

Relación de la periodontitis apical de origen endodóntico con patologías sistémicas. Revisión sistemática de la literatura.

Relationship between endodontic apical periodontitis and systemic diseases. A Systematic Review.

Mariana Margarita Peña Blanco

Odontóloga, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Residente de Endodoncia, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. mariana.pena@javeriana.edu.co

Catalina Méndez de la Espriella. Odontóloga, Colegio Odontológico Colombiano. Especialista en Endodoncia. Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. catalina.mendez@javeriana.edu.co

Juan Carlos Munévar Niño. MSc. DEA Biología Ósea y Biomateriales, Biólogo Oral, Especialista en Bioética, Docencia Universitaria, profesor actual de posgrado Pontificia Universidad Javeriana. Munevar.juan01@javeriana.edu.co

Titulillo

Periodontitis apical y enfermedad sistémica

Relación de la periodontitis apical de origen endodóntico con patologías sistémicas. Revisión sistemática de la literatura.

RESUMEN

Antecedentes: Se ha establecido una relación entre las infecciones periapicales de origen endodóntico y las enfermedades sistémicas. Aunque prevalece la enfermedad cardiovascular como la patología sistémica más asociada, son múltiples los factores y mediadores inflamatorios que permiten establecer esta relación, independiente de la patología sistémica. La evidencia disponible aún no establece una relación de causalidad entre la enfermedad sistémica y la presencia de lesión periapical, sin embargo, si se observa asociación. **Objetivo:** Determinar la relación existente entre la presencia de periodontitis apical de origen endodóntico con patologías sistémicas mediante un análisis de la literatura del periodo 2011-2021. **Métodos:** Se realizó una revisión basada en la estrategia PICO con una búsqueda en 5 bases de datos electrónicas: Embase, Web of Science, Scopus, SciELO, y PubMed entre los años 2011 y 2021. Se seleccionaron estudios en inglés y español. **Resultados:** Entre los 238 estudios inicialmente identificados, se incluyeron 17 estudios en la revisión, 5 ensayos clínicos, 9 estudios observacionales, 1 revisión sistemática y 2 revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se evaluaron 2.668 pacientes sistémicamente comprometidos con alteraciones cardiovasculares (arterioesclerosis, hipertensión, disfunción endotelial) y diabetes. Adicionalmente se analizaron mediadores inflamatorios y el estado oxidativo del paciente. El riesgo de sesgo general no fue bajo para ninguno de los ensayos clínicos analizados, la calidad de los estudios se considera baja y el grado de recomendación se considera débil según la escala de GRADE. **Conclusiones:** Existe un vínculo entre la periodontitis apical y la posibilidad de que ésta genere una alteración sistémica debido a la presencia de mediadores inflamatorios en común que persisten y se extienden más allá de la zona que corresponde a la lesión periapical en cavidad oral.

Palabras clave: Endodoncia; Enfermedad cardiovascular; enfermedad periapical; enfermedad sistémica; periodontitis apical; periodontitis crónica.

Relationship between endodontic apical periodontitis and systemic diseases. A Systematic Review of Literature.

ABSTRACT

Background: A close relationship has been established between periapical infections of endodontic origin and systemic diseases. Although cardiovascular disease prevails as the most studied systemic pathology in this connection, there are multiple factors and inflammatory mediators that allow establishing this association unconfined to the systemic alteration. The available evidence does not establish a causal relationship of systemic disease due to the presence of periapical lesion, however, an association is observed. **Aim:** Determine the relationship between the presence of apical periodontitis of endodontic origin with systemic diseases through a literature analysis during the period of 2011-2021. **Methods:** A review based on the PICO strategy was carried out with a search in five electronic databases: Embase, Web of Science, Scopus, SciELO, and PubMed between the years 2011 and 2021. Studies in English and Spanish were included. **Results:** Among the 238 studies initially identified, 17 studies were included in the review, 5

clinical trials, 9 observational studies, 1 systematic review, and 2 systematic reviews and meta-analysis. 2,668 systemically compromised patients with cardiovascular disorders (atherosclerosis, hypertension, endothelial dysfunction) and diabetes were evaluated. Additionally, inflammatory mediators and patient's oxidative status were analyzed. The overall risk of bias was not low for none of the clinical trials analyzed, the quality of the studies is considered low, and the strength of the recommendation is considered weak according to GRADE. **Conclusions:** There is an association between periodontitis and the possibility of generating a systemic alteration due to the presence of common inflammatory mediators that persist and extend beyond the area that belongs to the periapical lesion in the oral cavity. Evidence is limited but suggestive that apical periodontitis is associated with systemic disease in humans.

Keywords: Root canal therapy; cardiovascular disease; periapical disease; apical periodontitis; chronic periodontitis.

INTRODUCCIÓN:

La periodontitis apical (PA) es una inflamación de los tejidos periapicales como respuesta a la infección bacteriana, originada en la pulpa dental. El 90% de los casos se debe a una necrosis pulpar, secundaria a caries. Esta necrosis desencadena una respuesta inflamatoria inmune cuando los productos polimicrobianos y antígenos que se encuentran en los conductos radiculares principales o laterales invaden el tejido conectivo periapical. La incidencia de la periodontitis apical en la población mundial oscila entre el 16% al 86% .(1).

Varios estudios epidemiológicos han encontrado asociaciones entre la salud sistémica y la periodontitis apical (2) (3) (4) (5) (6). Por lo cual, esta patología de origen endodóntico se ha asociado con diabetes mellitus (DM), enfermedad coronaria (CHD), infarto agudo de miocardio (IAM), entre otras. La evidencia de la asociación entre la periodontitis apical y las enfermedades sistémicas ha centrado la atención en el diagnóstico y tratamiento de la misma para mejorar en consecuencia, la salud oral y sistémica del paciente (7).

La asociación que puede existir entre los procesos periapicales crónicos y las enfermedades sistémicas de alta prevalencia, como la diabetes y la cardiopatía coronaria, ha sido poco estudiada. La falta de estudios científicos sobre este tema podría estar ocultando el verdadero riesgo que es para un paciente sistémicamente comprometido no tratar los dientes con periodontitis apical, de las ventajas que trae para la salud los tratamientos de endodoncia tanto para los pacientes, como para los odontólogos (8).

Recientemente, un número creciente de estudios ha esbozado la posible asociación entre PA y enfermedades cardiovasculares (9) (10) (11) (12) (13). Estudios reportan que la periodontitis apical estuvo asociada con niveles elevados de mediadores inflamatorios como interleuquinas, inmunoglobulinas, Dimetilarginina asimétrica (ADMA), y proteína C reactiva en humanos. Estos hallazgos sugieren que la PA contribuye a la inflamación sistémica y que no se encuentra limitada a una lesión local, hecho que puede llevar a incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (14).

Es importante destacar que no es solo la importancia ética de hacer endodoncias en pro de curar la patología o enfermedad periapical que está presentando el paciente sino en reconocer que el procedimiento endodóntico es capaz de mejorar el estado sistémico de paciente y prevenir tanto la aparición como el progreso de patologías sistémicas.

Debido a esto se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la relación de la periodontitis apical de origen endodóntico en sujetos humanos con dentición permanente sobre su enfermedad sistémica controlada o sin controlar?

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva para identificar los artículos que compararon la relación entre la periodontitis apical de origen endodóntico con diferentes patologías sistémicas. La pregunta de investigación se formuló basada en la estrategia PICO: P: Sujetos humanos con dentición permanente, sin restricción de edad ni género; I: Diagnóstico de enfermedad sistémica controlada o no y periodontitis apical de origen endodóntico; C: Sujetos sistémicamente sanos; O: Relación de la periodontitis apical con patologías sistémicas.

Se consultó en las bases de datos electrónicas, Embase, Web of Science, Scopus, SciELO, y PubMed; utilizando palabras claves o términos MeSH para hacer que la estrategia de búsqueda fuera más sensible en la identificación de estudios. Se incluyeron estudios en inglés y español y los términos: “periodontitis apical”, “diabetes mellitus”, “enfermedad cardiovascular”, “enfermedad autoinmune”, “enfermedad sistémica”, “enfermedad renal” y sus sinónimos, combinadas entre ellas con el operador booleano OR y AND, que creó automáticamente las estrategias de búsqueda. (((*Periapical Periodontitides*) OR (*Periodontitides, Periapical*) OR (*Periodontitis, Periapical*) OR (*Periodontitis, Apical*) OR (*Apical Periodontitides*) OR (*Apical Periodontitis*) OR (*Periodontitides, Apical*) OR (*Periodontitis, Acute Nonsuppurative*) OR (*Acute Nonsuppurative Periodontitides*) OR (*Acute Nonsuppurative Periodontitis*) OR (*Nonsuppurative Periodontitides, Acute*) OR (*Periodontitides Acute Nonsuppurative*)) AND ((*Diabetes Mellitus*) OR (*Diabetes Mellitus, Type 1*) OR (*Wolfram Syndrome*) OR (*Diabetes Mellitus, Type 2*) OR (*Diabetes Mellitus, Lipoatrophic*) OR (*Diabetes, Gestational*) OR (*Diabetic Ketoacidosis*) OR (*Donohue Syndrome*) OR (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) OR (*Prediabetic State*))) AND ("hypertense"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "hypertension s"[All Fields] OR "hypertensions"[All Fields] OR "hypertensive"[All Fields] OR "hypertensive s"[All Fields] OR "hypertensives"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "high"[All Fields]) OR "blood pressure high"[All Fields]) OR ("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("blood"[All Fields] AND "pressures"[All Fields] AND "high"[All Fields] OR "blood pressures high"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "high"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] OR "high blood pressure"[All Fields] OR "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR "high"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "pressures"[All Fields] OR "high blood pressure"[All Fields])) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields] OR ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields] OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR "disease"[All Fields] AND "cardiovascular"[All Fields] OR "disease cardiovascular"[All Fields]) OR ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("diseases"[All Fields] AND "cardiovascular"[All Fields] OR "diseases cardiovascular"[All Fields])). Igualmente se verificaron las referencias citadas en artículos de revisión relevantes (15).

El objetivo de esta revisión es determinar la relación existente entre la presencia de periodontitis apical de origen endodóntico con patologías sistémicas mediante una revisión de la literatura del periodo 2011-2021. Para el desarrollo de la revisión sistemática se siguieron los lineamientos establecidos por la guía PRISMA y la Asociación Dental Americana compuesta por 5 pasos: a. Definición de la pregunta, b. Búsqueda de la literatura en bases de datos e identificación de título y resumen, c. Aplicación de criterios de inclusión y exclusión en título y resumen, y lectura completa de los artículos seleccionados, d. Extracción de datos incluyendo características del estudio y análisis de riesgo de sesgo, y d. Realizar el análisis que implica explorar la heterogeneidad y evaluar la calidad de la evidencia (16).

Los criterios de inclusión y de exclusión fueron establecidos en consenso entre los autores; Criterios de inclusión: Ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios transversales, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas todos publicados en revistas científicas indexadas evaluadas por pares en inglés y español desde el año 2011 hasta el año 2021. Dependiendo el tipo de estudio se deberá contar con un grupo de control y ser en texto completo. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Revisiones narrativas, reportes de caso, estudios de laboratorio de cultivo celular o estudios en animales, estudios que no se encuentren en el período de tiempo establecido, que no hayan sido publicados en revistas científicas indexadas y evaluadas por pares académicos y artículos publicados en idiomas distintos al inglés o español.

Los estudios seleccionados fueron exportados al software de gestión de referencias Mendeley para identificar estudios duplicados. Se hizo una selección inicial de los estudios solamente con título y resumen seguido de los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos fueron exportados a Rayyan para hacer la selección de estudios de la revisión, se solucionaron los desacuerdos entre los autores hasta llegar a un consenso. Posteriormente los estudios que seguían los criterios de inclusión se evaluaron para elegibilidad a través de lectura completa. Se extrajeron las siguientes variables de cada artículo para realizar el análisis bibliométrico: autor, año de publicación y revista. Adicionalmente se obtuvo información como: tipo de enfermedad o alteración sistémica analizada, diseño del estudio, grupos y tamaño de muestra, criterio diagnóstico de periodontitis apical, resultados de interés y asociación de la enfermedad sistémica con periodontitis apical.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron un total de 238 artículos (Figura 1). Los artículos fueron sometidos a una fase de eliminación donde los duplicados fueron removidos de forma automática por Mendeley (n=132). En la fase de selección, se analizaron solamente por título y resumen (n=106), donde se excluyeron (n=58) y se seleccionaron (n=48) para lectura de texto completo. Aquellos que cumplían con los criterios de inclusión se tuvieron en cuenta para el estudio siendo un total de 17 artículos. El siguiente diagrama de flujo resume la búsqueda de la literatura por fases.

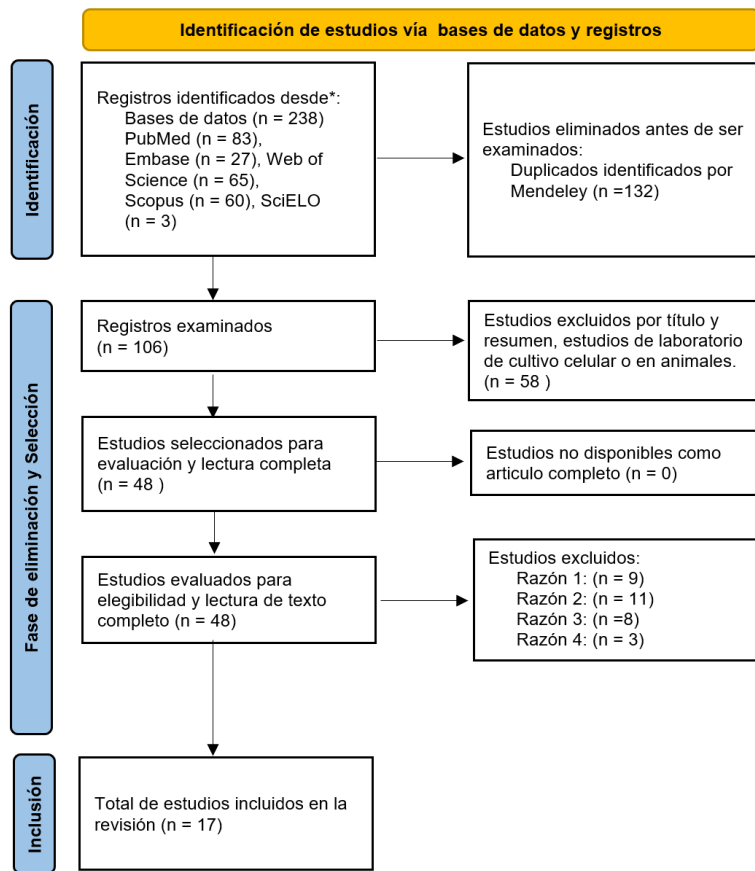


Figura 1. PRISMA 2020 diagrama de flujo para revisiones sistemáticas que incluye solamente búsqueda en bases de datos y registros (17) y resume la búsqueda de la literatura por fases. Se incluyeron un total de 17 estudios para la revisión. PA: periodontitis apical. Razón 1: Revisiones narrativas; Razón 2: Enfoque desde la enfermedad sistémica hacia la PA; Razón 3: Presencia de PA y enfermedad periodontal; Razón 4: Estudios en animales.

Esta revisión sistemática incluye estudios que abordan alteraciones sistémicas: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arterioesclerosis, disfunción epitelial, enfermedad de arteria coronaria, diabetes, mediadores inflamatorios, y estado oxidativo del paciente. De los 17 artículos evaluados, 5 fueron ensayos clínicos, 1 cohorte retrospectivo, 8 observacional transversal, 1 revisión sistemática, 2 revisiones sistemáticas y meta-análisis. De los estudios seleccionados, el 82% fueron realizados en humanos y un total de 2.668 pacientes se analizaron. Se menciona que el 82% debido a que el porcentaje restante de los estudios analizados fueron revisiones sistemáticas y no mencionan el número de pacientes evaluados en los estudios. En la mayoría de los estudios hubo grupo control a excepción de 4 estudios (2) (18) (19) (20) donde solo analizaron pacientes con la alteración sistémica. Entre los estudios evaluados, la mayoría utilizaron análisis radiográfico para identificar y describir la presencia de periodontitis apical de origen endodóntico a excepción de 2 estudios donde la evaluaron con tomografía computarizada (20) y en otro no lo mencionan (14) (Tabla 1).

Entre los resultados incluidos en este estudio, 14 estudios presentaron una asociación estadísticamente significativa entre la periodontitis apical y las alteraciones sistémicas. Vidal et al., reportaron que la periodontitis apical asintomática puede influir en los niveles de CRP, IL-6 y fibrinógeno en una muestra de pacientes con hipertensión refractaria o persistente (2). Inchingolo

et al., encontraron que a través de la endodoncia es posible disminuir el estrés oxidativo el cual tiene implicaciones sistémicas tales como incremento en la morbilidad cardiovascular (4). Bergandi et al., reportan en sus resultados el incremento en niveles séricos de ET-1 (endotelina-1), ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), E-selectina, IL1, y sCD14, y que los pacientes que presentan PA persistente también presentan marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial elevados (6). Giuggia et al., observaron disminución de los marcadores inflamatorios (IL-1, CD14 soluble, endotelina 1, ICAM-1, E-selectina, sVCAM-1) después de haber hecho los tratamientos de endodoncia (3). An 2016 et al., mencionan que los pacientes que presentan PA presentan 5.3 veces más probabilidad de tener enfermedades cardiovasculares que pacientes sin enfermedad periapical (10). Petersen et al., reportan que los pacientes con al menos una lesión periapical presentan una carga aortica arterioesclerótica más alta que pacientes sin lesión periapical, y los pacientes con al menos un tratamiento endodóntico tienen una carga aortica arterioesclerótica considerablemente baja (20). Jiménez et al., demostraron que las concentraciones en suero de hsCRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad) fueron significativamente más altas en pacientes con lesión periapical de origen endodóntico comparado con los pacientes control ($p=0.02$) (21). Costa et al., mencionan que los pacientes con periodontitis apical tienen 2.79 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de arteria coronaria (11). Cotti et al., reportan que los niveles de plasma de ADMA fueron significativamente más altos en pacientes hombres con PA que en los controles (0.74 ± 0.15 mmol/L vs 0.65 ± 0.1 mmol/L, $P < .05$), mientras que las mujeres con PA mostraron concentración de ADMA en circulación más cercana a los valores de pacientes del grupo control (13). Chauhan et al., reportan que, durante el análisis de función endotelial, los pacientes con PA mostraron peor % de dilatación mediada por flujo que individuos sin PA ($4.9\% \pm 2.05\%$ vs $9.7\% \pm 2.59\%$, $P < .05$) y mayor grosor de la capa intima de la carótida en pacientes con PA que en controles (0.64 ± 0.12 mm vs 0.54 ± 0.08 mm, $P < .05$) (9). Gomes 2013 et al., menciona que los niveles séricos de IgA, IgG, e IgM se encuentran elevados en pacientes con PA a comparación de los controles (14)(Tabla 1).

No obstante, hay estudios donde reportan que no existe asociación directa entre la PA y la alteración sistémica. Gomes et al., reportó inicialmente que entre los 37 individuos con carga endodóntica que correspondía a la sumatoria de PA y los dientes con tratamiento endodóntico previo, el 35.1% desarrollaron eventos cardiovasculares, entre estos: 6 pacientes presentaron angina, 4 infarto al miocardio, 1 angina e infarto al miocardio y 4 participantes murieron debido a enfermedad cardiovascular. Sin embargo, mencionan que cuando se evalúa de forma independiente la PA y los dientes con endodoncia, no hay asociación con el desarrollo de eventos cardiovasculares nuevos (18). En el estudio de Pérez et al., no se observó diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con control glicémico bueno o deficiente en el número de dientes con lesiones periapicales (19). Aloutaibi et al., menciona que no existe asociación entre la PA y Enfermedad cardiovascular (CVD) debido a que, aunque parece que en los estudios se esfuerzan por aclarar el proceso causal de la correlación, los intentos de muchos estudios aun fracasan en demostrarlo ya sea por alteración del diseño del estudio, factores de confusión y por baja evidencia de la literatura (22)(Tabla 1) .

Autor y Año	Alteración Sistémica	Tipo de Estudio	Muestra y grupos	Criterio Diagnóstico de PA	Resultados de Interés	Asociación entre ES y PA
Vidal et al., 2015 (2)	Inflamación sistémica (CRP, IL-6, fibrinógeno)	Ensayo clínico	n= 170 Todos con hipertensión refractaria	Historia clínica médica, Examen clínico dental RF periapical	PA (r=0.174, p=0.040) efecto positivo en niveles de IL-6. Asociación entre PA y CRP (r= 0.393, P<0.001)	Si
Giuggia et al., 2019 (3)	Marcadores de disfunción endotelial	Ensayo clínico	n=41 GS=21 pacientes GC=20 pacientes	Estado pulpar y periapical evaluado con pruebas de sensibilidad y periapicales. RF periapical	IL-1 inicial: 9.59 pg/ml. – IL-1 a los 2 meses 7.84 pg/ml y a los 12 meses 7.77 pg/ml ICAM-I inicial: 238.7 pg/ml. – ICAM-I a los 2 meses 187 pg/ml y a los 12 meses 181.6 pg/ml	Si
Inchingolo et al., 2013 (4)	Estado oxidativo del paciente	Ensayo clínico	n=136 GS= 33 pacientes con PA GC= 103 pacientes sanos	Examen clínico y radiográfico RF periapical	GS: Prueba d-ROMs fue 458 y prueba BAP 1790 GC: Prueba d-ROMs fue 261 y prueba BAP 2227	Si
Cotti et al., 2011 (5)	Enfermedad Cardiovascular	Ensayo clínico	n=40 GS: 20 pacientes con PA GC: 20 pacientes sanos	Examen clínico dental RF panorámica RF periapical	Pacientes con PA presentaron de forma significativa mayor concentración en sangre de IL-1 (P < .05), IL-2 (P < .01), IL-6 (P < .05), y ADMA (P < .05) y una reducción significativa de EFR (P < .01)	Si
Bergandi et al., 2019 (6)	Enfermedad Cardiovascular	Ensayo clínico	n=41 GS: 21 pacientes con PA GC: 20 pacientes sanos	Estado pulpar y periapical evaluado con pruebas de sensibilidad y periapicales. RF periapical	ET-1 inicial: 1.65 pg/ml y a los 2 y 12 meses: 1.23 pg/ml y 1.11 pg/ml. ICAM1/CD54 y E-selectina concentración inicial: 238.74 pg/ml y 31.71 ng/ml. Concentración a los 2 y 12 meses: ICAM1/CD54: 187 pg/ml y 181.59 pg/ml. E-selectina: 28.21 ng/ml y 27.45 ng/ml	Si
Gomes et al., 2016 (18)	Eventos cardiovasculares relacionados con mortalidad	Cohorte Retrospectivo	n=278 Todos con alteración cardiovascular	Historia clínica médica, Examen clínico dental RF panorámica	Numero de dientes (RR=1.8, 95%CI=1.1-2.9) y carga inflamatoria oral (RR=2.7, 95%CI=1.4-5.3) Estuvo asociada significativamente con CVE	Si
					Cuando se evalúa de forma independiente, la presencia de PA (RR=1.46, 95%CI=0.91-2.33) y tratamiento endodóntico (RR=1.25,	No
					95%CI=0.80-1.94) no se encuentran asociados con eventos cardiovasculares nuevos.	
Liljestrand et al., 2016 (24)	Enfermedad de arteria coronaria (CAD)	Observacional, transversal	n=508 CAD no significativo =123 pacientes CAD estable = 184 pacientes ACS= (169)	RF periapical Índice periapical (PAI)	WPS se asocia con CAD estable OR =1.94,95% IC, p= 0.016 y el puntaje más alto de PA asociado con ACS (OR=2.46,95%CI =1.09 a 5.54, p= 0.030=	Si
Pérez et al., 2020 (19)	Diabetes tipo II	Observacional transversal	n=216 todos con diabetes tipo II 117 (hombres) 99 (mujeres)	RF periapical Índice periapical (PAI)	No hubo diferencia entre control glicémico adecuado o deficiente(OR = 1.74; 95% C.I. = 0.89 – 3.42; p = 0.10) y su relación con la PA	No
An et al., 2016 (10)	Enfermedad Cardiovascular	Observacional transversal	n=364 GS= 182 pacientes con PA GC= 182 pacientes sanos	Historia clínica médica, Examen clínico dental RF periapical	Asociación entre PA y enfermedad cardiovascular (OR, 5.3; 95% IC 1.5-18.4)	Si
Petersen et al., 2014 (20)	Enfermedad de arteria coronaria. Carga aterosclerótica aórtica	Observacional transversal retrospectivo	n=531, 11,191 dientes	Tomografía computarizada	El volumen de carga aterosclerótica aórtica para pacientes con al menos una lesión periapical fue 0.32±0.92 ml más alta que en pacientes que no presentaban lesión (0.17±0.51 ml; p <0.05).	Si
Jiménez et al., 2022 (21)	Enfermedad cardiovascular	Observacional Transversal	n=80 GS= 40 pacientes con PA GC= 40 pacientes sanos	Historia clínica médica, Examen clínico dental RF periapical	La presencia (OR 4.2–5.5, p<0.05) y el número de lesiones periapicales (OR 2.3, p<0.05) se encuentran asociadas con riesgo cardiovascular moderado-severo. Anti-p. Endodontalis IgG factor protector (OR 0.3, p>0.05).	Si
Costa et al., 2014 (11)	Enfermedad de arteria coronaria	Observacional Transversal	n=103 G1= 36 Pacientes sanos G2= 67 pacientes con CAD	Historia clínica médica, RF periapical Índice periapical (PAI)	La prevalencia de lesión periapical en el grupo de pacientes con CAD (50.8%) fue el doble que aquella observada en el grupo sin CAD (25.8%) (p<0.012)	Si
Cotti et al., 2015 (13)	Función Cardiovascular, marcadores inflamatorios, EFR, ADMA	Observacional transversal	n=40 GS: 20 pacientes con PA GC: 20 pacientes sanos	Examen clínico RF panorámica, RF periapical	Los pacientes con PA mostraron estadísticamente niveles séricos más altos de IL-2 (8.5±3.6 pg/mL vs 0.2± 0.1 pg/mL, P < .01 and 3.7±1.7 pg/ml vs 0.5 ± 0.2 pg/mL, P < .05, (comparado con el GC) pero se observó una concentración mayor en hombres que en mujeres (P < .01).	Si

Chauhan et al., 2019 (9)	Enfermedad cardiovascular	Observacional Transversal	n=120' GS: 60 pacientes con PA GC: 60 pacientes sanos	Historia clínica médica, examen físico y examen clínico RF periapical	Análisis de función endotelial: los pacientes con PA mostraron peor % de dilatación mediada por flujo que individuos sin PA ($4.9\% \pm 2.05\%$ vs $9.7\% \pm 2.59\%$, $P < .05$). Mayor grosor de la capa íntima de la carótida en pacientes con PA que en controles (0.64 ± 0.12 mm vs. 0.54 ± 0.08 mm, $P < .05$)	Si
Noites et al., 2022 (25)	Enfermedad Cardiovascular	Revisión Sistemática y Meta-análisis	15 estudios incluidos: 8 transversales, 5 casos y controles, 2 cohortes	En los estudios se evaluó: RF periapicales, RF panorámica	Transversales: asociación significativa entre PA y CVD (OR=1.53. 95% CI: 1.02-2.29, $p = 0.039$; I2 = 75.0%; $p < 0.001$); Casos y controles: no se muestra asociación significativa entre PA y CDV: (OR = 1.24; 95% CI: 0.67-2.29, $p = 0.494$; I2 = 82.1%; $p < 0.001$); Cohorte: no se muestra asociación: (RR = 1.27; 95% CI: 0.71-2.27, $p = 0.413$; I2 = 69.1%; $p = 0.072$)	Asociación débil
Aloutaibi et al., 2021 (22)	Enfermedad Cardiovascular	Revisión Sistemática	14 estudios con 960,652 pacientes. Todos fueron observacionales: 10 transversales, 2 cohorte retrospectivo, 1 prospectivo, estudio de casos y controles	Encuesta, Análisis radiográfico	La mayoría de los estudios presentan un riesgo de sesgo moderado (57.14%), existe evidencia débil con respecto a la relación entre PA y CVD.	No
Gomes et al. 2013 (14)	Modificación de marcadores inflamatorios sistémicos	Revisión Sistemática y Meta-análisis	20 estudios incluidos: 9= estudios experimentales, 2= transversales, 8= casos y controles y 3= observacionales	—	31 mediadores inflamatorios diferentes fueron evaluados, siendo los más comunes: IgG (n = 8), CRP (n = 6), IgM (n = 6), e IgA (n = 5), para periodontitis apical sintomática y asintomática	Si

Tabla 1: Resumen de principales resultados de estudios incluidos. PA: Periodontitis apical. ES: enfermedad sistémica, CRP: proteína C –reactiva. GS: Grupo de estudio, GC: grupo control, RF: radiografía, d-ROMs: prueba de metabolitos reactivos de oxígeno, BAP: potencial biológico antioxidante, EFR: Reserva de flujo endotelial, ET-1: endotelina-1, CVE: eventos cardiovasculares, ACS: síndrome coronario agudo, WPS: espacios periapicales ensanchados, ADMA: Dimetilarginina asimétrica, CVD: enfermedad cardiovascular

Debido a la heterogeneidad de los estudios, el análisis de riesgo de sesgos se realizó según el tipo de estudio. El análisis del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos se realizó con el Software Rob2 Versión 2 de Cochrane (Cochrane risk-of-bias tool Rob2). Se tuvo en cuenta el sesgo de selección (al no generar una secuencia aleatoria y la ocultación en la asignación), sesgo de realización (al no estar cegados los participantes), sesgo de detección (al no estar cegados los evaluadores), sesgo de desgaste (diferencias sistemáticas entre grupos debido a abandonos, datos incompletos, información que no puede ser obtenida y que está ausente), y sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados y no la totalidad de la información). Los estudios fueron calificados y evaluados como bajo, poco claro y alto riesgo de sesgo. De los estudios clínicos (n=5) se observaron 2 estudios con riesgo de sesgo poco claro y 3 con alto riesgo de sesgo. En el riesgo de sesgo general de los estudios clínicos no fue bajo para ninguno de los estudios analizados.

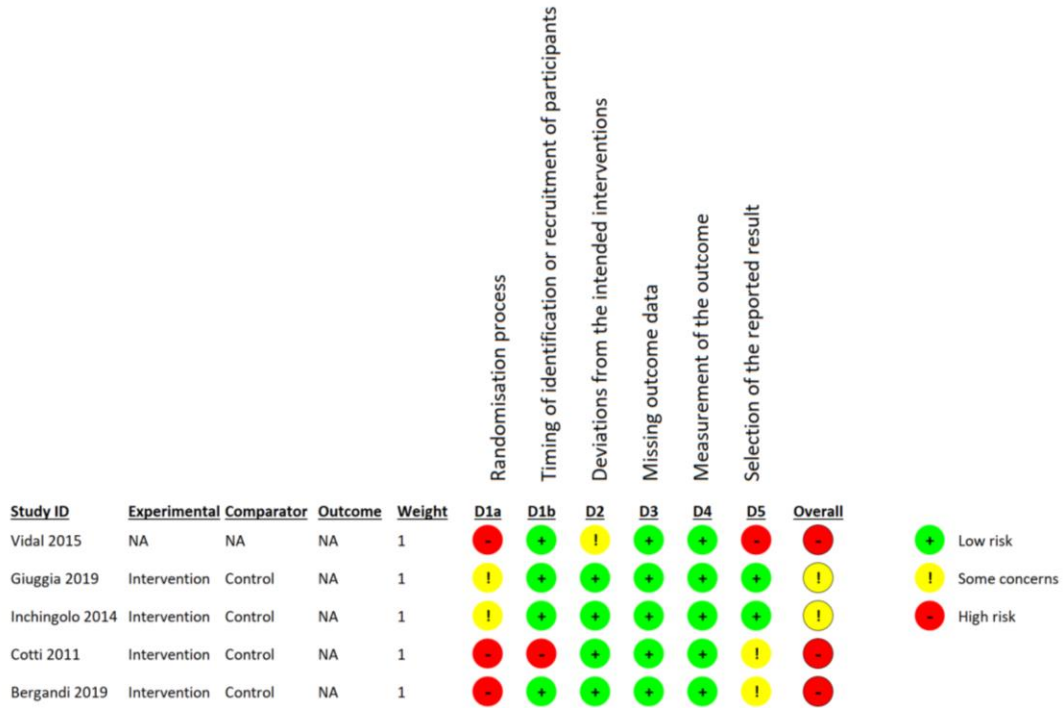


Figura 2: Clasificación del riesgo de sesgo en estudios clínicos. Fuente: Software Rob2.

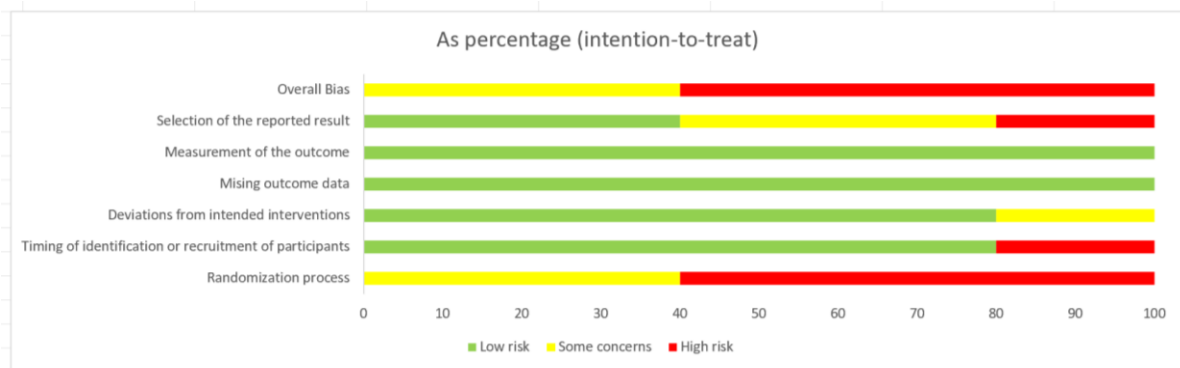


Figura 3: Riesgo de sesgo general en estudios clínicos. Fuente: Software Rob2.

El análisis de los estudios observacionales transversales se realizó basado en el manual de Cochrane donde Los estudios fueron evaluados con presencia o ausencia de sesgos (23) (Tabla 2).

Estudio	TIPO DE SESGO				
	Sesgo de selección	Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de Desgaste	Sesgo de Notificación
Gomes et al., (2016) (18)	✓	✓	—	✓	—
Liljestrand et al., (2016) (24)	—	✓	—	—	—

Pérez et al., (2020) (19)	✓	✓	✓	—	—
An et al., (2016) (10)	—	—	—	—	—
Petersen et al., (2014) (20)	✓	✓	✓	—	—
Jiménez et al., (2022) (21)	✓	✓	✓	—	—
Costa et al., (2013) (11)	✓	✓	✓	—	—
Cotti et al., (2015) (13)	✓	✓	✓	—	—
Chauhan et al., (2019) (9)	✓	✓	—	—	—

Tabla 2: Clasificación de riesgo de sesgos en estudios observacionales. Fuente: Elaboración propia.

El análisis de riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas y meta-análisis se realizó basado en la Asociación Dental Americana basada en 4 preguntas que permiten realizar una evaluación crítica de los estudios donde las respuestas afirmativas o negativas indican ausencia o presencia de sesgo, respectivamente (16) (Tabla 3).

Estudio	Apical periodontitis and cardiovascular diseases in Adults: A systematic Review with Meta-analysis (25).	
Aspecto	¿La revisión incluyó criterios de elección explícitos y apropiados?	Si. Se especifica de forma detallada la estrategia PICO: P: sujetos humanos; I: periodontitis apical, o infección o endodóntica o diente necrótico; C: sujetos adultos sin periodontitis apical; O: enfermedad cardiovascular
	¿Fue la búsqueda de estudios relevantes detallada y exhaustiva?	Si. Se utilizaron las bases de datos: Medline (vía PubMed) y EMBASE (vía Scopus) para la búsqueda de términos según la estrategia PICO. Adicionalmente se observó de forma manual la lista de referencias de revisiones anteriores y estudios originales sobre el tema para determinar cualquier otro estudio que pudiese ser elegible. No obstante, no se puede descartar la posibilidad de que se hayan omitido artículos durante la selección. Se especifican los términos de búsqueda como periodontitis apical y sus sinónimos y enfermedad cardiovascular o enfermedad coronaria y sus sinónimos.
	¿Fueron los estudios primarios de alta calidad metodológica?	Si. Se menciona en el análisis que los estudios involucrados presentan bajo riesgo de sesgo mostrando validez interna apropiada. Se incluyeron estudios observacionales (casos y controles, transversales y estudios de cohorte), se excluyeron reportes de caso y revisiones.

	¿Fueron las evaluaciones de los estudios reproducibles?	Si. Explican de forma detallada como se realizó el análisis y como se llega a la muestra final de artículos que se seleccionó, por tanto, se considera reproducible.
Estudio	Chronic Endodontic Infections and Cardiovascular Diseases: Does the Evidence Support an Independent Association? (22)	
Aspecto	¿La revisión incluyó criterios de elección explícitos y apropiados?	Si. Aunque no especifican la estrategia PICO, si mencionan la pregunta problema y los criterios de selección son específicos y apropiados: ¿La evidencia soporta una asociación independiente entre las infecciones endodónticas y la enfermedad cardiovascular en pacientes cardiacos jóvenes o adultos en cualquier tipo de estudio observacional?
	¿Fue la búsqueda de estudios relevantes detallada y exhaustiva?	Si. Se realizó la búsqueda en bases de datos como: PubMed, Scopus, Web of Science y Google Académico teniendo en cuenta el tiempo establecido de 2011 – 2021. No se puede descartar la posibilidad de que se hayan omitido artículos durante la selección. Se especifican los términos de búsqueda como periodontitis apical, lesión apical dental, infección endodóntica y sus sinónimos y enfermedad cardiovascular, arterioesclerosis, hipertensión y sus sinónimos.
	¿Fueron los estudios primarios de alta calidad metodológica?	No. Se tuvieron encuentra para el análisis estudios observacionales (estudios de corte prospectivo, cohorte retrospectivo, transversales y casos y controles). Se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta robvis de Cochrane donde se determinó un riesgo como serio o alto para 6 estudios y moderado para 8 estudios entre los 14 analizados.
	¿Fueron las evaluaciones de los estudios reproducibles?	Si. Explican de forma detallada como se realizó el análisis y como se llega a la muestra final de artículos que se seleccionó, por tanto, se considera reproducible.
Estudio	Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis (14)	
Aspecto	¿La revisión incluyó criterios de elección explícitos y apropiados?	Si. Aunque si mencionan la pregunta problema, especifican los criterios de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión no utilizan la estrategia PICO para el diseño de la pregunta.
	¿Fue la búsqueda de estudios relevantes detallada y exhaustiva?	Si. Se utilizaron bases de datos como Medline, Embase, Cochrane y pubmed entre los años 1948 y 2012 sin restricción de idioma. Adicionalmente se observó manualmente la bibliografía de artículos relevantes y libros. Se especifican los términos de búsqueda como enfermedad periapical y sinónimos y sangre, plasma, citoquinas, inmunoproteínas, proteína c reactiva, entre otras.

	¿Fueron los estudios primarios de alta calidad metodológica?	No mencionan. Especifican que se usaron ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios transversales y de cohortes. Sin embargo, no especifican si los ensayos clínicos fueron aleatorios y no se observa análisis de sesgos.
	¿Fueron las evaluaciones de los estudios reproducibles?	Si. Debido a que se especifican los criterios de búsqueda junto con los criterios de inclusión y exclusión, el resultado del estudio es reproducible.

Tabla 3: Clasificación de riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas y meta análisis. Fuente: Asociación Dental Americana.

En esta revisión fueron incluidos 17 estudios que corresponden a estudios observacionales (n=9), ensayos clínicos (n=5) y revisiones sistemáticas (n=3). Los ensayos clínicos al ser experimentales presentan un nivel de calidad alto siempre y cuando sean aleatorizados y los estudios observacionales presentan un nivel de calidad bajo según el sistema GRADE. El grado de recomendación según GRADE se gradúa de forma binaria en: fuerte (grado 1) o débiles (grado 2) por tanto los ensayos clínicos no aleatorizados y los estudios observacionales se gradúan como débiles.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se encuentra enfocada desde la premisa si la periodontitis apical puede causar algún efecto en los pacientes que tienen enfermedades sistémicas. La periodontitis apical es la respuesta inflamatoria del tejido periapical causado por infección microbiana en el conducto radicular del diente afectado (Nair 1987). La PA generalmente puede manifestarse de una forma crónica o aguda. La infección aguda usualmente es desencadenada por una comunidad de bacterias altamente virulentas o el sinergismo entre especies y es caracterizada por una alta concentración de bacterias con potencial de invasión tisular junto con una resistencia reducida por parte del huésped. La periodontitis apical crónica usualmente se encuentra relacionada con una baja virulencia de la comunidad bacteriana compleja persistente y una alta resistencia del huésped. La PA también puede estar asociada con dientes con tratamiento endodóntico previo y se vincula con obturaciones endodónticas de mala calidad (26).

Múltiples estudios publicados en las últimas dos décadas han encontrado asociación entre la prevalencia de la periodontitis apical o de tratamientos endodónticos y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la demostración de la asociación no prueba por sí misma la existencia de una relación de causa y efecto. Dos enfermedades pueden aparecer estadísticamente relacionadas sin que ninguna de ellas directamente estar afectando los valores de la otra, resultando en una relación no causal (27).

El mecanismo primario que asocia la periodontitis apical o la infección endodóntica y la enfermedad cardiovascular incluye la inflamación sistémica que lleva desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y un estado de hipercoagulabilidad (28). Khalighinejad et al., mencionan que, aunque la evidencia es limitada, la infección periapical de origen endodóntico y ciertos marcadores moleculares de inflamación sistémica pueden estar estrechamente relacionados. Pasqualini et al., reportaron que la infección periapical de origen endodóntico puede ser un riesgo de enfermedad cardiovascular (29).

Giuggia et al., reportan en su estudio que el endotelio actúa como un modulador del tono vascular a través de la producción de factores de relajación tales como prostaglandinas que tienen un efecto vasodilatador, óxido nítrico (NO) y factores de hiperpolarización dependientes del endotelio, así como factores de contracción, incluida la endotelina-1, el vasoconstrictor endógeno más potente. La expresión de moléculas de adhesión a la superficie del endotelio, en particular ICAM-1, sVCAM-1 (molécula de adhesión vascular soluble) y ELAM (molécula de adhesión de leucocitos endoteliales, también conocida como E-selectina), promueve la unión de leucocitos circulantes al endotelio y dirige la activación de células endoteliales. El desarrollo de enfermedad cardiovascular puede predecirse por la disfunción endotelial y la activación de células endoteliales. Aunque una disfunción endotelial preclínica temprana usualmente es reversible a través de modificaciones en el estilo de vida, con tratamiento médico y la reversión de los factores de riesgo cardiovasculares, no existe información disponible que indique que la función endotelial se restaura después de haber realizado el tratamiento endodóntico en pacientes con periodontitis apical (3).

Los altos niveles de proteína C reactiva (CRP) han sido relacionados con mayor riesgo de eventos cardiovasculares agudos y ha sido considerado el único biomarcador estandarizado válido para predecir enfermedad cardiovascular. La CRP es una proteína plasmática que refleja la respuesta de fase aguda a la inflamación y es uno de los indicadores preferidos para monitorear la respuesta a la inflamación. Está regulada por citoquinas como la IL-6, la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral α . Las medidas de las concentraciones séricas se utilizan clínicamente como un marcador no específico de inflamación. La CRP es también el marcador de inflamación más estudiado en pacientes con enfermedad cardiovascular por lo que se ha convertido en el marcador de referencia para cualquier otra enfermedad de base inflamatoria. La síntesis de CRP comienza 6 horas después de los estímulos y alcanza su punto máximo alrededor de las 48 horas, con una vida media de 19 horas (30). En el estudio de Alim et al., se identificó que ante la presencia de PA se observa un incremento en los valores de CRP. Adicionalmente se especifica que los niveles de CRP pueden ser utilizados como prueba adicional para investigar la inflamación sistémica en pacientes con PA y compromiso cardiovascular. La disminución de los niveles de CRP posterior al tratamiento endodóntico puede contribuir a reducir el riesgo de enfermedad de válvulas cardíacas y preservar la salud (30).

Bergandi et al., reportan un incremento en niveles séricos de ET-1, ICAM-1, E-selectina, IL1, y sCD14, sugiriendo una disfunción endotelial temprana o prematura sin evidencia macroscópica de una reducción en la tasa de reserva de flujo endotelial y que los pacientes que presentan PA persistente también presentan marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial elevados (6). An et al., mencionan que los pacientes con PA tienen 5.3 veces más probabilidad de tener enfermedades cardiovasculares. En su análisis bivariado se observó una asociación estadísticamente significativa, mostrando una relación positiva entre la presencia de AP y entre: enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia, raza/etnia, dientes ausentes y número de dientes con endodoncia (10). Petersen et al., reportan que los pacientes con al menos una lesión periapical presentan una carga aortica arterioesclerótica más alta y los pacientes con al menos un tratamiento endodóntico tienen una carga aortica arterioesclerótica considerablemente baja. A mayor número de lesiones periapicales, mayor es la probabilidad de detectar lesiones arterioescleróticas cuantificables y mayor carga aortica arterioesclerótica (20). Cotti et al., reportan que los niveles de plasma de Dimetilarginina Asimétrica (ADMA) fueron significativamente más altos en pacientes hombres con PA que en los controles, mientras que las mujeres con PA mostraron concentración de ADMA en circulación más cercana a los valores de pacientes del grupo control. Existe una

correlación directa significativa entre ADMA y el incremento de IL-2 y la relación inversa entre ADMA y EFR (reserva de flujo endotelial) fue observado en pacientes hombres con PA (13). No obstante, Aloutaibi et al., reportan en un estudio que existe evidencia débil con relación a la asociación entre enfermedad cardiovascular e infecciones endodónticas crónicas y que se requieren estudios clínicos longitudinales para determinar la asociación entre enfermedades cardiovasculares e infecciones endodónticas (22).

Las especies químicas reactivas (RCS) son moléculas altamente reactivas, átomos o iones que son el intermedio de reacciones fisiológicas involucrados en controlar procesos vitales importantes. Estos se pueden diferenciar estructuralmente en: especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como anión superóxido, radical hidroxilo, oxígeno singlete y peróxido de hidrógeno; especies reactivas de nitrógeno (RNS); especies carbonilo y especies reactivas de cloro. Una vez que son producidas las ROS pueden desencadenar reacciones de propagación donde los radicales van a reaccionar con otras moléculas orgánicas provocando reacciones de adición, reordenamiento, fragmentación o transferencia que puede terminar en daño oxidativo. Desde entonces, el estrés oxidativo ha sido correlacionado con factores patológicos o condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus tipo II, enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad pulmonar y hepatopatías (4). Inchingolo et al., mencionan en su estudio que por medio del tratamiento de endodoncia se disminuye el estrés oxidativo y este tiene implicaciones sistémicas tales como incremento en la morbilidad cardiovascular (4). Los sujetos afectados por periodontitis apical crónica están expuestos a una condición extrema oxidativa que es peligroso para la salud sistémica. Adicionalmente se puede inferir que una terapia endodóntica adecuada permite restaurar el equilibrio del balance oxidativo disminuyendo el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares (4). Giuggia e Inchingolo concuerdan en que realizar las endodoncias mejora la condición sistémica del paciente (4) (3). Bergandi et al., mencionan que el tratamiento endodóntico mejora el proceso inflamatorio y la disfunción endotelial temprana disminuyendo los niveles plasmáticos de IL-1, sCD14, ET-1, ICAM-1/CD54, y E-selectina comparado con aquellos de los controles (3).

En el estudio de Pérez et al., no se observó diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con control glicémico bueno o deficiente en el número de dientes con lesiones periapicales. Así mismo, el número de dientes con endodoncia y el número de dientes con endodoncia y lesión periapical no estuvieron asociados con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (1). Gomes 2013 et al., mencionan que los niveles séricos de IgA, IgG, e IgM se encuentran elevados en pacientes con PA. La evidencia es limitada pero consistente y sugiere que la PA se encuentra asociada con el incremento de niveles de CRP, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, e IgM en humanos (14) (5). Este hallazgo sugiere que la PA puede contribuir a una respuesta inflamatoria sistémica no limitada a la ubicación de la lesión periapical, llevando potencialmente a un incremento de la inflamación sistémica.

En general pacientes con alteraciones sistémicas tienen alteraciones en sus células sanguíneas y en los mediadores inflamatorios y pueden responder de forma exacerbada en presencia de infección endodóntica. Por otro lado, la presencia de PA podría influir en la patogenia de trastornos sistémicos. Esto se debe principalmente a que en el escenario de la PA hay una liberación masiva de células y mediadores inflamatorios. Como es común que esta lesión permanezca largos periodos sin tratamiento, ya que muchas veces no presenta síntomas, las células y mediadores se liberan constantemente al torrente sanguíneo y pueden llegar a lugares donde existen otros procesos patológicos de enfermedades sistémicas. Cuanto más mediadores de inflamación se activen más

se potenciará el proceso patológico. Con base en las consideraciones anteriores se observa una posible asociación entre la endodoncia y la salud sistémica no puede ser subestimado ni obviado por el profesional en la práctica clínica (31).

CONCLUSIONES

Aun es escasa la evidencia de una calidad apropiada para mostrar una asociación entre la periodontitis apical y las alteraciones sistémicas, más aún una relación de causalidad. No obstante, es imprescindible reconocer que podría existir un vínculo entre la periodontitis y la posibilidad de generar una alteración sistémica debido a la presencia de mediadores inflamatorios en común que persisten y se extienden más allá de la zona que corresponde a la lesión periapical en cavidad oral.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar más ensayos clínicos controlados aleatorizados debido a la carencia de evidencia en la literatura sobre la relación entre PA y patologías sistémicas, principalmente de diabetes y de enfermedad intestinal inflamatoria, ya que predominan estudios sobre enfermedad cardiovascular.

Referencias

1. Pérez-Losada FdL, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López-López J, Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 February; 9(2): p. 1-11.
2. Vidal F, Fontes TV, Marques TVF, Gonçalves LS. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *Int Endod J*. 2016 Dec; 49(12): p. 1107-1115.
3. Giuggia B, Bergandi L, Comba A, Alovisi M, Carpegna G, Scotti N, et al. Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study. *G Ital Endod*. 2019 Mar; 33(1): p. 51-53.
4. Inchingolo F, Marrelli M, Annibali S, Cristalli MP, Dipalma G, Inchingolo AD, et al. Influence of Endodontic Treatment on Systemic Oxidative Stress. *Int J Med Sci*. 2014 Dec; 11(1): p. 1-6.
5. Cotti E, Dessì C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod*. 2011 Dec; 37(12): p. 1624-9.
6. Bergandi L, Giuggia B, Alovisi M, Comba A, Silvagno F, Maule M, et al. Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *J Endod*. 2019 May; 45(5): p. 500-506.
7. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 March; 17(2): p. e356-e361.
8. Segura-Egea JJ, Martín-Gonzalez J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015 October; 48(10): p. 933-951.
9. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J. Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod*. 2019 June; 45(6).
10. An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *J Endod*. 2016 Jun; 42(6): p. 916-20.
11. Costa THR, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AE, Lopes e Maia MdF, de Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod*. 2014 Feb; 40(2): p. 164-7.
12. Aguayo-Albasini J, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014 Aug; 92(2): p. 82-88.

13. Cotti E, Zedda A, Deidda M, Piras A, Flore G, Ideo F, et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. *J Endod.* 2015 May; 41(5): p. 594-600.
14. Gomes MS, Blattner TC, Filho MS, Soares Grecca F, Neves Hugo F, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013 Oct; 39(10): p. 1205-17.
15. Berlin - Broner Y, Febbraio M, Levin , L.. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017 September; 50(9): p. 847-859.
16. Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R, Glick M, Guyatt GH, Azarpazhooh A. A practical approach to evidence-based dentistry: VI. *J Am Dent Assoc.* 2015 Apr; 146(4): p. 255-65.e1.
17. McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372(n71).
18. Gomes MS, HFN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DMP, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J.* 2016 Apr; 49(4): p. 334-42.
19. Pérez-Losada FdL, López-López J, Martín-González J, Jané-Salas E, Segura-Egea JJ, Estrugo-Devesa A. Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. *J Clin Exp Dent.* 2020 Oct; 12(10): p. e964-e971.
20. Petersen J, Glaßl EM, Nasser P, Crismani A, Luger AK, Schoenherr E, et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Investig.* 2014 Sep; 18(7): p. 1813-23.
21. Jiménez C, Garrido M, Pussinen P, Bordagaray MJ, Fernández A, Vega C, et al. Systemic burden and cardiovascular risk to Porphyromonas species in apical periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2022 Jan; 26(1): p. 993-1001.
22. Aloutaibi YA, S Alkarim A, Qumri EM, Almansour LA, Alghamdi FT. Chronic Endodontic Infections and Cardiovascular Diseases: Does the Evidence Support an Independent Association? *Cureus.* 2021 Nov; 13(11): p. 1-9.
23. Centro Cochrane Iberoamericano traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. [Online].; 2012 [cited 2022]. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
24. Liljestrang JM, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR, et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *J Dent Res.* 2016 Nov; 95(12): p. 1358-1365.
25. Noites R, Teixeira M, Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Ribeiro F. Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022 Mar; 23(3): p. 1-7.

26. Poornima L, Ravishankar P, Abbott PV, Subbiya A, PradeepKumar AR. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis - a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J.* 2021 Apr; 54(4): p. 501-508.
27. Jiménez-Sánchez MC, Cabanillas-Balsera D, Areal-Quecuty V, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Cardiovascular diseases and apical periodontitis: association not always implies causality. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Sep; 25(5): p. e652-659.
28. Cowan LT, Lakshminarayan K, Lutsey PL, Beck J, Offenbacher S, Pankow JS. Endodontic therapy and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Public Health Dent.* 2020 Jan; 80(1): p. 79-91.
29. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *J Endod.* 2016 Oct; 42(10): p. 1427-34.
30. Alim BA, Canturk E, Koksall C. The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. *Oral Dis.* 2021 Apr; 27(3): p. 632-638.
31. Cintra LTA, Gomes MS, da Silva CC, Faria FD, Benetti F, Cosme-Silva L, et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology.* 2021 Oct; 109(4): p. 741-769.