivera J, Vazquez-Carcaño M, Romero M, Arias A, Sleiman P. Effect of intraconducto cryotherapy on reducing root surface temperature. J Endod. 2015;41(11):1884-7.

13. Shah VR, Shah NC, Kishan KV, Kothari MA, Patel JJ, Patel SN. Evaluation of postoperative pain with cryotherapy in teeth with symptomatic irreversible pulpitis with symptomatic apical periodontitis after single-visit endodontics: A randomized clinical study. Endodontology. 2023;35(2):118-23.

14. Poornima P, R AU, Keshava Prasad BS. Cryotherapy-A Glimpse of Hope in Endodontics. Asian J Dent Sci. 2022;5(4):18-23.

15. Al Bast A, Abiad RS. Cryotherapy in the Field of Endodontics: a Literature Review. BAU J - Sci Technol. 2024;5(2):1-8.



16. Agarwal K, Samant PS, LNU S, Srivastava V, Chauhan R. Cryotherapy: A Comprehensive Review on Physiology, Advent and Implications in Endodontics. Int J Exp Dent Sci. 2021;10(1):36-40.

17. Rufasto Goche KS, Vigo Ayasta ER, Lizarbe Castro M V., Salazar Rodríguez MR. Etiology, pathophysiology and treatment of apical periodontitis. Literature review. Av Odontoestomatol. 2023;39(1):9-16.

18. Gupta A, Aggarwal V, Gurawa A, Mehta N, Abraham D, Singh A, et al. Effect of intraconducto cryotherapy on postendodontic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials. J Dent Anesth Pain Med. 2021;21(1):15.

19. Sadaf D, Ahmad MZ, Onakpoya IJ. Effectiveness of Intraconducto Cryotherapy in Root Canal Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. J Endod [Internet]. 2020;46(12):1811-1823.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.08.022>

20. Hegde Vibha R, Vaidya Mrunalini J, Parekh Janhvi S. Effectiveness of Intraconducto Cryotherapy using Different Irrigants on Reduction of Post Endodontic Pain – A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Pharm Sci Rev Res. 2022;72(2):161-72.

21. Pérez Serrato C, Rotemberg Wilf E.

Aplicación de la crioterapia en endodoncia: su importancia en el control del dolor. Odontoestomatología [Internet]. 2024;26(43):1-13. Disponible en:

[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392024000101331&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-93392024000101331&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392024000101331&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-93392024000101331&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

22. Pérez Mora EV, Vanegas Galindo RB, Espinosa Vásquez XE. Eficacia de la terapia láser de baja intensidad en el manejo del dolor posoperatorio asociado al tratamiento endodóntico y ortodóntico:

una revisión de la literatura. Res Soc Dev. 2021;10(10):e132101018710.

23. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev [Internet]. 2015;4(1):1-9. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/prospero>

24. Higgins J, Green S, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Wiley-Blackwell; 2008.

25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Grp P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-



Analyses: The PRISMA Statement. Phys Ther. 2009;89(9):873-80.

26. Stone P. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. Vol. 15, Applied Nursing Research. W.B. Saunders; 2002. p. 197-8.

27. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. ANZ J Surg [Internet]. 1 de septiembre de 2003 [citado 25 de febrero de 2021];73(9):712-6. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>

28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372.

29. Abdelbaky MM, shaker mostafa. Effectiveness of Two Intraconducto Irrigation Solutions Delivered Through Cryotherapy on Post-Endodontic Pain Relieve. A Randomized Clinical Trial. Egypt Dent J. 2024;70(3):2965-74.

30. Ajeesh K, Jayasree S, James EP, Pooja K, Jauhara F. Comparative evaluation of the effectiveness of intraconducto and intraoral cryotherapy on postendodontic pain in patients with symptomatic apical periodontitis: A

randomized clinical trial. J Conserv Dent Endod. 2023;26(5):555-559.

31. Emad A, Abdelsalam N, Fayyad DM. Influence of intraconducto cryotherapy on postendodontic pain and interleukin-6 expression using different irrigation protocols: A randomized clinical trial. Saudi Endod J. 2021;11(2):246-51.

32. Ezzat T, Ezzat K, Morsy D. Comparative Evaluation of the Efficacy of Intraoral Cryotherapy Versus Intraconducto Cryotherapy on Postoperative Pain in Lower Molar Teeth with Irreversible Pulpitis and Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. Adv Dent J. 2023;5(3):581-7.

33. Jamdar S, Hajjiahmed M, Aldhafiri J. Evaluating effect of using cold saline as final irrigant during endodontic treatment on post operative pain. J Rsearch Adm. 2023;5(2):3607-13.

34. Nandakumar M, Nasim I. Effect of intraconducto cryotreated sodium hypochlorite on postoperative pain after root canal treatment - A randomized controlled clinical trial. J Conserv Dent. 2020;23:131-136.

35. Patel H. The role of cryotherapy in the reduction of postoperative pain in patients with irreversible pulpitis and/or apical periodontitis: A randomized controlled clinical study. Turkish Endod J. 2024;9(1):39-46.

36. Sylvia Western J, Zahir AS, Mohainuteen AIBH, Ping BY, Hui CS, Ru CE, et al. Intraconducto cryotherapy with two different temperature ranges in reducing postendodontic pain: A double-blind randomized clinical trial. Saudi Endod J. 2022;12(1):82-9.

37. Zaighum M, Ramzan S, Imtiaz M, Memon M, Khan TA, Hassan H. Effect of Intra-Canal Cryotherapy on Post-Endodontic Pain Within 24hrs in Single Rooted Teeth. Med Forum Mon. 2021;32(10):16-9.

38. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343(7829):1-9.

39. Elsherbeny M. Effect of Using Intraconducto Cryotherapy Versus Ultrasonic Activated Irrigation on Post-Operative Pain in Single Visit Endodontic Treatment of Teeth with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Randomized Clinical Trial. Futur Dent J. 2024;10(1):1-7.

40. Hamza EM, Abd El Aziz TM, Obeid MF. The influence of intraoral cryotherapy on postoperative pain and substance P in symptomatic apical periodontitis: randomized clinical study. Sci Rep [Internet]. 2024;14(1):13890. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64071-y>



41. Arikatla SK, Chalasani U, Mandava J, Yelisela RK. Evaluation of postoperative pain using warm versus room temperature sodium hypochlorite as an irrigant in mandibular molars with irreversible pulpitis: A randomized controlled trial. J Conserv Dent Endod. 2023;26(4):458-465.

42. Iparraguirre Nuñovero MF, Hungaro Duarte MA, Kaled Segato AV, da Silva Neto UX, Portela Ditzel Westphalen V, Carneiro E. The effect of intraconducto cryotherapy with and without foraminal enlargement on pain prevention after endodontic treatment: a randomized clinical trial. Sci Rep [Internet]. 2024;14(1):19905. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70901-w>

43. Pupneja V, Jindal N, Aggarwal R, Kaur A. Cryotherapy as a non pharmacological alternative for the management of postoperative endodontic pain after one visit root canal treatment using three irrigating regimens at different temperatures. Res Dent Sci. 2024;15(1):51-6.

44. Keskin C, Aksoy A, Kalyoncuoglu E, Keles A, Ilik AA, Kömeç O, et al. Effect of intraconducto cryotherapy on the inflammatory cytokine, proteolytic enzyme levels and post-operative pain in teeth with asymptomatic apical periodontitis: A randomized clinical trial. Int Endod J. 2023;56(8):932-42.



## TROMBECTOMÍA MECÁNICA, EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO Y EXTENSIÓN DE LOS TIEMPOS DE VENTANA

Hernández, Jorge<sup>1</sup> , Dulcey, Luis<sup>2</sup> ,  
Gómez, Jaime<sup>3</sup> , Therán, Juan<sup>4</sup> 

1. Médico investigador. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.
2. Médico especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.
3. Profesor titular. Facultad de medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.
4. Médico residente de medicina familiar. Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 14/01/2025  
Aceptado: 6/03/2025

EMAIL: [jorgeandreshernandez2017@gmail.com](mailto:jorgeandreshernandez2017@gmail.com)

### RESUMEN

La restauración oportuna del flujo sanguíneo y la minimización de efectos adversos son los objetivos de la medicina frente a pacientes con accidente cerebro vascular (ACV). Hoy en día se discute sobre qué tan eficaz es la trombectomía mecánica como pilar fundamental en



el tratamiento de esta patología, es preciso decir que tiene buena evidencia usar esta técnica junto con la terapia farmacológica. Se busca que se realice este procedimiento en el tiempo de ventana (24 horas), que se realice en pacientes con oclusión de grandes vasos y que se puede extrapolar a pacientes vulnerables como mujeres en estado de embarazo y postparto. Diversos estudios plantean el hecho de que la trombectomía mecánica disminuye reingresos hospitalarios, efectos adversos como hemorragias, y puede alcanzar una recanalización del 60%-90% los coágulos, a su vez tener recuperación funcional completa a los 90 días, objetivos no alcanzados en su totalidad con la trombolisis intravenosa (TIV).

**PALABRAS CLAVE:** Accidente Cerebrovascular; trombectomía; endovascular; isquemia.

## **MECHANICAL THROMBECTOMY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE AND EXTENSION OF WINDOW TIMES**

### **ABSTRACT**

Timely restoration of blood flow and minimization of adverse effects are the goals of medicine in patients with cerebrovascular accidents (CVA). Currently, the effectiveness of mechanical thrombectomy as a fundamental pillar in the treatment of this pathology is under discussion, and it should be noted that there is substantial evidence to support the use of this technique in conjunction with pharmacological therapy. The aim is to perform this



procedure in the window time (24 hours), specifically in patients with large vessel occlusion and that it can be extrapolated to vulnerable patients such as pregnant and postpartum women. Several studies show that mechanical thrombectomy reduces hospital readmissions, adverse effects such as hemorrhages, and can achieve a recanalization of 60%-90% of clots, as well as complete functional recovery at 90 days, objectives not fully achieved with intravenous thrombolysis (IVT).

**KEYWORDS:** Stroke; Thrombectomy; endovascular; ischemic.

## **INTRODUCCIÓN**

Para el 2019 se reportaron 12.2 millones de casos incidentes de accidentes cerebrovasculares (ACV) (1) episodios de los cuales se reportaron cerca de 6.5 millones de muertes derivadas de esta causa. Posicionando así al ACV como la segunda causa de muerte, después del infarto agudo de miocardio, para este periodo anual. De todos estos casos de ACV un 62,4% (7.63 millones) de ellos fueron de tipo isquémico. Dejando entre ver así la importancia de un adecuado abordaje terapéutico para el manejo de pacientes que padecen de esta condición en el ambiente de urgencias.

Desde su aplicación inicial y a lo largo de los años, la evidencia científica ha apuntado hacia que la trombolisis intravenosa (TIV) es

el tratamiento estándar en la atención de los pacientes con ACV isquémico. Sin embargo, han sido varios los inconvenientes que derivan de esta técnica. Como principal contra de este tratamiento, tenemos la ventana terapéutica, limitada posterior al inicio de los síntomas, la cual suele ser de 4.5 h aproximadamente. En segundo lugar, tenemos un claro riesgo de sangrado que va acompañado de una meticulosa identificación de qué pacientes son o no elegibles para llevar a cabo esta terapia. Y por último, no todos los coágulos pueden ser disueltos mediante el tratamiento farmacológico convencional. Esto se ha visto reflejado, por ejemplo, en un estudio de historia natural en Italia, el 75% de pacientes con un ACV por oclusión de la carótida interna estaban muertos o con una dependencia al cabo de 1.2 años (2). Una



revisión sistemática que tomó en cuenta dos estudios multicéntricos de EEUU y Europa reportan que un 38.7% de los ACV isquémicos corresponden a derivaciones de oclusiones de grandes vasos, que aún con TIV presentan una tasa de dependencia posterior al ACV del 61.6% y un 95.6% de mortalidad (3) Es por ello que en los últimos años ha cobrado más importancia el hecho que la TIV no es suficiente por sí sola para el tipo de ACV isquémico que es mucho más devastador que los lacunares, es decir, pacientes con oclusiones de grandes vasos. Esto abre paso a otra rama terapéutica como lo es la trombectomía mecánica que acompañada de los avances tecnológicos de la medicina moderna se va posicionando como el abordaje más beneficioso.

## **PANORAMA ACTUAL DE LA TROMBECTOMÍA**

El estudio Mr. Clean del 2015 constituye el mayor estudio realizado que compara el abordaje farmacológico versus uno endovascular (Berkhemer et al., 2015). Arrojando así por primera vez desde 1999 (Estudio PROACT-II) un resultado favorable hacia el abordaje endovascular.

El estudio reclutó a 500 pacientes con ictus isquémico agudo, que se presentaron en el hospital dentro de las 6 horas posteriores al inicio de los síntomas y que tenían una oclusión de una arteria cerebral grande visible en la angiografía. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir tratamiento médico estándar solo (grupo de control) o tratamiento médico estándar más



trombectomía mecánica (grupo de intervención). El tratamiento médico estándar incluyó la administración de aspirina y, en algunos casos, trombolisis intravenosa con alteplasa.

Los resultados del estudio mostraron que la trombectomía mecánica junto con el tratamiento médico mejoró significativamente el pronóstico funcional de los pacientes en comparación con el tratamiento médico solo. En particular, el estudio encontró que el 33% de los pacientes en el grupo de intervención tuvo una recuperación funcional completa (índice de Rankin modificado de 0-1) a los 90 días, en comparación con el 19% de los pacientes en el grupo de control.

Además, el estudio no encontró una diferencia significativa en la tasa de eventos adversos graves entre los dos grupos de tratamiento. Entrando más en detalle acerca de este estudio y otros que se describirán posteriormente, debemos saber que son enfocados hacia la ventana temprana. Se incluyeron adultos con un estado funcional basal que se presentaban en la condición previamente descrita (ventaja en su mayoría <6 horas) posterior a la aparición de sintomatología común y que fuera clínicamente medibles, además de una oclusión de grandes vasos según sea confirmado por TAC (o RM). Demás criterios como de exclusión se encuentran detallados en el material complementario. Cabe resaltar que se incluyeron pacientes con una amplia distribución geográfica por

lo cual se considera una evidencia globalmente aplicable.

Este demostró que independientemente de las variables a tener en cuenta para la selección de pacientes (NIHSS inicial, edad, sexo, etc.) El uso de una terapia combinada de trombectomía y TIV beneficia a los pacientes. Adicional a estos resultados, se llevó a cabo un metanálisis que tomó cinco importantes ensayos de trombectomía en ventana temprana(5)

Los resultados de este estudio mostraron que los ictus isquémicos causados por obstrucciones de grandes vasos tienen un impacto significativamente mayor en la discapacidad y la mortalidad asociada al ictus en comparación con los ictus

isquémicos causados por obstrucciones de vasos más pequeños.

En particular, se encontró que los pacientes con ictus isquémico debido a obstrucciones de grandes vasos tenían un mayor riesgo de discapacidad grave (definida como una puntuación en la escala de discapacidad de Rankin modificada de 3-5) y mortalidad en comparación con aquellos con obstrucciones de vasos más pequeños.

Además, el estudio también destacó la importancia del tratamiento oportuno para los ictus isquémicos causados por obstrucciones de grandes vasos. Se encontró que el tratamiento con trombectomía mecánica (Figura 1.), se asoció con una reducción significativa en la discapacidad y la mortalidad en estos pacientes.



**Figura 1.** Stent con dispositivo de extracción de tercera generación

En resumen, el estudio sugiere que los ictus isquémicos causados por obstrucciones de grandes vasos tienen un mayor impacto en la discapacidad y la mortalidad en comparación con los ictus isquémicos causados por obstrucciones de vasos más pequeños, y destaca la importancia del tratamiento oportuno, incluida la trombectomía mecánica, en estos casos.

Para esta revisión se incluyen también otros ensayos (ESCAPE, REVASCAT, SWIFT, PRIME, EXTEND IA, EASI) que se estaban realizando a la par que el estudio Mr

Clean, pues una vez este concluyó, los demás se detuvieron de forma prematura debido a cuestiones éticas (Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Khoury et al., 2017; Saber et al., 2015). Sin embargo, a pesar de no haber sido concluyentes sus resultados inclinaban la balanza hacia el beneficio de la terapia farmacológica más la endovascular.

### EVIDENCIA DE LA TROMBECTOMÍA

Un metanálisis publicado en la revista Stroke en 2016, que incluyó un total de 2,623

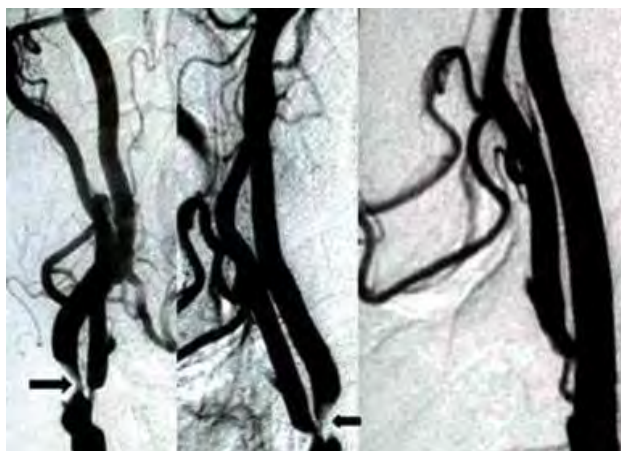


pacientes de nueve ensayos clínicos aleatorizados, evaluó la eficacia de la trombectomía mecánica en pacientes con ACV isquémico agudo. Los resultados mostraron que la tasa de recanalización exitosa fue del 71,4% y la tasa de éxito en la recanalización según la escala de Rankin modificada a los 90 días fue del 45,7% (5)

Un estudio más reciente publicado en la revista JAMA Neurology en 2021, que incluyó a un total de 529 pacientes con ACV isquémico agudo tratados con trombectomía mecánica, evaluó la tasa de éxito en la recanalización y la tasa de mortalidad a los 90 días. Los resultados mostraron una tasa de recanalización exitosa del 89,2% y una tasa de mortalidad del 15,2% a los 90 días. Además, la tasa de éxito en la recanalización

según la escala de Rankin modificada a los 90 días fue del 53,4% (6)

La trombectomía mecánica ha demostrado ser una técnica efectiva en la recanalización de coágulos en pacientes con ACV isquémico agudo (Figura 2.). Las tasas de éxito en la recanalización varían dependiendo del estudio, pero en general, se han reportado tasas de recanalización exitosas del 70-90% y tasas de éxito en la recanalización según la escala de Rankin modificada a los 90 días del 40-60%. Es importante tener en cuenta que la selección adecuada de pacientes y la técnica utilizada en la trombectomía mecánica pueden influir en los resultados.



**Figura 2.** Stents usados en angioplastia carotídea tras trombectomía mecánica, se aprecia estenosis marcada en la arteria carótida derecha. La arteriografía tras la colocación del stent muestra perfusión completa.

## TROMBECTOMÍA EN PACIENTES CON EVENTOS CEREBROVASCULARES PREVIOS

Como hemos visto, la trombectomía mecánica ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro para el ictus isquémico agudo en pacientes con obstrucciones de grandes vasos. En particular, la trombectomía ha demostrado ser efectiva en

pacientes que reciben tratamiento dentro de las primeras 6 horas del inicio de los síntomas y que tienen una oclusión visible de una arteria cerebral grande en la angiografía. Sin embargo, la trombectomía en pacientes con antecedentes de episodios previos de ictus isquémico es un tema controvertido. Aunque algunos estudios han demostrado que la trombectomía es segura y efectiva en pacientes con antecedentes de

ictus isquémico previo, otros estudios han encontrado resultados menos favorables.

Un estudio retrospectivo de 114 pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo que se sometieron a trombectomía mecánica informó una tasa de éxito del 55% en términos de recanalización arterial y una tasa de eventos adversos del 13%. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo tenían una tasa significativamente más alta de discapacidad grave a los 90 días en comparación con los pacientes sin antecedentes de ictus isquémico previo (7)

Un estudio más reciente que analizó los datos de dos grandes ensayos clínicos de trombectomía mecánica (SWIFT PRIME y ESCAPE) encontró que la trombectomía

mecánica fue efectiva y segura en pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo.

Los resultados de este estudio mostraron que los pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo tenían tasas similares de recuperación funcional a los 90 días en comparación con los pacientes sin antecedentes de ictus isquémico previo (8)

Otro estudio observacional de pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo encontró que la trombectomía mecánica fue efectiva y segura en este grupo de pacientes.

Los resultados de este estudio mostraron que la trombectomía mecánica se asoció con una tasa de recanalización arterial del 88% y una tasa de eventos adversos del 6%. Además, el estudio encontró que la trombectomía mecánica se asoció con una tasa



significativamente menor de discapacidad grave a los 90 días en comparación con el tratamiento médico estándar (9)

En general, los resultados de estos estudios sugieren que la trombectomía mecánica puede ser una opción de tratamiento efectiva y segura en pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo. Sin embargo, es importante destacar que estos estudios son observacionales y retrospectivos, lo que significa que los resultados deben interpretarse con precaución. Se necesitan estudios prospectivos más grandes para confirmar estos hallazgos y establecer las mejores prácticas para el tratamiento de la trombectomía en pacientes con antecedentes de ictus isquémico previo.

## **PAPEL DE LA TROMBECTOMÍA ENDOVASCULAR EN EL ACV ISQUÉMICO DURANTE EL EMBARAZO**

El accidente cerebrovascular isquémico agudo es un acontecimiento muy raro durante el embarazo y el periodo posparto (Dicpinigaitis et al., 2021). Dado que las mujeres embarazadas han sido excluidas sistemáticamente de los ensayos clínicos que validen las terapias de reperfusión aguda para el tratamiento de accidente cerebrovascular isquémico agudo se dice que no hay mucha literatura y evidencia sobre la eficacia del tratamiento en esta población (5,11,12). En un estudio a gran escala se evaluó la terapia de reperfusión versus trombectomía mecánica en el contexto de embarazo y se concluyó que sus desenlaces a corto plazo son igual de favorables en ambos



contextos (13) Sin embargo dado el auge de la utilización de la terapia endovascular y de su éxito clínico en el tratamiento de oclusiones de grandes vasos se buscó en un estudio determinar la relevancia de esta terapia y si es posible instaurar la trombectomía mecánica como técnica primaria en las mujeres embarazadas con accidente cerebrovascular isquémico. Para ello se utilizó la Muestra Nacional De Pacientes Hospitalizados en Estados Unidos con una muestra de 4590 mujeres en un periodo que comprende entre el 2012 al 2018, donde se comparó las mujeres embarazadas o en postparto con accidente cerebrovascular isquémico transitorio tratadas con trombectomía mecánica versus mujeres no embarazadas con accidente cerebrovascular isquémico tratadas con trombectomía mecánica arrojando datos muy

relevantes. En pocas palabras se concluyó que el estado de embarazo/postparto se asoció de forma independiente con una menor probabilidad de desarrollar hemorragia intracraneal (odds ratio ajustado, 0,26 (IC 95 %, 0,09-0,70);  $P=0,008$ ) comparado con las mujeres no embarazadas tratadas con la misma terapia. Por lo tanto se concluyó que este estudio sugiere que la trombectomía mecánica es una terapia segura y eficaz para el accidente cerebrovascular isquémico agudo durante el embarazo y el período posparto. Adicional a esto podemos afirmar que en ausencia de ensayos clínicos prospectivos, los análisis transversales basados en la población, como el presente estudio, brinda información clínica valiosa (10)



## VARIABLES A TENER EN CUENTA PARA EL PROCEDIMIENTO

### Ubicación del coágulo

La ubicación del coágulo es un factor crítico a considerar en el procedimiento de trombectomía, ya que afecta la selección del enfoque terapéutico y la probabilidad de éxito del procedimiento.

Existen varios métodos para identificar la ubicación del coágulo, incluyendo la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) con angiografía por sustracción digital (ASD). La TC se utiliza comúnmente para identificar coágulos en la arteria cerebral media (ACM), mientras que la RM es más sensible para identificar

coágulos en la arteria cerebral anterior (ACA) y la arteria cerebral posterior (ACP).

Actualmente, la mejor técnica para la ubicación del coágulo en el tratamiento endovascular del accidente cerebrovascular isquémico es la tomografía computarizada de perfusión (PCT, por sus siglas en inglés). La PCT puede proporcionar información sobre la ubicación, tamaño y extensión del área de infarto cerebral, así como sobre la perfusión cerebral, que puede ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarán más de la trombectomía.

Un metaanálisis de 10 estudios que evaluaron el uso de PCT en el tratamiento endovascular del accidente cerebrovascular isquémico mostró que la utilización de PCT



para la selección de pacientes para la trombectomía se asoció con una mayor tasa de recanalización arterial exitosa, así como con mejores resultados clínicos en términos de independencia funcional y mortalidad a los 90 días después del tratamiento (Dicpinigaitis et al., 2021).

La PCT también ha demostrado ser útil para identificar a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia cerebral después del tratamiento endovascular, lo que puede ayudar a los médicos a tomar decisiones informadas sobre la terapia antiplaquetaria o anticoagulante postoperatorio. A pesar de que la PCT es una herramienta útil en la identificación de pacientes adecuados para el tratamiento endovascular, no es una técnica perfecta. La PCT puede ser costosa, y se requiere un equipo especializado y capacitado para llevar a cabo la técnica y

analizar los resultados. Además, existe cierta variabilidad en la interpretación de los resultados de PCT entre diferentes centros médicos, lo que puede afectar la precisión de la selección de pacientes.

La ubicación del coágulo también influye en la elección del dispositivo de trombectomía y la técnica utilizada para extraer el coágulo. Por ejemplo, en el caso de coágulos ubicados en la ACM, se puede utilizar un stent retriever, que se coloca a través del coágulo y luego se expande para atrapar y extraer el coágulo. Por otro lado, en el caso de coágulos ubicados en la ACA o la ACP, se puede utilizar un catéter de aspiración para extraer el coágulo.

Además, la ubicación del coágulo puede afectar la probabilidad de éxito del



procedimiento de trombectomía. Un estudio publicado en el Journal of Neurointerventional Surgery en 2021 que analizó los resultados de 327 pacientes con coágulos en la arteria cerebral media (ACM) sometidos a trombectomía mecánica mostró una tasa de éxito del 80,4% en términos de recanalización arterial exitosa (con una puntuación de 2b o 3 en la escala de TICI) y una tasa de mortalidad del 10,4% (12)

Por otro lado, un metaanálisis de 12 estudios publicado en la revista Frontiers in Neurology en 2021 que evaluó la efectividad de la trombectomía mecánica en pacientes con coágulos en la arteria cerebral anterior (ACA) o la arteria cerebral posterior (ACP) mostró una tasa de éxito global del 66,4%, con una tasa de mortalidad del 18,6%. En

cuanto a la tasa de éxito específica, se encontró una tasa del 63,5% para la ACA y del 70,5% para la ACP (11)

En resumen, la ubicación del coágulo es un factor crítico a considerar en el procedimiento de trombectomía, ya que afecta la selección del enfoque terapéutico, la elección del dispositivo de trombectomía y la probabilidad de éxito del procedimiento.

### **Técnicas de trombectomía mecánica**

La trombectomía mecánica mediante el uso de dispositivos de stent retriever ha demostrado ser una técnica efectiva para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo en pacientes seleccionados. El stent retriever es un dispositivo de celda

abierta con una malla en forma de tubo que se utiliza para atrapar y extraer el trombo. El uso de esta técnica se ha popularizado en los últimos años gracias a la evidencia científica acumulada a través de ensayos clínicos y estudios retrospectivos (4,13–17)

En cuanto a la seguridad del uso de stent retrievers, un metaanálisis publicado en 2017 en la revista *Stroke* evaluó 15 estudios que incluyeron un total de 2,538 pacientes y encontró que la tasa de complicaciones graves, como la perforación arterial, la hemorragia intracraneal y la embolia distal, fue del 8,6%. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos estudios fueron realizados por expertos en centros especializados, lo que podría limitar la generalización de estos resultados a otros entornos clínicos (12,18,19)

### **Herramientas de abordaje**

En los últimos años han aparecido diversidad de herramientas que permiten al cirujano encargado del abordaje quirúrgico tomar decisiones mucho más acertadas. Entre estas herramientas destacamos el Mismatch Index (19–22)

El Mismatch Index (MMI) es un indicador cuantitativo utilizado para evaluar la gravedad de un accidente cerebrovascular isquémico (ACV) agudo y la eficacia potencial de la terapia de reperusión endovascular. El MMI se basa en la idea de que los pacientes con una gran cantidad de tejido cerebral en riesgo de infarto (penumbra) y una pequeña cantidad de tejido cerebral ya infartado (núcleo) tienen una mayor probabilidad de responder positivamente a la trombectomía mecánica y



otros tratamientos de perfusión endovascular (8,11,13,23)

El MMI se calcula mediante la medición de la relación entre la región de penumbra y la región de núcleo en una imagen de resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) del cerebro. La penumbra se define como la región cerebral con un flujo sanguíneo reducido, pero que aún tiene la capacidad de ser salvada mediante la restauración del flujo sanguíneo, mientras que el núcleo se define como la región cerebral que ya está infartada y es irreversible.

Un MMI alto indica que el paciente tiene una gran cantidad de penumbra en relación con el núcleo, lo que sugiere que la terapia de perfusión endovascular podría ser

efectiva. Por otro lado, un MMI bajo sugiere que la terapia de perfusión endovascular es menos efectiva o incluso podría ser perjudicial (24)

El MMI se ha utilizado como herramienta para la selección de pacientes para la terapia de perfusión endovascular en varios ensayos clínicos. En un estudio publicado en la revista New England Journal of Medicine en 2018, los investigadores utilizaron el MMI para seleccionar pacientes con ACV isquémico agudo para recibir trombectomía mecánica. Los pacientes con un MMI alto tuvieron mejores resultados clínicos y una mayor tasa de recanalización exitosa después del tratamiento (22)



## **CONCLUSIONES**

La trombectomía mecánica se ha consolidado como uno de los tratamientos más efectivos en el arsenal terapéutico de la medicina moderna para el accidente cerebrovascular de tipo isquémico. Debido a la complejidad y potencial riesgo del procedimiento, es necesario contar con un sistema de atención médica integral y robusto que garantice una adecuada selección y evaluación de los pacientes, así como una atención especializada y oportuna antes, durante y después del procedimiento para maximizar los beneficios clínicos y minimizar las posibles complicaciones. También podemos afirmar que considerando los efectos adversos de este procedimiento sigue siendo más el beneficio de esta técnica que sus riesgos extrapolando a población

vulnerable como mujeres embarazadas o en postparto.

## **FINANCIAMIENTO**

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este trabajo.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

## **REFERENCIAS**

1. Kandadai RM, Kola S, Alugolu R, Borgohain R. Caregiver Burden in Parkinson's Disease Patients Post-Deep Brain Stimulation: A Neglected Aspect. Ann Indian Acad Neurol [Internet]. 2023

Aug 18 [cited 2024 May 4]; Available from:

[https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2024/27020/caregiver\\_burden\\_in\\_parkinson\\_s\\_disease\\_patients.3.aspx](https://journals.lww.com/annalsofian/fulltext/2024/27020/caregiver_burden_in_parkinson_s_disease_patients.3.aspx)

2. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G, et al. Outcome in Patients with Stroke Associated with Internal Carotid Artery Occlusion. *Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2024 May 4];20(2):108–13. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000086800>

3. Malhotra K, Gornbein J, Saver JL. Ischemic strokes due to large-vessel occlusions contribute disproportionately to stroke-related dependence and death: A review. *Front Neurol* [Internet]. 2017

Nov 30 [cited 2024 May 4];8(NOV):320813. Available from:

[www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

4. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 May 4];372(1):11–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411587>

5. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from

five randomised trials. The Lancet [Internet]. 2016 Apr 23 [cited 2024 May 4];387(10029):1723–31. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361600163X/fulltext>

6. Holodinsky JK, Patel AB, Thornton J, Kamal N, Jewett LR, Kelly PJ, et al. Drip and ship versus direct to endovascular thrombectomy: The impact of treatment times on transport decision-making. Eur Stroke J [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 May 4];3(2):126–35. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2396987318759362>

7. Mistry EA, Mistry AM, Nakawah MO, Chitale R V., James RF, Volpi JJ, et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes

with and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients: A Meta-Analysis. Stroke [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 May 4];48(9):2450–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.117.017320>

8. Cao J, Xing P, Zhu X, Chen R, Shao H, Xuan J, et al. Mild and moderate cardioembolic stroke patients may benefit more from direct mechanical thrombectomy than bridging therapy: A subgroup analysis of a randomized clinical trial (DIRECT-MT). Front Neurol. 2022 Nov 24;13:1013819.

9. Katsanos AH, Malhotra K, Ahmed N, Seitidis G, Mistry EA, Mavridis D, et al. Blood Pressure after Endovascular

Thrombectomy and Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology*. 2022 Jan 18;98(3):E291–301.

10. Dicpinigaitis AJ, Sursal T, Morse CA, Briskin C, Dakay K, Kurian C, et al. Endovascular thrombectomy for treatment of acute ischemic stroke during pregnancy and the early postpartum period. *Stroke* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 4];52(12):3796–804. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.121.034303>

11. Ringleb PA, Bendszus M, Möhlenbruch M, Pfaff J, Herweh C, Pham M, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute

Ischemic Stroke and Lower NIHSS Scores: Recanalization Rates, Periprocedural Complications, and Clinical Outcome. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 May 4];37(11):2066–71. Available from: <https://www.ajnr.org/content/37/11/2066>

12. Bereczki D, Szegedi N, Szakács Z, Gubucz I, May Z. Cryptogenic postpartum stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2016 Sep 1;50(5):370–3.

13. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period Presented at the American Heart Association/American



Stroke Association 2015 International Stroke Conference, Nashville, TN, February 11 - 12, 2014. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 May 4];214(6):723.e1-723.e11. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937815025168/fulltext>

14. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2024 May 4];372(11):1009–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414792>

15. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2024 May 4];372(11):1019–30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414905>

16. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2024 May 4];372(24):2296–306. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503780>

17. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-Retriever Thrombectomy after Intravenous t-PA vs. t-PA Alone in Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2024 May 4];372(24):2285–95. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415061>

18. Bhogal P, Aguilar M, AlMatter M, Karck U, Bänzner H, Henkes H. Mechanical Thrombectomy in Pregnancy: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Interv Neurol* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2024 May 4];6(1–2):49–56. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000453461>

19. Limaye K, Van De Walle Jones A, Shaban A, Desai S, Al Kasab S, Almallouhi E, et al. Endovascular management of acute large vessel occlusion stroke in pregnancy is safe and feasible. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 4];12(6):552–6. Available from: <https://jn.is.bmj.com/content/12/6/552>

20. Blythe R, Ismail A, Naqvi A. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Pregnancy. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 4];28(6):e75–6. Available from: <http://www.strokejournal.org/article/S105230571930059X/fulltext>

21. Zhu F, Gory B, Mione G, Humbertjean L, Derelle AL, Richard S. Combined reperfusion therapy to treat cryptogenic acute ischemic stroke during the first trimester of pregnancy: case report and literature review. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2024 May 4];14:1677–83. Available from: <https://www.dovepress.com/combined-reperfusion-therapy-to-treat-cryptogenic-acute-ischemic-stroke-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>

22. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2024 May 4];378(8):708–18. Available

from:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713973>

23. Kerleroux B, Janot K, Hak JF, Kaesmacher J, Hassen W Ben, Benzakoun J, et al. Mechanical Thrombectomy in Patients with a Large Ischemic Volume at Presentation: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 4];23(3):358–66. Available from: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2021.00724>

24. Mendez AA, Samaniego EA, Sheth SA, Dandapat S, Hasan DM, Limaye KS, et al. Update in the early management and reperfusion strategies of patients with



**ACTA BIOCLINICA**

**Artículo de Revisión**

**Hernández y Col.**

**Volumen 15, N° 30 Especial, 2025**

**Depósito Legal: PPI201102ME3815**

**ISSN: 2244-8136**

acute ischemic stroke. Crit Care Res

Pract. 2018;2018.



## BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA REABSORCIÓN EXTERNA RADICULAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Espinosa-Segura Brian<sup>1</sup> , Plazas-Roman Jaime<sup>2</sup> ,  
Corrales Pallares Carlos<sup>3</sup> , Díaz-Caballero Antonio<sup>4</sup> 

1. Universidad de Cartagena, Cartagena-Bolívar, Colombia. Facultad de Odontología.
2. Odontólogo Universidad de Cartagena. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez.
3. Odontólogo Pontificia Universidad Javeriana. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez.
4. Odontólogo Universidad de Cartagena.

Recibido: 04/11/2024  
Aceptado: 27/03/2025

EMAIL: [bespinosas@unciartagena.edu.co](mailto:bespinosas@unciartagena.edu.co)

**CORRESPONDENCIA:** Brian Espinosa. Facultad de Odontología Universidad de Cartagena.  
Campus de la Salud Zaragocilla, Cra. 6 #36-100 • Cartagena de Indias, Colombia. Código postal  
130015, Sur América.



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** la reabsorción radicular externa (RRE) es un tipo de condición clínica que implica daño en el ligamento periodontal y la destrucción de la dentina y el cemento. El diagnóstico temprano y un correcto manejo son importantes para la restauración y pronóstico de la RRE. En la actualidad se siguen empleando métodos imagenológicos tradicionales para su diagnóstico reducen el tiempo de detección de la patología. El objetivo de esta revisión sistemática es mostrar el desarrollo de un campo de detección más temprana por medio de los biomarcadores obtenidos en los fluidos de la cavidad oral. **MATERIALES Y MÉTODOS:** se realizaron búsquedas en Pubmed, Ebsco Host, Scopus y Science Direct utilizando las palabras clave "External root resorption" AND "Biomarkers". Se establecieron criterios de inclusión y exclusión. Se sometieron los registros a una revisión por pares y se sintetizaron en tablas agrupando los biomarcadores según su naturaleza biológica. **RESULTADOS:** se incluyeron 12 artículos con un total general de 373 pacientes en donde prevalece que la técnica del GCF es usada para evaluar biomarcadores en la RRE y permite la evaluación de osteoclastos y biomarcadores en el cemento, dentina y PDL. Otros estudios han utilizado pruebas diferentes, incluyendo proteínas dentales, para detectar biomarcadores en la RRE. **CONCLUSIÓN:** Se han podido identificar proteínas como el CEMP-1, DPP, DSPP, CTX-1, DSP, DMP1, PP y HIF-1a en



relación directa con la RRE, junto a otras proteínas relacionadas con el exosoma como CDC42 y TAGLN2 que podrían tener un papel iniciador o potenciador.

**PALABRAS CLAVE:** Resorción radicular; Biomarcadores; Revisión Sistemática; Líquido del Surco Gingival; Osteoclastos.

## BIOMARKERS FOR DIAGNOSIS OF EXTERNAL ROOT RESORPTION : A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** External root resorption (ERR) is a clinical condition that involves damage to the periodontal ligament and destruction of dentin and cementum. Early diagnosis and proper management are important for the restoration and prognosis of ERR. Currently, traditional imaging methods are still employed for diagnosis, which can reduce the detection time of the pathology. The aim of this systematic review is to show the development of an earlier detection field through biomarkers obtained from oral cavity fluids. **MATERIALS AND METHODS:** Searches were conducted in Pubmed, Ebsco Host, Scopus, and Science Direct using the keywords "External root resorption" AND "Biomarkers". Inclusion and exclusion criteria were established. Records were subjected to peer review and synthesized into tables grouping biomarkers according to their biological nature. **RESULTS:** Twelve articles with a total of 373



patients were included, where it was found that the GCF technique is used to evaluate biomarkers in ERR and allows for the evaluation of osteoclasts and biomarkers in cementum, dentin, and PDL. Other studies have used different tests, including dental proteins, to detect biomarkers in ERR. **CONCLUSION:** Proteins such as CEMP-1, DPP, DSPP, CTX-1, DSP, DMP1, PP, and HIF-1a have been identified in direct relation to ERR, along with other proteins related to exosomes such as CDC42 and TAGLN2 that could have an initiator or potentiating role.

**KEYWORDS:** Biomarkers; external root resorption; Systematic Review; Gingival Crevicular Fluid; Osteoclasts.

## INTRODUCCIÓN

Existen diferentes tipos de reabsorción que pueden afectar a los dientes, tales como la reabsorción interna, externa, invasiva, por presión e idiopática. La reabsorción radicular puede ser interna o externa y la RRE afecta la superficie externa del diente, dañando el ligamento periodontal, la dentina y el cemento. La lesión mecánica es el primer factor que inicia la reabsorción y ciertos

estímulos pueden agravarla. La reabsorción de la predentina está asociada con la RRE y causa la pérdida de tejido mineralizado. (1).

La reabsorción radicular puede tener diversas causas, como traumatismo, presión excesiva o blanqueamiento dental. La inflamación o infección pueden empeorar la situación (2). Además está asociado con invasión bacteriana de los túbulos dentinales

desencadenando un proceso inflamatorio (3). La reabsorción radicular ocurre cuando hay pérdida de la capa protectora del pre cemento y predentina, junto con inflamación en la superficie radicular. La reabsorción cervical invasiva RCI es una variante de RRE, localizada subepitelialmente, invasiva y con coloración rosada en la corona clínica dental. (5). Mientras el proceso de RCI inicia justo debajo de la inserción del epitelio gingival en el diente, el otro tipo de RRE puede ocurrir en cualquier área de la superficie radicular (6). Los dos tipos de RRE suelen ser asintomáticos para el paciente y se descubren comúnmente como hallazgos incidentales. En el defecto, la dentina es reemplazada por tejido fibrovascular derivado del ligamento periodontal y se observan células gigantes multinucleadas. Un diagnóstico temprano y

un manejo adecuado pueden mejorar el pronóstico de la restauración dental y disminuir la disfunción oral asociada a esta enfermedad agresiva (7).

La RRE se produce por la falta o daño del cemento que protege la dentina de la reabsorción por los osteoclastos y la invasión bacteriana (8,9). Los hallazgos radiográficos y tomográficos incluyen una radiotransparencia en la unión amelocementaria. La RRE se relaciona con el trauma dental o el tratamiento ortodóncico según algunos estudios. (11,12). El trauma dental o estrés ortodóncico dañan el cemento, causando inflamación e infección bacteriana (13). Los odontoclastos guían la reabsorción, penetrando a través de pequeños puntos y canales (14). La



reabsorción dentinaria da lugar a la reabsorción de reemplazo externo, reemplazando la raíz con tejido óseo (15).

de patologías, incluyendo la reabsorción radicular (16).

La detección de biomarcadores, como RANKL/OPG, Interleuquina-1B, TNF-Alpha, DSP, DPP, Interleuquina-6, MicroRNA-29, es un método actual para evaluar la reabsorción radicular y su progreso. Estas sustancias biológicas se pueden medir cuantitativamente y ayudan en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades orales, así como en la predicción de su susceptibilidad. Los biomarcadores se encuentran en diferentes fluidos corporales, como la saliva, el GCF, la sangre y la orina. Su uso en investigaciones dentales ha aumentado y puede ser una herramienta valiosa en la detección temprana

## **Materiales y métodos**

### **Fuente de datos y estrategia de búsqueda**

Se diseñó una revisión sistemática guiada con las pautas de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) la metodología fue establecida dependiente al modelo PICO: Población, pacientes con reabsorción radicular externa; Intervención, fuerzas ortodónticas o cualquier causa patológica; Comparación, pacientes sin reabsorción o reabsorción fisiológica; Resultados, biomarcadores como potencia diagnóstica en cualquier tipo de fluido o comparaciones entre los



biomarcadores encontrados en los diversos fluidos.

Pregunta PICO: ¿Se han encontrado nuevos biomarcadores que ayuden al diagnóstico temprano de la reabsorción radicular externa?

En enero de 2023 se realizó una búsqueda empleando las bases de datos Pubmed, Ebsco Host, Scopus y Science Direct. Se introdujeron como palabras clave ““External root resorption” AND Biomarkers” no se establecieron filtros específicos debido que en los resultados del número de registros fue mínimo a excepción de la base de datos Science Direct, en esta se aplicaron los filtros de búsqueda Medicine and Dentistry, Biochemistry, Genetics and Molecular Biology, Pharmacology, Toxicology and

Pharmaceutical Science, Immunology and Microbiology; por ser una base multidisciplinaria, para delimitar su búsqueda en las ciencias de la salud y relacionados. Se establecieron criterios de inclusión y exclusión:

#### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron los artículos que cumplían los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos en cualquier idioma y sin filtro de fecha específico
- Los ensayos clínicos deben estar relacionados con las áreas de medicina, odontología, biología molecular, inmunología,

microbiología, farmacología o ciencias farmacéuticas.

- Los ensayos clínicos deben presentar una relación o intervención clínica entre biomarcadores y reabsorción radicular externa.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que cumplían los siguientes criterios:

- Revisiones sistemáticas, comunicaciones de congresos, artículos de consenso, casos clínicos, cartas al autor, artículos de reflexión y artículos de opinión.
- Estudios en animales.
- Estudios que no relacionen biomarcadores y la reabsorción radicular externa.

- Estudios en marcadores genéticos.

Dos investigadores revisaron y clasificaron los artículos en título y abstract, se eliminaron duplicados y se tabularon en excel según criterios de inclusión y exclusión relacionados con los términos "Biomarkers" y "External root resorption". Se analizaron los artículos seleccionados para extraer información sobre los biomarcadores relacionados con la RRE se recopilaron todos los datos compatibles, se separaron variables como edad, sexo, grado de reabsorción y tipo de biomarcador. Se creó una gráfica estadística para mostrar la tasa de información y evidencia según las características de los estudios.

No se recibió financiación para el estudio.



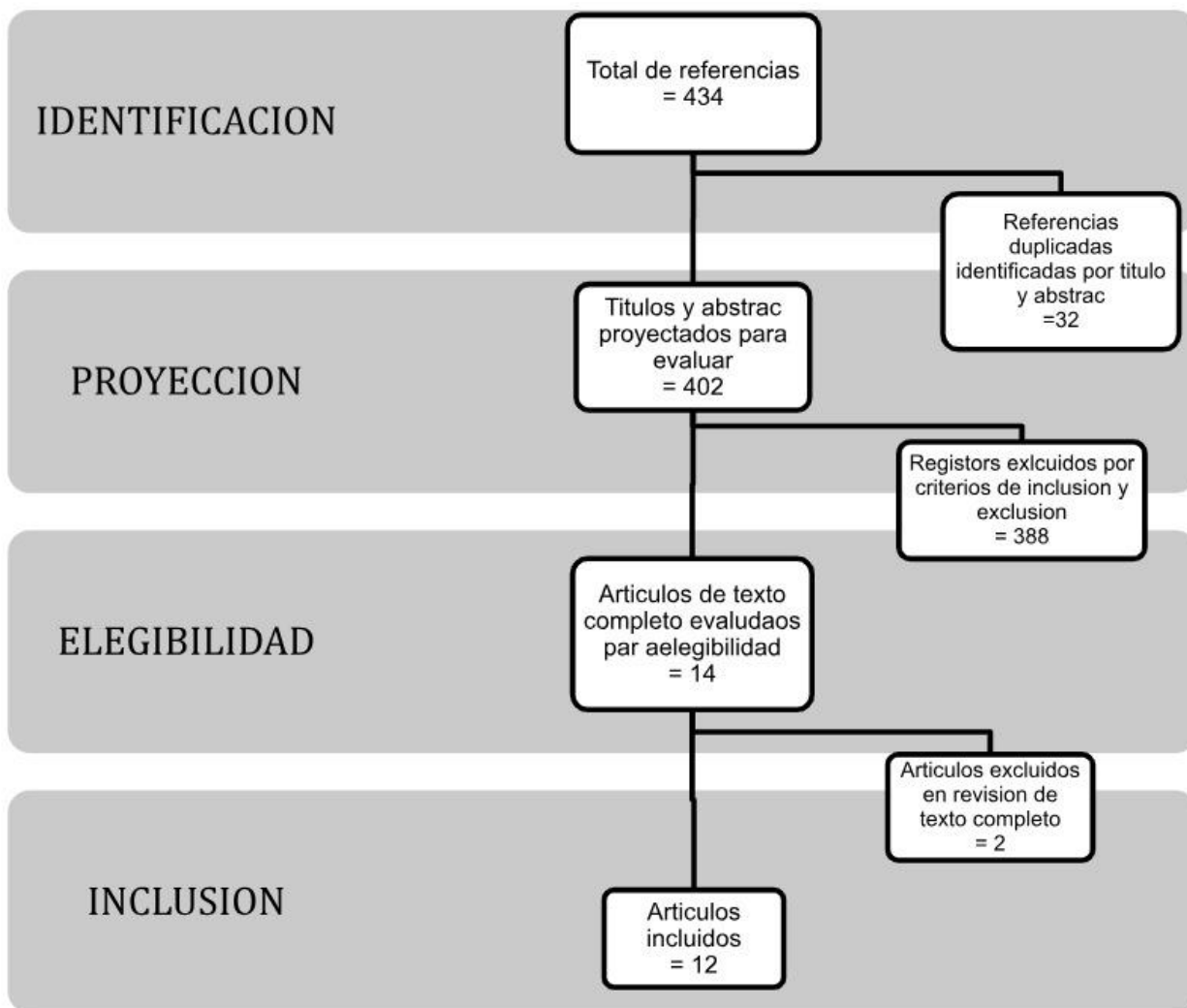
## **Resultados y discusión**

### **Descripción de los estudios**

Se identificaron 434 referencias en diferentes bases de datos, de las cuales 12 estudios fueron seleccionados para el análisis de biomarcadores en la reabsorción radicular externa. Se presentan en tablas los artículos seleccionados, los biomarcadores encontrados, la clasificación de pacientes según la severidad y género en figuras, y las conclusiones agrupadas por categoría de biomarcadores estudiados.

Existe la evidencia de diversos estudios que muestran la importancia del diagnóstico y manejo de las ERR dentro de la literatura estudiada para el presente trabajo. Mahmoud Mona et al apoyan el uso de biomarcadores como nuevo método diagnóstico para la detección temprana en comparación a métodos tradicionales que limitan las capacidades de identificación de la lesión solo hasta un punto ya visible en la imagen bi-dimensional.

**Figura 1:** Flujograma de selección de artículos incluidos



**Tabla 1:** Artículos escogidos para el análisis

| ARTÍCULO                                                                                                                                                     | AUTOR                   | AÑO  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------|
| 1. Tissue-specific biomarkers in gingival crevicular fluid are correlated with external root resorption caused by constant mechanical load: an in vivo study | Gui-Yue Huang           | 2021 |
| 2. Biomarkers of inflammatory external root resorption as a result of traumatic dental injury to permanent teeth in children                                 | Iwona Gregorczyk        | 2019 |
| 3. Protein biomarkers of external root resorption: a new protein extraction protocol. Are we going in the right direction?                                   | Giovanni Modesto Vieira | 2014 |
| 4. Association of high HIF-1 $\alpha$ levels in serous periodontitis with external root resorption by the NFATc1 pathway                                     | Changjie Xiao           | 2020 |
| 5. Mass spectrometry analysis of gingival crevicular fluid in the presence of external root resorption                                                       | Wellington J Rody Jr    | 2014 |
| 6. A pilot study of the metabolomic profiles of saliva from female orthodontic patients with external apical root resorption                                 | Jinglin Zhou            | 2018 |
| 7. Biological markers for evaluation of root resorption                                                                                                      | Laura Balducci          | 2007 |
| 8. Intermittent parathyroid hormone (PTH) promotes cementogenesis and alleviates the catabolic effects of mechanical strain in cementoblasts                 | Yuyu Li                 | 2017 |



|                                                                                                                               |                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------|
| 9. Absorption spectrum analysis of dentine sialophosphoprotein (DSPP) in orthodontic patient                                  | Zain, M.N.M                   | 2020 |
| 10. Prognostic markers of post-traumatic dental external root resorption in children—a pilot study.                           | Gregorczyk-Ma<br>ga           | 2021 |
| 11. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in replanted teeth with external root resorption: A cross-sectional study | Thiago César da<br>Silva Lima | 2021 |
| 12. Dentine phosphoproteins in gingival crevicular fluid during root resorption.                                              | Mah J                         | 2004 |

**Tabla 2:** Resumen de biomarcadores asociados a la reabsorción radicular externa

| CATEGORÍA DEL BIOMARCADOR | BIOMARCADOR                                  | NOMENCLATURA | FUNCIÓN                                                                                                               | SITIO DE DETECCIÓN | REFERENCIAS                                   |
|---------------------------|----------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|
| PROTEÍNAS DENTALES        | Proteína de la matriz de la dentina 1 (DMP1) | DMP1         | Maduración de odontoblastos y osteoblastos, así como en la mineralización a través de mecanismos locales y sistémicos | GCF                | Laura Balducci;<br>Giovanni Modesto<br>Vieira |

|                 |                                      |        |                                                                                                       |     |                                         |
|-----------------|--------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------|
|                 | Fosfoforina de la dentina (PP)       | PP     | Involucrada en el proceso de biomineralización de la dentina                                          | GCF | Laura Balducci                          |
|                 | Sialoproteína de dentina (DSP)       | DSP    | Proteína precursora necesaria para la mineralización. Sustrato                                        | GCF | Laura Balducci; Giovanni Modesto Vieira |
|                 | Sialofosfoproteína dentinaria (DSPP) | DSPP   | Proteína precursora necesaria para la mineralización. Sustrato                                        | GCF | Zain, M.N.M;                            |
|                 | Fosfoproteína de dentina (DPP)       | DPP    | Vinculada a la mineralización de la matriz                                                            | GCF | Gui Yue Huang, Giovanni Modesto Vieira, |
|                 | Proteína del cemento 1 (CEMP-1)      | CEMP-1 | Nuevo componente del cemento cuya expresión está restringida a los cementoblastos y sus progenitores. | GCF | Gui Yue Huang                           |
| OTRAS PROTEÍNAS | Transgelina 2 (TAGLN2)               | TAGLN2 | Receptor de la metaloproteínasa-9 de la matriz                                                        | GCF | Wellington J. Rody Jr., aL.             |

|  |                                       |                |                                                                                                                                  |                                     |                            |
|--|---------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
|  | Ciclo de división celular 42 (CDC 42) | CDC 42         | CDC42 regula señalización para controlar funciones celulares como morfología, polaridad, migración, endocitosis y ciclo celular. | GCF                                 | Wellington J. Rody Jr.,aL. |
|  | Marcador de hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) | HIF-1 $\alpha$ | Como marcador promotor de la vía NFATc1                                                                                          | Cultivo de PDL y secciones de OD    | Changjie Xiao              |
|  | Sialoproteína ósea (BSP)              | BSP            | Marcadores anabólicos                                                                                                            | Cultivo de cementoblastos (OCCM-30) | Yuyu Li                    |
|  | Colageno tipo 1 (COL-1)               | COL-1          | Tipo predominante de proteína que forma la matriz extracelular del hueso                                                         | Cultivo de cementoblastos (OCCM-30) | Yuyu Li                    |
|  | Osterix (OSX)                         | OSX            | Factor transcripcionales clave en la diferenciación y función de los cementoblastos                                              | Cultivo de cementoblastos (OCCM-30) | Yuyu Li                    |

|         |                                                                                      |              |                                                                                                                                                    |                |                            |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|
| ENZIMAS | Metalo proteínas de matriz 2/ Inhibidor tisular de metaloproteínasa 2 (MMP 2/Timmp2) | MMP 2/Timmp2 | Moduladores de las respuestas inflamatorias agudas y crónicas,                                                                                     | Cultivo de PDL | Thiago César da Silva Lima |
|         | Metalo proteínas de matriz 9/Inhibidor tisular de metaloproteínasa 2 (MMP 9/Timmp2)  | MMP9/Timmp2  | moduladores de las respuestas inflamatorias agudas y crónicas están asociados con la degradación del tejido periodontal y el recambio de colágeno. | Cultivo de PDL | Thiago César da Silva Lima |
|         | Metalo proteína de matriz 9 (MMP9)                                                   | MMP9         | Implicadas en la degradación de la matriz extracelular                                                                                             | GCF            | Iwona Gregorczyk-Magaa,    |
|         | Fosfatasa alcalina (ALP)                                                             | ALP          | Papel fisiológico de los compuestos desfosforilantes.                                                                                              | GCF            | Yuyu Li                    |
|         | Glutamato cisteína ligasa (GCL)                                                      | GCL          | Limitante de la velocidad que cataliza la formación, del antioxidante celular                                                                      | GCF            | Wellington J. Rody Jr.,aL. |

|                          |                                                                                                     |                                             |                                                                                                                      |                      |               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|
|                          |                                                                                                     |                                             | glutación                                                                                                            |                      |               |
| METABOLITOS<br>SALIVARES | Butirato( $\delta$ 1,13 ppm)<br>( $\text{Na}(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})$ )                     | $\text{Na}(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})$ | Inhibición de la proliferación, la inducción de la diferenciación y la inducción o represión de la expresión génica. | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou  |
|                          | Ácido $\alpha$ -linolénico (Ala) ( $\delta$ 1,46 ppm)<br>( $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$ ) | $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$      | Acido Omega-3 inespecífico en función                                                                                | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou, |
|                          | $\alpha$ -glucosa ( $\delta$ 3,41 ppm) ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$ )                        | $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$         | Inespecífica en función                                                                                              | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou, |
|                          | Urea ( $\delta$ 5,53 ppm; 6,01 ppm)                                                                 | $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$                  | Inespecífica en función                                                                                              | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou, |
|                          | Fumarato ( $\delta$ 6. 41 ppm; 6,52 ppm)<br>( $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ )                          | $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$            | Interviene en varias rutas del metabolismo celular, siendo destacada su participación en el ciclo de Krebs           | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou, |
|                          | Formiato ( $\delta$ 8,0 ppm; $\delta$ 8,12 ppm; $\delta$ 8,24                                       | Inespecífico                                | Inespecífico en función                                                                                              | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou, |

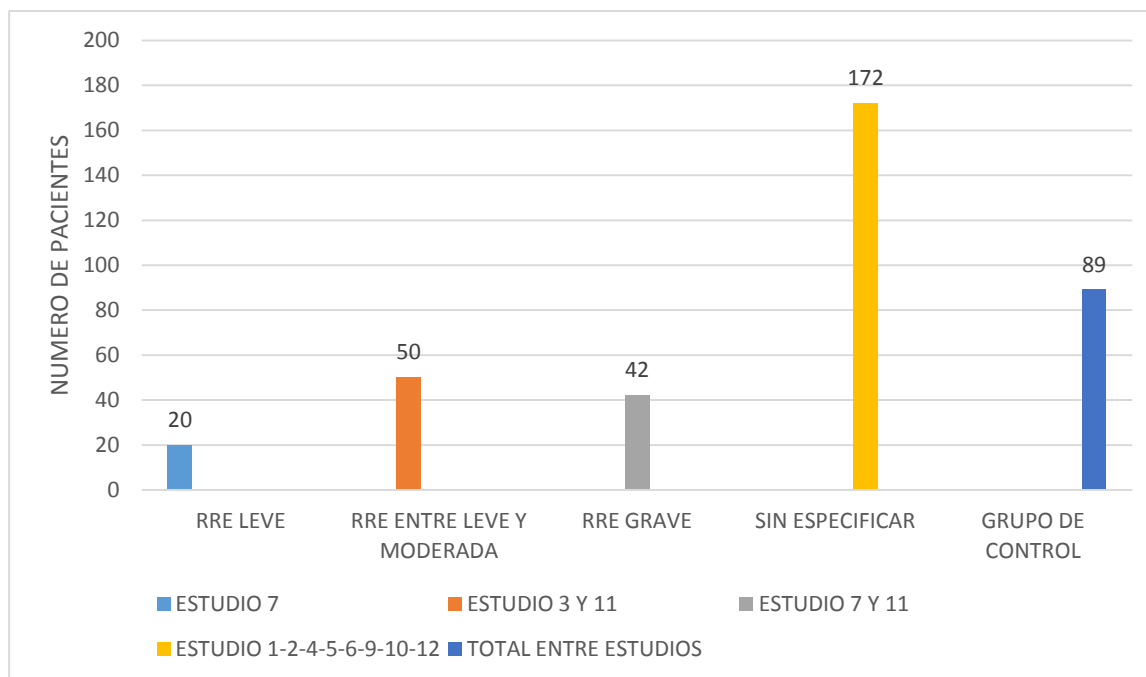
|                                      |                                                       |                                              |                                                                                                 |                      |                                               |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
|                                      | ppm; $\delta$ 8,40 ppm)                               |                                              |                                                                                                 |                      |                                               |
|                                      | Guanosina ( $\delta$ 8,20 ppm)                        | 6-oxo, 2-aminopurina                         | Inespecífico en función                                                                         | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou,                                 |
|                                      | Purina ( $\delta$ 8,52 ppm)                           | C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> | Inespecífico en función                                                                         | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou,                                 |
|                                      | Propano-1, 2-diol ( $\delta$ 1.18 ppm),               | C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | Inespecífico en función                                                                         | Saliva no estimulada | Jinglin Zhou,                                 |
| OTROS METABOLITOS                    | Telopéptido reticulado C-terminal del colágeno tipo I | CTX-I                                        | Refleja directamente la degradación de la matriz dependiente de la catepsina K osteoclástica.   | GCF                  | Gui Yue Huang                                 |
|                                      | Interleucina 1 alfa                                   | IL-1 $\alpha$                                | Responsable de la producción de inflamación, así como de la promoción de la fiebre y la sepsis. | GCF                  | Iwona Gregorczyk-Magaa,                       |
| CITOQUINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO | Interleucina 1 beta                                   | IL-1 $\beta$                                 | Pirógeno leucocitario , mediador endógeno leucocitario , factor de células mononucleares ,      | GCF                  | Iwona Gregorczyk-Magaa, Iwona Gregorczyk-Maga |

|  |                                 |              |                                                                                                                                                   |     |                        |
|--|---------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|
|  |                                 |              | factor activador de linfocito                                                                                                                     |     |                        |
|  | Interleucina 6                  | IL-6         | Es una citocina que tiene actividad antiinflamatoria y proinflamatoria, regula la producción de moléculas de adhesión y estimula la angiogénesis. | GCF | Iwona Gregorczyk-Magaa |
|  | Interleucina 8                  | IL-8         | Es una citocina que tiene actividad antiinflamatoria y proinflamatoria, regula la producción de moléculas de adhesión y estimula la angiogénesis. | GCF | Iwona Gregorczyk-Magaa |
|  | Factor de necrosis tumoral alfa | TNF $\alpha$ | Reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B                      | GCF | Iwona Gregorczyk-Magaa |
|  | ligando de receptor             | RANKL        | Su principal función es la                                                                                                                        | GCF | Iwona Gregorczyk-      |

|                      |                                             |           |                                                                                                                                                                           |                                     |         |
|----------------------|---------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------|
|                      | activador para el factor nuclear $\kappa$ B |           | activación de los osteoclastos                                                                                                                                            |                                     | Magaa   |
| HORMONA PEPTIDICA    | Osteocalcina                                | OCN       | Es un marcador sérico de la formación ósea osteoblástica                                                                                                                  | Cultivo de cementoblastos (OCCM-30) | Yuyu Li |
| HORMONA PARATIROIDEA | Hormona paratiroidea/Receptor de PTH        | PTH/PTHR1 | La PTH intermitente de dosis bajas estimula la formación ósea y aumenta el recambio óseo, mientras que la PTH continua en dosis altas puede tener resultados catabólicos. | Cultivo de cementoblastos (OCCM-30) | Yuyu Li |

La Figura 2 muestra que de los 373 pacientes identificados en los estudios, 20 presentaron reabsorción radicular externa leve, 50 presentaron reabsorción radicular externa entre leve y moderada, 42 presentaron

reabsorción radicular externa grave y no se especificó el estado en 172 pacientes. Además, se incluyeron 89 pacientes en los grupos de control.



**Figura 2:** Se identificaron 20 pacientes con reabsorción radicular externa leve, 50 entre leve y moderada, 42 en estado grave, 172 sin especificar y 89 como grupos de control entre el total de estudios.

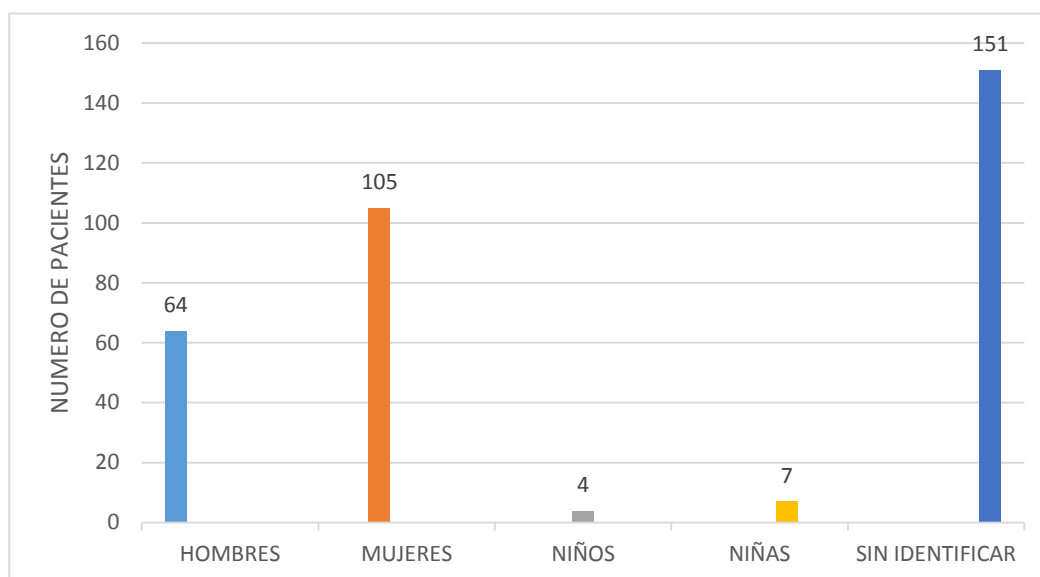
Es notorio que la cantidad de sujetos con ERR en diversos centros de atención odontológica, muestran un número interesante en la incidencia de esta patología, el registro tal como lo reporta Priyanka Kapoor et al en donde sus estudios

mostraron la mayoría de los estudios incluidos presentaron 20 participantes o dientes entre grupos de estudio y control evaluados indica que a un nivel de muestra alto se puede inferir en las dificultades para

la detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.

En la Figura 3 se muestran los grupos de pacientes clasificados por género. Se

identificaron un total de 169 pacientes, de los cuales 64 eran hombres y 105 eran mujeres. Además, se incluyeron 4 niños y 7 niñas en los diferentes estudios.



**Figura 3:** Se identificaron 64 hombres y 105 mujeres, 4 niños y 7 niñas.

Los estudios 1, 3, 6, 7 y 9 evaluaron la reabsorción radicular externa en pacientes que habían recibido tratamiento ortodóncico

y excluyeron aquellos con tratamiento previo, trauma reciente o tratamiento farmacológico. Los estudios 2 y 10 se



centraron en biomarcadores en niños que habían sufrido trauma reciente. El estudio 4 exploró la relación entre la periodontitis y la reabsorción, mientras que el estudio 8 investigó los cambios biológicos en el cementoblasto OCCM-30 después de un tratamiento combinado. El estudio 11 incluyó pacientes con reabsorción interna y externa en dientes permanentes reimplantados.

Se destaca que las causas de ERR no se limitan exclusivamente a la presencia de las fuerzas anormalmente exageradas, sino que por tener otros posibles factores de inicio, se debe ser selectivo al escoger las muestras para los estudios de causa efecto o de inferencia.

### **Proteínas dentales y otras proteínas como biomarcadores en la ERR**

Durante la revisión se encontró que muchos estudios utilizan el líquido crevicular gingival (GCF) para evaluar proteínas (Tabla 2: Proteínas dentales y otras proteínas) con potencial diagnóstico en la reabsorción radicular externa. Esta técnica permite evaluar la actividad de los osteoclastos, la remodelación ósea y la expresión de biomarcadores en el cemento, la dentina o el ligamento periodontal. Además del GCF, también se utilizan otras pruebas para la detección de biomarcadores en algunos estudios.



## **Enzimas como posibles biomarcadores de la ERR**

El estudio de Thiago y su equipo sugiere que los complejos MMP-2/TIMP-2 y MMP-9/TIMP-2 están involucrados en la reabsorción radicular externa (25), pero solo la expresión del complejo MMP-2/TIMP-2 está relacionada con el tipo de ERR. Igonna y su equipo encontraron niveles más altos de MMP-9 en el GCF de dientes con reabsorción radicular traumatizada (26). Wellington y su equipo identificaron la subunidad GCL en muestras de reabsorción de raíces, lo que sugiere una posible regulación de la protección contra el daño oxidativo durante la reabsorción radicular externa (23).

## **Metabolitos salivares y otros metabolitos encontrados en la búsqueda de biomarcadores para la ERR**

El estudio de Jinlin Zhou et al. utilizaron RMN-H para analizar la composición de la saliva humana en pacientes de ortodoncia. Varios metabolitos relevantes, incluyendo butirato, ácido  $\alpha$ -linolénico,  $\alpha$ -glucosa, urea, formiato, guanosina, purina y propano-1,2-diol, se identificaron como asociados con reacciones inflamatorias. (28)

## **Citoquinas y factores de crecimiento**

En el estudio de Iwona, no hubo cambios significativos en los niveles de biomarcadores inflamatorios en el GCF de dientes lesionados y de control, pero se

encontró una posible asociación entre IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  y la reabsorción radicular en dientes lesionados, y mayores concentraciones de IL-1 $\alpha$  en pacientes con reabsorción radicular externa. (29).

### **Hormona peptídica y Hormona paratiroidea**

El estudio de Yuyu et al indica que la deformación mecánica y la PTH intermitente tienen efectos opuestos en la expresión de PTHR1 y en la formación de cemento. La PTH intermitente podría promover la formación de cemento ya que según los autores esta promueve la expresión de proteínas tales como BSP, ALP, OCN y COL-1 al contrarrestar los efectos negativos de la tensión mecánica, lo que sugiere que

podría ser un tratamiento para la regeneración del tejido cementogénico(27).

Investigadores como Mahmoud Mona et al (2021) centran su investigación en la etiopatogenia de la RRE en relación a biomarcadores encontrados en fluidos de cavidad oral, en sus resultados expresan encontrar registros de la DMP-1, DSP, DSPP, IL-1, IL-6, TNF-a y el Micro rna-29 que al contrario nuestro ellos analizan la ruta de activación y promoción de la RRE en base a estos marcadores y no muestran una amplia gama de biomarcadores encontrados para desarrollar la visión que se tiene sobre como esta patología se refleja en los diversos fluidos de la cavidad oral.

Priyanka Kapoor et al (2022) busca generar evidencia crítica en la relación de biomarcadores en fluidos orales de pacientes

que presenten RRE con pacientes sanos. Dentro de sus resultados se evidencian los biomarcadores proteicos como DMP-1, PP, DSP, DPP. Biomarcadores encontrados en metabolitos salivares, Butirato, Ácido  $\alpha$ -linolénico,  $\alpha$ -glucosa, Urea, Fumarato, Formiato, Guanosina, Purina, Propano. Citoquinas proinflamatorias como son las interleucinas IL-1 $\beta$ , 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, TNF- $\alpha$ , OPG, OPN, RANKL e IL-1RA)

En la revisión actual fue posible establecer relación directa con los resultados previstos por las únicas dos revisiones sistemáticas encontradas en la búsqueda de información, y proponer proteínas relacionadas con el exosoma como la CDC42 y TAGLN2 junto a una nueva posibilidad de tratamiento encontrada en el análisis a la función de la PTH sobre la RRE encontrando una función protectora al promover las recuperación de

las lesiones iniciales además de dar a conocer nuevos biomarcadores como BSP, ALP, OCN y COL-1 que tienen potencial para el diagnóstico de la RRE.

## CONCLUSIÓN

La evaluación de biomarcadores mediante la técnica de líquido crevicular gingival (GCF) es una herramienta efectiva para el diagnóstico y seguimiento de la reabsorción radicular externa.

La expresión de diversas proteínas como CEMP-1, DPP, DSPP, CTX-1, DSP, DMP1, PP y HIF-1 $\alpha$ , entre otras, ha sido investigada en diferentes estudios y se ha demostrado su relación con la reabsorción radicular.

Asimismo, se han identificado proteínas relacionadas con el exosoma como CDC42 y



TAGLN2 que podrían modular la diferenciación de los osteoclastos y la degradación de la matriz ósea y la BSP, ALP, OCN y COL-1 que podrían desempeñar un papel importante en la cementogenesis

La utilización de estas proteínas como biomarcadores de rutina podría facilitar la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de sufrir esta patología durante el tratamiento ortodóntico, son necesarios mas estudios de identificación de biomarcadores en fluidos para corroborar la relación de los nuevos biomarcadores además de desarrollar pruebas clínicas poco invasivas junto a un nuevo instrumento de medición que involucre un análisis bioinformático que enlace los resultados estadísticos con la utilidad clínica.

## **REFERENCIAS**

1. Tronstad L. Root resorption--etiology, terminology and clinical manifestations. Endod Dent Traumatol. diciembre de 1988;4(6):241-52.
2. Friedman S, Rotstein I, Libfeld H, Stabholz A, Heling I. Incidence of external root resorption and esthetic results in 58 bleached pulpless teeth. Endod Dent Traumatol. febrero de 1988;4(1):23-6.
3. Mavridou AM, Pyka G, Kerckhofs G, Wevers M, Bergmans L, Gunst V, et al. A novel multimodular methodology to investigate external cervical tooth resorption. Int Endod J. marzo de 2016;49(3):287-300.

4. Bakland LK. Root resorption. Dent Clin North Am. abril de 1992;36(2):491-507.

5. Espona J, Roig E, Durán-Sindreu F, Abella F, Machado M, Roig M. Invasive Cervical Resorption: Clinical Management in the Anterior Zone. J Endod. noviembre de 2018;44(11):1749-54.

6. Patel S, Foschi F, Mannocci F, Patel K. External cervical resorption: a three-dimensional classification. Int Endod J. febrero de 2018;51(2):206-14.

7. Patel S, Kanagasingam S, Pitt Ford T. External cervical resorption: a review. J Endod. mayo de 2009;35(5):616-25.

8. Gold SI, Hasselgren G. Peripheral inflammatory root resorption. J Clin Periodontol. 1992;19(8):523-34.

9. Neuvald L, Consolaro A. Cementoenamel junction: microscopic analysis and external cervical resorption. J Endod. septiembre de 2000;26(9):503-8.

10. Samara E, Kelly E, Walker R, Borumandi F. Multiple idiopathic cervical root resorption: Case report of an unusual presentation. Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent. enero de 2021;41(1):98-102.

11. Weltman B, Vig KWL, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption

associated with orthodontic tooth movement: A systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1 de abril de 2010;137(4):462-76.

12. Pizzo G, Licata ME, Guiglia R, Giuliana G. Root resorption and orthodontic treatment. Review of the literature. Minerva Stomatol. febrero de 2007;56(1-2):31-44.

13. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. Prog Orthod. 9 de diciembre de 2014;15:65.

14. Schwartz RS, Robbins JW, Rindler E. Management of invasive cervical

resorption: observations from three private practices and a report of three cases. J Endod. octubre de 2010;36(10):1721-30.

15. Yamaguchi M, Aihara N, Kojima T, Kasai K. RANKL Increase in Compressed Periodontal Ligament Cells from Root Resorption. J Dent Res. 1 de agosto de 2006;85(8):751-6.

16. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. Curr Protoc Pharmacol. 17 de marzo de 2017;76:9.23.1-9.23.17.

17. Kjær I, Strøm C, Worsaae N. Regional aggressive root resorption caused by neuronal virus infection. Case Rep Dent. 2012;2012:693240.

18. Vieira GM. Protein biomarkers of external root resorption: A new protein extraction protocol. Are we going in the right direction? Dent Press J Orthod. diciembre de 2014;19(6):62-9.

19. George A, Evans CA. Detection of root resorption using dentin and bone markers. Orthod Craniofac Res. agosto de 2009;12(3):229-35.

20. Huang GY, Choi SH, Jung HD, Kim HS, Hwang CJ, Lee KJ. Tissue-specific biomarkers in gingival crevicular fluid are correlated with external root resorption caused by constant mechanical load: an in vivo study. Clin Oral Investig. noviembre de 2021;25(11):6321-33.

21. Balducci L, Ramachandran A, Hao J, Narayanan K, Evans C, George A. Biological markers for evaluation of root resorption. Arch Oral Biol. marzo de 2007;52(3):203-8.

22. Xiao C, Bai G, Du Y, Jiang H, Yu X. Association of high HIF-1 $\alpha$  levels in serous periodontitis with external root resorption by the NFATc1 pathway. J Mol Histol. diciembre de 2020;51(6):649-58.

23. Rody Jr WJ, Holliday LS, McHugh KP, Wallet SM, Spicer V, Krokhin O. Mass spectrometry analysis of gingival crevicular fluid in the presence of external root resorption. Am J Orthod Dentofacial Orthop. junio de 2014;145(6):787-98.

24. Zain MNM, Yusof ZM, Yazid F, Ashari A, Wong KSH, Lee WJ, et al. Absorption spectrum analysis of dentine sialophosphoprotein (DSPP) in orthodontic patient. En Putrajaya, Malaysia; 2020 [citado 24 de marzo de 2023]. p. 020007. Disponible en: <http://aip.scitation.org/doi/abs/10.1063/1.5142099>

25. Lima TC da S, Amaro RG, dos Santos LCM, Coste SC, Silva EF e, Barbato-Ferreira DA, et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in replanted teeth with external root resorption: A cross-sectional study. Arch Oral Biol. septiembre de 2021;129:105194.

26. Gregorczyk-Maga I, Kaszuba M, Olszewska M, Licholai S, Iwaniec T, Koscielniak D, et al. Biomarkers of inflammatory external root resorption as a result of traumatic dental injury to permanent teeth in children. Arch Oral Biol. marzo de 2019;99:82-91.

27. Li Y, Hu Z, Zhou C, Xu Y, Huang L, Wang X, et al. Intermittent parathyroid hormone (PTH) promotes cementogenesis and alleviates the catabolic effects of mechanical strain in cementoblasts. BMC Cell Biol. diciembre de 2017;18(1):19.

28. Zhou J, Hu H, Huang R. A pilot study of the metabolomic profiles of saliva from female orthodontic patients with



external apical root resorption. Clin Chim

Acta. marzo de 2018;478:188-93.

29. Gregorczyk-Maga I, Szustkiewicz-

Karon A, Kaszuba M, Januszek R,

Rahnama M, Jurczak A, et al. Prognostic

markers of post-traumatic dental external

root resorption in children—a pilot study.

Dent Traumatol. octubre de

2021;37(5):699-705.



## EFFECT OF BISPHOSPHONATES ON ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENT IN OSTEOPOROTIC PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL RADIOLOGICAL POINT: A SYSTEMATIC REVIEW

Abbassi Samareh<sup>1</sup>, Tajbakhsh Neda<sup>2</sup>

1. DDS, oral and Maxillofacial Radiology, Board certified former Assistant Professor of oral & Maxillofacial Radiology, Hormozgan university of Medical Sciences, Iran.
2. DDS, School of Dentistry, Islamic Azad University Tehran, Dental Branch, Tehran, Iran.

Received: 03/14/2025  
Accepted: 04/10/2025

EMAIL: [tajbakhshneda979@gmail.com](mailto:tajbakhshneda979@gmail.com)

### ABSTRACT

Osteonecrosis is a lateral complication in patients receiving base phosphonates. This complication rarely occurs; if it does, it can cause serious problems for patients and can even lead to pathological fractures in the mandibular. It is aimed to evaluate the effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in osteoporotic patients with maxillofacial radiological point. For this, 64 articles published between January 2004 and November 2024 in the Scopus Wiley Online Library, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBSCO, ISI, Elsevier,



and the Google Scholar search engine were reviewed using relevant keywords ("Orthodontics," "Base Phosphonates," "Osteoporotic patients"). Osteoporosis can create unique challenges for dental treatments. There are unlikely to exist medications that stimulate dental movements. Nonetheless, while some efforts are currently being made to develop a few medicines, their application has not yet accelerated orthodontic treatment. However, some medications slow toothpaste in the treatment of orthodontics that may be unintentionally used by the patient. These drugs are the processes of glandin, such as NSAIDS (analgesic drugs: ibuprofen, aspirin, and naproxen), which can lead to a decrease in tooth movement and subsequently prolong the duration of orthodontic treatment. Therefore, people in the process of orthodontic treatment should avoid continuous use of these non-steroidal anti-inflammatory drugs, or so-called NSAIDS. Individuals undergoing orthodontic treatment ought to substitute these painkillers with acetaminophen in order to prevent dental movements from impairing them.

**KEYWORDS:** Orthodontics; Base Phosphonates; Osteoporotic patients.

## EFFECTO DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE EL MOVIMIENTO DENTARIO ORTODÓNCICO EN PACIENTES OSTEOPORÓTICOS CON PUNTO RADIOLÓGICO MAXILOFACIAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**RESUMEN**

La osteonecrosis es una complicación lateral en pacientes que reciben fosfonatos básicos. Esta complicación es poco frecuente; de ocurrir, puede causar problemas graves a los pacientes e incluso provocar fracturas patológicas mandibulares. El objetivo es evaluar el efecto de los bifosfonatos en el movimiento dental ortodóncico en pacientes osteoporóticos con un punto radiológico maxilofacial. Para ello, se revisaron 64 artículos publicados entre enero de 2004 y noviembre de 2024 en Scopus Wiley Online Library, Web of Science, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, EBSCO, ISI, Elsevier y el motor de búsqueda Google Académico, utilizando palabras clave relevantes ("Ortodoncia", "Fosfonatos básicos", "Pacientes osteoporóticos"). La osteoporosis puede plantear desafíos únicos para los tratamientos odontológicos. Es poco probable que existan medicamentos que estimulen los movimientos dentales. No obstante, si bien se están realizando esfuerzos para desarrollar algunos medicamentos, su aplicación aún no ha acelerado el tratamiento ortodóncico. Sin embargo, algunos medicamentos ralentizan el efecto de la pasta dental durante el tratamiento de ortodoncia, lo cual puede ser utilizado involuntariamente por el paciente. Estos medicamentos, como los AINE (analgésicos: ibuprofeno, aspirina y naproxeno), son productos de la glandina, lo que puede provocar una disminución del movimiento dental y, en consecuencia, prolongar la duración del tratamiento de ortodoncia. Por lo tanto, quienes se someten a un tratamiento de ortodoncia deben evitar el uso continuo de estos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).



Quienes se someten a un tratamiento de ortodoncia deben sustituir estos analgésicos por acetaminofén para evitar que los movimientos dentales los afecten.

**PALABRAS CLAVE:** Ortodoncia; Fosfonatos de base; Pacientes osteoporóticos.

## INTRODUCTION

Osteoporosis, also known as elevated bone mass, is a pathological condition characterized by an increased susceptibility to tooth loss [1-3]. These types of bones can be easily broken or in the form of a pathological status as they do not have the flexibility and the strength of the healthy bones. An additional concern pertains to the intravenous injection of base phosphonate, a medication commonly prescribed for the management of osteoporosis that is becoming more prevalent among women; this drug induces a condition known as ONJ Syndrome [4]. This syndrome is

characterized by the death or deterioration of minute portions of the maxillary bone. The teeth situated in these anatomical regions have the potential to induce bone loss; furthermore, applying pressure to these bones can result in excruciating pain [5]. It is unimportant to mention that jawbone destruction may also occur [6].

Although many of these have been associated with tooth extraction or dental trauma, some lesions appear to have spontaneously occurred. Should the implant be utilized or tooth extraction be necessary as part of the treatment plan, it may be



necessary to postpone the resolution of osteoporosis. A class of synthetic base phosphonates comprises analogous pyrophosphate samples, such as extremely potent medications designed to obstruct bone analysis [7]. They exhibit a striking resemblance to calcium, are either endogenously stored in the bone or eliminated via urine. Due to the absence of bass phosphonate, its elevated concentration will persist in the bone indefinitely [8]. While there is ongoing research into the mechanism of base phosphonates, certain fundamental pathological physiologists are able to comprehend it. Due to the mixture of components, base phosphonates adhere to the bone and are subsequently consumed by osteoclasts. Osteoclast digestion of bass phosphonates induces apoptosis, also known as programmed cell death. Osteoblasts

additionally impede the absorption of osteoclasts [9]. Unavoidably, base phosphonates have an effect. In the case of hypercalcemia (an elevated blood calcium level), osteitis deformans (bone disease), the spread of bone disease (with or without hypercalcemia), and the presence of multiple malignant tumors of bone marrow cells, these conditions are treated intravenously. Oral administration is the only approach taken to treat osteoporosis. In all situations, dental interventions are not restricted. Millions of women who experience menopause prior to or following menopause are orally administered osteogenesis-related skeletal accidents preventative measures [10].

Thousands of patients also receive base phosphonate as part of their chemotherapy



diet to treat malignant diseases. Similarly, some people intend to benefit from dental treatments despite their diseases and bisphosphonate. Patient prognosis improves when surgical procedures and dental implants are excluded from the treatment plan. This is critical information that every dentist must be aware of for the aforementioned reasons [11].

Steroids (formerly known as corticosteroids or cortisone), which are hormones secreted naturally by the adrenal gland cortisol, are substances that inhibit the body's immune system, body, and relative immune systems [12]. These compounds reduce inflammation and exert a suppressive effect on the immune system. Histamine secretion is responsible for both cellular division and DNA synthesis. Humans produce steroids, which

are chemically identical to "Corticosteroid" and function similarly to the "Cortisol body"; they are utilized in a variety of medical applications and the treatment of maladies [13-15]. Athletes use anabolic steroids, which are composed of growth hormone and testosterone. These substances are quite distinct from the latter. Various formulations of steroid medications (oral, injectable, suppository, nasal spray, drops, and ointments) may be prescribed in accordance with the nature and intensity of the ailment. Prominent pharmaceuticals that are widely recognized include prednisolone, hydrocortisone, triamcinolone, and betamethasone. Similar to foods and other medications, these have potential side effects that can be mitigated through appropriate usage.



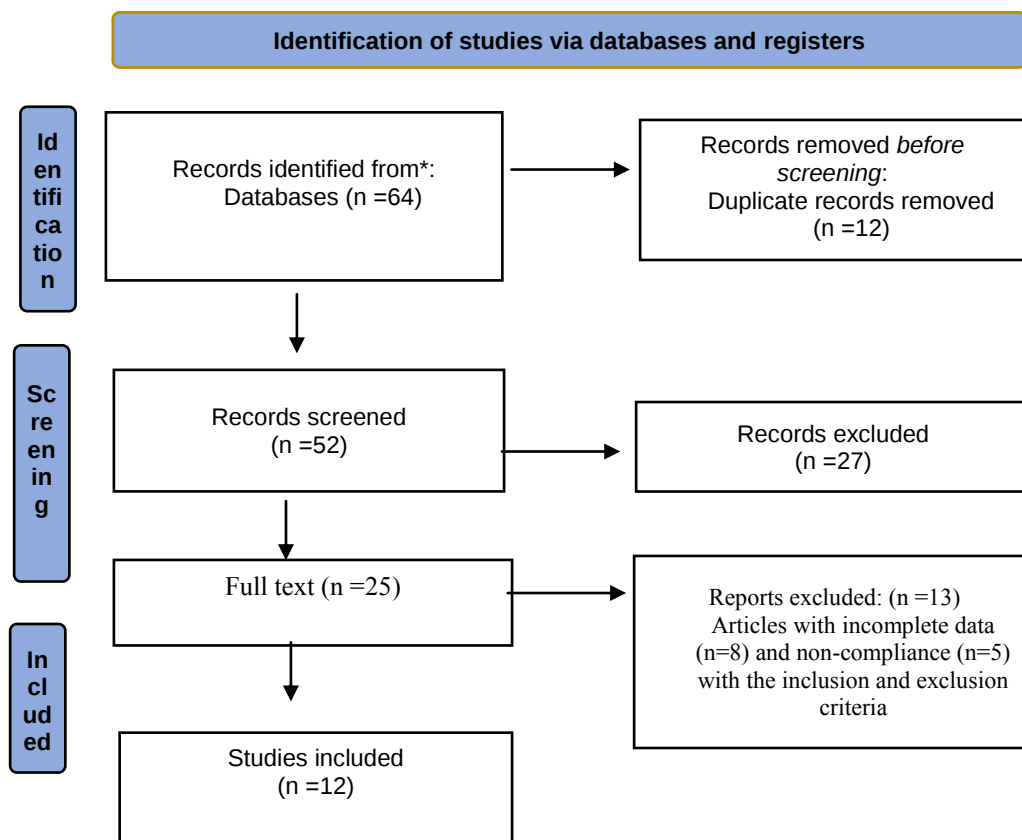
## Methods

Between January 2004 and November 2024, the international databases MEDLINE (PubMed and Ovid), Embase and Cochrane were searched for scientific evidence for effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in osteoporotic patients with maxillofacial radiological point using relevant keywords ("Orthodontics", "Base Phosphonates", "Osteoporotic patients "). Scopus Wiley Online Library, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EBSCO, ISI, Elsevier and the Google Scholar search engine were also used. Inclusion criteria for studies in this research were articles published in English. Data not reported in orthodontic tooth movement in osteoporotic patient category were excluded from the study. Two researchers separately collected data from

subjects using a standard data collection form designed in advance to reduce reporting, data collection errors, and omissions

## Results

The initial search identified 64 articles. In the first phase, 12 articles were eliminated due to duplicate records based on article titles. Studies that did not meet the inclusion criteria were excluded by reviewing the abstracts of 52 articles in the second step ( $n = 27$ ). In the third step, 13 articles with incomplete data or non-compliance with the inclusion and exclusion criteria were eliminated after examining the full texts of 20 articles. Ultimately, 12 articles were included in the present study (Fig. 1 and Table 1).



**Figure 1.** Flow PRISMA 2020 of included subjects

**Table 1. Included subjects**

| Raw                                                  | Study             | Year        |                                                                                     | Proportion Wight 98% |               | Weight % |
|------------------------------------------------------|-------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------|----------|
| 1                                                    | Naghdipour et al. | <b>2021</b> |    | 0.92                 | [0.9 – 1.06]  | 4.02     |
| 2                                                    | Motamedi et al.   | <b>2023</b> |    | 0.87                 | [0.4 – 1.02]  | 4.21     |
| 3                                                    | Milanifard et al. | <b>2021</b> |    | 0.88                 | [0.3 – 1.01]  | 3.25     |
| 4                                                    | Kheradjoo et al., | <b>2022</b> |    | 0.60                 | [0.5 – 1.8]   | 5.75     |
| Heterogeneity $t^2=0.04$ , $I^2= 0.02$ , $H^2=1.2$   |                   |             |    | 0.95                 | [0.2 – 1.07]  |          |
| Test of $\Theta= \Theta$ , $Q (4) =3.45$ , $P= 0.44$ |                   |             |                                                                                     |                      |               |          |
| 1                                                    | Rodríguez et al.  | <b>2017</b> |  | 0.84                 | [0.7 – 1.08]  | 4.3      |
| 2                                                    | Yasrebinia et al. | <b>2024</b> |  | 0.76                 | [0.2 – 0.42]  | 4.05     |
| 3                                                    | Otaghvar et al.   | <b>2023</b> |  | 0.11                 | [0.4 – 0.9]   | 4.03     |
| 4                                                    | Naghdipour et al. | <b>2022</b> |  | 0.39                 | [0.2 – 0.9]   | 5.04     |
| Heterogeneity $t^2=0.1$ , $I^2= 0.11$ , $H^2=0.22$   |                   |             |  | 0.77                 | [0.9 – 1.00]  |          |
| Test of $\Theta= \Theta$ , $Q (4) =3.15$ , $P= 0.4$  |                   |             |                                                                                     |                      |               |          |
| 1                                                    | Nokoff et al.     | <b>2019</b> |  | 0.92                 | [0.9 – 1.06]  | 4.6      |
| 2                                                    | Tanaka et al.     | <b>2001</b> |  | 0.87                 | [0.4 – 1.02]  | 5.3      |
| 3                                                    | Antunes et al.    | <b>2009</b> |  | 0.99                 | [0.63 – 1.01] | 6.1      |
| 4                                                    | Nokoff et al.     | <b>2019</b> |  | 0.68                 | [0.25 – 1.08] | 3.9      |
| Heterogeneity $t^2=0.4$ , $I^2= 0.00$ , $H^2=1.00$   |                   |             |  | 0.87                 | [0.22 – 1.07] |          |
| Test of $\Theta= \Theta$ , $Q (4) =3.5$ , $P= 0.2$   |                   |             |                                                                                     |                      |               |          |



Relapse is an unpredictable risk factor for every patient. Before starting treatment, patients should be informed about the risk of relapse in the long term and ways to reduce it. Some of the causes of relapse are under the control of the orthodontist, but others, such as soft tissue changes and delayed growth, are not under the management of the therapist and may therefore be responsible for changes in the position of the teeth in the long term. Therefore, retention after ortho treatment is recommended by researchers and orthodontists. The purpose of retention is to keep the teeth in their correct place after the treatment.

A medical condition characterized by bone tissue deterioration; osteoporosis elevates the likelihood of suffering a fracture. Although

osteoporosis is frequently linked to advancing age, it can manifest in younger individuals because of certain maladies or genetic predispositions. Orthodontic treatment may be complicated by osteoporosis due to the immobility of the teeth in the bones [3].

Osteoporosis is a pathological state characterized by brittle and permeable bones. Frequently referred to as "Silent disease" due to its undetectability prior to the occurrence of the fracture. Orthodontic treatment may be impacted by two primary forms of osteoporosis: secondary osteoporosis and primary osteoporosis [4].

Early osteoporosis: This variant of osteoporosis predominantly impacts elderly men and postmenopausal women. This is the



result of age-related reductions in bone mass and density. Women are more prone to developing this form of osteoporosis due to the accelerated rate of bone mass loss following menopause in comparison to men. Lifestyle modifications, including regular exercise, a balanced diet rich in calcium and vitamin D, and abstinence from smoking and excessive alcohol consumption, have the potential to regulate this particular form of osteoporosis [15].

Secondary osteoporosis: This form of osteoporosis can be attributed to diseases such as kidney failure or thyroid disorders, as well as deficiencies in certain vitamins or hormones. Medication used to treat underlying diseases or to replace hormone or vitamin deficiencies can effectively manage secondary osteoporosis. In this form of

osteoporosis, orthodontic braids may provide additional tooth support and prevent bone atrophy. Additionally, good oral hygiene can aid in the prevention of periodontal disease and tooth decay [16-18].

It is noteworthy that despite the disease's predominant impact on the skeletal system, a considerable number of individuals remain oblivious to its potential ramifications on dental health. Insufficient bone strength and the presence of porous bone materials can result in dental complications. Base phosphonates, which are frequently prescribed for the management of osteoporosis, have the potential to induce a condition known as the Jaw Syndrome (ONJ Syndrome) [7]. ONJ syndrome is distinguished by the presence of necrosis (death of tissue) and limited fragmentation



of the maxillary bone. The teeth in these regions may be displaced or fallen, resulting in excruciating agony when pressure is applied. Moreover, damage to the mandible is possible [19].

Orthodontic treatments often need pressure on the teeth, which may cause damage if the underlying bone structure is damaged [9]. In order to determine whether osteoporosis is severe enough to impede orthodontic treatment, the condition of the bones, particularly those surrounding the teeth, must be evaluated. There exist multiple approaches to assessing this matter:

Determining osteoporosis in the vicinity of a tooth is one method. This is possible through the use of contemporary dental imaging methods, such as tumor computation with

CBCT. The density of succulent bones is assessed and contrasted. A notable decrease in bone density may serve as an indicator of advanced osteoporosis, which has the potential to impact orthodontic treatment [1]. Notably, these procedures must be carried out under the supervision of a qualified specialist, as erroneous interpretation may result in an erroneous diagnosis. They possess the ability to provide guidance in the assessment of the disease's severity and its potential impact on orthodontic treatment.

In patients with severe osteoporosis, the efficacy of orthodontic treatment is largely determined by the type of osteoporosis and the patient's overall health. No particular orthodontic treatment demonstrates ubiquitous superior efficacy in managing severe osteoporosis. However, specific orthodontic treatments may have a lesser



effect on exacerbation. The following factors may be taken into account in light of the information at hand:

Non-surgical orthodontic treatments, such as braids and preservatives, usually include less pressure on the teeth and the surrounding bone structure. This makes them less helpful to losing bone or complicating osteoporosis [10].

When surgical intervention is necessary, it may be advantageous to employ the minimum trauma approach. During surgery, this technique reduces the amount of pressure exerted on the teeth and adjacent structures. It can also assist in preserving the maximum amount of the existing bone structure [20].

Regular monitoring of the patient's bone health and regulating an orthodontic treatment program can also be helpful. This allows for early detection of potential problems and the ability to make the necessary changes to prevent further damage. Several factors influence tooth movement, including chemical and physical reactions of the body, certain cellular changes that occur during orthodontic treatment, and both the rate and manner in which the teeth move.

Orthodontics induces tolerance in the jaw and dental structure, causing the jaw and teeth to realign to their proper positions. This may induce vasodilation and inflammation, resulting in elevated blood flow to the affected areas. Treating orthodontics is either simpler or more complicated [2].



Variables present in an individual's blood can have an impact on the duration of orthodontic treatment. The substance enters the patient's bloodstream upon administration and can significantly affect metabolism and overall bodily activity. Certain substances exhibit a deterrent effect on tooth movement, thereby shortening the duration of orthodontic treatment. Others, on the other hand, accelerate the rate of tooth movement [13].

The subsequent pharmaceutical interventions may significantly influence the course of this treatment by acting as analgesics and stimulating mandible and tooth movement: Adenosine mono phosphate, Calcium [14], Collagen, Prostaglandin

The medications can enhance the mobility of the teeth and mandible and significantly

alleviate the discomfort associated with orthodontic treatment [21].

Medications that have a negative effect on this treatment are:

1. Ibuprofen: Although housing drugs such as ibuprofen can relieve pain, they have a deterrent role on teeth.

2. Non-steroidal drugs and corticosteroids: The rate of tooth movement has been diminished through the use of non-steroidal analgesics and corticosteroids, which accomplish this by inhibiting prostaglandins. With continued use of these medications, the patient's teeth may become immobile. Individuals who consume corticosteroids or similar medications for any reason are therefore ineligible for orthodontic treatment [22].



3. Aspirin, Tramadol, Diclofenac, Indomethacin, and Morphine: These drugs can sometimes disrupt the treatment process and slow down the speed of tooth movement.

4. Lessenen: It delays the treatment process and reduces the speed of tooth movement.

5. Indomethacin: This drug can be an effective factor in slowing teeth [7].

Acetaminophen is composed of central nervous system-influencing substances. Acetaminophen, unlike other analgesics, exhibits minimal impact on the rate of dental movement. Consequently, it may serve as a viable alternative for alleviating orthodontic discomfort.

Anti -sophisticated drugs such as amitriptyline, doxepine can reduce the speed

of tooth movement in orthodontic treatment [8].

Dental movement can be impeded by phosphonate-based medications administered at its base. Patients who are postmenopausal or have osteoporosis are the primary demographics for these medications. To facilitate orthodontic treatment initiation, individuals who are menopausal or have bone osteoporosis and are considering menopause should inform their orthodontists about their medication usage so that adjustments can be made [3].

Consuming vitamins and dietary supplements have no negative impact on this treatment and has no problem using them during treatment.

Preventing the discontinuation of medications during the course of treatment is



not obligatory. However, the orthodontist's opinion is extremely important, and depending on the type of medication, it is probable that different decisions will be made for each individual [10].

## Discussion

Osteoporosis may be clinically classified as an unjustifiable fracture or the absence of a compression or fracture threshold, as evidenced by a reduction in bone mass that elevates the risk of fracture. Even when bone density is decreased [23], bone failure does not always result. Fracture susceptibility can be induced by various aging-related factors, such as compromised neurological-motor coordination, advanced age, arthritis, Parkinson's disease, and more [24-26].

Base phosphonate drugs have indications for a wide range of diseases, including

malignancy hypercalcemia, prevention of bone metastasis of solid tumors such as breast and prostate cancers, multiple myeloma bone lesions, osteoporosis control, osteopenia [27-29]. By impeding the osteoclasts' assimilation of trabecular bone, base phosphonates disrupt the process of bone circulation, resulting in the maintenance of bone density and a reduction in angiogenesis and blood supply [30]. As a consequence, routine surgical procedures, including tooth extraction, may induce bone protrusion into the oral environment, infection, discomfort, and in more severe instances, even severe complications [31]. These instances diminish the patient's quality of life and require intervention for both prevention and treatment. In addition to clinical evidence, radiation findings, and histological analysis, a comprehensive



patient history should be considered when diagnosing this injury [32]. Acute wounds, pain, mucosal edema, erythema, and mucosal swelling are all clinical manifestations. Occasionally, hyperoposy or low-lip anastosis is described as the initial significant indication of this lower mandible complication [33].

In the upper jaw, MRONJ may also be seen in patients with chronic secondary sinusitis with or without oral-sinusoidal fistulas [34]. Unfortunately, more than 15 years after the first report, no definitive treatment has been discovered yet [33-35]. The routine and the initial treatment involve the removal of necrosis bone and systemic antibiotic administration as well as disinfectant solutions. Laser therapy, ozone therapy, hyperbaric oxygen, and autologous platelet

concentrates (APCS) are examples of more recent techniques [36-38]. APCs have the ability to produce growth factors, including epidermal development factor, endothelial growth factor, and invoice factor. These growth factors stimulate the release of fibroblasts and beta-1 growth factor, ultimately aiding in the acceleration of the wound healing process [39]. A systematic investigation has demonstrated that the application of APCs significantly ameliorates MRONJ lesions [40]. For the first time in 1991, APCs were used in oral surgery to improve bone and in 2007 to help improve the bone improvement of routine MRONJ [41]. APCs utilized in the management of MRONJ generally fall into three categories: platelet-rich plasma (PRP), plasma-rich in growth factors (PRGF), and platelet-rich fibrin. PRFs represent the



subsequent iteration of the APC family, which was initially proposed by Choukorm et al. [42] Platelets, leukocytes, and fiber, all of which are abundant in PRFs, promote the healing of bone lesions. Recent research indicates that orthopedic medications frequently prescribed for osteoporosis might negatively impact dental implants [43].

Dentists ought to be informed that certain medications have the potential to induce numerous oral complications. 40% of individuals suffer from dry mouth syndrome (Zeroostomia, Xerostomia), one of the most prevalent conditions [44]. The medications prescribed by Zeroostomia are not, however, the only medications that dentists should be concerned about [45-47].

Typically, base phosphonate is administered to treat osteoporosis and other conditions

characterized by a loss of initial bone cohesion; it prevents fractures and other injuries [48]. The impact of this medication on the mandible was investigated by the researchers, who also noted that base phosphonates had an effect on the jawbone's aesthetic appeal [49-51]. Although implants are typically predictable, alterations in the structure of the bone can cause severe implant injury [52-54]. Twenty-five patients with osteoporosis who were at least sixty years old were evaluated. All of the patients included in this investigation had undergone implant surgery at the outset [55-57]. Eleven of the twenty-five patients were prescribed base phosphonate for one year, while hormonal treatment was utilized in lieu of medication for the remaining fourteen. Both groups then conducted an examination of the peripheral bone thickness and mineral



density of the bone [58]. The implant of three individuals was compromised by bisphosphonate-treated patients [59-61]. The implant, however, remained healthy in the fourteen patients who refrained from using the medication [61-64]. It was observed that the girth of the outer bone and the mineral density of the bones increased in the group that ingested base phosphonate.

## Conclusion

According to the results treatment with base phosphonates has an impact on outer bone and the mineral density of cortical bone in osteoporosis patients with posterior mandibular infections. Certain drugs slow down the use of toothpaste in orthodontic treatment, which the patient may inadvertently use. NSAIDS (analgesic drugs: ibuprofen, aspirin, and naproxen) are

examples of glandin-related medications that can cause a reduction in tooth movement and, as a result, lengthen the orthodontic treatment period. Thus, individuals undergoing orthodontic treatment should refrain from using these so-called NSAIDS (non-steroidal anti-inflammatory drugs) on a regular basis. In order to keep their teeth from movement, people getting orthodontic treatment should take acetaminophen instead of these painkillers.

## REFERENCES

1. A Biravand , A Feiz, A Gholamian, N Niroomand , N Shams ,S Abbasi Dezfouli. Comparison of Amount of Microleakage from Core Composite Following Incremental and Bulk



Composite Build-up Techniques using  
Clearfil Photo Core-Light Cure.  
Jundishapur Scientific Medical Journal.  
2015; 14(4): 411.

2. A Dabbaghi, A Habibi Kia, S Abbassi,  
N Niroomand, S A Mohagheghi, S  
Sharifi. Efficacy of Different Image  
Processing Filters for the Detection of  
Proximal Recurrent Caries in Digital  
Bitewing Radiographs. Jundishapur  
Scientific Medical Journal. 2015; 14(2):  
157-168.

3. A Dabbaghi, S Abbassi, N Shams, N  
Niroomand, A Habibi Kia. Efficacy of  
image processing filters in the detection  
of proximal caries in digital bitewing  
radiograph. Jundishapur Scientific  
Medical Journal. 2015; 14(2): 170-180.

4. A Feiz, A Gholamian, N Niroomand,  
N Shams, S Abbasi Dezfooli, A  
Biravand. Survey of Selected  
Radiography Techniques used by Ahvaz  
Dentists in Implant Treatment.  
Jundishapur Scientific Medical Journal.  
2015; 14(4): 404-410.

5. A Heydarian, BNF Azar, Acute  
Abdomen Referred Management in  
Emergency department, Eurasian Journal  
of Chemical, Medicinal and Petroleum  
Research, 2024, 3 (2), 411-423

6. A Ismaili, M Jafari, E Horri. General  
Anatomy of Blood Vessels, Nervous  
System and Respiratory System. 2021;1:  
108



7. A Rahat-Dahmardeh, H Esfahani, E Mohammadzadeh, M Jafari, S Keshmiri.

Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: A systematic Review and Meta-Analysis.

International journal of early childhood special education. 2022; 14(02): 4019-4024.

8. A Shahbaz, N Tajbakhsh, A Doroudi, F Bakhshi, S Ranjbar. Bredigite-containing materials for regenerative medicine applications: A rapid review. Journal of Composites and Compounds. 2023; 5(16): 190-199

9. M Yazdizadeh, A Kia, S A Mohagheghi, A Basir, S Abbasi, N Nirooomand, S Aghajeri, M Shamsaei. Clinical Comparison of the accuracy of root canal length determination in

permanent teeth by means of Root ZX electronic apex locator, tactile perception and conventional . Jundishapur Scientific Medical Journal. 2014; 13(2): 181-190.

10. M Vakhshoori et al. The impact of platelet-to-lymphocyte ratio on clinical outcomes in heart failure: a systematic review and meta-analysis. 2024; 18

11. M Shooriabi, Ali Habibikia, S A Satvati, S A Mohagheghi, S Mawalizadeh, L Rajaei, S Abbasi. Evaluation of Glycemic Control and its Relationship with Dry Mouth in Patients with Diabetes Mellitus Referred to Ahvaz Dental School. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2014; Supplement, p89-96. 8p



12. M Saboury et al. Underestimated craniomaxillofacial fractures due to firework. World journal of plastic surgery. Iran Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons. 2021;10(3): 46

13. M Rassam, A Dehghani, R Azhough, Minimally Invasive hook circulators in Pilonidal Sinus Surgery and Postoperative Pain Outcomes, Eurasian Journal of Chemical, Medicinal and Petroleum Research, 2024, 3 (2), 424-433

14. M Oroei et al. The evaluation of head and neck neoplasm in young and old adults. Social Determinants of Health. 2019;5(2):117-125

15. M Motaqi, M Samadi, A Ghanjal, M Afrand. A New Approach to Evaluate of Musculoskeletal Pain. International Journal of Musculoskeletal Pain Prevention. 2022; 7(4): 781-787.

16. M Motaqi, M Afrand, A Ghanjal. Care and Management of Pain in Patients with Musculoskeletal Pain during the Covid-19 Epidemic. International Journal of Musculoskeletal Pain Prevention. 2022; 7(1): 622-626.

17. M Motaqi, A Ghanjal, M Afrand. Treadmill Exercise and its Effect on Rehabilitation of Patients after Ischemic stroke: A Narrative Study. international Journal of Musculoskeletal pain prevention. 2022; 7(3): 730-740.



18. Kh Ghasemi et al. Investigation of the prevalence of asymptomatic microscopic hematuria in primary school children of Bushehr and Kharg Island. Tebe Jonoob,2004;7(1): 54-60

19. H Soltani Nejad Roodabadi et al. The Use of Machine Learning in Supply Chain Management, A Systematic Review. IEOM Society International. 13th Annual International Conference on Industrial Engineering and Operations Management Manila, Philipines; March 7-9, 2023.  
<https://doi.org/10.46254/AN13.20230529>

20. H Soltani Nejad Roodabadi et al. Enhancing Operational Efficiency: A Study on Lean Manufacturing Implementation in Small and Medium-

sized Enterprises. 8th North America Conference on Industrial Engineering and Operations Management, Houston, United States of America Publisher: IEOM Society International; June 13-15, 2023.

21. H Soltani et al. Achieving Excellence in SMEs: A Deep Dive into six sigma Methodologies for process Improvement. IEOM society International. proceedings of the 14th Annual international conference on Industrial and operations management Dubai, united Emirates(UAE), February 12-14, 2024

22. H Soltani et al. Optimizing Efficiency and standardization: A lean six sigma Approach in US small and Medium-sized



manufacturing\_ A case study of  
magnelab inc.proceedings of the 14th  
Annual international conference on  
Industrial and operations management  
Dubai, united Emirates(UAE),February  
12-14,2024

23. H Alizadeh Otaghvar et al. Medical  
evaluation of the effectiveness and  
outcome of regional anesthesia in burn  
populations to reduce drug use: a  
systematic review and meta-analysis.  
Eurasian Chemical Communications.  
Sami Publishing Company  
(SPC).2022;4(6): 473-480

24. H Ahmady, M Afrand, M Motaqi, Gh  
Hossein Meftahi. Utilizing Sertoli cell  
transplantation as a therapeutic technique  
for managing neurodegenerative diseases.

Archives of Razi Institute.2023;  
0.22092/ARI.2023.363696.2884

25. F Hosseinzadegan, S Sarlak, S  
Savoji, S A Ashkan Mousavi Chashmi, M  
Sadeghian. Cardiovascular Diseases and  
Relationship with Mortality and Severe  
COVID-19 in Patients with COVID- 19:  
A Systematic Review and Meta-Analysis.  
International Journal of Special  
Education. 2022;37(3): 12609-12617

26. B Shrestha et al. Role of 18F-FDG  
PET/CT to evaluate the effects of  
chimeric antigen receptor T-cell therapy  
on lymph node involvement in patients  
with non-Hodgkin lymphoma.Journal of  
Nuclear Medicine.2023;64(1):1159



27. B Shrestha et al. Dual time-point imaging of lymphoma adenopathy using total-body FDG PET/CT. Journal of Nuclear Medicine.2023;64(1):1444

28. B Fazeli. A comprehensive overview of Neurological Diseases such as MS,Alzheimers, Guillain Barre and Myasthenia Gravis based on Drug therapy Tips in These patients.2023,164.

29. B Fazeli et al. A systematic Review the treatment and diagnose of neurological problem in fat patients adults involved infection with radiological point. International Neuroulogy Journal.2024;28(1):423-433

30. AR Lotfi, A Dehghani, Pain Intensity and Mortality after Sinonasal

Mucormycosis Surgery, Eurasian Journal of Chemical, Medicinal and Petroleum Research, 2024, 3 (2), 454-459

31. M Saboury et al. Use of facial artery musculomucosal and turbinate flaps for Rapp Hodgkin syndrome. World Journal of Plastic Surgery.2022; 11(2): 153-156

32. M Sabouri et al. Prognostic Factors for Fournier's Gangrene; A 10-year Experience in Southeastern Iran. Bull Emerg Trauma journal. Trauma Research Center, Shiraz University of Medical Sciences.2013; 1(3): 116-122

33. M Shojaei et al. Correlation of serum adiponectin level with metabolic syndrome in postmenopausal women of



Bandar Bushehr: a population study.  
Tebe Jonoob,2013;16(5): 276-287

Eurasian Journal of Chemical, Medicinal  
and Petroleum Research.2024;3(1): 296-  
306

34. M Shojaei. A Systematic Review of  
the Effect and Safety of Alendronate on  
Bone Density in Patients with Chronic  
Kidney Disease. Eurasian Journal of  
Chemical, Medicinal and Petroleum  
Research.2024;3(2): 434-442

37. M Shojaei. CHAT-GPT and artificial  
intelligence in Medical Endocrine System  
and interventions. Eurasian Journal of  
Chemical, Medicinal and Petroleum  
Research.2024;3(1): 197-209

35. M Shojaei. A Systematic Review of  
the Relationship between Sex Hormones  
and Leptin and Insulin Resistance in  
Men. Eurasian Journal of Chemical,  
Medicinal and Petroleum  
Research.2024;3(2): 443-453

38. M Shojaei. The Effects of esreradiol  
on leptin and other factors. Eurasian  
Journal of Chemical, Medicinal and  
Petroleum Research..2024;3(1): 131-141

36. M Shojaei. Alternative Systematic  
Review of Insulin Resistance and the  
Role of Sex Steroids on Leptin Levels.

39. M Reza Akhoondinasab et al. The  
comparison of a new durable  
coronaplasty technique with Norfolk  
method for glans reconstruction after  
phalloplasty. World journal of plastic



surgery. Iran Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons.2020; 9(1): 39

40. M Dahmardehei et al. Comparison of Modified Meek Technique with Standard Mesh Method in Patients with Third Degree Burns. World Journal of Plastic Surgery. Iran Society of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons.2020;9(3): 267

41. N Behdadian, Z Seraj, M Jafari, A Arabkhazaie, A Shams. Treatment Measures in the Face of Viruses, Infectious Diseases and Patients under Plastic Surgery with Impact on Causing Skin Diseases and Its Challenges: The Original Article. Tobacco Regulatory Science.2022;8(1)

42. N Motamedi et al. PET imaging in pediatric oncology: A Narrative Review. Journal of Nuclear Medicine.2023;64(1):1179

43. N Shams, N Niroomand, M Moradinezhad, S Abbasi, A Habibi Kia, B Shams. Effects of Digital Image Processing Filters on Detection of Lateral Cephalometric Landmarks. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2015; 14(3): 354-366.

44. N Tajbakhsh, F Delpisheh, N Ghadimi, S Ansari. Smile management: White esthetic, pink esthetic and facial attractiveness, a review of literature. Open Access Research Journal of



Biology and Pharmacy. 2022; 5(2): 046-050.

45. Sh Mashaei, SA Ashkan Mousavi Chashmi, S Savoji, R Alimoradzadeh, S Javanmard Barbin. Rhabdomyolysis in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. International Journal of Special Education. 2022;37(03): 12618-12625

46. Sh Mashaei, A Karimkoshteh, S. A A Mousavi Chashmi, R Alimoradzadeh, M Vafadar. Respiratory Physiotherapy and respiratory therapies in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Special Education. 2022;37(03): 12655-12662

47. Sh Heshmatollah et al. Effect and safety of alendronate on bone density in patients with chronic kidney disease; a controlled double blind randomized clinical trial. Journal of Parathyroid Disease,2016;4(1): 3-6

48. SA A Mousavi Chashmi. A Comprehensive Overview of the Diagnosis and Treatment of Wounds based on the Tips of Various Dressings and Surgical Methods.2023;1(116): 978-620-6-17681-7

49. S Sharifi Shoostari, N Niroomand, M Kazemnezhad, s Abbassi, A Habibi kia, F Sedaghat. Evaluation and Comparison of the Diagnostic Accuracy of Indirect Digital Radiography (PSP) and Conventional Radiography in



Periapical Lesions. Jundishapur Sci Med J. 2015; 14(3): 333-341.

50. S Sayad et al.comprehensive investigation of radio-oncology in breast cancer patients based on psychological and radiological problem in these.Pakistan heart journal.2024;57(1)

51. S Sayad et al.comprehensive evaluation of radiation oncology,medical and nursing care treatment in women with breast cancer based on sonographic and radiological points.Pakistan heart journal.2024;57(1)

52. S S Shoostari, S Abbassi, S Fattahian, N Niroomand, A Habibi Kia, M Azizian, N Panahandeh, S Harandi. Evaluation of the Diagnostic Accuracy of

Indirect Conventional and Inverted Processing Digital (PSP) Radiograph Images in Periapical Lesions. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2015; 14(3): 263-272.

53. S Nasrollazadeh, B Nazari, M Irajian, The role of dorsal blocking pinning for range of motion change of PIP joint after volar plate arthroplasty, Eurasian Journal of Chemical, Medicinal and Petroleum Research, 2024, 3 (2), 390-400

54. S Naderi Gharahgheshlagh et al. Fabricating modified cotton wound dressing via exopolysaccharide-incorporated marine collagen nanofibers. PublisherElsevier. Materials Today Communications.2024;39: 108706



55. S Keshmiri, S A Ashkan Mousavi Chashmi, N Abdi, E Mohammadzadeh, S Javanmard Barbin. Systematic Evaluation of Wound Healing and Easy Intubation Rate in Children with Covid-19 and Hospitalization in Intensive care Units: A Systematic Study. International Journal of Early Childhood Special Education.2022;14(1): 2960-2970

56. S Haghnegahdar, P Jafarnejadi, A Ahangarpour, M Gooran, S Abbassi. Evaluation of Salivary Melatonin in Patients with Oral Lichen Planus Referring to Dentistry Faculty of Jundishapur Ahvaz University at 2011-2012. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2015; 14(5): 563-571.

57. S Amirfarhangi, A Vakili, N Tajbakhsh. Golden proportion and facial esthetic, the harmony and surgical considerations: A review. World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences. 2022; 11(1): 018-021

58. S Abbassi, A Habibi Kia, S Hemmat, N Niroomand, M Esmaeili, H Ebrahimnejad. Nasopalatine duct cyst: A case report. Jundishapur Scientific Medical Journal.2015; 14(5): 606-614.

59. S Abbassi S Ahmadzadeh, M Abbassi. Separation of tooth crown from root in bitewing images using image processing (Persian/Farsi). The 2nd National Conference of New Technologies in Electrical & Electronics Engineering – Fasa (Iran).2014



60. S Abbassi S Ahmadzadeh, M Abbassi. Separation of teeth from bone in bitewing images using image processing (Persian/Farsi). The 2nd National Conference of New Technologies in Electrical & Electronics Engineering – Fasa (Iran). 2014

61. S Abbassi, S Ahmadzadeh, M Abbassi. Separation of teeth in bitewing images using image processing (Persian/Farsi). National Electronic Conference on Advances in Basic Sciences and Engineering – Ardabil (Iran).2014

62. S Abbassi, S Ahmadzadeh, M Abbassi. Detection of missing teeth in bitewing images using image processing (Persian/Farsi). National Electronic

Conference on Advances in Basic Sciences and Engineering – Ardabil (Iran).2014.

63. S Abaci Mahmood Jahangirnezhad, Saede Atarbashi Moghadam, Mahdi Pourmahdi Borujeni, Nepton Emad Mostofi, AmirAli Azimi. Immunohistochemical Analysis of p63 Marker Expression in Pleomorphic Adenoma and Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland (Persian/Farsi). Jundishapur Scientific Medical Journal. 2012; 11(5): 541-548.

64. P Maroufi, T Poulrak .Determination of pre-operative platelet levels with the bleeding during tibia fracture surgery .Eurasian Journal of Chemical, Medicinal



**ACTA BIOCLINICA**

**Artículo de Revisión**

**Abbassi Samareh y Col.**

**Volumen 15, N° 30 Especial, 2025**

**Depósito Legal: PPI201102ME3815**

**ISSN: 2244-8136**

and Petroleum Research, 2024, 3 (2),  
401-410.



## LOCAL ANESTHESIA AND ITS CONSIDERATIONS IN HAIR TRANSPLANTATION WITH THE F.U.E TECHNIQUE

**García Carmona, Mario<sup>1</sup>, Garcés Tejeda, Miriam<sup>1</sup>**

1. KBAPEL Medical Capillary Institute. Mexican College of Trichology, Regeneration and Hair Restitution. Pan-American Institute of Scientific Professionals. Mexico City, Mexico.

Received: 30/12/2024  
Accepted: 25/03/2025

**EMAIL:** [infopel2020@gmail.com](mailto:infopel2020@gmail.com)

### ABSTRACT

*Introduction.* This literature review addresses key aspects of local anesthesia and its application in hair transplantation. *Development.* Local anesthetics work by reversibly interrupting nerve conduction. They are divided into esters and amides, with amides being the most common in clinical practice due to their stability and safety profile. The action of local anesthetics depends on factors such as their lipid solubility, protein binding, pKa, vasodilation activity and tissue diffusion, they can also be combined with vasoconstrictors to improve their safety profile and



reduce bleeding. It is very important to know the properties of lidocaine and bupivacaine, two local anesthetics frequently used in hair transplants, as well as the most common techniques for applying local anesthesia to the scalp, which are ring or field blocks and nerve blocks. *Discussion.* In hair transplantation, the application of local anesthesia is one of the most important steps to take into account, in order to produce minimal pain or discomfort and to ensure that the patient has a good experience. To avoid side effects and complications, it is important to avoid vascular infiltration of local anesthetics with vasoconstrictors and to consider that in the Follicular Unit Excision (F.U.E.) technique, anesthetizing large areas is required, which may exceed the maximum doses of anesthetics. *Conclusion.* It is important to perform a good evaluation of the patient to avoid complications, as well as to know the application technique and the medications used to avoid side effects and complications that may arise.

**KEYWORDS:** local anesthesia; side effects of local anesthesia; local anesthesia application technique in hair transplantation.



## ANESTESIA LOCAL Y SUS CONSIDERACIONES EN TRASPLANTE CAPILAR CON TÉCNICA F.U.E.

### RESUMEN

*Introducción.* Esta revisión bibliográfica aborda los aspectos clave de la anestesia local y su aplicación en el trasplante capilar. *Desarrollo.* Los anestésicos locales funcionan interrumpiendo la conducción nerviosa de forma reversible. Se dividen en ésteres y amidas, siendo las amidas las más comunes en la práctica clínica debido a su estabilidad y perfil de seguridad. La acción de los anestésicos locales depende de factores como su solubilidad lipídica, unión a proteínas, pKa, actividad de vasodilatación y su difusión en los tejidos, también se pueden combinar con vasoconstrictores para mejorar su perfil de seguridad y disminuyen el sangrado. Es muy importante conocer las propiedades de la lidocaína y bupivacaína, dos anestésicos locales de uso frecuente en trasplante capilar, así como las técnicas más comunes de aplicación de anestesia local del cuero cabelludo que son el bloqueo en anillo o de campo y los bloqueos nerviosos. *Discusión.* En trasplante capilar la aplicación de la anestesia local es uno de los pasos más importantes a tener en cuenta, con la finalidad de producir el mínimo dolor o molestia y que tenga una buena experiencia el paciente. Para evitar efectos secundarios y complicaciones es importante evitar la infiltración vascular de anestésicos locales con vasoconstrictores y considerar que en la técnica de Excisión de Unidades Foliculares (FUE) se requiere anestesiarse áreas extensas, lo cual puede superar las dosis máximas de los anestésicos. *Conclusión.* Es importante



realizar una buena evaluación del paciente para evitar complicaciones, así como, conocer la técnica de aplicación y los medicamentos que se utilizan para evitar efectos secundarios y complicaciones que se pudieran presentar.

**PALABRAS CLAVE:** anestesia local; efectos secundarios de la anestesia local; técnica de aplicación de anestesia local en el trasplante de cabello.

## INTRODUCTION

The objective of this bibliographic review is to highlight the most important aspects of local anesthesia and application technique in hair transplantation, with a perspective on the Follicular Unit Excision (F.U.E.) technique.

There are currently two methods to obtain Follicular Units (FU) and perform hair restoration in areas of alopecia: 1) the Strip technique, also known as F.U.T. (Follicular United Transplantation) or FUSS (Follicular United Strip Surgery) and 2) the F.U.E.

technique. Although the latter has grown much more in popularity and demand, it is perceived by the patient, and in reality it is, as a less invasive technique (1). In the F.U.E. technique, the main donor area is the safe area of the scalp since it usually has a sufficient number of follicles to be transplanted (2).

In hair transplants, both for extraction and implantation, local anesthesia is most commonly used (2-4), even when the donor and recipient areas are other areas of the body other than the scalp. Local anesthesia



can be assisted by some oral analgesics to have minimal discomfort from the procedure, as well as some anxiolytic (5). However, some other authors may use oral or intravenous sedation as a resource (3,4), to reduce the pain of the placement of local anesthesia, which paradoxically, may be what bothers the most in the procedure (4), although other methods can also be used, such as: topical local anesthesia (6), cushioning (7), and/or heating of the local anesthetic (8), use of vibration (9), use of smaller gauge needle, needle-free injectors, application of ice (3), with cannula, etc.

## LOCAL ANESTHESIA

Local anesthetics are chemical agents that interrupt nerve conduction in a localized area, in a transient and reversible manner.

The interruption of neuronal conduction occurs by inhibiting the entry of sodium ions through channels or ionophores within neuronal membranes (10,11), thus producing analgesia.

## Chemical structure

Local anesthetics are divided based on their physicochemical structure (intermediate chain) into esters and amides (12). The clinical differences between them are related to their possibility of producing adverse effects and the mechanisms by which they are metabolized. Some of their characteristics are the following (12-15):

- Esters (procaine, tetracaine, chlorprocaine, benzocaine, cocaine). Unstable chemical structure, they are metabolized in plasma by pseudocholinesterase and other plasma



esterases. The half-life in circulation is short. The product of the degradation of the metabolism is para-aminobenzoic acid (PABA), which gives it a high hypersensitizing power. For this reason, they fell into disuse.

—Amides (lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, prilocaine, etidocaine, ropivacaine, articaine). They are stable in plasma and are metabolised in the liver through initial N-dealkylation, followed by hydrolysis. The elimination half-life is approximately 2 to 3 hours. Their development has led to a significant increase in safety in all interventions where local anaesthetics are used.

### Properties of local anesthetics

The action of local anesthetics depends on the following factors (11,13-15):

1. Lipid solubility: Determines its potency, allowing concentrations typically ranging from 0.5 to 4%. Greater lipid solubility of a drug not only improves its potency, but also allows for faster diffusion across cell membranes.
2. Protein binding: Determines its duration of action, mainly due to differences in its affinity for proteins. The greater the tendency for protein binding, the longer the anesthetic will maintain neuronal blockade.
3. pKa: Determines the onset time of the local anesthetic; the closer the anesthetic's pKa is to physiological, the faster it will be.

4. Intrinsic vasodilatory activity of the anesthetic: it can promote systemic absorption, shortening its duration and, therefore, decreasing the time it remains in close proximity to the neural fibers. Lidocaine has a greater vasodilatory effect than others (mepivacaine and bupivacaine).

5. Tissue diffusibility: The area where the anesthetic will be applied determines the speed and potency of the anesthesia. In the case of the scalp or face, which have a high irrigation, it will produce rapid absorption and a rapid onset, unlike other less irrigated areas.

### **Pathophysiological factors affecting local anesthesia**

There are some pathophysiological factors that influence local anesthetics (13):

1. Decreased cardiac output: reduces the volume of distribution and plasma clearance, increases plasma concentration and the possibility of toxicity.

2. Severe liver disease: may prolong the duration of action of amide-type local anesthetics and be more sensitive to adverse reactions.

3. Kidney disease: has a negligible effect.

4. Decreased cholinesterase activity (newborns, pregnant women), and patients with atypical cholinesterase, may have an increased risk of toxicity.

### **Combinations with local anesthetics**

-A lidocaine-bupivacaine mixture has been documented to produce a block with rapid onset and prolonged duration, although this

is not universally accepted; the systemic toxicity of the combinations appears to be simply additive (13). The potential benefit of drug combinations is unclear (13).

-Vasoconstrictors. They can be added to local anesthetics to improve the safety profile of the anesthetic and also for the better visualization they provide to the work field. The most commonly used are adrenaline and phenylephrine (14). The duration of action of a local anesthetic is proportional to the time during which it is in contact with the nerve (16), for which vasoconstrictors are used to help increase contact time.

Adrenaline is a potent stimulant of both  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenoceptors (16). The maximum dose of adrenaline (as a vasoconstrictor) should probably not exceed 200-250  $\mu\text{g}$  in

adults or 10  $\mu\text{g/kg}$  in children; the recommended concentration is a dilution of 1:100,000 or 1:200,000 (optimal) (13,14). Despite the popularity of epinephrine 1:100,000, concentrations greater than 1:200,000 (5  $\mu\text{g/ml}$ ) offer little or no advantage (11). Higher concentrations also do not reduce serum concentrations of the local anesthetic (17,18). Injected adrenaline markedly decreases cutaneous blood flow, with constriction of precapillary vessels and small venules (16), prolonging the duration of the anesthetic effect, Increasing the intensity of the block and decreasing the absorption rate, which increases the maximum dose (with decreased systemic toxicity) and reduces bleeding from the work field, however, the risk of necrosis (in areas with low irrigation), delayed wound healing (14) and tissue edema must be considered



(16). Adrenaline is rapidly inactivated in the body by the liver through two enzymes (catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase) (16). Among the side effects, restlessness, throbbing headache, tremor and palpitation can be observed, which disappear soon with rest, a calm environment, lying down and calming the patient, however, the most serious effects are arrhythmias and with accidental injection of large doses or rapid intravenous injection it can culminate in cerebral hemorrhage (due to severe hypertension) (16). Caution is advised in patients with severe coronary disease, arrhythmias, uncontrolled hypertension, hyperthyroidism and uteroplacental insufficiency (13).

-Sodium bicarbonate. The addition of sodium bicarbonate to local anesthetic solutions increases the pH and increases the

concentration of non-ionized free base, which increases the rate of diffusion and the onset of neural blockade (13). With decreased pain on application due to the change in pH.

#### **Adverse effects of local anesthesia**

Although it is rare for patients to experience serious adverse effects or complications secondary to the administration of local anesthetics, they can occur (19).

In different studies, the results have been variable with respect to its incidence: the rate ranges from 0.1/1,000 to 6.9/1,000, depending on the anesthetic procedure reviewed, taking into account the use of cocaine and nerve blocks (19). Although in general the incidence is low with all local

anesthetics, bupivacaine has the highest rate of complications (20).

The toxicity or side effects of local anesthetics can be divided into two categories: 1) local tissue side effects and 2) systemic toxic reactions (21,12,14).

#### *1) Local tissue side effects.*

These are mainly caused by the method of application of the local anesthetic and its pH, causing pain, bruising/hematoma, infection, nerve trunk injury and injury to the subcutaneous structure (14).

#### *2) Systemic toxicity.*

Side effects may occur when the plasma concentration is high enough to affect organs with membranes that may be irritable, toxic levels may be reached as a result of (12):

- Intravascular injection;

- Overdose, particularly in areas with good blood perfusion and its corresponding high reabsorption;

- Dose mismatch in patients with liver or kidney disease.

Symptoms of the central nervous system (which is more sensitive) are the most common clinical presentation and generally precede evidence of cardiovascular toxicity, which rarely occurs in isolation (22). Similarly, cases of patients with more potent local anesthetics (for example, bupivacaine) have been described in which the first manifestations are cardiovascular (including patients who present with cardiorespiratory arrest) (23). However, they can also occur in smooth muscle.

a) Central nervous system.

Symptoms appear gradually and can be summarized in phases of toxicity in Table 1

(12). Some authors consider low toxicity symptoms to be prodromal symptoms (22).

**Table 1:** Symptoms in the Central Nervous System due to local anesthetic toxicity.

| <b>Excitement phase, low toxicity.</b>                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tingling of the lips, paresthesias in the tongue, perioral numbness, tinnitus, metallic taste, anxiety, restlessness, muscle tremor and vomiting. |
| <b>Excitement phase, moderate toxicity.</b>                                                                                                       |
| Language disorders, dazed state, drowsiness, confusion, tremor, choreic movements, tonic-clonic convulsions, mydriasis, vomiting, tachypnea.      |
| <b>Paralytic phase, severe toxicity.</b>                                                                                                          |
| Stupor, coma, irregular breathing, respiratory arrest, flaccidity, vomiting with aspiration, sphincter paralysis, death.                          |

b) Cardiovascular system.

The symptoms that may occur are: hypotension (first sign), palpitation, tachycardia, dry mouth, primary heart failure, arrhythmias, blockages, shock and cardiac arrest in asystole (12,14,19,22,23).

c) Smooth muscle.

They depress contractions in the intact intestine and in isolated strips of intestine (24). They also relax vascular and bronchial smooth muscle, although low concentrations



may initially produce contraction of the same (25).

### **Adverse effects resulting from the psychogenic reaction (vasovagal reaction)**

These are the most frequent, the symptoms originate from the state of anxiety prior to and during the intervention, so the most common is that the symptoms appear once the intervention is finished, and consist of a feeling of dizziness when getting up from the stretcher, paleness, sweating, nausea, bradycardia, hyperventilation and syncope, for which the patient has to be put in the Trendelenburg position, calmed down, and preventive measures applied when getting up from the stretcher after the intervention, telling him to do so slowly and after remaining seated for a few seconds (14).

### **Hypersensitivity to local anesthetics**

These are rare with amides, however, if they occur, they may manifest as allergic dermatitis (itching, hives, erythema, etc.) or a characteristic asthma attack (14,24).

### **Local anesthetics in hair transplantation**

The choice of local anesthetic should consider the duration of the procedure, the regional technique used, the needs of each procedure, the possibility of local or systemic toxicity, and any metabolic limitations (13). Note that both liver and kidney function decrease by 50% by age 65 (26).

In hair transplantation, the most commonly used local anesthetics are lidocaine and bupivacaine (3,5).

#### 1) Lidocaine:

Commercially, it can be found in 1% (100 mg), 2% (200 mg) or 5% (500 mg) formulations (14). It has a rapid onset of action of 2-4 min (27), with a duration of action of 1-2 hrs (14), making it suitable for application in infiltration, regional and superficial, with a moderate vasodilatory effect (28), it is mainly metabolized by the enzyme CYP3A4 in the liver into pharmacologically active metabolites (29), its dose is 3-4 mg/kg with a maximum of 300 mg and while the dose with epinephrine should not exceed 7 mg/kg with a maximum of 500 mg (30).

Lidocaine is eliminated from the body by diethylation in the liver by the cytochrome p450 isoenzyme groups 1A2 and 3A4, so all drugs that inhibit the 3A4 isoenzyme and cytochrome p450 can affect the metabolism of lidocaine, such is the case of midazolam, which is also metabolized by this cytochrome isoenzyme, which can become overworked and decrease the metabolism of lidocaine, in addition to the fact that the effects of midazolam can mask the symptoms of lidocaine toxicity, until the onset of cardiovascular collapse; Other drugs that inhibit the 3A4 subfamily are: propofol, flunitrazepam, diazepam, cimetidine, methylprednisolone, dexamethasone, amiodarone, nifedipine, verapamil, beta-blockers, etc (31). Lidocaine administered in clinical doses rarely causes cardiac toxicity (28), however, it has proconvulsant effects at



high doses and anticonvulsant effects at low doses (27).

## 2) Bupivacaine.

It has an onset of action of 5 to 8 min (27), it is considered long-acting, two to three times longer than lidocaine (28), it can last up to approximately 6 hours and this drug is four times more potent than lidocaine (31). It is metabolized in hepatic microsomes with a high metabolic rate (12).

The central nervous system toxicity and cardiac depressant effects are greater than in the case of lidocaine (28). Animal studies indicate that the high lipophilic character of

bupivacaine and its high affinity for myocardial sodium channels are associated with cardiotoxicity (32). Therefore, special care is required when using bupivacaine in patients with cardiotoxic conditions due to the use of beta-blockers, calcium channel blockers and cardiac glycoside drugs that cause cardiac function disorders (27). The single dose threshold is 175 mg without adrenaline in adults and with adrenaline 1:100,000 0.25% is 225mg or 90ml (3,13,14).

Table 2 summarizes the characteristics of lidocaine and bupivacaine as local anesthetics (12,13,16).

**Table 2:** characteristics of lidocaine and bupivacaine as local anesthetics (12,13,16).

| <b>Feature.</b>                                | <b>Lidocaine.</b>                    | <b>Bupivacaine.</b>                                      |
|------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Start of action                                | Fast: 2-4 min                        | Slow: 5-8 min                                            |
| Duration.                                      | Moderate: 1-2 hr                     | Very long: 6 hr                                          |
| Potency.                                       | Moderate                             | High                                                     |
| Toxicity.                                      | Moderate (mainly CNS)                | High. (Mainly cardiotoxicity)                            |
| Characteristics.                               | Most commonly used local anesthetic. | In local and regional anesthesia requiring long duration |
| Maximum recommended dose (mg).                 | 300                                  | 175                                                      |
| Maximum recommended dose with adrenaline (mg). | 500                                  | 225                                                      |
| <b>In local infiltration.</b>                  |                                      |                                                          |
| Concentration (%).                             | 0,5-1,0                              | 0,25-0,50                                                |
| Duration (hr).                                 | 0,5-2,0                              | 2-4                                                      |
| Duration with adrenaline (hr).                 | 1-3                                  | 4-8                                                      |
| Dose (mg/kg).                                  | 4,5                                  | 2                                                        |
| Dose range (ml; patient 70 kg).                | 1-50                                 | 1-45                                                     |
| <b>Peripheral nerve block.</b>                 |                                      |                                                          |
| Concentration (%).                             | 1-2                                  | 0,25-0,50                                                |
| Duration (hr).                                 | 1,5-3,0                              | 6-12                                                     |
| Duration with adrenaline (hr).                 | 2-4                                  | 6-12                                                     |
| Dose range (ml; patient 70 Kg).                | 40-50                                | 40-50                                                    |
| <b>Approximate potency ratios.</b>             |                                      |                                                          |
| Anesthetic potency.                            | 2                                    | 14                                                       |
| CNS toxicity.                                  | 3                                    | 12                                                       |

**Note:** The potency ratio and equivalent doses depend on the method of anesthesia used.

min: minutes, hr: hours, CNS: Central Nervous System, mg: milligrams, kg: kilograms.



Treatment of local anesthetic toxicity may include: airway management, seizure suppression (preferably with benzodiazepines), treatment of cardiac dysrhythmias, and in case of significant overdose, lipid emulsion treatment may be necessary (33).

## **LOCAL ANESTHESIA APPLICATION TECHNIQUE IN HAIR TRANSPLANTATION**

The most common techniques for local anesthesia of the scalp are ring or field blocks and nerve blocks.

### **Donor area**

The nerves that innervate the donor area do not have stable reference points to be able to

block them in a simple way, which is why the ring or field technique is used more, in addition to being easier to apply.

Field block is produced by subcutaneous injection of a local anesthetic solution, such that the region distal to the injection site is anesthetized (16). The anesthetic is first injected as a ring block at the inferior margin of the occipital donor area to anesthetize the upward-running occipital nerves (2-5), branches of the cervical plexus (34), with 1% lidocaine and 1:100.000 epinephrine (2,4). The safe donor area is then infiltrated with the aforementioned mixture to decrease bleeding or with a tumescent anesthetic solution. Tumescece is achieved with lidocaine, vasoconstrictor, saline solution and sometimes triamcinolone to prevent subsequent edema (35). Infiltration anesthesia involves the direct injection of a

local anesthetic into the tissues, without taking into consideration the path of the cutaneous nerves; the infiltration may be so superficial that it includes only the skin or it may involve deeper tissues (16).

Due to their simplicity, adequate pain control, and safety, ring blocks are typically used for F.U.E. donor hair harvesting, reserving nerve blocks only for patients who cannot be adequately anesthetized with the ring block (36).

### **Recipient area**

The main recipient area in hair transplantation is the frontal area. The innervation of the area from the forehead to the vertex of the head is via the supraorbital and supratrochlear nerves (37,38). These nerves have fairly reliable reference points

and can be easily blocked. To anesthetize the recipient area, a ring block or a combination of ring blocks and supraorbital and supratrochlear nerve blocks can be used (3). In the recipient area, the anesthetic solution is injected as a ring block 1-2 cm below the proposed frontal and/or temporal hairline (5). The anesthetic solutions are similar to those for the donor area. Tumescence solution can also be used.

Some physicians use bupivacaine for post-anesthesia maintenance due to its longer duration of action (39), or for performing nerve blocks together with lidocaine (4), prior to field block anesthesia.

### **DISCUSSION**

The safety, application and maintenance of local anesthesia in hair transplantation is one



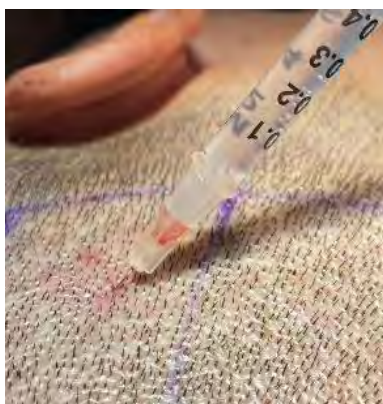
of the most important steps to take into account, especially when it is not used in conjunction with sedation. Local anesthesia is essential for the patient to have a good experience, with minimal pain or discomfort.

When choosing the anesthesia application technique, the use of distractors (vibration, ice, etc.) should be considered in order to reduce the pain of both the needle prick and the burning sensation of the anesthetic due to its pH. The use of smaller gauge needles (30G or smaller caliber) or cannulas and the slow injection of the anesthesia also reduces pain.

To avoid vascular infiltration of significant amounts of local anesthetic, one should either constantly aspirate with each injection or advance the needle and then inject while constantly withdrawing the needle (3).

Intravascular infiltration is more likely to occur if the syringe is placed too deep (Figure 1). There are two plexuses of arterial blood vessels in the dermis, one plexus is located between the papillary and reticular dermis, and the other between the reticular dermis and the hypodermis (40), the latter being larger in caliber. It is recommended to apply the anesthetic at a more superficial level, which adds a longer duration of anesthesia, due to less reabsorption. If intravascular injection of the anesthetic is performed with vasoconstrictors, secondary effects may occur. The addition of 10 to 15 mcg of epinephrine has an 80% sensitivity for detecting intravascular injection in adults: if the heart rate increases by at least 10 beats per minute, or there is an increase in systolic blood pressure of 15 mm Hg or more (41).

**Figure 1.** Aspiration of blood when the needle is intravascular.



Because of the “convenience” of epinephrine as an effective hemostatic agent, hair transplant doctors performing large sessions have resorted to using increasingly higher concentrations in increasingly greater volumes, although not proven, it is likely that epinephrine infiltration into the recipient area is a contributing factor in the development of the “central necrosis,” which has occasionally been reported during hair transplantation (42). The use of large amounts of epinephrine for the purpose of establishing hemostasis in large hair

transplant sessions is neither necessary, nor desirable (42). It is therefore advisable to use proportions of 1:100,000 or 1:200,000 without exceeding the maximum doses.

In the F.U.E. technique, the area to be anesthetized is larger than in the F.U.T. technique. The more units to be extracted, the larger the area to be excised and implanted and therefore the greater the amount of anesthesia to be used. In the F.U.E. technique, the duration of the procedure is usually prolonged, which is

why it is sometimes necessary to resort to reapplications of anesthesia to maintain analgesia. The above-mentioned factors contribute to exceeding the maximum doses, sometimes producing side effects. It is recommended not to exceed the maximum doses of lidocaine with adrenaline (7 mg/kg or 500 mg) and bupivacaine with adrenaline (225 mg). These maximum recommended doses vary between countries and are not based on clinical studies, but on extrapolation from research in animals (43).

Because F.U.E. is a lengthy procedure, patient relaxation during the procedure is important and can be achieved with oral agents; this is distinct from conscious sedation, which involves intravenous medication and requires continuous monitoring of oxygenation and airway status (33).

Regarding the use of tumescent solutions in other medical areas, preliminary estimates of maximum safe doses of tumescent lidocaine have been published as 28 mg/kg without liposuction (44) and with liposuction the safe range is 35 to 55 mg/kg (31) taking into account the mode of metabolism and excretion in various parts of the body. However, in the tumescent technique for scalp anesthesia, it can be used without exceeding the threshold of 7 mg/kg of total daily dose of lidocaine (33).

Although some physicians may administer higher than the maximum recommended doses of local anesthesia, it is suggested not to exceed the maximum recommended doses. During transplantation, it is important to be alert to the earliest signs of toxicity (excitement phase or low toxicity, table 1) in



order to act immediately; monitoring vital signs is of great help.

On the other hand, decreased clearance of local anesthetics associated with renal, hepatic and cardiac diseases is the most important reason for reducing the dose for repeated or continuous administration, the magnitude of the reduction should be related to the expected influence of the pharmacodynamic change (43). The use of topical medications such as minoxidil can increase the blood supply to the implantation area, therefore, bleeding and elimination of anesthesia may increase.

## **CONCLUSION**

Before performing the hair transplant, it is very important to explain to the patient what

the local anesthesia process consists of, in order to reduce stress during the procedure.

During the patient's medical history, it is important to be able to identify factors that can produce adverse effects of anesthesia, such as illness, taking medications, or any other cause that contraindicates local anesthesia.

It is important to know the technique for applying anesthesia and the medications used, in order to be able to identify side effects prematurely. Although local anesthetics are sometimes used at doses higher than the maximum, it is recommended not to exceed them, in order to avoid complications. The authors prefer the use of lidocaine with adrenaline 1:100,000, since they consider a greater

safety margin than with the use of bupivacaine.

The main objective is for the patient to have a good experience in their hair transplant, with the least discomfort and that the application of local anesthesia is safe.

## REFERENCES

1. Jiménez-Acosta F, Ponce-Rodríguez I. Follicular Unit Extraction for Hair Transplantation: An Update. *Actas Dermosifiliogr.* 2017 Jul-Aug;108(6):532-537. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.02.015. Epub 2017 May 5. PMID: 28483047.

2. García-Carmona M, Garcés-Tejeda M. Facial Hair Transplantation with Follicular Unit Excision: Effective

Technique in the Micrograft of Beard and Mustache. *Hair Transplant Forum Int'l.* 2020; Nov-Dec; 30(6):116-119.

3. Seager DJ, Simmons C. Local anesthesia in hair transplantation. *Dermatol Surg.* 2002 Apr;28(4):320-8. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01121.x. PMID: 11966789.

4. Lam SM. Hair transplant and local anesthetics. *Clin Plast Surg.* 2013 Oct;40(4):615-25. doi: 10.1016/j.cps.2013.08.006. PMID: 24093656.

5. Jimenez F, Vogel JE, Avram M. CME article Part II. Hair transplantation: Surgical technique. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Oct;85(4):818-829. doi:



10.1016/j.jaad.2021.04.063. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915242.

6. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. Br J Anaesth. 1990 Feb;64(2):173-7. doi: 10.1093/bja/64.2.173. PMID: 2317421.

7. Christoph RA, Buchanan L, Begalla K, Schwartz S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. Ann Emerg Med. 1988 Feb;17(2):117-20. doi: 10.1016/s0196-0644(88)80293-2. PMID: 2827545.

8. Mader TJ, Playe SJ, Garb JL. Reducing the pain of local anesthetic infiltration: warming and buffering have

a synergistic effect. Ann Emerg Med. 1994 Mar;23(3):550-4. doi: 10.1016/s0196-0644(94)70076-1. PMID: 8135432.

9. Shaefer JR, Lee SJ, Anderson NK. A Vibration Device to Control Injection Discomfort. Compend Contin Educ Dent. 2017 Jun;38(6):e5-e8. PMID: 28586233.

10. Butterworth JF 4th, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. Anesthesiology. 1990 Apr;72(4):711-34. doi: 10.1097/00000542-199004000-00022. PMID: 2157353.

11. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. Anesth Prog. 2012

Summer;59(2):90-101; quiz 102-3. doi:  
10.2344/0003-3006-59.2.90. PMID:  
22822998; PMCID: PMC3403589.

12. Jankovic D. (2003). Técnicas de  
Analgesia y Anestesia Regional. 2a ED.  
México D.F. Editorial Prado.

13. Hurford W.E. (2005). Anestesia  
Massachusetts General Hospital. 6th ED.  
Madrid, España. Editorial Marbán.

14. Arribas-Blanco JM, Rodríguez Pata  
N, Esteve Arrola B, Beltrán Martín M.  
Local and loco-regional anesthesia in  
minor surgery. SEMERGEN: 2001  
Oct;27(9): 471-481.

15. Arthur, G.R. Pharmacokinetics. In,  
local Anesthetics (Strichartz, G.R., ed.)  
Handbook of Experimental  
Pharmacology. Vol. 81. Springer-Verlag,  
Berlin, 1987, pp. 165-186.

16. Hardman J.G., Limbird L.E. (2003).  
Goodman & Gilman. Las Bases  
Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma  
ED. México D.F. Editorial McGraw-Hill.

17. Scott DB, Jebson PJ, Braid DP,  
Ortengren B, Frisch P. Factors affecting  
plasma levels of lignocaine and  
prilocaine. Br J Anaesth. 1972  
Oct;44(10):1040-9. doi:  
10.1093/bja/44.10.1040. PMID: 4639822.

18. Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin  
LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C,



Hutcheson M, Bouhajib M, Mosenkis A, Townsend RR. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. J Am Dent Assoc. 2006 Nov;137(11):1562-71. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0092. PMID: 17082283.

19. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2010 Mar-Apr;35(2):152-61. doi: 10.1097/AAP.0b013e3181d22fcd. PMID: 20216033.

20. Quintana-Puerta JE, Cifuentes-hoyos V. Systemic toxicity by local anesthetics. CES Medicina. 2014 Enero-Junio; 28 (1):107-117.

21. Covino BG. Toxicity of local anesthetic agents. Acta Anaesthesiol Belg. 1988;39(3 Suppl 2):159-64. PMID: 3176846.

22. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med. 2010 Mar-Apr;35(2):181-7. doi: 10.1097/aap.0b013e3181d2310b. PMID: 20301824.

23. Drasner K. Local Anesthetic Toxicity. ASA Refresher Courses in Anesthesiology. 2011;39(1):33-40.

24. Zipf, H.F., and Dittmann, E.C. General pharmacological effects of local anesthetics. In Local Anesthetics, Vol. 1. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Sect. 8. (Lechat, P., ed.) Pergamon Press, Ltd., Oxford, 1971, pp 191-238.

25. Covino, B.G. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In, local Anesthetics (Strichartz, G.R., ed.) Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 187-212.

26. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med. 1989 Aug 3;321(5):303-9. doi: 10.1056/NEJM198908033210507. PMID: 2664519.

27. Su N, Wang H, Zhang S, Liao S, Yang S, Huang Y. Efficacy and safety of bupivacaine versus lidocaine in dental treatments: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int Dent J. 2014 Feb;64(1):34-45. doi: 10.1111/idj.12060. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24117122; PMCID: PMC9375019.

28. Velioglu O, Calis AS, Koca H, Velioglu E. Bupivacaine vs. lidocaine: a comparison of local anesthetic efficacy in

impacted third molar surgery. Clin Oral Investig. 2020 Oct;24(10):3539-3546. doi: 10.1007/s00784-020-03224-5. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065309.

29. Balakrishnan K, Ebenezer V, Dakir A, Kumar S, Prakash D. Bupivacaine versus lignocaine as the choice of local anesthetic agent for impacted third molar surgery a review. J Pharm Bioallied Sci. 2015 Apr;7(Suppl 1):S230-3. doi: 10.4103/0975-7406.155921. PMID: 26015720; PMCID: PMC4439680.

30. Nithyanandam, R., & Fleisher, L. A. (2018). Local Anesthetics. En: Miller's Anesthesia (9th ed.) (pp. 654-676). Elsevier.

31. Buenrostro-Vásquez, C. Buck-Soltero J,A. Morales-Valle L, A. Granados-Tinajero S, O. Anestesia en liposucción de grandes volúmenes. Anestesia en México. 2017 29;(1).

32. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. Anesthesiology. 1985 Apr;62(4):396-405. PMID: 2580463.

33. Unger R., Shapiro R. (2022). Hair Transplantation. 6th ed. New York, USA. Thieme Medical Publishers.

34. Curasco N, Quintana J, Tintaya M, Velásquez J, Ccahuantico-Choquevilca

LA, Pillco KH. Revisión anatómica del cuero cabelludo. Rev Peruana de Morfología. 2020;1(2): 13-20. doi: <https://doi.org/10.51343/revperuanamorfologia.v1i2.287>.

35. Llorens D, et al. Total and partial reconstruction of eyebrows with follicular unit transplantation: 10 years of experience. Ibero-Latin American Plastic Surg. 2013;39(1):15-22.

36. Barusco M. Anesthesia Techniques for Harvesting Via Follicular Unit Excision (FUE). Facial Plast Surg. 2023 Oct 25. doi: 10.1055/a-2198-2479. Epub ahead of print. PMID: 37879350.

37. Rouvière H, Delmas A, Delmas V. Anatomía humana: descriptiva,

topográfica y funcional. Tomo 1. Undécima Edición. Barcelona: Masson; 2005.

38. Kemp WJ, Tubbs RS, Cohen-Gadol AA. The innervation of the scalp: A comprehensive review including anatomy, pathology, and neurosurgical correlates. Surg Neurol Int [Internet]. el 13 de diciembre de 2011 [citado el 6 de junio de 2020];2.

39. Howe NR, Williams JM. Pain of injection and duration of anesthesia for intradermal infiltration of lidocaine, bupivacaine, and etidocaine. J Dermatol Surg Oncol. 1994 Jul;20(7):459-64. doi: 10.1111/j.1524-4725.1994.tb03216.x. PMID: 8034840.



40. Junqueira, L. C.; Carneiro, Journal of Basic Histology, 10th ed.; Lange Medical Books: New York, 2003.

10.1016/j.rapm.2004.08.003. PMID: 15635516.

41. Guay J. The epidural test dose: a review. Anesth Analg. 2006 Mar;102(3):921-9. doi: 10.1213/01.ane.0000196687.88590.6b. PMID: 16492853.

44. Klein JA, Jeske DR. Estimated Maximal Safe Dosages of Tumescence Lidocaine. Anesth Analg. 2016 May;122(5):1350-9. doi: 10.1213/ANE.0000000000001119. PMID: 26895001; PMCID: PMC4830750.

42. Bernstein RM, Rassman WR. Limiting epinephrine in large hair transplant sessions. Hair Transpl Forum Int 2000;10:39-42.

43. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. Reg Anesth Pain Med. 2004 Nov-Dec;29(6):564-75; discussion 524. doi: