



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA  
Departamento de Estomatología

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Máster Oficial en Odontología Restauradora, Estética y funcional**

# *Relación entre la patología pulpo-periapical y el embarazo*

*Revisión sistemática*

**AUTOR:**

Amelia Contreras Gutiérrez de Rueda

**TUTOR:**

Dr. Juan José Segura Egea

**Junio 2018**



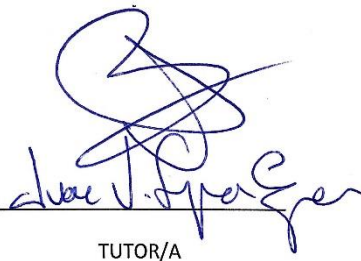
## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR. JUAN JOSÉ SEGURA EGEA, PROFESOR/A DE OPERATORIA DENTAL Y ENDODONCIA AVANZADA ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE **MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA RESTAURADORA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL**.

**CERTIFICA:** QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “ASOCIACIÓN ENTRE LA PATOLOGÍA PULPO-PERIAPICAL Y EL EMBARAZO”

HA SIDO REALIZADO POR AMELIA CONTRERAS GUTIÉRREZ DE RUEDA BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 4 DE JUNIO DE 2018.

D/D<sup>a</sup>   
TUTOR/A

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al Dr. Juan José Segura Egea por compartir sus conocimientos, facilitarme todos los medios para poder realizar el trabajo y por la dedicación que ha empleado para que esto sea posible, muchas gracias.*

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>1. PULPITIS Y PERIODONTITIS APICAL</b> .....	3
<b>2. RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL, PULPITIS Y PERIODONTITIS APICAL CON PATOLOGÍAS SISTÉMICAS</b> .....	8
<b>3. EMBARAZO: COMPLICACIONES DURANTE Y DESPUÉS DEL EMBARAZO Y LA RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA ORAL</b> .....	11
<b>PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS</b> .....	13
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	15
<b>1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	15
<b>2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</b> ....	16
<b>3. EVALUACIÓN DE CALIDAD Y EXTRACCIÓN DE DATOS</b> .....	16
<b>RESULTADOS</b> .....	17
<b>DISCUSIÓN</b> .....	23
<b>CONCLUSIONES</b> .....	26
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	27

## RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis apical es un proceso inflamatorio crónico, en el que se produce la destrucción de los tejidos perirradiculares presentes alrededor del diente, como consecuencia de una infección endodóntica. Los resultados adversos del embarazo como la preeclampsia, partos prematuros o recién nacidos de bajo peso, pueden ser debidos a la presencia de respuestas inflamatorias a nivel sistémico. La periodontitis apical provoca respuesta de los tejidos a nivel local pero también puede hacerlo a nivel sistémico. Por ello, el objetivo principal de este trabajo es estudiar la posible asociación entre la presencia de periodontitis apical en la mujer embarazada y los resultados adversos en el embarazo.

**Material y método:** Se realiza una búsqueda sistemática en MEDLINE/PubMed combinando los términos MeSH: pregnancy and (endodontics or apical periodontitis or dental pulp or pulpitis). Tres estudios que investigan la relación de patología periapical con los resultados adversos durante el embarazo cumplen los criterios de inclusión y son incluidos en el trabajo.

**Resultados:** Se observó entre las participantes en los distintos estudios que, una proporción significativa de las mujeres embarazadas que presentaban periodontitis apical, habían sufrido alguna complicación durante el embarazo. La Odds Ratio y el Riesgo Relativo calculado en los distintos estudios sugieren que la periodontitis apical podría ser un factor de riesgo para el embarazo, aunque los resultados de los diferentes estudios no son concordantes.

**Conclusión:** Se encuentra asociación entre el estado periapical de la embarazada y la aparición de patologías en el embarazo como la preeclampsia, partos prematuros o recién nacidos de bajo peso, pero son necesarios un mayor número de estudios de más evidencia científica para analizar con mayor profundidad dicha asociación.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Apical periodontitis is a chronic inflammatory process, in which the periradicular tissues surrounding teeth are destroyed as a consequence of an endodontic infection. Adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, premature births or low birth weight may be due to the presence of systemic inflammatory responses. Apical periodontitis causes a local tissue response but can also do so at a systemic level. Therefore, the main objective of this study is to evaluate the possible association between the presence of apical periodontitis in pregnant women and adverse outcomes in pregnancy.

**Material and Method:** A systematic search was carried out in MEDLINE / PubMed combining the terms MeSH: pregnancy and (endodontics or apical periodontitis or dental pulp or pulpitis). Three studies investigating the relationship of periapical pathology with adverse outcomes during pregnancy are included in the review.

**Results:** It was observed, among the participants in the different studies, that a significant percentage of pregnant women who had apical periodontitis had suffered some complication during pregnancy. The Odds Ratio and the Relative Risk calculated in the different studies suggest that apical periodontitis could be a risk factor for pregnancy, although the results of the different studies are not concordant.

**Conclusion:** An association is found between the periapical state of the pregnant woman and the appearance of pathologies in pregnancy such as preeclampsia, premature births or low birth weight newborns. However, a greater number of studies with more scientific evidence are needed to analyze with greater depth such association.

## INTRODUCCIÓN

### **1. PULPITIS Y PERIODONTITIS APICAL**

#### **PULPITIS**

La pulpa es un tejido conjuntivo laxo que se encuentra en el interior de la cámara pulpar y de los conductos radiculares. Ante estímulos irritantes reacciona provocando una respuesta inflamatoria o degenerativa. Las causas que provocan la infección, y por tanto la respuesta inflamatoria pueden ser causas infecciosas (bacterias, entre las que predominan las Gram negativas y anaerobias estrictas, y sus toxinas), causas físicas (mecánicas, como traumatismos, térmicas, como alteraciones bruscas de temperatura, eléctricas, radiaciones o variaciones de presión) o por causas químicas. (1)

La inflamación producida en el tejido pulpar recibe el nombre de pulpitis. En función de la intensidad y duración de los irritantes, y de la resistencia del huésped, la inflamación puede ser temporal o pulpitis reversible o inflamación grave y progresiva, o pulpitis irreversible, que evolucionara hacia la necrosis. (2)

La pulpitis se puede clasificar en pulpitis reversible y pulpitis irreversible, y estas a su vez tienen subdivisiones:

- **PULPITIS REVERSIBLE:** inflamación de la pulpa con capacidad de reparación (2), y que presenta poco tiempo de evolución. (1)

Se trata de una pulpitis en la que, una vez eliminado el agente etiológico, la pulpa es capaz de curar y mantener la vitalidad pulpar. (1) Es la primera respuesta inflamatoria pulpar frente a diferentes agentes externos. (2)

Para que la pulpitis sea reversible se deben de cumplir una serie de circunstancias: la agresión debe ser leve, la zona afectada pequeña y el agente causal debe ser eliminado. (1)

En este cuadro clínico no suele existir sintomatología, y si existe suele ser muy leve y provocado por algún estímulo como la aplicación de frío, calor, impactación directa de alimentos, etc. y que cede tras la retirada del mismo. (2)

- **PULPITIS IRREVERSIBLE:** inflamación de la pulpa sin capacidad de reparación (2) y que presenta un largo tiempo de evolución, en la que hay una gran exposición del tejido a las bacterias o a las toxinas. (1)

Es una pulpitis en la que independientemente de que el agente etiológico sea eliminado o no, el tejido pulpar no va a ser capaz de curar y evolucionará hacia una necrosis pulpar. Suele ser la evolución de la pulpitis reversible no tratada. (1)

La pulpitis irreversible a su vez se puede dividir en dos:

- Pulpitis irreversible sintomática (aguda): respuesta inflamatoria aguda de la pulpa frente a la persistencia, crecimiento y progresión de las bacterias en la cavidad pulpar. (2) Se produce hiperactividad exudativa, vasodilatación y edema. El dolor se presenta de manera espontánea, continuo o con cierta intermitencia y difuso, y aumenta en decúbito y flexión anterior. (1) La pulpitis sintomática a su vez se divide en serosa y purulenta.

- ✓ Pulpitis aguda serosa: se caracteriza por un dolor espontáneo, intenso, continuo e irradiado y que aumenta en decúbito, por las noches y con el esfuerzo. Si se estimula el dolor, con el frío, con el calor o con algún estímulo eléctrico, este no desaparece al eliminar el estímulo causante, sino que el dolor se intensifica. (2)
- ✓ Pulpitis aguda purulenta: se caracteriza por un dolor pulsátil, el cual se calma de manera breve con la aplicación de frío en la zona. (2)



- Pulpitis irreversible asintomática (crónica): inflamación de la pulpa sin capacidad de recuperación y con ausencia de sintomatología aguda. (2) Se produce hiperactividad del componente proliferativo de la inflamación (formación de vasos sanguíneos y fibroblastos). No hay dolor ya que no hay inflamación intrapulpar, salvo que se agudice por impactación de alimentos o por contaminación del tejido granulomatoso. (1) Suele ser consecuencia de una pulpitis sintomática no tratada en la que la fase aguda ha cedido, o que los agentes irritantes externos obedecen a estímulos leves o moderados, pero mantenidos en el tiempo, y a que los elementos celulares defensivos pulpares son capaces de neutralizar la agresión bacteriana, por lo que se mantiene siempre asintomática. La pulpitis asintomática a su vez se divide en ulcerada, hiperplásica y cerrada. (2)
  - ✓ Cerrada: forma clínica más habitual, en la que la cavidad pulpar no está comunicada directamente con el medio oral, está comunicada indirectamente mediante los túbulos dentinarios. (2)
  - ✓ Hiperplásica (pólipo pulpar): es una proliferación de una masa granulomatosa de consistencia fibrosa e indolora hacia la cavidad que ha producido la caries. Se produce más en pacientes jóvenes. (2)
  - ✓ Ulcerada: cavidad abierta en la que se observa una comunicación pulpar, cubierta por tejido necrosado y tejido de granulación, motivo del sangrado a la exploración o dolor con la impactación de alimentos. (2)
  
- Necrosis pulpar: descomposición séptica o no del tejido conectivo pulpar. (1)(2) Se produce el cese de todos los procesos metabólicos de la pulpa. La pulpitis irreversible conduce a la necrosis de la pulpa de forma progresiva. Es totalmente asintomática, siempre y cuando no afecte a los tejidos periapicales. (2)

Se pueden diferenciar dos tipos de necrosis: necrosis por coagulación (aséptica), existe un corte definitivo del aporte sanguíneo al tejido pulpar en ausencia de bacterias y la necrosis por licuefacción (séptica), en la que existe gran contaminación bacteriana de la pulpa y existe exudado inflamatorio. (1)

### **PERIODONTITIS APICAL**

La periodontitis apical es un proceso inflamatorio alrededor del ápice radicular como consecuencia de una infección microbiana en la pulpa. (3)

Se debe a la llegada de toxinas bacterianas e incluso bacterias al periodonto apical, por el orificio apical. Lo mismo puede suceder en otras zonas del periodonto, por un conducto lateral, y en la zona de la bifurcación radicular, mediante comunicaciones frecuentes entre el suelo de la cámara pulpar y el periodonto. (2)

Por lo general, la periodontitis apical es asintomática, a excepción del absceso apical agudo primario y la periodontitis apical serosa. Cuando aparecen síntomas, habitualmente se trata de la exacerbación de una inflamación crónica. (2)

La periodontitis apical se produce, en más del 90% de los casos, como secuela de la caries dental, una vez que ésta alcanza la pulpa dentaria provocando pulpitis y/o necrosis pulpar.

La periodontitis apical puede ser reversible o irreversible.

- La **PERIODONTITIS APICAL REVERSIBLE**, es la inflamación aguda del periodonto apical y/o lateral como consecuencia de una patología pulpar, de un traumatismo o como respuesta a una sobreinstrumentación iatrogénica de los conductos, la cual remitirá cuando se trate la causa que la provoca. (2)

Puede ser asintomática o se puede percibir un dolor ligero al masticar. El pronóstico del diente es favorable si se identifica la causa que lo ha provocado. (2)

- La **PERIODONTITIS APICAL IRREVERSIBLE** puede ser aguda y sintomática o crónica y asintomática.
  - La periodontitis apical irreversible aguda (sintomática) cursa con dolor y mínima reabsorción ósea, pudiendo, en ocasiones, ser reversible. Esta se divide en serosa y purulenta. (2)
    - ✓ P.A irreversible sintomática serosa: se producen por las mismas causas que provocan la periodontitis apical reversible, ya que es un estadio más avanzado. Para resolverla se deben eliminar el agente etiológico que lo ha provocado. (2)
    - ✓ P.A irreversible sintomática purulenta (absceso apical agudo): respuesta inflamatoria exudativa y sintomática. La intensidad del dolor se aumenta con la formación de pus y por ello se debe realizar el drenaje sino puede difuminarse y provocar una celulitis. (1)
  - La periodontitis apical irreversible crónica (asintomática) es una consecuencia de la necrosis pulpar y es, por ello, irreversible. Puede presentarse con cuatro cuadros anatomopatológicos:
    - ✓ Granuloma apical: consecuencia de la llegada de toxinas y bacterias procedentes del tejido pulpar necrótico al periápice. Es la neoformación inflamatoria de tejido conectivo en el periápice con infiltrado inflamatorio de células de la serie crónica. (2)
    - ✓ Absceso apical crónico: formación de un exudado periapical purulento con drenaje espontáneo hacia el exterior a través de un trayecto fistuloso. (2)
    - ✓ Quiste apical: quiste inflamatorio de los huesos maxilares en los ápices de dientes con necrosis pulpar. (2) Se desarrolla en el seno de un granuloma periapical a partir de la estimulación de los restos epiteliales de Malassez. (1)
    - ✓ Osteítis condensante: respuesta productiva del hueso periapical a una irritación pulpar leve y prolongada. Se produce una sobreproducción localizada del hueso apical. (1)

## **2. RELACIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL, PULPITIS Y PERIODONTITIS APICAL CON PATOLOGÍAS SISTÉMICAS**

Según *Siqueira y Rôcas, 2014*, uno de los aspectos más interesantes a los que en la actualidad se enfrenta la comunidad científica médica y odontológica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso y el estado de salud sistémico. (3)(4)

**ENFERMEDAD PERIODONTAL**: grupo de enfermedades infecciosas inflamatorias que producen alteraciones en el periodonto y que presenta alta prevalencia en la población. (5) Es una infección crónica, multifactorial y provocada por bacterias anaerobias, Gram -, las cuales forman una microbiota periodontal, que desempeña un papel muy significativo en las enfermedades sistémicas a través de un efecto proinflamatorio o indirectamente a través de la destrucción mediada por el huésped. (6)

Principalmente se pueden diferenciar dos formas clínicas de enfermedad periodontal: (5)

- Gingivitis: inflamación reversible del tejido gingival marginal.
- Periodontitis: pérdida progresiva e irreversible de hueso alveolar y otros tejidos que rodean al diente.

**“MEDICINA PERIODONTAL”**: medicina que se centra en las relaciones entre la enfermedad periodontal (EP) y las patologías sistémicas o generales, estudiándolas en grupos humanos y/o en modelos animales. (3)(7)

Muchos estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre el estado de salud general y la enfermedad periodontal (3). Así, se han descrito las asociaciones entre la EP con la diabetes (3)(8)(9), la cardiopatía isquémica y el infarto de miocardio (10)(11)(12)(13), enfermedades respiratorias (14), la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (15), la pérdida prematura de memoria y de capacidad para el cálculo (16) y el parto prematuro y/o de recién nacidos de bajo peso (17)(18) y preeclampsia durante el embarazo (19)(20). (3)

Según *Stefano Corbella et al. 2016*, los síntomas y signos de la enfermedad periodontal son locales, pero puede influir a nivel sistémico a través de tres mecanismos: (5)

- Masticar alimentos, cepillarse los dientes, realizar exodoncias...: procedimientos orales que pueden conducir a una bacteriemia.
- Aumento de los marcadores inflamatorios sistémicos en pacientes que padecen la E.P (factor de riesgo en la evolución de las patologías cardiovasculares).
- Reacción autoinmune inducida por epítomos de bacterias orales.

### **“MEDICINA ENDODÓNCICA”**

Después de comprobar que científicamente existe relación entre la enfermedad periodontal y diferentes patologías sistémicas, se plantea el tema de la infección focal y la posible influencia de las infecciones endodóncicas sobre la salud general del individuo. Todo ello se plantea en diversas revisiones científicas (20)(21)(22)

Las infecciones periapicales provocan muchas respuestas en los tejidos a nivel local, pero con el objetivo de limitar la diseminación de los elementos infecciosos, la periodontitis apical puede no solo causar respuesta a nivel local sino también a nivel sistémico. La interacción entre los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias que provocan la periodontitis apical (anaerobias, Gram negativas) con los receptores TLR4 en macrófagos y neutrófilos provoca una amplia activación de la inmunidad innata, y provoca la regulación de las citoquinas proinflamatorias. Dichas citoquinas pueden liberarse a nivel sistémico pudiendo inducir o mantener un estado inflamatorio sistémico crónico. (3)

No existe evidencia científica que abale la relación entre la periodontitis apical con las enfermedades sistémicas, pero tampoco se ha demostrado lo contrario, es decir, que tampoco hay evidencia de que las infecciones de origen endodóntico sean un algo aislado sin causar efecto en el resto del organismo. (3)

### **PORPHYROMONAS GINGIVALIS**

Bacteria periodontopatógena, Gram-negativa, anaerobio estricto. Es un factor de riesgo para las enfermedades sistémicas, es por ello, que su presencia podría explicar la correlación de la patología pulpo-periapical y la enfermedad periodontal (E.P) con determinadas afectaciones sistémicas. Su presencia en el organismo induce una respuesta inflamatoria local crónica que produce destrucción ósea, esto se manifiesta como (E.P). (23)

La enfermedad periodontal mediada por *P. gingivalis* es un factor de riesgo para determinadas enfermedades sistémicas como, por ejemplo, la diabetes, parto prematuro, derrame cerebral, enfermedad cardiovascular (arteriosclerosis). (23)

Mediadores proinflamatorios se expresan en la lesión inflamatoria periodontal y muchos de ellos se expresan sistémicamente. La habilidad de controlar la expresión de estos mediadores inflamatorios es crucial para controlar la pérdida ósea en la enfermedad periodontal y la consecuente patología asociada a la infección por *P. gingivalis* (23)

### **3. EMBARAZO: COMPLICACIONES DURANTE Y DESPUÉS DEL EMBARAZO Y LA RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA ORAL**

Según la OMS, el embarazo comprende “los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer”; comienza cuando termina la implantación, que es el proceso que comienza cuando se adhiere el blastocito a la pared del útero (unos 5 o 6 días después de la fecundación), entonces este, atraviesa el endometrio e invade el estroma. El proceso de implantación finaliza cuando el defecto en la superficie del epitelio se cierra y se completa el proceso de nidación, comenzando entonces el embarazo y esto ocurre entre los días 12 a 16 tras la fecundación

En este periodo de tiempo, tanto la mujer como su futuro hijo se enfrentan a diversos riesgos sanitarios, entre los que se encuentran la preeclampsia, parto prematuro y recién nacidos de bajo peso, los cuales pueden estar relacionados con el campo de la odontología, puesto que pueden ser provocados o verse agravados por determinadas patologías odontológicas, por ejemplo, la enfermedad periodontal o la patología pulpo-periapical, que más adelante se analizarán.

- **PREECLAMPSIA:** complicación médica que se asocia a hipertensión arterial (HTA) inducida durante el embarazo.

Se produce como resultado de una alteración de la perfusión placentaria que lleva a una implantación placentaria deficiente durante la primera mitad del embarazo y trastornos de hipertensión arterial después de la semana 20 de gestación en una mujer permanentemente normotensiva. Es la segunda causa más importante de mortalidad en la mujer en el embarazo. (6)

- E.P y preeclampsia: se ha encontrado la asociación con altos niveles del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleucina 10 e IL-6, provocando como resultado un daño vascular inflamatorio que conduce a alteraciones endoteliales placentarias. (6)

Debido a la similitud entre sus fisiopatologías se ha formulado la hipótesis de que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo de la preeclampsia.

- **PARTO PREMATURO:** parto que se produce antes de las 36 semanas de gestación. (17) Es una de las principales causas de mortalidad perinatal, así como de discapacidad neurológica a largo plazo. (18)

Existen una serie de factores de riesgo que pueden llevar al parto prematuro como pueden ser: mujeres que han tenido algún parto prematuro previo, mujeres con índice de masa corporal bajo, infecciones del tracto urinario, tabaquismo, enfermedad periodontal activa...(18)

Se identifican cuatro vías distintas que lo pueden provocar: activación endocrina fetal precoz, sobredistensión uterina, hemorragia decidual, intrauterina y la inflamación o infección, esta última es la que estaría relacionada con la E.P. La activación de una o más de estas vías puede conducir al parto prematuro.

- E.P y parto prematuro: la enfermedad periodontal al ser una enfermedad inflamatoria, libera una cascada de factores biológico que pueden interferir con el crecimiento y desarrollo del miometrio y de la membrana placentaria, lo que puede llevar a provocar el parto prematuro.

La inflamación parece ser una vía común para los factores de riesgo que conducen al parto prematuro. (5)

- **RECIÉN NACIDOS DE BAJO PESO.** Los bebés nacidos a término pesan un promedio de 3200 g (2500-3900 g.), por lo tanto, se considera bajo peso al nacer en un recién nacido con un peso menor de 2500 g. (17)

- E.P y bajo peso al nacer: los mecanismos por los que la enfermedad periodontal puede provocar una reducción del peso del recién nacido no han sido esclarecidos. Se sugiere que puede ser resultado de la estimulación de las membranas fetales durante la síntesis de prostaglandinas por las citoquinas, inducidas por los tejidos gingivales inflamados o por las endotoxinas derivadas de la infección periodontal. (17)



## **PLANTEAMIENTO DEL TEMA Y OBJETIVOS**

La pulpitis, la periodontitis apical y la enfermedad periodontal son enfermedades infecciosas de la cavidad oral. En la pulpitis y en la periodontitis apical las bacterias patógenas atacan el complejo pulpo-dentinario y como consecuencia se produce una respuesta inflamatoria pulpar, mientras que en la enfermedad periodontal las bacterias atacan al periodonto resultando una pérdida irreversible de hueso alveolar.

La periodontitis apical crónica de origen endodóncico, aunque tiene muchos aspectos que la diferencian de la enfermedad periodontal, también presenta ciertas similitudes (3):

1. Se tratan de infecciones crónicas de la cavidad oral que comparten un nicho común que es la boca.
2. En su etiopatogenia, comparten microbiota: son infecciones polimicrobianas en las que son predominantes las bacterias anaerobias, Gram negativas.
3. En la fisiopatología, las dos presentan un aumento de los niveles locales de productos proinflamatorios (citoquinas, interleuquinas, etc.) que pueden repercutir a nivel sistémico.

Ambas son patologías infecciosas orales y se asocian a enfermedades sistémicas como la diabetes, enfermedades cardiovasculares (IAM, arteriosclerosis...), complicaciones durante el embarazo, parto prematuro, recién nacidos de bajo peso, etc.

Después de analizar estas similitudes, cabe destacar la cantidad de estudios que hay respecto a la relación entre la enfermedad periodontal y las patologías sistémicas, y por consiguiente el gran avance que existe de la “medicina periodontal”, mientras que, por el contrario, el número tan disminuido de trabajos sobre la patología endodóncica y su posible relación con patologías sistémicas. Por ello, la “medicina endodóncica” debería desarrollarse de la misma manera que lo hace la “medicina periodontal”, puesto que los mecanismos patógenos de ambas son similares.

A lo largo del embarazo, que son los nueve meses durante los cuales el feto se desarrolla en el útero de la mujer, se pueden producir ciertas complicaciones, incluso después del mismo. Estos efectos adversos durante y después del embarazo, pueden ser la preeclampsia, parto prematuro o niños de bajo peso. Estas complicaciones se han relacionado con la presencia de la enfermedad periodontal en las mujeres embarazadas, es decir, dicha patología podría provocarlo o agravarlo. Por eso, al tener la enfermedad periodontal similitudes con la patología endodóncica, cabría la posibilidad de relacionar dicha patología con los efectos adversos en el embarazo.

Por ello, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

**Objetivo principal:** Revisión sistemática de la literatura científica disponible y actualizada, obtenida mediante búsqueda bibliográfica en bases de datos y diversos libros, respecto a la posible relación del embarazo y sus complicaciones con la patología endodóncica.

**Objetivos específicos**

1. Investigar la asociación entre el embarazo y sus complicaciones y la patología pulpo-periapical
2. Establecer los factores de riesgo asociados a la patología pulpo-periapical en pacientes embarazadas

## MATERIAL Y MÉTODO

### 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para el desarrollo de una revisión sistemática, en primer lugar, se diseña una estrategia de búsqueda, la cual se introduce en la base de datos. Se determinan diferentes criterios de inclusión y exclusión, se seleccionan los diferentes estudios que resultan de la búsqueda, se evalúa la calidad científica, y, por último, se extraen e interpretan los datos científicos.

Para la realización del trabajo se ha empleado la base de datos PubMed, para la obtención de los artículos científicos, diversos libros, otros artículos científicos aportados por el tutor y además se ha empleado una tesis doctoral, la cual nos ha servido como referencia y punto de partida de este trabajo.

Para la búsqueda en MEDLINE/PubMed, en primer lugar, se buscaron los términos MeSH en inglés más adecuados, y finalmente los empleados fueron: “*pregnancy*”, “*endodontics*”, “*apical periodontitis*”, “*dental pulp*” y “*pulpitis*”. A continuación, se unieron mediante los conectores booleanos (AND/OR) para que en la búsqueda salieran el mayor número de resultados posibles. Por tanto, la búsqueda que se introdujo fue finalmente: *PREGNANCY AND (ENDODONTICS OR APICAL PERIODONTITIS OR DENTAL PULP OR PULPITIS)* (Tabla 1)

*Tabla 1. Términos MeSH y palabras clave combinadas para la estrategia de búsqueda.*

```
(("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) AND
(("endodontics"[MeSH Terms] OR "endodontics"[All Fields]) OR
("periapical periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periapical"[All Fields] AND
"periodontitis"[All Fields]) OR "periapical periodontitis"[All Fields] OR
("apical"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "apical
periodontitis"[All Fields]) OR ("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All
Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields]) OR
("pulpitis"[MeSH Terms] OR "pulpitis"[All Fields]))
```

## **2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se seleccionan los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados en la búsqueda. Los artículos que no cumplen los criterios de inclusión aplicados para dicho trabajo se excluyen. Por tanto, se obtienen el resto de los artículos, de los cuales se revisan sus textos completos.

### Criterios de inclusión

1. Tipos de estudios: estudios clínicos epidemiológicos en los que se determinó el estado periapical de mujeres embarazadas.
2. Años de publicación: se limitó la búsqueda a los últimos 20 años debido a que los resultados iniciales fueron escasos, por tanto, serían válidos artículos científicos publicados desde 1998.
3. Estudios clínicos epidemiológicos que relacionan las complicaciones del embarazo con la patología periapical.

### Criterios de exclusión

1. Tipos de estudio: estudio en laboratorios (*in situ*) o estudios en animales.
2. Estudios que relacionan el embarazo con la enfermedad periodontal.
3. Casos clínicos.

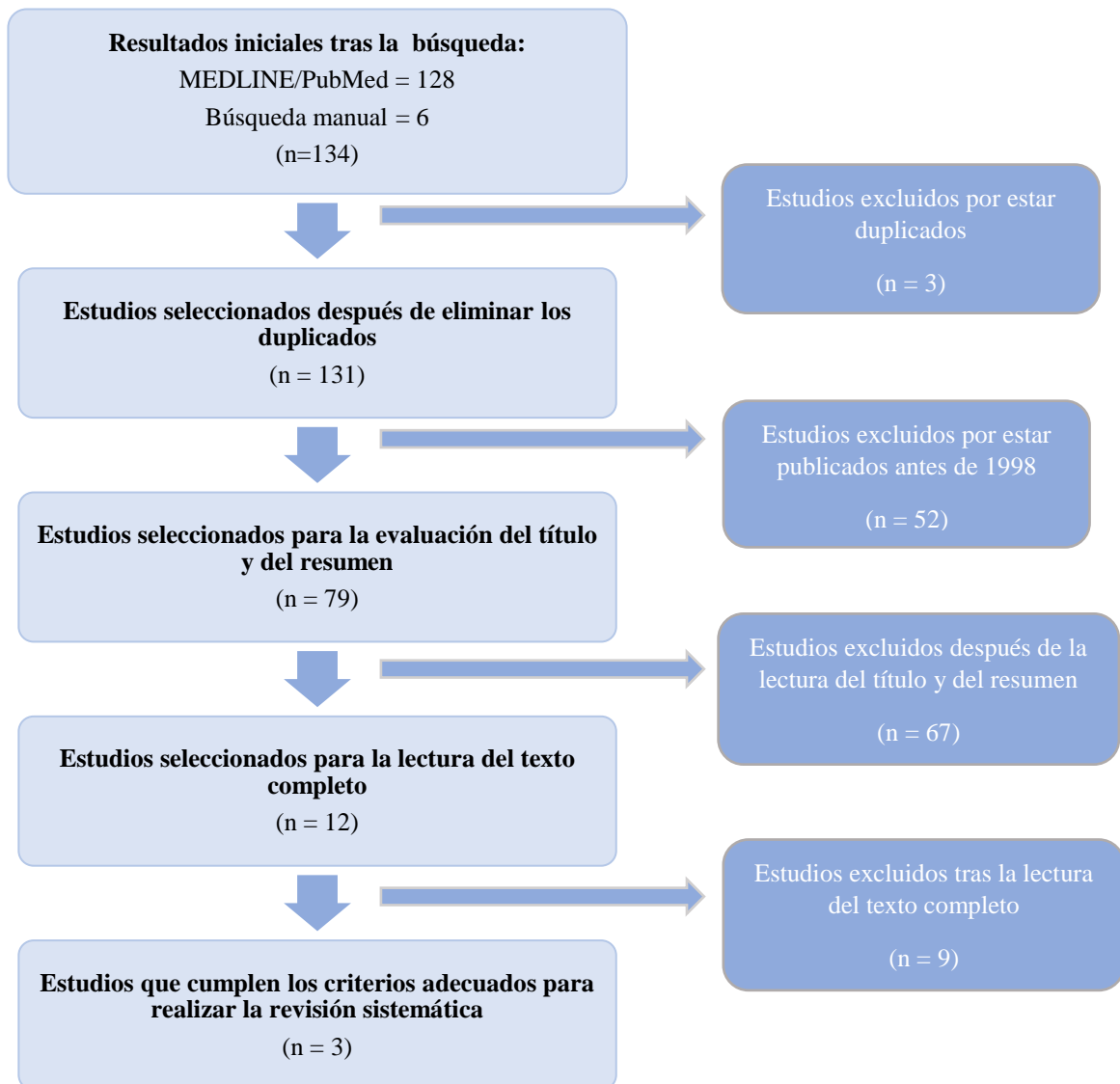
## **3. EVALUACIÓN DE CALIDAD Y EXTRACCIÓN DE DATOS**

Los artículos válidos después de la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión se evalúan sistemáticamente. Se extraen, sintetizan y analizan todos los datos. De cada estudio se obtiene los siguientes parámetros: nombre de los autores, fecha de publicación, diseño del estudio y tamaño de la muestra. El nivel de calidad de la evidencia se determinó según las directrices del “*Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford*”; <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

## RESULTADOS

Tras insertar la estrategia de búsqueda en la base de datos y tras la búsqueda manual, se identifican un total de 134 artículos (*Fig. 1*). Una vez obtenido este resultado se realiza un proceso de selección para escoger los más adecuados. Los trabajos duplicados (3 artículos) y los trabajos publicados antes de 1998 (52 artículos) se descartan para la realización de la revisión sistemática. Posteriormente se seleccionan 79 referencias para la lectura de los títulos y resúmenes, y de ahí se escogen 12 artículos para la lectura del texto completo. De estos 12 artículos, se excluyen 9, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, por los siguientes motivos: cuatro de ellos se refieren a la enfermedad periodontal (5)(6)(19)(24), dos son estudios realizados en animales (25)(26), otros dos tratan la repercusión de la patología endodóncica a nivel sistémico sin referirse a las complicaciones del embarazo, que es el objetivo principal del trabajo (19)(23) y uno es una carta al director, lo cual no aporta muchos datos científicos (27) . Por lo que finalmente son 3 los artículos válidos para el trabajo. Los 3 estudios incluidos presentan un nivel de evidencia 3-4 según las directrices del “*Centre for Evidence-Based Medicine at Oxford*”; (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>).

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática



### **Características del estudio**

En la revisión sistemática se incluyen tres estudios, numerados del 1 al 3 según orden cronológico: 1. Khalighineja, N et al. (2017); 2. Harjunmaa, U et al. (2015); 3. Sandro Mendonça Leal, A et al. (2015).

La *tabla 2*, es un resumen de los artículos seleccionados, en la que se refleja el año de publicación, el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, el diagnóstico del estado periapical de las mujeres embarazadas, la medición de la variable materna/neonato (preeclampsia, partos prematuros o recién nacidos de bajo peso), la fuerza de la asociación de las variables estudiadas (Odds Ratio y el valor de  $p$ ), que permiten interpretar los resultados obtenidos y, por último, la conclusión del estudio.

El primer estudio (28) es un estudio de caso-control, cuyo objetivo es investigar la posible asociación entre la periodontitis apical materna y la preeclampsia. Como muestra del estudio, se seleccionan 100 mujeres embarazadas y se dividen en dos grupos: grupo casos (50 madres diagnosticadas de preeclampsia) y grupo control (50 madres con curso normal del embarazo). A todas ellas se le realiza una revisión del estado endodóntico. En los resultados del estudio, se observó que la periodontitis apical crónica estaba presente en mayor medida en el grupo caso (54%), que en el grupo control (32%); (OR= 2.49 IC 95% = 1.1-5.62;  $p = 0.002$ ). Por todo esto se concluye que, la periodontitis apical es más prevalente en las madres que han padecido preeclampsia y, por tanto, podría ser un factor predictor de la misma.

En el segundo estudio, (29) el objetivo principal es estudiar la relación entre las infecciones periapicales en las mujeres embarazadas y la restricción del crecimiento del feto y la duración del embarazo en Malawi (África). Es un estudio transversal, en el que se analizan 1024 mujeres, de las cuales el 23,5% padecen periodontitis apical crónica. Se observa que hay mayor incidencia de parto prematuro y de niños de bajo peso al nacer en mujeres con infección periapical. Sin embargo, los resultados no son significativos ni para el parto prematuro (RR = 1.52, IC 95% = 0.93-2.47;  $p = 0.092$ ) ni para recién nacidos de bajo peso (RR= 1.08, IC 95% = 0,67-1.72;  $p = 0.785$ ). Por lo tanto, la conclusión de este trabajo es que la infección periapical no está asociada con los partos prematuros y la restricción del crecimiento del feto.

El tercero y último estudio seleccionado, tiene como objetivo investigar la asociación entre la periodontitis apical crónica y los partos prematuros y niños de bajo peso al nacer. Se trata de un estudio de caso-control, y para ello seleccionan 63 mujeres en el periodo de postparto y se dividen en dos grupos: grupo caso (n=33), mujeres que han tenido un parto prematuro y el niño ha nacido con bajo peso, y grupo control (n=30), madres que han tenido un parto a término sin complicaciones. Se les realiza radiografías periapicales y se aplica el índice periapical para el diagnóstico correcto de periodontitis apical crónica. Finalmente, los autores concluyen, a partir de los datos de la regresión logística multivariante, que la prematuridad y el bajo peso al nacer están asociados a la detección radiográfica de periodontitis apical crónica en las mujeres embarazadas (OR = 3.52; IC 95% = 1.01-12.32), pero no dan valores de  $p$ . En el análisis univariante sí que el valor de  $p$  es significativo ( $p = 0.004$ ).



Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión sistemática

Autores	Año	Diseño de estudio	Muestra	Diagnóstico del estado periapical	Medición variable materna/neonato	Fuerza de la asociación	Conclusiones
1.Khalighineja, N et al.	2017	Caso-control (3)	-Casos (mujeres con preeclampsia durante el embarazo) = 50  -Controles (mujeres con embarazo sin complicaciones) = 50	-Ortopantomografía  -PAI	-Preeclampsia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• P.A sistólica <math>\geq 140</math> mmHg</li> <li>• P.A diastólica <math>\geq 90</math> mmHg</li> <li>• Proteinuria <math>&gt; 300</math> mg/24h (Después de la 20ª semana de gestación)</li> </ul>	-Valor de <i>p</i> para la presencia de P.A= 0.002 → Significativa  -Odds ratio de la presencia de P.A= 2.49 (1.1-5.62)	P.A más prevalente en el grupo control → P.A puede ser un factor predictor de la preeclampsia.
2.Harjunmaa, U et al.	2015	Transversal (4)	-Sujetos = 1024 mujeres embarazadas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin P.A = 783</li> <li>• Con P.A = 241</li> </ul>	-Ortopantomografía	-Duración promedio del embarazo  -Peso medio del recién nacido, 48 h después del parto  -Longitud corporal media del recién nacido, entre 1-6 semanas después del parto  -Circunferencia de la cabeza, entre 1-6 semanas después del parto	-Incidencia de <b>partos prematuros</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de <i>p</i>= 0.092 → No significativo</li> <li>• RR = 1.52 (0.93-2.47)</li> </ul> -Incidencia de <b>recién nacidos de bajo peso</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de <i>p</i>= 0.785 → No significativo</li> <li>• RR= 1.08 (0,67-1.72)</li> </ul>	La infección periapical se asoció con una menor duración del embarazo y RCIU en el área de estudio, pero los resultados no fueron significativos.

PAI: índice periapical; P.A: periodontitis apical; Rx: radiografía; RCIO: restricción del crecimiento intrauterino; RR: riesgo relativo; Entre paréntesis: nivel de evidencia según *Evidence Based Medicine (Oxford)*; <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Autores	Año	Diseño de estudio	Muestra	Diagnóstico del estado periapical	Medición variable materna/neonato	Fuerza de la asociación	Conclusiones
3.Sandro Mendonça Leal, A <i>et al.</i>	2015	Caso-control (3)	<p>-Casos (madres de recién nacidos prematuros de bajo peso) = 33</p> <p>-Controles (madres de recién nacidos a término) = 30</p>	<p>-Rx periapical</p> <p>-PAI (período postparto)</p>	<p>-Duración promedio del embarazo</p> <p>-Peso medio del recién nacido</p> <p>-Preeclampsia</p>	<p><b>-Análisis univariante</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor de <i>p</i> para la presencia de P.A= 0.004 → Significativa</li> <li>• Valor de <i>p</i> para recién nacidos prematuros de bajo peso= 0.106 → No significativa</li> <li>• Valor de <i>p</i> para la preeclampsia= 0.151 → No significativo</li> </ul> <p><b>-Análisis de regresión logística multivariante:</b> recién nacidos prematuros de bajo peso y presencia de P.A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odds ratio= 3.52 (1.01-12.32)</li> </ul>	Las mujeres con evidencia Rx de P.A postparto, estaban relacionadas con nacidos prematuros de bajo peso.

PAI: índice periapical; P.A: periodontitis apical; Rx: radiografía; RCIO: restricción del crecimiento intrauterino; RR: riesgo relativo; Entre paréntesis: nivel de evidencia según *Evidence Based Medicine (Oxford)*; <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

## DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática, pretende profundizar en la relación entre la patología pulpo-periapical y los resultados adversos en el embarazo y en el neonato. Es un tema en el que se ha profundizado bastante poco y, por tanto, el número de artículos publicados es escaso.

No hay certeza de que la relación entre la periodontitis apical y la preeclampsia, partos prematuros o niños de bajo peso al nacer sea una relación de causa-efecto, y por ello, es necesario un mayor número de estudios para definir si es una relación asociativa o causal. (28). Además, los estudios realizados hasta el momento son todos de nivel 3-4 de evidencia (estudios transversales o estudios casos-control con muestras pequeñas), por lo que los estudios que se requieren también deben tener un nivel de evidencia mayor (1-2).

***Khalighineja, N et al.*** aporta en su estudio la idea de que la etiología de la preeclampsia es probablemente multifactorial y que, por tanto, es necesario seguir investigando para aclarar si la periodontitis apical es un factor predictivo de la preeclampsia. De la misma manera se podría aplicar al resto de complicaciones estudiadas del embarazo. Además, destacar que las características de los estudios de caso-control y transversales no permiten establecer una relación de causa-efecto entre dos entidades sino solamente asociativa (28)(29). Por tanto, hasta ahora solo se podría afirmar que la relación entre la patología pulpo-periapical y el embarazo es de asociación y no de causalidad.

***Khalighineja, N et al.*** buscan en su trabajo, pruebas que relacionen la P.A con la preeclampsia y destaca que la exacerbación de la respuesta inflamatoria durante el embarazo que puede provocar la presencia de periodontitis apical o enfermedad periodontal, producen niveles elevados de citoquinas inflamatorias y estas, están implicadas en la patogenia de la preeclampsia. Esta idea también la comparte de una manera similar ***Harjunmaa, U et al.*** en su artículo, en el cual, pretende relacionar la P.A con los resultados adversos en el embarazo como partos prematuros o recién nacido de bajo peso. Los autores hacen referencia que la diseminación que pueden sufrir las bacterias patógenas a través del torrente sanguíneo puede causar una infección y una respuesta inmune local, desencadenando el parto antes de las 37 semanas de gestación. Por lo general, como se puede observar en los artículos analizados se destaca que la presencia de las componentes proinflamatorias en la sangre son las desencadenantes de estas complicaciones.

Otro punto importante que destacar es que, en los tres artículos analizados, además de realizar el análisis en profundidad del estado endodóntico de las pacientes embarazadas, se les realiza un estudio periodontal completo, para descartar que la presencia de preeclampsia, parto prematuro y recién nacidos de bajo peso se asocie a la enfermedad periodontal, ya que el objetivo es buscar la asociación con la patología periapical. Hay que resaltar que existen muchas publicaciones sobre la asociación entre la enfermedad periodontal y las patologías sistémicas, en comparación a las escasas referencias respecto a la patología endodóntica.

Tras la revisión de los análisis estadísticos de los diferentes artículos, se puede observar que en el trabajo publicado por *Khalighineja, N et al.* se analiza la variable “Tratamiento endodóntico del diente (ETT)”, y que presenta una  $OR=0.24$  (0.1-0.58), este valor significa que al ser la  $OR<1$ , es un factor protector de la preeclampsia, por lo que, es un dato muy importante a tener en cuenta, pero que los autores no le han dado importancia, siendo un valor bastante significativo. Cabe destacar que esta variable no se analiza en ninguno de los otros dos artículos, por tanto, no es posible realizar una comparación de los resultados entre los mismos.

El estudio radiográfico empleado para la valoración del estado periapical varía de un trabajo a otro y es muy importante, porque de la valoración radiográfica va a depender el diagnóstico final establecido. Mientras que en los artículos publicados por *Khalighineja, N et al.* y *Harjunmaa, U et al.* la valoración radiográfica del estado periapical se hace mediante ortopantomografías, en el estudio de *Sandro Mendonça Leal, A et al.* se realiza mediante radiografías periapicales. Esto influye notablemente en la calidad del diagnóstico puesto que, la radiografía periapical permite una visualización con mayor resolución de las estructuras periapicales, mientras que la ortopantomografía proporciona una imagen global de ambas arcadas, y las estructuras periapicales se observan con menor nitidez, y esto puede proporcionar un diagnóstico confuso o erróneo. Por tanto, siempre que sea posible es preferible realizar radiografías periapicales para posteriormente poder aplicar el índice periapical y establecer correctamente el diagnóstico.

En los tres estudios seleccionados el resultado final es favorable respecto a que la periodontitis apical durante el embarazo puede afectar negativamente al mismo, provocando aumento de la tensión en la mujer durante el embarazo, partos prematuros o recién nacidos de bajo peso. Pero estos resultados pueden estar influenciados por diferentes factores que van a depender de la población estudiada. Es el ejemplo del estudio de *Harjunmaa, U et al.* el cual está realizado en Malawi, África, que al ser un país subdesarrollado se tuvieron en cuenta múltiples variables para descartar la posibilidad de que otro factor diferente a la P.A pudiera afectar al embarazo. Así mismo, hay que destacar que se han presentado dificultades en las diferentes investigaciones realizadas, y la mayoría a causa del abandono del estudio, por parte de los sujetos, por lo que esto también es importante tenerlo en cuenta ya que los datos podrían haber variado.

Las investigaciones señalan que la P.A es el factor de mayor riesgo para las enfermedades sistémicas (30), es por ello por lo que está justificada la necesidad de realizar más investigaciones para esclarecer esta afirmación. Actualmente, son muy necesarios los estudios multidisciplinarios en los que haya una interrelación directa entre los odontólogos y otros profesionales de la salud para así aunar los problemas de los pacientes y poder resolverlos de la mejor manera posible, cada uno aportando los conocimientos científicos de su área de especialización.

Hay que destacar que es una investigación muy interesante y muy importante, pero que aún no se han llevado a cabo todos los estudios necesarios para argumentar con seguridad dicha asociación. La evolución en el estudio de la “medicina endodóntica” y en concreto, la asociación con el embarazo debe ser llevada a cabo de manera más profunda, para reducir los posibles efectos negativos que la patología pulpo-periapical puede provocar, e identificar y modificar los factores de riesgo relacionados, y así asegurar un embarazo tranquilo y sin ningún tipo de complicaciones.

## CONCLUSIONES

1. Los resultados de dos estudios de nivel de evidencia 3-4 sugieren asociación entre la prevalencia de lesiones radiolúcidas periapicales en la embarazada y el parto prematuro con recién nacido de bajo peso.
2. Un estudio de nivel de evidencia 3 encuentra asociación significativa entre la prevalencia de lesiones periapicales en la embarazada y la incidencia de preeclampsia.
3. Son necesarios un mayor número de estudios y, en especial, estudios prospectivos de nivel de evidencia mayor (1-2), para analizar con profundidad la posible asociación entre el estado periapical de la embarazada y la aparición de patologías en el embarazado, como la preeclampsia, el parto prematuro o el recién nacido de bajo peso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Barbero J. Patología y terapéutica dental : operatoria dental y endodoncia. 2th. ed. Barcelona : Elsevier; 2015.
2. Canalda Carlos BE. Endodoncia Tecnicas Clinicas y Bases Cientificas. 3th. ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
3. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48(10):933–51.
4. Siqueira JRJF RI. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Top*. 2014;30:3–22.
5. Corbella S, Taschieri S, Del Fabbro M, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int* [Internet]. 2015;47(3):1–12.
6. Desai K, Desai P, Duseja S, Kumar S, Mahendra J and DS. Significance of maternal periodontal health in preeclampsia. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015;5(2):103–7.
7. RA S. Is gum disease killing your patient? *Br Dent J*. 2009;206:551–2.
8. Soskolne WA KA. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;91:263–70.
9. Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28:710–2.
10. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS OS. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol*. 1996;67(10):1123–37.
11. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK JJ. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:559–69.

12. Dörfer CE, Becher H ZC et al. The association of gingivitis and periodontitis with ischemic stroke. *J Clin Periodontol.* 2004;31:396–401.
13. Grau AJ, Becher H ZC et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35:496–501.
14. Scannapieco FA, Bush RB PS. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Periodontol.* 2003;8:54– 69.
15. Bullon P, Goberna B GJ et al. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005;76:513–9.
16. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS S, N WC. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:1206–11.
17. Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo Á, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother’s periodontal status. *J Clin Periodontol.* 2005;32(3):299–304.
18. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, et al. Periodontal Disease and Preterm Birth: Results of a Pilot Intervention Study. *J Periodontol [Internet].* 2003;74(8):1214–8.
19. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Periodontol [Internet].* 2013;84(4-s):S181–94.
20. Sánchez Domínguez B. Asociación entre el estado periapical y endodóncico y la diabetes Mellitus tipo II. 2015 Sep 30 [cited 2018 Apr 23]
21. RA H. Focal infection revisited. *Br J Rheumatol.* 1994;33:370–7.
22. HN N. Focal Infection. *J Dent Res.* 1996;75:1912–9.
23. C. Hayashi, C.V. Gudino, F.C. Gibson CAG. Pathogen-induced inflammation at sites distant from oral infection: bacterial persistence and induction of cell-specific innate immune inflammatory pathways. *North.* 2008;29(10):1883–9.



24. Payal S, Kumar GS, Sumitra Y, Sandhya J, Deshraj J, Shivam K PS. Oral health of pregnant females in central India: Knowledge, awareness, and present status. *J Educ Health Promot.* 2017;6(4):102.
25. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, Inubushi T, Kitagawa M, Nagasaki A SS, Kozai K TT. Dental Infection of *Porphyromonas gingivalis* Induces Preterm Birth in Mice. *PLoS One.* 2015;10(8).
26. Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP JR. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol.* 2009;54(2):162–71.
27. Vergara-de la Rosa E, Galvez-Olortegui J, Vargas-Armas C, Galvez-Olortegui T. Do women with a history of pregnancy and endodontics, have higher risk of maxillary fungal ball? *Acta Otorrinolaringol Esp [Internet].* 2016;68(5):307–8.
28. Khalighinejad N, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A. Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J Endod [Internet].* 2017;43(10):1611–4.
29. Harjunmaa U, Järnstedt J, Alho L, Dewey KG, Cheung YB, Deitchler M, et al. Association between maternal dental periapical infections and pregnancy outcomes: results from a cross-sectional study in Malawi. *Trop Med Int Heal [Internet].* 2015;20(11):1549–58.
30. Leal ASM, De Oliveira AEF, Brito LMO, Lopes FF, Rodrigues VP, Lima KF, et al. Association between chronic apical periodontitis and low-birth-weight preterm births. *J Endod.* 2015;41(3):353–7.