

Is chronic apical periodontitis linked to the development of the cardiovascular disease? a systematic review of the literature

Néstor Ríos-Osorio, DDS, MSc/ Hernan Darío Muñoz-Alvear, DDS/ Sandra E. Aguilera-Rojas, DDS, MSc/ Oscar Jiménez-Peña, DDS, MSc, PhD/ Andrea Montealegre-Jimenez, DDS/ Leidy Torres-Hoyos, DDS/ Cristina Gutierrez DDS/ Herney Andrés García-Perdomo, MD, MSc, EdD, PhD

Introduction

Apical periodontitis (AP) is an inflammatory pathology of neurogenic nature, generally associated to microbial invasion of the root canal system. AP is generated as a result of the dynamic encounter between microorganisms and their respective by-products and cells and molecules of the immune system. (1)

There is compelling evidence that chronic AP may elicit or exacerbate an inflammatory systemic state, as some pro-inflammatory mediator such as IL-1, IL-2, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , prostaglandin E2 (PGE2) and C-reactive protein released from the affected periapical tissues can reach the systemic bloodstream. (2-4) Furthermore, the increased serum levels of such pro-inflammatory Bio-markers can predict the risk of the systemic cardiovascular disease (CVD). (5)

According to the world health organization (WHO), CVD are defined as a group of inflammatory disorders affecting heart and blood vessels. CVD includes: coronary heart disease (CHD) such as angina and myocardial infarction, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, rheumatic heart disease, congenital heart disease, deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Other CVDs include stroke, heart failure, cardiomyopathy, abnormal heart rhythms, valvular heart disease, carditis, aortic aneurysms and peripheral artery disease.(6) CVD are a major public health issue as considered the number one cause of mortality worldwide, especially in low- and middle-income countries; “taking an estimated 17.9 million lives each year. Four out of five CVD deaths are due to heart attacks and strokes, and one third of these deaths occur prematurely in people under 70 years of age”. [<https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>]

Development of CVD has been associated to several risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity, alcohol drinking, smoking cigarette, family history, physical inactivity and inflammatory conditions such as atherosclerosis (the dominant cause of CVD) and inflammatory oral pathologies among others.(7- 9) However, even though the association between CVD and chronic AP has been thoroughly reviewed, a positive association and a causal relationship has not been clearly established.(4,8) In view of the foregoing, this systematic review aimed to evaluate if there is scientific evidence to support an impact of chronic AP on developing cardiovascular disease.

Method and materials

The systematic review of the literature was developed following the recommendations of the Cochrane Collaboration and the PRISMA Statement. (10) The focused question of this systematic review was: is there scientific evidence to support an impact of chronic AP on developing cardiovascular disease?

The null hypothesis (H0) was that there is not scientific evidence to support that chronic apical periodontitis is linked to the development of the cardiovascular disease in humans.

The inclusion criteria were observational studies published in peer reviewed articles (within journals classified as Q1 to Q4), defining the association between chronic apical periodontitis and the development of the cardiovascular disease in humans.

Studies that did not define the evaluation method, *in vitro* or animal studies, studies that did not associate directly “chronic apical periodontitis and cardiovascular disease “, narrative reviews, case reports, and expert opinions were excluded.

Information sources

The literature search was conducted following the recommendations by the Cochrane Collaboration. Medical subject headings (MeSH), Emtree language, Descriptors in health sciences (DeCS), and text words related to a complete search strategy were used. MEDLINE (PubMed), Web of Science, and Scopus were searched from inception to September 2020 (appendix 1). To ensure literature saturation, references from relevant articles identified through the search, conferences, thesis databases, OpenGrey, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov were scanned, among others. The authors were contacted by email in case of missing information. There was no language limitation.

APPENDIX 1 Search strategy translated for each database

DATA BASE	search strategy	FINDINGS
PubMed	(Cardiovascular disease AND vascular disease OR atherosclerosis OR angina OR myocardial infarction OR cerebro vascular disease OR stroke OR heart failure OR heart attack OR cardiomyopathy OR Acute myocardial infarction OR coronary artery disease OR Acute myocardial infarction endothelial dysfunction OR endothelial dysfunction)	1,483,337
	(apical periodontitis OR periapical index OR periapical condition endodontic pathology OR radiographic apical lesions)	4,651
	#1 AND #2	126
Scopus	(cardiovascular AND disease AND vascular AND disease OR atherosclerosis OR angina OR myocardial AND infarction OR cerebro AND vascular AND disease OR stroke OR heart AND failure OR heart AND attack OR cardiomyopathy OR acute AND myocardial AND infarction OR coronary AND artery AND disease OR acute AND myocardial AND infarction AND endothelial AND dysfunction OR endothelial AND dysfunction)	43,545
	(apical AND periodontitis OR periapical AND index OR periapical AND condition AND endodontic AND pathology OR radiographic AND apical AND lesions)	1,167
	#1 AND #2	16
Web of science	(TS=(Cardiovascular disease AND vascular disease OR atherosclerosis OR angina OR myocardial infarction OR cerebro vascular disease OR stroke OR heart failure OR heart attack OR cardiomyopathy OR Acute myocardial infarction OR coronary artery disease OR Acute myocardial infarction endothelial dysfunction OR endothelial dysfunction)	1,121,676
	(TS=(apical periodontitis OR periapical index OR periapical condition endodontic pathology OR radiographic apical)	3,426
	#1 AND #2	62

Data collection

Each reference was reviewed by title and abstract, which were analysed based on the PECOS format for observational studies: Population: Human permanent teeth, Exposition: chronic apical periodontitis, Comparison: No endodontic pathology, Outcome: development of cardiovascular disease and Study design: observational studies.

Full-texts of relevant studies were scanned, pre-specified inclusion and exclusion criteria were applied, and the data were extracted. Disagreements were resolved by consensus and where disagreement could not be solved, a third reviewer resolved any conflict. Relevant data were collected in duplicate by using a standardized data extraction sheet that contained the following information: author names, year of publication, title, study design, geographic location, objectives, inclusion and exclusion criteria, number of patients included, losses to follow-up, timing, definition of outcomes, outcomes and association measures, and funding source.

Risk of Bias

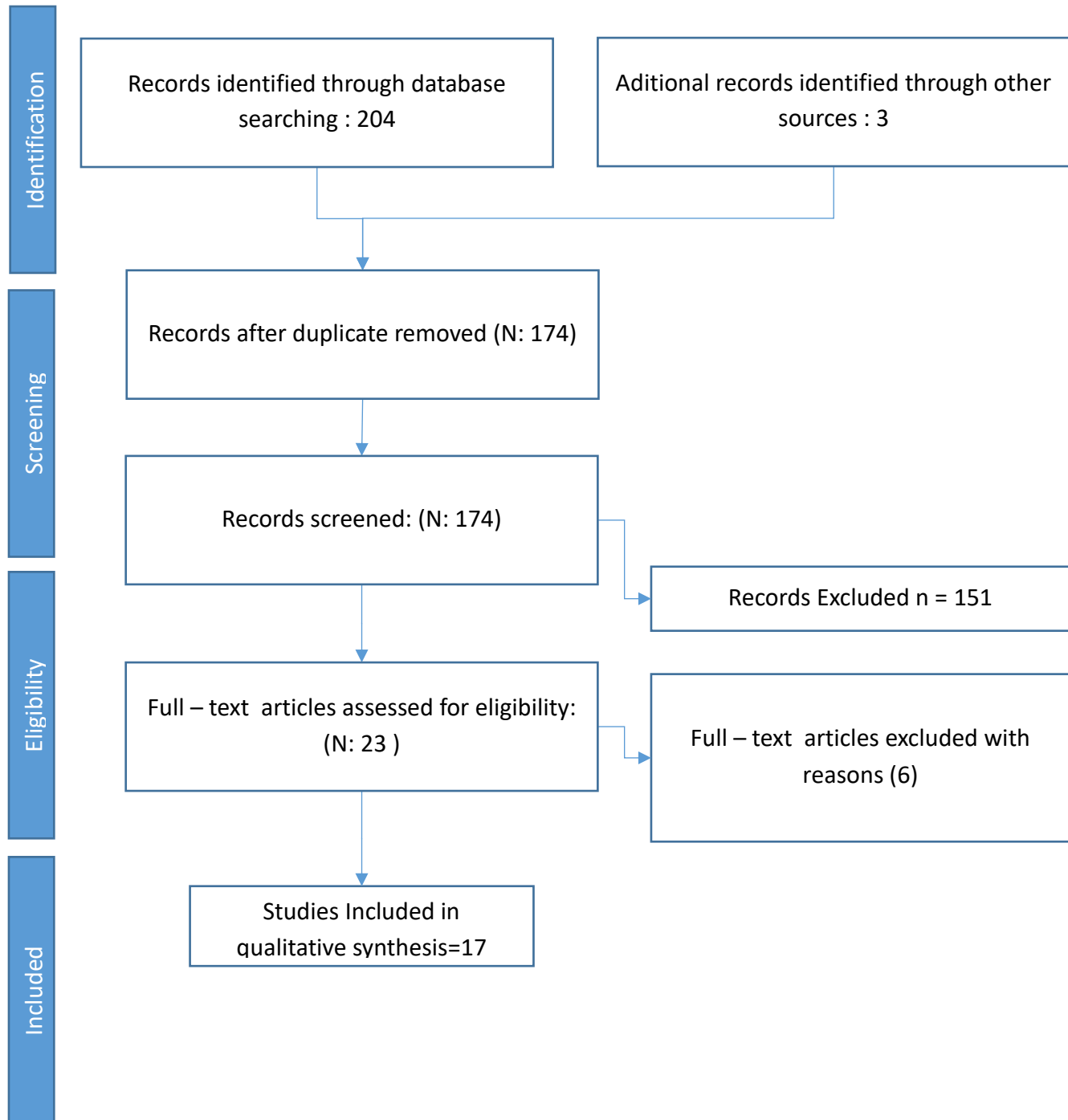
The assessment of the risk of bias was performed independently by two evaluators by using the Newcastle-Ottawa Scale for cross-sectional, cohort, and case-control studies.

Results

Selection of studies

A total of 204 studies were obtained with the search strategy. After title and abstract review, 17 studies met the inclusion criteria for qualitative synthesis (Fig 1).

FIGURE 1 Flow diagram of the literature research



Risk of bias assessment

A risk of bias analysis of the included studies was performed by using the Newcastle-Ottawa Quality Measurement Scale (11). This scale evaluates aspects related to selection, comparability and exposure of the subjects included both in the case groups and in the control groups of analytical observational studies. For case-control and cohort studies, the maximum score is nine points; studies are considered to be at low risk of bias when scoring seven or more points at the assessment. With regard to cross-sectional studies, we used the adaptation made by Herzog et al. (12), where the maximum score is 10 points, and studies are also considered to be at low risk of bias when obtaining a score of seven or more points.

17 studies were evaluated by using the Newcastle-Ottawa Quality Measurement Scale, 12 were cross-sectional studies (13-24), one study was a case-control (25), and four were cohort studies (26- 29). However, the studies by Caplan et al. (27) and Gomes et al. (28), are longitudinal follow-up studies of a cohort of patients, in which a control group was not followed.

52.9% of the evaluated studies were classified as having a high risk of bias (16,17,21-25,27,28). regarding the Cross-Sectional studies (six studies) were rated as having a low risk of bias (3-5, 8-10), because they obtained seven or more points out of 10 possible in the global rating. In the case of cohort studies, it was concluded that two studies (26,29) had a low risk of bias, because they obtained seven points out of nine possible in the global rating, the other two studies (27,28) were classified as high risk, possibly because they did not consider a control group (Table 3). The case-control study (25) was globally rated as having a high risk of bias, obtaining only five points out of nine possible.

From the evaluation by categories, it can be seen that most of the studies included in this review: eight cross-sectional studies (16-19,21-24), two cohort studies (27,28) and the case-control study (151); presented a high risk of bias in the Selection category, since they obtained less than four points out of five possible in the case of cross-sectional studies, and less than three points out of four possible in the case of cohort studies and of cases and controls, in this category. In contrast, in the comparability category, most of the included studies were assessed as having a low risk of bias: nine cross-sectional studies (13, 14, 16-20, 23, 24), two cohort studies (26, 29) and the case-control study (15), because they obtained two points out of two possible; the studies by Costa et al., Petersen et al., Virtanen et al., Caplan et al. and Gomes et al., did not obtain any points in this category. And finally, for the Outcome / Exposure category, only the study by Petersen et al. (11) had a high risk of bias, since it only obtained one point out of three possible for this category (Table 3).

TABLE 1 Characteristic of the included studies

AUTOR / AÑO	REVISTA	PAIS	MUESTRA	DIAGNOSTICO	CRITERIO DE EVALUACION	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	EDAD
D.J. Caplan	RESEARCH REPORTS	USA	Iniciales 1158. Finales 853 Participantes de los que se excluyeron 145 para un total de 708	LESION APICAL > 2MM + Ausencia de lamina dura	RADIOGRAFICO : RADIOGRAFIA PANORAMICA	CARDIOPATIA CORONARIA: infarto agudo de miocardio (con / sin enfermedad hipertensiva), cardiopatía isquémica crónica (con / sin enfermedad hipertensiva) o angina de pecho (con / sin enfermedad hipertensiva)	4 RANGOS: 40, 45, 50 Y 55
Nishant Chauhan	JOE	India	120 hombres	Periodontitis Apical	Radiografico	Disfuncion endotelial y aterosclerosis	20 a 40 años
Elisabetta Cotti 2011	JOE	Italy	40 hombres	Periodontitis Apical	Radiografico	NR	20 a 40 años
Elisabetta Cotti 2015	JOE	Italy	40 Hombres y 41 mujeres	Periodontitis Apical	Radiografico	Disfuncion endotelial	20 a 40 años
Fredrik Frisk 2003	ACTA ODONTOL SCAND	GoŒteborg , Sweden.	1056 mujeres - medicion realizada en 1992/1993	Periodontitis Apical	RADIOGRAFICO : RADIOGRAFIA PANORAMICA	angina pectoris and/or a history of myocardial infarction	aged 38, 46, 50, 54, and 60 years
Mauricio Garrido	JOE	Chile	27 pacientes y 28 controles	Periodontitis Apical	Radiografico	endothelial dysfunction, atherosclerosis and coronary heart disease	18 a 40 años
M. S. Gomes	IEJ	Brazil	278 participantes	Periodontitis Apical	RADIOGRAFICO : RADIOGRAFIA PANORAMICA	Dislipidemia, hipertension, Myocardial infarction, Angina pectoris, diabetes, Cancer, enfermedad coronaria, stroke	>60 y <60 años
Gregory K. An	JOE	USA	182 participantes	periodontitis Apical	Radiografico	Coronary heart disease* Cerebrovascular disease* Peripheral arterial disease* Rheumatic heart disease* Congenital heart disease* Deep vein thrombosis/pulmonary embolism* Hypercholesterolemia Hypertension Diabetes mellitus II	> 30 años
Francesco Inchingolo	International Journal of Medical Sciences	Italy	Grupo 1: 33 pacientes con PA Grupo 2: 103 pacientes sin PA	Periodontitis Apical	Radiografico	CD	30 A 68 años
Loredana Bergandi	JOE	Italy	20 control y 21 con PA	Periodontitis Apical	Radiografia periapical Digital	Disfuncion endotelial	Menores de 35 años
Maria Messing	JOE	USA	> 2 millones de HC // 23301 HC de pacientes tratados con endodoncia UTSD // Pacientes con caries y lesion apical 195 ; Caries y tejido periapical normal 189 para Analisis genetico	Periodontitis Apical	Evaluacion de HC y tratamieno endodonticos	Hipertension, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, marcapasos, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo cardiaco, trombosis venosa profunda y cirugia cardiaca	18 a 65 años
Damiano Pasqualini	JOE	Italy	Adultos con infarto agudo de miocardio o angina inestable (n = 51) dentro de los 12 meses posteriores al evento agudo definido como primera manifestación con controles sanos (n = 49) .	Periodontitis Apical	Evaluacion de HC y tratamieno endodonticos	Infarto o Angina Inestable	menores de 55 años
Johannes Petersen	Clin Oral Invest	Austria	531 pacientes : 259 mujeres 272 hombres	Periodontitis Apical	Evaluacion con Tomografia	Aterosclerosis	8 a 89 años
Tatiana Hassin Rodrigues Costa	JOE	Brazil	103 pacientes; 52 hombres y 51 mujeres	Periodontitis Apical	Radiografia periapical Digital	Coronary Artery Disease	Promedio de 61.9 años
Eunice Virtanen	BMC ORAL HEALTH	Finland	120 pacientes	Periodontitis Apical	Radiografico	Enfermedad sistémica donde las enfermedades cardiovasculares equivalen al 20.4 %	Promedio de 51 años
Brita Willershausen	JOE	Germany	125 pacientes con IAM y 125 pacientes sanos	Periodontitis Apical	Radiografico	Infarto Agudo al Miocardio	50 a 82 años
Ines Willershausen	Odontolog y	Germany	248 pacientes con IAM y 249 pacientes sanos	Periodontitis Apical	Radiografico	Infarto Agudo al Miocardio	51 a 83 años

TABLE 2 Description of the outcomes

D.J. Caplan	Este estudio evaluó si las lesiones incidentes evidentes radiográficamente de origen endodóntico estaban relacionadas con el desarrollo de enfermedad coronaria (CHD)	Un total de 250 participantes (35,3%) tenían> 1 incidente de LEO, y 166 participantes (23,4%) fueron posteriormente diagnosticados con CC. La proporción de participantes que desarrollaron un LEO nuevo fue mayor entre los que eran relativamente mayores, tenían más pérdida ósea, tenían> 1 diente con relleno de raíz, tenían> 1 diente con LEO o tenían un IMC mayor al inicio del estudio. Entre los participantes de 35 años, el tiempo hasta el diagnóstico de EC fue 1,4 veces más rápido por cada 3 años-lesión de exposición, con un intervalo de confianza del 95% de 1,1 a 1.8.	Estos hallazgos son consistentes con investigaciones que sugieren relaciones entre la inflamación periodontal crónica y el desarrollo de cardiopatía coronaria, especialmente entre hombres más jóvenes.
Nishant Chauhan	El propósito de este estudio fue investigar si existe una asociación entre la PA y la ECV utilizando métodos no invasivos (es decir, dilatación mediada por flujo [FMD] y espesor de la íntima-media carotídea [c-IMT]).	No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en relación con las variables de laboratorio, edad, número de dientes presentes, dientes tratados con endodoncia y dientes restaurados	La FMD alterada y un mayor c-IMT en sujetos con PA sugiere una posible asociación entre la infección endodóntica y la ECV. Dilatación mediada por flujo [FMD]. Espesor de la íntima-media carotídea [c-IMT]).
Elisabetta Cotti 2011	El objetivo de este estudio (como primera parte de un estudio prospectivo) fue evaluar, en ausencia de factores de riesgo CV, si los sujetos con PA estaban más expuestos a los índices patogénicos de una lesión aterosclerótica.	Una correlación directa significativa entre ADMA e IL-2 aumenta ($r = 0,680$, $p < 0,001$) (fig.1) y una correlación inversa entre ADMA y EFR ($r = 0,3704$, $p < 0,02$) (fig.2) fueron observados. Los pacientes con PA mostraron niveles séricos estadísticamente más altos de IL-1 ($p < 0,05$), IL-2 ($p < 0,01$) e IL-6 ($p < 0,05$) (fig.3), mientras que TNF no mostró diferencias significativas entre los 2 grupos ($17,8 \pm 7,0$ pg / ml frente a $16,5 \pm 11,9$ pg / ml; $p < 0,32$). Además, los niveles plasmáticos de ADMA fueron significativamente más altos en pacientes con PA, en comparación con el grupo de control ($0,73 \pm 0,14$ mmol / L frente a $0,65 \pm 0,09$ mmol / L, $p < 0,05$) (fig. 4). El valor medio de la reserva endotelial, medido como EFR, en la muestra de estudio estaba en el límite inferior del rango normal y significativamente más bajo que el detectado en los controles ($2,08 \pm 0,3$ frente a $2,4 \pm 0,5$, $p < 0,01$)	El aumento de los niveles de ADMA y su relación con una EFR deficiente y un aumento de IL-2 podrían sugerir la existencia de una disfunción endotelial temprana en adultos jóvenes con PA
Elisabetta Cotti 2015	El propósito de este estudio fue investigar más a fondo la asociación entre la disfunción endotelial y la PA crónica en pacientes adultos de ambos sexos.	La ecocardiografía excluyó cualquier alteración cardíaca morfológica y funcional en todos los sujetos estudiados. Los pacientes con PA de ambos sexos mostraron una reducción significativa de la EFR ($p < 0,05$) y un aumento significativo de IL-2 (hombres: $p < 0,01$, mujeres: $p < 0,05$), mientras que las ERO aumentaron significativamente solo en mujeres. ($P < 0,05$). Los niveles de ADMA se mantuvieron sin cambios en las mujeres con PA, pero aumentaron significativamente en los hombres ($p < 0,05$). Una correlación directa significativa entre ADMA e IL-2 ($r = 0,67$, $p < 0,001$) y una correlación inversa entre ADMA y EFR ($r = 0,42$, $p < 0,05$) en hombres y una correlación inversa significativa Se observaron entre ROS y EFR ($r = 0,71$, $P < 0,01$) en pacientes mujeres.	La presencia de inflamación crónica en adultos jóvenes con PA puede causar disfunción endotelial temprana documentada por la reducción de la EFR. La PA en los hombres puede influir en el metabolismo de la NOS, mientras que en las mujeres parece implicar un mecanismo perjudicial más directo. Esta diferencia depende del sexo y puede atribuirse a la acción protectora de los estrógenos en las mujeres.
Fredrik Frisk 2003	El objetivo de este estudio fue explorar la asociación entre variables endodónticas, es decir, dientes con obturación radicular y periodontitis apical, y enfermedad cardíaca cardiovascular.	El análisis bivariado arrojó una asociación positiva significativa entre sujetos con FR = 2 y CC, pero no para FR> 0 (OR $2,13$ ($0,94 \pm 4,82$); $n = 706$), cuando se dicotomizaron. Para la AF, el análisis bivariado no apoyó una asociación positiva con CC, PA> 0 (OR $1,07$ ($0,63 \pm 1,81$); $n = 253$). En el análisis multivariado, ninguna variable endodóntica se asoció significativamente con la EC. Solo la edad y la TL> 16 fueron predictores significativos de EC.	En conclusión, encontramos que ni los dientes con obturación radicular ni los dientes con enfermedad periapical eran predictivos de CHD en nuestro material.
Mauricio Garrido	El objetivo fue evaluar si lesión osteolítica apical de origen endodóntico ALEO se asocia con marcadores séricos inflamatorios de riesgo cardiovascular, especialmente hsCRP, en adultos jóvenes.	Los niveles de hsCRP fueron significativamente más altos en los pacientes con ALEO que en los controles (media = $2,54$ frente a $0,78$), mientras que los determinantes patobiológicos de la aterosclerosis en la puntuación de los jóvenes fueron comparables entre los grupos. Además, los niveles de IL-6, metaloproteína 8 de matriz y selectina E soluble fueron significativamente más altos en pacientes con ALEO. hsCRP, IL-6 e IL-12 se correlacionaron con moléculas de adhesión solubles. El análisis bivariado basado en las concentraciones séricas de hsCRP $\$ 1$ mg / L mostró una razón de probabilidades (OR) = $6,8$ y el riesgo aumentó $3,3$ veces para un ALEO adicional. En el análisis multivariado, ALEO se asoció significativamente con niveles de PCRhs $\$ 1$ mg / L (OR = $5,1$ - $12,8$) independientemente del modelo de ajuste. El ALEO también se asoció con niveles de PCR> 3 mg / L, que fue significativo después del ajuste por covariables (OR = $4,0$).	El ALEO está asociado con la carga inflamatoria sistémica y el riesgo cardiovascular determinados por la PCRhs, lo que respalda un vínculo mecanicista para las enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes.
M. S. Gomes	Evaluar si la presencia de periodontitis apical (PA), tratamiento de conducto (ECA) y carga endodóntica (EB), como la suma de los sitios de PA y ECA, se asociaron con el riesgo a largo plazo de incidentes cardiovasculares (CVE), incluida la mortalidad relacionada con las cardiovasculares, utilizando datos sobre los participantes en el Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA).	El análisis bivariado mostró que la EP, la EB, el número de dientes y el VO se asociaron con la ECV incidente. Los modelos multivariados, ajustados por variables sociodemográficas y médicas, mostraron que la edad ≥ 60 años (RR = $3,07$, IC 95% = $1,68$ - $5,62$), hipertensión (RR = $2,0$, IC 95% = $1,16$ - $3,46$) y EB ≥ 3 (RR = $1,77$, IC del 95% = $1,04$ - $3,02$) se asociaron de forma independiente con el incidente de EVC. La asociación entre OIB y CVE incidente se redujo a no significativa después de los ajustes (RR = $1,97$, IC del 95% = $0,83$ - $4,70$).	Los resultados sugieren que el número de dientes con AP y / o RCT (EB) en la mediana edad fue un predictor independiente de CVE entre los participantes que viven en la comunidad en el BLSA. Se requieren estudios prospectivos para evaluar la reducción del riesgo de ECV con el tratamiento de la PA.
Gregory K. An	Este estudio investiga si existe una asociación entre entre AP y ECV.	La PA se asoció significativamente con ECV, hipercolesterolemia, raza, dientes perdidos, experiencia de caries y número de tratamientos de conducto radicular en nuestro análisis bivariado. Nuestro modelo de regresión logística condicional ajustado final mostró asociaciones positivas estadísticamente significativas entre AP y ECV (razón de probabilidades, $5,3$; intervalo de confianza del 95%, $1,5$ - $18,4$).	Dentro de los límites de esta investigación, encontramos que los pacientes que presentaban PA tenían $5,3$ veces más probabilidades de tener ECV que los pacientes sin PA.
Francesco Inchingolo	evaluar si los sujetos afectados por periodontitis crónica presentaron valores de estrés oxidativo superiores a los valores de referencia antes del tratamiento endodóntico, y si el tratamiento endodóntico puede reducir el desequilibrio oxidativo y devolverlo a la normalidad en estos sujetos.	Se encontró que, en el momento del reclutamiento, los pacientes con periodontitis apical crónica presentaban niveles significativamente más altos de estrés oxidativo que los pacientes de control, según lo determinado por las pruebas d-ROM y BAP. Además, se demostró que los valores de la prueba d-ROM disminuían y los valores de la prueba BAP aumentaban con el tiempo en pacientes con periodontitis apical crónica después de la terapia endodóntica. Dado que los niveles de estrés oxidativo en estos pacientes tendieron a reducirse y volver a la normalidad 90 días después del tratamiento.	En conclusión, nuestro estudio, así como otros estudios en la literatura, subraya la correspondencia entre AP y estrés oxidativo, por lo que es importante analizar los valores de este parámetro para limitar el daño que pueden sufrir los tejidos periodontales, incluso en la ausencia de síntomas.

Loredana Bergandi	El objetivo del estudio fue investigar los marcadores vasculares y moleculares de la disfunción endotelial temprana antes y después del tratamiento endodóntico.	La PA se asoció con un aumento de los niveles séricos de ET-1, ICAM-1, E-selectina, IL-1 y sCD14, lo que sugiere una disfunción endotelial vascular temprana, sin evidencia macroscópica de una reducción en la reserva de flujo endotelial EFR. El tratamiento endodóntico mejoró la inflamación y la disfunción endotelial temprana, reduciendo los niveles plasmáticos de IL-1, sCD14, ET-1, ICAM-1 / CD54 y E-selectina en los de los sujetos de control.	En conclusión, nuestros datos sugieren que la AP puede conducir a la disfunción vascular temprana, mostrándose como un aumento en los niveles séricos de ET-1, ICAM-1 y moléculas de adhesión de E-selectina e IL-1 inflamatoria y sCD14, sin ninguna evidencia macroscópica de una reducción en EFR (endothelial flow reserve). Además, el tratamiento de la FA mejora la disfunción eréctil temprana debido a que el aumento significativo de estas moléculas se ha eliminado a los 2 y 12 meses después del tratamiento.
Maria Messing	Investigar la posible asociación entre patología endodoncia y ECV utilizando enfoques epidemiológicos y genéticos	Se encontraron asociaciones significativas entre la presencia de patologías endodónticas e hipertensión ($p = 0,0004$), infarto de miocardio ($P = 0,0004$), accidente cerebrovascular ($p = 0,0001$), marcapasos ($p = 0,005$), insuficiencia cardíaca congestiva ($p = 0,001$), bloqueo cardíaco ($p = 0,008$), trombosis venosa profunda ($p = 0,001$). 004) y antecedentes de cirugía cardíaca ($p = 0,0001$). Se encontró una asociación modesta para el soplo cardíaco y la fibrilación auricular ($p = 0,04$)	Los resultados de este estudio apoyan los hallazgos previos de una asociación positiva entre las ECV y los factores relacionados con las ECV (p. Ej., Hipertensión) con patologías endodónticas. Cabe señalar que las asociaciones informadas en este documento no reflejan una relación de causa-efecto; sin embargo, las personas con patologías endodónticas pueden acumular factores de riesgo adicionales que luego predisponen a la hipertensión y / u otras ECV.
Damiano Pasqualini	Este estudio evaluó las asociaciones entre el estado clínico de salud bucal, los polimorfismos CD14 y la cardiopatía coronaria.	Los sujetos con EC tuvieron una mayor prevalencia de enfermedades orales y un menor cumplimiento de las estrategias de prevención oral que los controles sanos. El análisis multivariado mostró una asociación positiva entre dientes perdidos (razón de posibilidades [OR] = 1,37; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,85), el número de LEO (OR = 4,37; IC del 95%, 1,69-11,28), periodontitis (OR = 5,87; IC del 95%, 1,17-29,4) y CC. No surgió una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo CD14 C (260) T y CD14 C (159) T, la enfermedad endodóntica o periodontal y la cardiopatía coronaria.	Este estudio muestra que existe una fuerte asociación entre un mayor riesgo de cardiopatía coronaria y el número de lesiones endodónticas.
Johannes Petersen	el objetivo de este estudio fue estimar por primera vez el alcance de la asociación de la NAC y el tratamiento endodóntico con la aterosclerosis en una gran población de pacientes utilizando un método objetivo de puntuación de calcio para cuantificar la carga aterosclerótica	Los pacientes tenían un total de 11.191 dientes. El volumen de la carga aterosclerótica aórtica para los pacientes con al menos una lesión de periodontitis apical crónica fue de $0,32 \pm 0,92$ ml, mayor que para los pacientes sin NAC ($0,17 \pm 0,51$ ml; $p < 0,05$). La carga aterosclerótica aumentó con la edad y el número de lesiones de PAC sin tratamiento de conducto, pero no con el número de lesiones de PAC con tratamientos de endodoncia ($p < 0,05$ cada una). En los modelos de regresión logística, la edad (Wald 90,8), la PAC sin tratamiento endodóntico (Wald 39,9), el sexo masculino (Wald 9,8) y la caries por diente (Wald 9,0) se correlacionaron positivamente y el número de empastes (Wald 11) se correlacionó negativamente con la carga aterosclerótica ($p < 0,05$ cada uno). Las radiolucencias apicales en dientes con tratamiento endodóntico fueron irrelevantes con respecto a la aterosclerosis.	La PAC se correlacionó positivamente con la carga aterosclerótica aórtica. En modelos de regresión, se encontró que la PAC sin tratamiento endodóntico era un factor importante, pero no las radiotransparencias apicales en dientes con tratamiento endodóntico.
Tatiana Hassin Rodrigues Costa	El objetivo de este estudio fue establecer la relación entre la periodontitis apical crónica y la enfermedad arterial coronaria.	En la muestra de estudio, la prevalencia de periodontitis apical crónica fue del 41,7% y de enfermedad coronaria del 65%. Los pacientes con periodontitis apical crónica tenían un riesgo 2,79 veces mayor de desarrollar enfermedad arterial coronaria	En los pacientes del estudio, la periodontitis apical crónica se asoció de forma independiente con la enfermedad arterial coronaria
Eunice Virtanen	El objetivo fue estudiar las posibles asociaciones entre la presencia de PA y la prevalencia de enfermedades sistémicas en general, según se registra en la base de datos hospitalaria nacional de Suecia.	Se encontró asociación significativa entre PA y ECV, con odds ratio 3,90 (Intervalo de confianza del 95% 1,20-12,65; $p = 0,023$). La edad fue el otro factor independiente en el último paso, pero ya no fue significativo ($p = 0,061$).	Los resultados de nuestro estudio mostraron que la PA se asocia estadísticamente con la prevalencia de ECV. Sin embargo, no se puede discutir una relación causal a este respecto, cuando nuestros resultados se basaron en un análisis transversal secundario.
Brita Willershausen	El objetivo fue investigar si existe una correlación entre las infecciones de origen dental y la presencia de un infarto agudo de miocardio (IAM).	El estudio demostró que los pacientes con IAM presentaban un estado de salud dental desfavorable. Después del ajuste estadístico por edad, sexo y tabaquismo, mostraron un número significativamente mayor de dientes faltantes ($p = 0,001$), menos dientes con obstrucciones de conducto ($p = 0,0015$), un mayor número de lesiones apicales radiológicas ($p = 0,001$) y un valor de PSI (Índice de detección periodontal) superior ($p = 0,001$) en comparación con los individuos sin infarto de miocardio. Los datos médicos mostraron una correlación no significativa entre la PCR y el número de lesiones apicales radiológicas.	Este estudio presenta evidencia de que los pacientes que han experimentado un infarto de miocardio también presentan un estado de salud dental desfavorable en comparación con los pacientes sanos y sugiere una asociación entre las infecciones orales crónicas y el infarto de miocardio
Ines Willershausen	El objetivo de este estudio fue investigar si existe una asociación entre las infecciones orales crónicas y la presencia de un infarto agudo de miocardio (IAM).	El análisis de los datos mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con IAM y los controles en cuanto al número de dientes perdidos ($p = 0,001$), índice CPOD ($p = 0,001$) y presencia de lesiones apicales de origen endodóntico ($p = 0,001$). La regresión logística mostró que la probabilidad de tener lesiones de origen endodóntico fue con una razón de probabilidades de 1,54 (IC 95% 1,10-2,16; $p = 0,012$) considerablemente mayor en el grupo de pacientes con IAM. Asimismo, los pacientes con IAM tenían un odds ratio de 1,21 (IC 95% 1,14-1,28; $p < 0,001$) un mayor número de dientes perdidos. Los datos del análisis de sangre, en particular los valores de PCR, no mostraron una correlación significativa con el número de lesiones apicales	En el presente estudio se demostró que los pacientes con IAM presentaban frecuentemente un elevado número de lesiones apicales.

Table 3 Risk of bias assessment: evaluation according to the Newcastle–Ottawa quality assessment scale

CASE CONTROL STUDIES											
STUDY	SELECTION					COMPARABILITY		EXPOSURE			
	<i>Is the case definition adequate?</i>	<i>Representativeness of the cases</i>	<i>Selection of Controls</i>	<i>Definition of Controls</i>	<i>Total Quality assessment</i>	<i>Comparability of cases and controls on the basis of the design or</i>	<i>Total Quality assessment</i>	<i>Ascertainment of exposure</i>	<i>Same method of ascertainment for cases and controls</i>	<i>Non-Response rate</i>	<i>Total Quality assessment</i>
Pasqualini et al. 2012	b	b	b	a	★		★★	a	a	b	★★
COHORT STUDIES											
STUDY	SELECTION					COMPARABILITY		OUTCOME			
	<i>Representativeness of the exposed cohort</i>	<i>Selection of the non exposed cohort</i>	<i>Ascertainment of exposure</i>	<i>Demonstration that outcome of interest was not present at start of study</i>	<i>Total Quality assessment</i>	<i>Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis</i>	<i>Total Quality assessment</i>	<i>Assessment of outcome</i>	<i>Was follow-up long enough for outcomes to occur</i>	<i>Adequacy of follow up of cohorts</i>	<i>Total Quality assessment</i>
Bergandi et al. 2019	c	a	a	a	★★★	a/b	★★	a	a	b	★★★
Caplan et al. 2006	c	c	a	a	★★	-	-	a	a	c	★★
Gomes et al.2016	b	c	a	b	★★	-	-	b	a	d	★★
Inchingolo et al. 2014	b	a	a	a	★★★★	a/b	★★	a	a	a	★★★

EVALUATION ACCORDING TO THE NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE				
STUDY	SELECTION	COMPARABILITY	OUTCOME	CONCLUSION
CROSS-SECTIONAL STUDIES				
An et al. 2016	★★★★★	★★	★★	BAJO RIESGO
Chauhan et al. 2019	★★★★	★★	★★★	BAJO RIESGO
Costa et al. 2014	★★★★	-	★★★	BAJO RIESGO
Cotti et al. 2011	★★	★★	★★	ALTO RIESGO
Cotti et al. 2015	★★	★★	★★	ALTO RIESGO
Frisk et al. 2003	★★★	★★	★★	BAJO RIESGO
Garrido et al. 2019	★★★	★★	★★★	BAJO RIESGO
Messing et al. 2019	★★★★	★★	★★★	BAJO RIESGO
Petersen et al. 2013	★★	-	★	ALTO RIESGO
Virtanen et al. 2013	★★★	-	★★	ALTO RIESGO
Willershausen et al. 2009	★	★★	★★	ALTO RIESGO
Willershausen et al. 2013	★	★★	★★★	ALTO RIESGO
CASE CONTROL STUDIES				
Pasqualini et al. 2012	★	★★	★★	ALTO RIESGO
COHORT STUDIES				
Bergandi et al. 2019	★★★	★★	★★★	BAJO RIESGO
Caplan et al. 2006	★★	-	★★	ALTO RIESGO
Gomes et al.2016	★★	-	★★	ALTO RIESGO
Inchingolo et al. 2014	★★★★	★★	★★★	BAJO RIESGO

DISCUSSION

The present systematic review aimed to establish if there is scientific evidence to support a positive association and a causal relationship between chronic AP on developing cardiovascular disease.

AP involves the production of bacterial-derived factors and antigens that stimulate a local and systemic inflammatory reaction, and the activation of the innate immune system (30). The release of pro-inflammatory molecules and cytokines from the affected periapical tissues play essential roles in this process, since such pro-inflammatory mediators can reach the systemic bloodstream, thus altering the metabolic control of systemic diseases. (31)

Increased expression of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), IL-1 and IL-2 (interleukin 1 and 2), (1) ET-1 (endothelin 1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule -1), E-selectin and Scl14 adhesion molecules (32) among others, are a clear example of the activation of a cascade of systemic events that could aggravate a cardiovascular disease by perpetuating chronic inflammatory processes, thus leading to structural changes in a sustained manner in target organs such as heart and blood vessels.(33)

Evidence from patients with apical lesions of endodontic origin (ALEO) indicate that the increased expression of systemic pro-inflammatory mediators is linked to an increased risk of developing cardiovascular disease, as evidenced by Garrido et al., 2019, who additionally reported that such risk increases 3.3 times when there is more than one periapical pathology (30). Likewise, it has been documented that young adult population may present a higher risk of cardiovascular disease (1.4 times faster for every 3 years of exposure to more than one ALEO) (34). These results are in agreement with those reported by Cotti et al., (2015) in healthy patients without cardiovascular risk factors, seeking to establish if subjects with apical periodontitis (AP) were more exposed to the pathogenic indices of an atherosclerotic lesion. Thus establishing, that increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and IL-2 together with poor endothelial flow reserve (EFR) could lead to early endothelial dysfunction in young adults (35). This would explain why patients with AP are approximately 5.3 times more likely to develop cardiovascular disease (CVD) than patients without AP (36)

Likewise, Cotti et al.(2015) also established the influence of gender in the association of chronic inflammation in young adults with AP and the presence of early endothelial dysfunction, documented by the reduction in the endothelial flow reserve (EFR), where ADMA levels were unchanged in women with PA, but significantly increased in men ($p < 0.05$). There was even a significant direct correlation between ADMA and IL-2 ($r = 0.67$, $p < 0.001$) and a significant inverse correlation between ADMA and EFR ($r = 0.42$, $p < 0.05$) in men. both male and female patients with AP showed a significant reduction in endothelial flow reserve ($p < 0.05$) and a significant increase in IL-2 (men: $p < 0.01$, women: $p < 0.05$). With this information, it is possible to state that apical periodontitis in women appears to involve a more direct damaging mechanism than in men.(35)

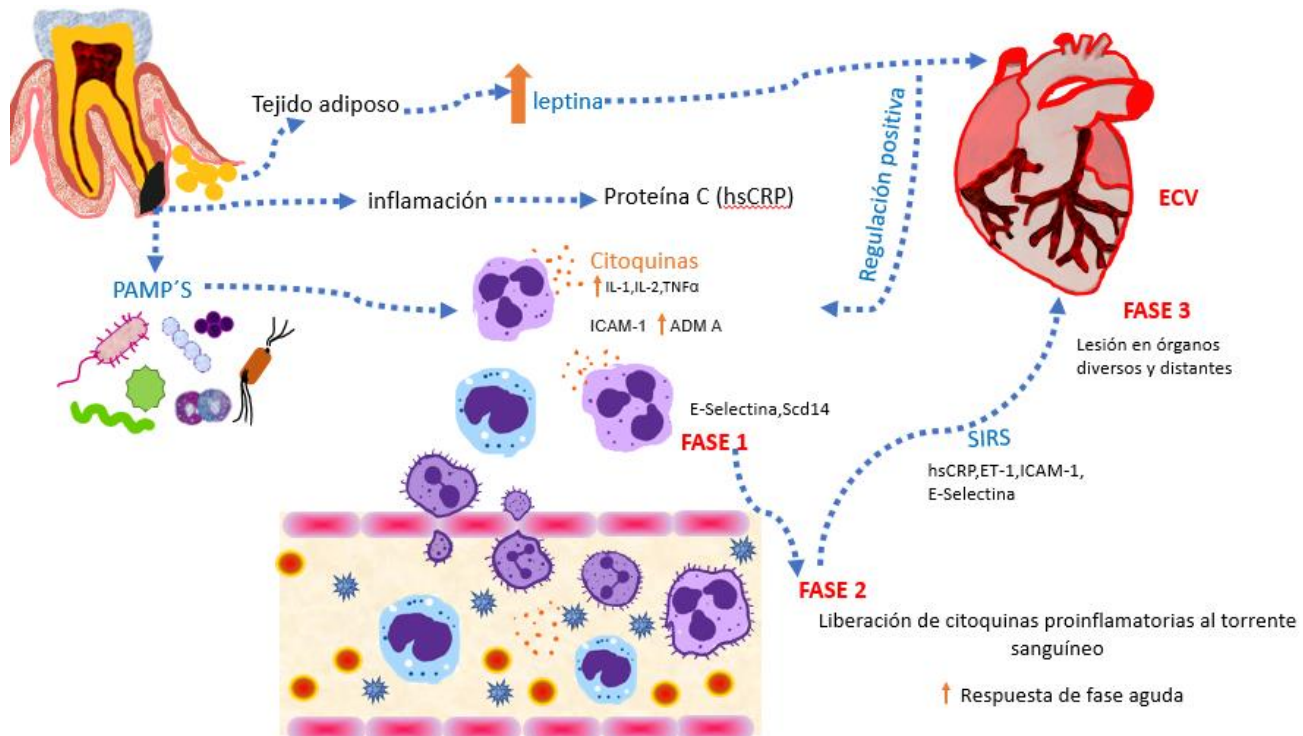
On the other hand, It has been proposed, that aspects such as the presence of apical AP, the presence of root canal treatment (RCT), as well as the sum of AP and RCT sites, are predictors of long-term risk term of cardiovascular incidents(37-41); which can be added to factors related to CVD such as hypertension (42). Furthermore, BP is associated in a specific way with coronary artery disease (43), acute myocardial infarction (33) (44) and oxidative stress (45).

It has also been found that the number of teeth with AP and the total dental index (TDI) scores which assesses the total oral inflammatory load, are significantly correlated with cardiovascular events. One explanation for this behavior considers the pleiotropic hormone leptin, produced by adipose tissue, which could be a link between AP and the pathogenesis of metabolic syndrome (MetS); therefore, elevated levels of leptin are associated with a positive regulation of proinflammatory cytokines and cardiovascular diseases; which indicates that levels of leptin increase in sites with AP. Furthermore, leptin receptors are positively regulated in inflamed dental pulp and in periapical granuloma. (46)

Just as the relationship between periapical pathologies and metabolic disorders has been biologically explained through the increase of local pro-inflammatory cytokines reaching the systemic blood stream, studies published by Sasaki et al., 2016 suggest that the presence of chronic apical periodontitis could affect the development of cardiovascular pathologies, through the expression of molecular patterns associated to pathogens (PAMP), which in turn elicit the production of pro-inflammatory cytokines as a consequence of the immune activation. Concluding that the immune regulation mediated by cytokines is the linking mechanism connecting endodontic periapical lesion and cardiovascular disorders, which take advantage of their main functional characteristics such as pleiotropism and redundancy, and the possibility of generating amplification of inflammatory cascades to stimulate the production of other cytokines, therefore amplifying biological responses at distant sites through endocrine effects (47)

The above mentioned inflammatory pattern is commonly observed when there is a sustained or repeated stimulus of infectious nature (of the bacterial, viral, fungal or protozoan type) or by traumatic factors and even autoimmune reactions which cause alteration in local control systems, which are normally under a resting situation, leading to exacerbated systemic reactions (SIRS).(48)

SIRS start at the local level with a response to aggression, with the consequent release of pro-inflammatory mediators aimed at controlling infectious agents by recruiting cells from the reticuloendothelial system. When the stimulus persists, the second phase begins, which is characterized by the entry of pro-inflammatory cytokines into the bloodstream, potentiating the local response through the recruitment of macrophages and platelets as well as the production of growth factors. when this type of response is initiated generates release of endogenous antagonists to counteract the production of pro-inflammatory cytokines. Given the persistence and / or elevation of the stimulus or noxa, it is possible to go to the third phase that is considered as a massive systemic reaction where pro-inflammatory cytokines trigger humoral cascades, which maintain the activation of the reticulum endothelial system, with loss of microcirculatory integrity and damage to the diverse and distant organs (44,45)



in view of the foregoing, it can be deduced that AP constitute a systemic burden and that the circulating inflammatory mediators released in response to a sustained AP can damage other body tissues, which leads to affirm that AP may influence peripheral blood levels of inflammatory mediators and systemic stress markers (46)

CONCLUSION

La endodoncia tradicionalmente se ha enfocado en establecer mecanismos para la eliminación o control de la respuesta local a nivel periapical, sin embargo con la relación sugerida entre las alteraciones periapicales y las cardiovasculares, se demuestra la importancia de realizar una adecuada reducción de los procesos inflamatorios y control oportuno de la respuesta inmunológica del individuo para evitar que ciertas patologías o alteraciones sistémicas como las cardiovasculares sean exacerbadas. De esta forma, es probable que futuras terapias a nivel cardíaco tengan como punto de partida la desfocalización de la cavidad oral para eliminar agentes infecciosos que actúan como punto gatillo de la activación de cascada de citoquinas proinflamatorias.

REFERENCES

1. Salles AG, Antunes LAA, Küchler EC, Antunes LS. Association between Apical Periodontitis and Interleukin Gene Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod*. 2018;44(3):355-362
2. Ríos-Orsorio N, Muñoz-Alvear HD, Cañón SM, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence International*. 2020;51(2):100
3. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod*. 2013;39(10):1205–17.
4. Cotti E, Mercuro G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *International Endodontic Journal*. 2015; 48: 926–32.
5. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Int Med [Internet]*. 2002;252:283–94.
6. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011. pp. 3–18.
7. Pang, Yuanjie, Jun Lyu, Canqing Yu, Yu Guo, and Liming Lee. "Risk Factors for Cardiovascular Disease in the Chinese Population: Recent Progress and Implications." *Global Health Journal*, January 1, 2020.
8. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International endodontic journal*. 2017; 50(9): 847–859.
9. Frostegård, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013; 11: 117.
10. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010;135:507–11
11. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2019. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
12. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health*. 2013; 13: 154. Doi:10.1186/1471-2458-13-154.
13. 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; 42(6): 916-920.
14. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K. Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod*. 2019; 45(6): 681-690.
15. Costa TH, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AE, Lopes e Maia Mde F, de Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod*. 2014; 40(2): 164-167.
16. Cotti E, Dessì C, Piras A, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod*. 2011; 37(12): 1624-1629.
17. Cotti E, Zedda A, Deidda M, et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. *J Endod*. 2015;41(5):594-600. doi:10.1016/j.joen.2015.01.037.
18. Frisk F, Hakeberg M, Ahlqvist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand*. 2003;61(5):257-262. doi:10.1080/00016350310005510.

19. Garrido M, Cárdenas AM, Astorga J, et al. Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *J Endod*. 2019;45(2):111-115. doi:10.1016/j.joen.2018.11.014.
20. Messing M, Souza LC, Cavalla F, et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod*. 2019;45(2):104-110. doi:10.1016/j.joen.2018.10.014.
21. Petersen J, Glaß EM, Nasseri P, et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Investig*. 2014;18(7):1813-1823. doi:10.1007/s00784-013-1156-3.
22. Virtanen E, Nurmi T, Söder PÖ, Airila-Månsson S, Söder B, Meurman JH. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):107. Published 2017 Jul 11. doi:10.1186/s12903-017-0401-6.
23. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod*. 2009;35(5):626-630. doi:10.1016/j.joen.2009.01.012.
24. Willershausen I, Weyer V, Peter M, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology*. 2014;102(2):297-302. doi:10.1007/s10266-013-0112-7.
25. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod*. 2012;38(12):1570-1577. doi:10.1016/j.joen.2012.08.013.
26. Bergandi L, Giuggia B, Alovisi M, et al. Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *J Endod*. 2019;45(5):500-506. doi:10.1016/j.joen.2019.01.018.
27. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006;85(11):996-1000. doi:10.1177/154405910608501104.
28. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49(4):334-342. doi:10.1111/iej.12468.
29. Inchingolo F, Marrelli M, Annibali S, et al. Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress. *Int J Med Sci*. 2013;11(1):1-6. Published 2013 Dec 6. doi:10.7150/ijms.6663
30. Garrido M, Cárdenas AM, Astorga J, Quinlan F, Valdés M, Chaparro A, et al. Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *J Endod*. 2019;45(2):111–5.
31. Riós-Orsorio N, Muñoz-Alvear HD, Canóñ SM, Restrepo-Mendez S, Aguilera-Rojas SE, Jiménez-Penã O, et al. Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence Int*. 2020;51(2):100–7.
32. 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;45(5):500–6.
33. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, et al. Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *J Endod*. 2009;35(5):626–30.
34. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006;85(11):996–1000.
35. 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;41(5):594–600.
36. 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;42(6):916–20.

37. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DMP, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49(4):334–42.
38. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, Borraccino A, Dambra V, Alovise M, et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod*. 2012;38(12):1570–7.
39. 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;18(7):1813–23.
40. Virtanen E, Nurmi T, Söder PÖ, Airila-Månsson S, Söder B, Meurman JH. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: A cross-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health*. 2017;17(1):1–9.
41. Chauhan N, Mittal S, Tewari S, Sen J, Laller K. Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *J Endod*. 2019;45(6):681–90.
42. Messing M, Souza LC de, Cavalla F, Kookal KK, Rizzo G, Walji M, et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod*. 2019;45(2):104–10.
43. Costa THR, Neto JADF, De Oliveira AEF, Maia MDFLE, De Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod*. 2014;40(2):164–7.
44. Willershausen I, Weyer V, Peter M, Weichert C, Kasaj A, Münzel T, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology*. 2014;102(2):297–302.
45. 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*. 2013;11(1):1–6.
46. González-Navarro B, Segura-Egea JJ, Estrugo-Devesa A, Pintó-Sala X, Jane-Salas E, Jiménez-Sánchez MC, et al. Relationship between Apical Periodontitis and Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2020;9(10):3205.
47. Sasaki H, Hirai K, M. Martins C, Furusho H, Battaglini R, Hashimoto K. Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2204–15.
48. Chakraborty RK BBSIRS [Updated 2020 A 28]. IS [Internet]. TI (FL): SP 2020 J-. A from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669>. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2020.
49. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*. 2014;5(1):20–6.
50. García de lorenzo y mateos A, López martínez J, Ssánchez castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva*. 2000;24(8):353–60.
51. Georgiou AC, Crielaard W, Armenis I, de Vries R, van der Waal S V. Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod*. 2019;45(11):1279-1295.e3.