



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

***ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y  
TERAPÉUTICA ENDODÓNCICA CON LA  
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ESTUDIO PILOTO.***

Trabajo Final del Máster Oficial en Ciencias Odontológicas

**BENITO SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ**

Sevilla, Septiembre de 2011

D. JUAN JOSE SEGURA EGEA, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Patología y Terapéutica Dental del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA QUE: D<sup>a</sup> BENITO SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ, Licenciado en Odontología por la Facultad de Odontología de Sevilla ha realizado bajo su tutela y dirección el Trabajo de Investigación “*ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNCICAS CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ESTUDIO PILOTO*” correspondiente al trabajo fin de máster de Tercer Ciclo del Programa de Doctorado Máster Oficial en Ciencias Odontológicas del Dpto. de Estomatología de la Universidad de Sevilla.

Sevilla, 1 de septiembre de 2011.

Fdo.: Juan J. Segura Egea

## Agradecimientos

- Al Prof. Dr. Juan José Segura Egea, por su dedicación a la docencia y enseñanza en la investigación, por todo el apoyo prestado durante la realización de este trabajo, por su indiscutible capacidad de liderazgo del Equipo de Patología y Terapéutica Dental, del que nos sentimos tan orgullosos de pertenecer.
- A la Unidad de Cirugía Maxilofacial del Hospital Universitario Virgen del Rocío por apoyar y facilitar el planteamiento del proyecto.
- A la Unidad del Corazón del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla por el apoyo y las facilidades en el planteamiento y desarrollo de este proyecto.
- Al Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla a través del cual se organizan y cursan estos trabajos fin de máster.
- A mis compañeros del grupo de investigación CTS 941 del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de Sevilla, a los que nos une este amor y pasión por la Terapéutica Dental, por contagiarme de su espíritu de integración y esfuerzo por conseguir las metas propuestas.
- A mi Familia, por su apoyo incondicional y su confianza, sin ellos no podría ser como hoy soy. Todo mi cariño hacia ellos.

## INDICE

1.- Introducción .....	6
1.1.- La Cardiopatía Isquémica .....	10
1.2.- Relación entre los procesos inflamatorios crónicos orales y la cardiopatía isquémica .....	23
1.2.1.- Estudios epidemiológicos .....	25
1.2.2.- Mecanismos patogénicos .....	32
1.3.- La Periodontitis Apical .....	46
1.4.-Relación entre la periodontitis apical y la cardiopatía isquémica...	51
2.- Planteamiento del problema y Objetivos. ....	60
3.- Material y métodos .....	64
4- Bibliografía .....	74
5.- Anexos .....	88

## **1. INTRODUCCIÓN.**

## 1. **INTRODUCCIÓN.**

Actualmente unos de los aspectos más interesantes a los que se enfrenta la comunidad científica odontológica y médica es la posible conexión entre los procesos inflamatorios crónicos orales de origen infeccioso y el estado de salud sistémico. La enfermedad periodontal es el principal exponente de los procesos inflamatorios crónicos orales, pero no es el único. La periodontitis apical de origen endodóncico es el otro proceso inflamatorio sobre el que haremos hincapié, su posible relación con la cardiopatía isquémica es el motivo de este trabajo.

La “medicina periodontal” se ha ido desarrollando en los últimos años como una 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 (1). Son numerosos los estudios epidemiológicos que han encontrado asociación entre el estado de salud general y la EP. Así, se ha descrito la asociación de la EP con la diabetes mellitus (DM) (2,3), la cardiopatía isquémica (CI) y el infarto de miocardio (4-7), el parto prematuro y/o de recién nacidos de bajo peso (8,9), enfermedades respiratorias (10), la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (11) y la pérdida prematura de memoria y de capacidad para el cálculo (12).

A finales del s.XIX, Miller (1894) demostró la presencia de bacterias en la pulpa dental enferma. En 1900, Hunter plantea la posibilidad de que los microorganismos presentes en la boca puedan difundirse a todo el cuerpo, provocando enfermedades sistémicas. A partir de entonces la profesión médica despierta un notable interés en la importancia de la pulpa dental y los tejidos

infectados de la cavidad bucal. Al inicio de la segunda década del s. XX se realizan varios estudios (*Davis 1912, Billings 1914, Rosenow 1914*) y se publican trabajos sobre el efecto que los tejidos enfermos, incluidos los orales, tenían sobre la enfermedad sistémica. La *Teoría de la Infección Focal* termina de conformarse gracias a los estudios de *Daland (1916), Gilmer (1916), Hunter (1921), y Thompson (1925)*: la difusión de microorganismos, o sus toxinas, a través del cuerpo, desde un foco de infección circunscrito en un tejido concreto, iniciaría o exacerbaría la enfermedad sistémica, produciendo daños en un tejido distante. Rhein et al. (1926) llega a justificar la extracción de dientes sanos para prevenir supuestas infecciones focales. Rhoads y Dick (1932) consideraron a todos los dientes endodonciados como probables focos de infección y determinaron que la extracción dentaria en varios individuos mejoraba su estado de salud. En Estados Unidos, la reacción en contra del tratamiento endodóncico fue tan fuerte que la enseñanza de las técnicas clínicas en endodoncia se detuvo por completo en la mayoría de los centros formativos, a favor de las extracciones dentales (Grossman, 1971). El avance de la endodoncia se retrasa, así, más de 40 años.

En 1940, Reimann & Havens sugirieron que la opinión expresada por Hunter 30 años antes había sido mal interpretada. Afirmaron que Hunter había señalado como culpable de la enfermedad sistémica a los “malos dientes postizos y coronas, y no a los abscesos apicales de las pulpas dentales”. En revisiones de la literatura y de los experimentos que habían realizado, Reimann & Havens concluyeron que “la eliminación de las infecciones locales con la esperanza de influir en los síntomas generales o a distancia, y en la enfermedad, debía considerarse como un procedimiento experimental no

exento de riesgos”. Según Dussault y Sheiham (1982), el surgimiento de la teoría de la *Infección Focal*, se debió tanto a factores sociales y económicos como a la validez científica de la época. En la década de 1940 ya existían suficientes datos científicos disponibles para desacreditar la teoría de la *Infección Focal*, y aunque la Junta Dental de Reino Unido mantuvo su apoyo a la teoría, ya se habían conseguido los objetivos acordes a la profesión y la teoría había perdido su popularidad.

Sin embargo, recientemente el tema de la *Infección Focal* ha vuelto a resurgir una vez más con la publicación de trabajos de revisión científica (13,14). Un libro muy popular de Meinig (15) se preguntaba si la profesión dental había elegido ignorar un concepto bastante importante e investigado en relación con la salud general de la población, poniendo en duda el papel del tratamiento endodóncico y su importancia en el efecto a largo plazo en la salud de un individuo (16).

En este trabajo se revisa el estado del conocimiento respecto a la posible asociación entre la cardiopatía isquémica y las variables endodóncicas, prevalencia de enfermedad periapical y frecuencia de tratamiento de conductos.

## **1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

### **1.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

La cardiopatía isquémica (CI) engloba un conjunto de enfermedades del corazón cuyo origen radica en la incapacidad de las arterias coronarias para suministrar la sangre necesaria a un determinado territorio del músculo cardíaco, lo que trae como consecuencia un menor aporte de oxígeno al corazón y ,por tanto, un desequilibrio entre el suministro de oxígeno- sustratos y la demanda cardíaca (17)(18). La isquemia debida a una obstrucción del riego arterial causa, además de hipoxemia, un déficit de sustratos necesarios para la producción de ATP, y un acumulo anormal de productos de desecho del metabolismo (19)(20).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año mueren por enfermedad cardiovascular 17 millones de personas en el mundo, lo que supone la principal causa de mortalidad y de incapacidad, justificando un tercio de todos los fallecimientos. Más de 1/3 de las muertes en países desarrollados y un 50% de las de origen cardiovascular son atribuibles directamente a la cardiopatía isquémica (21).

Por lo que a la patología cardiovascular se refiere, tiene una alta prevalencia entre la población adulta y se encuentra entre las principales causas de muerte en el mundo occidental. Engloba una gran variedad de alteraciones cardíacas y circulatorias tanto del sistema arterial como venoso, entre las que se encuentran las arritmias cardíacas, las lesiones valvulares, la patología isquémica y la insuficiencia cardíaca entre otras. De todas ellas, la

cardiopatía isquémica es la alteración más interesante en cuanto a su posible relación con las enfermedades inflamatorias orales (22) .

Entre los procesos de índole aterosclerótico reconocidos como enfermedad cardiovascular (ECV) se encuentra la cardiopatía isquémica (CI), se suelen emplear términos sinónimos como isquemia del miocardio, insuficiencia coronaria o enfermedad coronaria. La obstrucción de las arterias coronarias por aterosclerosis, enfermedad crónica que involucra a las arterias de mediano y gran calibre, tanto en su capa muscular como en la elástica, está presente en más del 90 % de los casos de CI (19).

Las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica son: afectación de arterias coronarias por un estrechamiento u oclusión dando lugar a una irrigación deficiente del corazón, manifestada por: (23)

- angina de pecho (la disminución reversible del flujo sanguíneo coronario produce isquemia miocárdica que se traduce en dolor torácico agudo),
- infarto agudo de miocardio (IAM, donde el flujo coronario disminuido produce isquemia miocárdica total en un área del músculo cardíaco, con necrosis de las células miocárdicas y afectación irreversible), y
- muerte súbita de origen coronario.

La definición clásica de la angina de pecho data de 1768 cuando la define Heberden “Una sensación de dolor opresivo, por lo general localizada en el centro del pecho, que con frecuencia se desencadena al andar o subir cuestras, pero que se alivia con el reposo... y que en muchas ocasiones se sigue, en un plazo más o menos largo, de la muerte del sujeto”. Al no conocer la causa del dolor lo denominó “angina de pecho” por la similitud con los

dolores anginosos de otra localización. Edward Jenner (la historia de la medicina lo recuerda como el inventor de la vacuna) fue el encargado de realizar la autopsia a un colega que padecía estos síntomas y que pidió que a su muerte se le practicara la autopsia. Jenner descubrió que el mal se originaba en las arterias coronarias, la describe como “osificación de las coronarias” probablemente por estar fuertemente calcificadas. Este descubrimiento no se hizo público por preservar la salud de su jefe, el prestigioso cirujano John Hunter que también padecía angina de pecho.

Las arterias responsables del riego del corazón son las arterias coronarias, llamadas así porque parece que forman una corona en torno al mismo. Cuando una de las arterias coronarias se obstruye de forma parcial, se produce una estenosis o estrechez de la luz interior de la misma que dificulta el paso de la sangre a su través. La obstrucción se debe al desarrollo de una placa de ateroma en la pared de la arteria, que está compuesta de lípidos y distintas clases de células. Si la estenosis no es muy importante, la sangre que la atraviesa puede ser suficiente y el funcionamiento será normal. Cuando la obstrucción es más importante, la sangre que pasa a su través puede bastar para que no haya problemas en reposo; pero cuando sometemos al corazón a un esfuerzo más exigente, éste requiere más energía, más sangre y la obstrucción impiden que el flujo aumente. La situación de desequilibrio que sucede entre lo que el corazón demanda y lo que puede aportar la circulación coronaria la denominamos isquemia.

La isquemia miocárdica puede tener una serie de consecuencias, desde ser un fenómeno transitorio que se soluciona sin secuelas (cuando cesa la causa que lo ha desencadenado, el ejercicio) hasta situaciones más

complicadas, como cuando una arteria coronaria se obstruye por completo. Esto último sucede de forma brusca al romperse una placa de ateroma ya existente. La interacción entre los materiales del interior de la placa y la sangre circulando da lugar a la formación de un trombo que termina por cerrar el paso de sangre a través de la arteria. Las consecuencias del cuadro dependerán del tiempo que la arteria permanezca obstruida. Si este tiempo es prolongado –más de una hora- el miocardio consume sus reservas energéticas, no pudiendo mantener los procesos vitales básicos. La muerte o necrosis del miocardio por falta de riego coronario se denomina *infarto de miocardio*. Las consecuencias de un infarto de miocardio varían dependiendo de que aparezcan o no complicaciones y del tamaño de la zona muerta. Aunque las complicaciones pueden ser de muchos tipos, las más temibles en los primeros momentos son las arritmias ventriculares, que pueden llegar a causar la muerte del paciente. En España se producen alrededor de 70000 infartos de miocardio al año, y de ellos casi 30000 mueren de forma súbita en los primeros momentos, antes de poder llegar al hospital (24).

La estimación realizada de la magnitud del problema de la CI entre 1997 y 2005 apunta a que el envejecimiento de la población aumentará por sí mismo el número de casos de IAM y angina inestable en España (24). La CI es una de las principales causas de muerte a partir de los 40 años en los hombres y de los 64 años en las mujeres, causando el 70% de los fallecimientos a partir de los 75 años de edad (25).

Los principales factores de riesgo cardiovasculares considerados son:

- No Modificables (historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz y enfermedad aterosclerótica establecida, aunque esta última puede mejorarse en respuesta a tratamientos); Constitucionales (edad, sexo, raza);
- Modificables clásicos (stress, sedentarismo, tabaquismo); Metabólicos (hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinismo e insulino-resistencia, hipotiroidismo) y Hemodinámicos (HTA, Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI)).

Los nuevos factores emergentes de riesgo cardiovascular son:

- Inmunológicos (Proteína C-reactiva, Lp-PLA2 (Lipoproteína-asociada a fosfolipasa A 2) y Hematológicos (Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), recuento leucocitario, fibrinógeno y factores de la coagulación) (21).

En la última década se ha hecho patente el importante papel que desempeña la inflamación en la aterogénesis y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria. Las denominadas *placas activas o vulnerables*, que son responsables de la aparición de eventos coronarios agudos, como el infarto de miocardio y la angina inestable, contienen numerosas marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, en respuesta a un proceso infeccioso como pudiera ser la enfermedad periodontal (26).

El proceso causal es la *arterioesclerosis* desarrollada a lo largo de años como consecuencia de una serie de factores genéticos y ambientales.

Particular importancia revisten los denominados *factores de riesgo*, entre los cuales los más importantes son la hipertensión, el tabaquismo, la dislipemia y la diabetes, infiltración de partículas de colesterol LDL en su interior (la oxidación de estas partículas de colesterol LDL en su interior pone en marcha un proceso que incluye la atracción de monocitos, que se convierten en macrófagos, la migración de células musculares lisas de la capa media,...)

Con el tiempo se forma la *placa de ateroma* que protruye la luz del vaso, estrechándola de forma progresiva. Esta placa consta de un núcleo, rico en lípidos y una capsula fibrosa. Las consecuencias de la aterosclerosis coronaria pueden derivarse de la estenosis que estas placas producen; pero también pueden deberse al proceso de rotura de la placa. Cuando una placa ateromatosa se rompe, el contenido del núcleo, que incluyen materiales altamente trombogénicos, se pone en contacto con los elementos circulantes de la sangre, lo que puede dar lugar a un trombo que termina de ocluir la luz del vaso. Tanto en los cambios iniciales de la ateromatosis como en la rotura de la placa intervienen fenómenos inflamatorios. La relación de la enfermedad coronaria con marcadores sistémicos de la inflamación o con enfermedades inflamatorias es un fenómeno a explorar que puede suponer una nueva vía para prevenir y tratar la enfermedad coronaria.

Existen, a grandes rasgos, dos formas de *evolución* de la cardiopatía isquémica:

- Evolución progresiva a lo largo de los años hacia obstrucciones cada vez más graves, fibrosas, que provocan una angina estable de esfuerzo.
- Evolución acelerada, a partir de placas pocas obstructivas que se rompen y ocluyen de forma aguda la luz de una arteria coronaria, dando lugar a los síndromes coronarios, dependiendo de la mayor o menor duración de la obstrucción.

Estos dos tipos de evolución pueden coexistir en el mismo paciente, puesto que en el árbol coronario de un enfermo puede haber lesiones en distinto grado de evolución.

Hace tiempo que se sabe de la existencia de ciertas asociaciones estadísticas derivadas de la epidemiología que permiten predecir que unas personas tienen más riesgo que otras de padecer un infarto de miocardio. De ahí se deriva el concepto de “**factor de riesgo**”, éstos hoy son bien conocidos y numerosos, pero los más importantes son la hipertensión arterial, el tabaquismo, los niveles elevados de colesterol en sangre y la diabetes. Otros factores de riesgo tienen relación con los anteriores son la obesidad el sedentarismo. Existen otros cuya participación es compleja, como el estrés y otros cuya importancia empezamos a entrever. Además se consideran factores de riesgo la edad, el sexo masculino y los antecedentes familiares, lo que probablemente traduce la importancia del sustrato genético. Los factores de riesgo tienen una acción aditiva, cuando no potenciadora, sobre el riesgo de padecer un infarto; por ello su abordaje debe basarse no en uno concreto, sino en la modificación del perfil de riesgo mediante una estrategia integrada, suponiendo esto un cambio en el estilo de vida.

El **inicio y desarrollo** progresivo de la placa de ateroma puede comenzar a edades tempranas, iniciándose con alteraciones en la función del endotelio producidas por la acción de los factores de riesgo. (27,28)

El **endotelio** es un complejo órgano capaz de producir una serie de sustancias con acciones antiadherentes, antitrombóticas y vasodilatadoras. Cuando estas acciones se ven deprimidas se produce un aumento de la permeabilidad a partículas circulantes de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) que, una vez dentro de la pared del vaso, sufren un proceso de oxidación. Los siguientes cambios tienen un importante componente de elementos inflamatorios, liberándose una serie de sustancias que atraen a los monocitos circulantes, hacen que se adhiera al endotelio y que penetren en su interior. Allí captan las partículas lipídicas convirtiéndose en macrófagos; finalmente sufren un proceso de muerte por apoptosis y liberan su contenido lipídico, que confluirá para formar un núcleo creciente de grasa extracelular que constituye el *core* de la placa de ateroma. Al mismo tiempo se produce una migración de células musculares lisas modificadas procedentes de la capa media y la síntesis de elementos de matriz extracelular –colágeno– tendente a reforzar la cápsula externa de la placa. El crecimiento inicial de la placa es excéntrico, hacia fuera sin protruir la luz del vaso, es lo que se conoce como *remodelado negativo*. En fases avanzadas es cuando se protruye hacia la luz del vaso, estrechándola.

La **rotura de la placa** o en menor grado una erosión o fisura permite que la sangre circulante se ponga en contacto con los elementos constitutivos del interior de la placa, entre los cuales existen algunos altamente trombogénicos, como el factor tisular. (27) (29)

Se produce así un trombo que contribuye a incrementar bruscamente el grado de obstrucción coronaria. Los mecanismos fibrinolíticos de la sangre en ocasiones lisan el trombo si este es lábil, pero si el poco lábil y su extensión ocluye totalmente la arteria, se produce un fenómeno de isquemia completa y duradera que produce la necrosis del miocardio tributario de la arteria obstruida. El trombo que produce una obstrucción parcial puede disolverse espontáneamente antes de que la isquemia dé lugar a una necrosis. La manifestación clínica puede adoptar la forma de angina inestable, pero el trombo suboclusivo tras una lisis más o menos compleja, es invadido por elementos formes procedentes de la arteria y por componentes de la matriz extracelular, creciendo abruptamente y aumentando el grado de obstrucción de la arteria.

El estrés mecánico a que está sometidas las distintas regiones de la placa de ateroma es diferente, lo que hace que la rotura se produzca habitualmente allí donde es mayor, que es la zona de unión entre placa y arteria indemne. La tensión viene condicionada por pertenecer a un órgano con una actividad contráctil permanente.

Los fenómenos inflamatorios activos se traducen en la acumulación, en las zonas de rotura, de células inflamatorias que segregan diversas metaloproteinasas de matriz que digieren la matriz extracelular y debilitan la cápsula de la placa. (27)(30)

El por qué se produce este fenómeno es algo que aún no está claro: si bien el propio proceso de aterosclerosis es un proceso inflamatorio difuso, pero con manifestaciones locales, se ha especulado que procesos inflamatorios externos

podrían influir en él. Así durante un tiempo el interés se centró en una posible etiología infecciosa de la aterosclerosis, implicando a agentes como la *Chlamydia pneumoniae*. Mayores expectativas parecen ofrecer la relación con procesos inflamatorios crónicos.

La inflamación desempeña un papel clave en la enfermedad coronaria y en otras manifestaciones de la aterosclerosis. Las células inmunológicas se encuentran en las lesiones ateroscleróticas iniciales: sus moléculas efectoras aceleran la progresión de dichas lesiones y la activación de la inflamación puede desencadenar síndromes coronarios agudos. La aterosclerosis, principal causa de la enfermedad coronaria, es una enfermedad inflamatoria en la cual los mecanismos inmunitarios interactúan con los factores de riesgo convencionales para iniciar, propagar y activar las lesiones del árbol coronario. La mayor parte de estas células son macrófagos y linfocitos T. Muchas de estas células inflamatorias presentan signos de activación y producen citoquinas. La plaqueta es la principal célula sanguínea en llegar a escena de la activación endotelial.

Se ha estudiado la asociación entre la aterosclerosis y cardiopatía isquémica con bacilos gramnegativos como *Chlamydia pneumoniae*, pero ésta no causa aterosclerosis en animales, aunque puede estimular la progresión de la enfermedad y la activación de la placa.

Tras distintos estudios con *Helicobacter pylori* y *Mycoplasma pneumoniae* que son dos patógenos también relacionados con la patogénesis de la enfermedad coronaria, así como el Citomegalovirus (muy importante en la aterosclerosis relacionada con el rechazo tardío en los trasplantados) y

patógenos periodontales como *Porphyromonas gingivalis* y *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* ( en modelos animales han demostrado una aterosclerosis acelerada) parece ser que la carga microbiana global de un paciente con varias infecciones crónicas simultáneas podría ser más importante para promover la aterosclerosis que un agente infeccioso único.  
(27) (31)

Existen varias posibles causas por las cuales los agentes infecciosos pueden inducir o acelerar la aterosclerosis: (32)

- La invasión directa de la pared de los vasos causando una respuesta inflamatoria que conlleva un aumento local de linfocitos y macrófagos y la producción de citoquinas y factores de crecimiento tisulares. La liberación local de endotoxinas (lipopolisacáridos) podría incrementar la fagocitosis de esteres de colesterol por los macrófagos para formar células espumosas.
- La similitud molecular de las proteínas de golpe de calor humanas y las proteínas de determinados microbios puede provocar una respuesta inmunitaria.
- El efecto sistémico indirecto de infecciones remotas produce una liberación sistémica de lipopolisacáridos, causando una lesión endotelial y un aumento generalizado de citoquinas con activación de marcadores inflamatorios y estimulación de procoagulantes, lo que lleva a la aparición de trombosis e isquemia aguda.

- La presencia de citoquinas que interaccionen con lipoproteínas que indirectamente predispongan a los pacientes a la aterosclerosis. (33)

(Fig. 1)

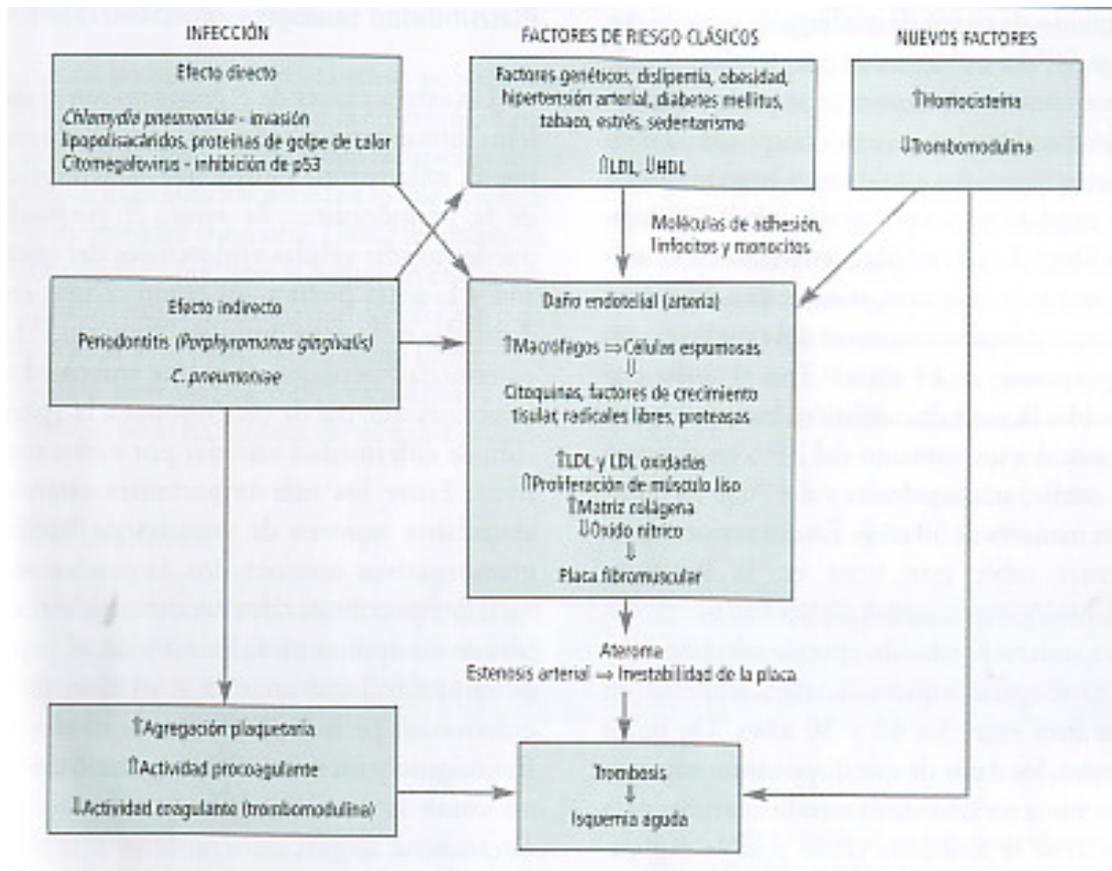


Fig.1. Posibles mecanismos de inducción de aterosclerosis y cardiopatía isquémica por enfermedades infecciosas.

## **1.2. RELACIÓN ENTRE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS ORALES Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

## **1.2. RELACIÓN ENTRE LOS PROCESOS INFLAMATORIOS CRÓNICOS ORALES Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

En los últimos años, han surgido dos patrones de asociación: (34)

1. una conexión entre la inflamación crónica local y/o la infección y la progresión lenta de la aterosclerosis y

2. una relación entre la respuesta inflamatoria sistémica aguda y una mayor tendencia a padecer de forma temporal, eventos cardiovasculares graves.

Se cree que la enfermedad periodontal juega un papel importante en el desarrollo de diferentes enfermedades sistémicas (35) y muchos autores establecen que ésta se encuentra relacionada con algunas enfermedades cardiovasculares (36). Se ha descrito que la severidad de la enfermedad periodontal puede estar directamente asociada al riesgo de una cardiopatía coronaria (37) .

## **1.2.1 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS**

### 1.2.1 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La relación existente entre el estado de salud bucodental y el riesgo de sufrir una patología coronaria se presenta independientemente de la hipertensión arterial, la edad, el sexo, o la diabetes (38), aunque existen factores como la dieta, el hábito tabáquico o factores socioeconómicos, que pueden influir en la misma. (Fig.2)

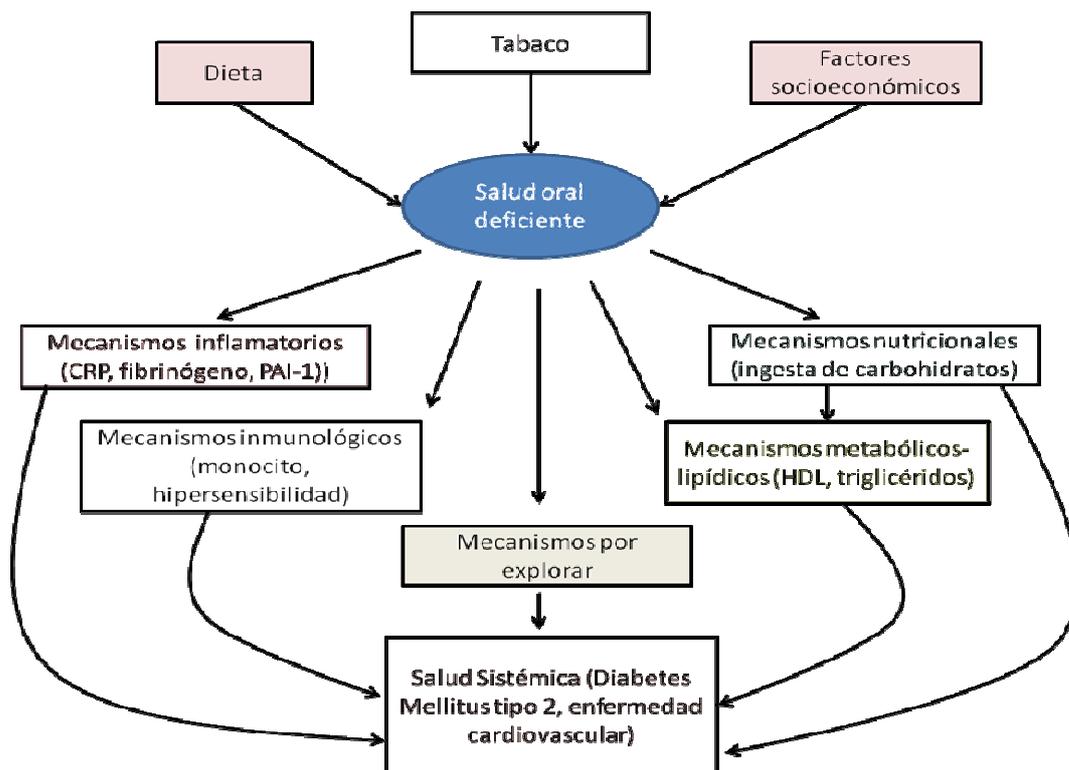


Fig.2. Diagrama hipotético de mecanismos biológicos relacionando el estado de salud oral con el estado de salud general.

En 1989, Mattila et al. (39) publicó un estudio que planteaba una posible relación entre la infección periodontal y la aterosclerosis. Tras evaluar las radiografías panorámicas de 100 hombres finlandeses y mujeres que habían sufrido un infarto de miocardio y los compararon con la presencia y el número

de dientes, caries, bolsas periodontales y afectación ósea. La conclusión fue que la salud dental de estos pacientes era significativamente peor que la de los controles (102 sujetos). El análisis de regresión logística reconoció a la enfermedad periodontal como un predictor independiente de riesgo de infarto de miocardio (40). En el 2000, el mismo grupo observó una relación significativa entre la CI, la edad y la infección dental crónica, como la enfermedad periodontal, de tal forma que los individuos que desarrollaban una cardiopatía isquémica a edades tempranas eran quienes presentaban enfermedad periodontal crónica desde jóvenes.

Ambas patologías son enfermedades crónicas, multifactoriales y posiblemente compartan características y factores etiológicos en común, por lo que podrían coexistir como un complejo o síndrome (41) .

Recientemente se ha incrementado el interés en investigar la relación entre la cardiopatía isquémica y diversas patologías infecciosas. Entre éstas se encuentra la enfermedad periodontal, que se ha relacionado con el incremento del riesgo de aparición de enfermedad coronaria. Numerosos estudios hacen referencia a una posible asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de aparición de patología cardiovascular, incluyendo la CI y el infarto de miocardio. Ambas enfermedades tienen características comunes en los pacientes que las presentan, como son la edad, el sexo, el nivel educacional, el hábito tabáquico y la hipertensión arterial entre otras (42). Sin embargo, otros autores aducen que no existen suficientes estudios para afirmar que la enfermedad periodontal tenga relación con enfermedades cardiovasculares, excepto la endocarditis bacteriana (31,31,31,31,43)

Mackenzie et al. (44) encontró que la pérdida de altura ósea se hacía más evidente en los pacientes con aterosclerosis que en el grupo control.

Seymour et al (38), en una revisión de los estudios realizados para determinar la relación existente entre la enfermedad periodontal y la CI, concluyen que la salud bucodental es un índice para predecir la enfermedad coronaria, así como la historia previa de infartos de miocardio y la diabetes, ya que los pacientes que sufrieron infarto agudo de miocardio tenían enfermedad periodontal y peor salud bucal en comparación con los pacientes sanos.

Syrjänen et al. (45) en un estudio de casos y controles, encontró que la mala higiene bucal era significativamente mayor en varones con CI que en los controles.

De Estefano et al. (46) realizó el primer estudio prospectivo de cohorte, basado en 14 años de seguimiento con 1.000 sujetos. Observó que los pacientes con enfermedad periodontal tienen un 25% más de riesgo de sufrir una CI que en los controles, y si son pacientes mayores de 50 años, el riesgo aumenta hasta un 70%. Al mismo tiempo afirman que los individuos con grandes pérdidas óseas muestran un 50% de incremento de incidencia de CI. Ese estudio también consideró la posibilidad de que esta asociación podía ser accidental, resultante de la combinación de la falta de higiene y la falta de consciencia en lo que a salud respecta, observada generalmente en los pacientes con CI. Además, la mortalidad total fue mayor en los pacientes con enfermedad periodontal y enfermedad coronaria, que en aquellos con enfermedad coronaria y ausencia de enfermedad periodontal.

Beck et al. (4) utilizando datos del Estudio Normativo del Envejecimiento (NAS) y Estudio Dentales Longitudinales (DLS), con una duración de más de

30 años, observó que un sondaje mayor de 3mm de profundidad en bolsas periodontales, generalizado en toda la cavidad oral y pérdida de hueso alveolar horizontal en radiografías panorámicas, indicativo de enfermedad periodontal, incrementa el riesgo de presentar una CI. La pérdida de hueso superior al 40% se asoció con un aumento triple de la mortalidad por cardiopatía isquémica. Considerando que el efecto de la enfermedad periodontal en la salud sistémica es más relevante que el de fumar y otros factores de riesgo cardiovasculares.

Joshiyura et al. (47) evaluaron la incidencia de CI en relación a la enfermedad periodontal y al número de dientes presentes, en más de 70.000 profesionales de la salud. Este estudio no encontró ninguna asociación general entre la enfermedad periodontal y la CI. Sin embargo, la pérdida de dientes se relacionó positivamente con el aumento de riesgo coronario, especialmente entre los sujetos con antecedentes de enfermedad periodontal.

Jansson et al. (48) investigaron la relación entre la salud periodontal y la CI mortal en 1393 sujetos suecos que ya habían sido investigados unos 30 años antes, para un estudio epidemiológico de salud oral. La tasa de mortalidad y las causas de muerte en la muestra, se registraron de acuerdo a los certificados de defunción. El grado de interacción entre la placa dental y la salud oral, se relacionó significativamente con eventos coronarios mortales. En este estudio, la salud oral resultó ser un marcador de riesgo fiable para la muerte coronaria, especialmente en combinación con el tabaquismo.

Emingil et al. (49) encontró una asociación entre la enfermedad periodontal y el infarto agudo de miocardio, con presencia generalizada de

bolsas periodontales  $\geq 4\text{mm}$  en el 45% de los pacientes con antecedentes de infarto, y del 25% en los controles.

Mercado et al. (50)(51) observaron una prevalencia de patología cardiovascular del 14,2% en los pacientes con enfermedad periodontal moderada o severa, con respecto a la población sin enfermedad periodontal (4%).

Katz et al. (3) afirma que los individuos con enfermedad periodontal presentan el doble de riesgo de padecer alguna patología cardiovascular si se comparan con pacientes sanos. En un paciente cardiópata se ha considerado que la enfermedad periodontal sería tan importante como la hipertensión arterial, las alteraciones de los lípidos o de la masa corporal. En el caso del infarto de miocardio, la enfermedad periodontal sería tan determinante como el hábito de fumar o la hipertensión arterial (52).

Tabrizi et al. (53) en un estudio de gemelos, observó un aumento del sangrado al sondaje, pérdida de hueso horizontal y aumento de las bolsas periodontales de más de 4mm de profundidad, en sujetos con enfermedad coronaria.

Briggs et al. (54) relacionó la enfermedad coronaria con un aumento en el número de sitios positivos con placa bacteriana, aumento de la EP y el aumento del número de dientes perdidos.

Bahekar et al. (55) incluyó en su metaanálisis cinco estudios de cohorte prospectivo (86.092 pacientes) de los cuales tres estudios indicaban que las personas con enfermedad periodontal tenían un 1,14 veces más riesgo de desarrollar enfermedades coronarias que los sujetos sin enfermedad

periodontal (riesgo relativo RR= 1,14, Intervalo de confianza IC de 1,01 a 1,2, p=0.001).

Humphrey y cols. (56) han publicado una revisión sistemática seleccionando solo los estudios prospectivos en los que se valora la EP, los factores de riesgo Framingham y la enfermedad coronaria. Los estimadores de riesgo relativo para las diferentes categorías de EP variaron entre 1,24 (IC 95% 1,01-1,51) para la periodontitis y 1,34 (IC95% 1,10-1,63) para la pérdida ósea.

Otro metaanálisis, que incluye pacientes con IAM pero también con otras formas de presentación de la CI, obtuvo una odds ratio para el riesgo de sufrir una ECV en pacientes con EP de 2,35 (IC 95% 1,87-2,96 y p<0,0001), y un riesgo relativo de 1,34 (IC 95% 1,27-1,42 y p<0,0001). (57)

## **1.2.2. MECANISMOS PATOGENICOS**

### **1.2.2. MECANISMOS PATOGENICOS**

El efecto de la inflamación crónica estimulando la aterogénesis puede explicarse básicamente por tres vías (34):

1. La liberación de grandes cantidades de mediadores pro-inflamatorios, como consecuencia de una fuerte respuesta inflamatoria del organismo en respuesta a los estímulos bacterianos orales,

2. La inducción de la agregación plaquetaria producto de la respuesta a determinadas bacterias orales y,

3. El efecto que tienen sobre el endotelio vascular diversos productos bacterianos e inflamatorios que se encuentran concentrados en el suero como consecuencia de una bacteriemia.

Patel et al. (58) planteó que las infecciones crónicas que se acompañan de una respuesta inflamatoria persistente pueden aumentar el riesgo de CI por el incremento de la concentración de fibrinógeno y ácido siálico, los cuales son precursores de la CI. Las bacterias o sus endotoxinas, como los LPS, pueden alterar la integridad del endotelio vascular, producir una hiperplasia de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos mayores, pudiendo cursar con una degeneración grasa de la misma y además favorecer la liberación de citoquinas como la interleukina 1(IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y la proteína C-reactiva.

Posteriormente Delgado et al. (22) corroboró que al producirse la infección periodontal, las bacterias gramnegativas que se encontraban en la bolsa periodontal entraban en contacto con el tejido conectivo subyacente y con los vasos sanguíneos periodontales. A partir de esta infección periodontal

se producía una bacteriemia crónica subclínica a consecuencia de la cual se producía una liberación periódica de citoquinas como la CRP, la 1-antitripsina, la haptoglobina, el fibrinógeno, los tromboxanos, IL-1, IL-6, IL-8 y el TNF -, que también pasaban a la circulación general.

Nakajima et al. (59) sugiere que la sobrerregulación de los mediadores sistémicos de la inflamación en la enfermedad periodontal podría incrementar el riesgo de CI.

Seymour et al. (1) plantea que todos estos factores pueden iniciar la adhesión y agregación plaquetaria, promoviendo la formación de células espumosas y la acumulación de colesterol en la capa íntima arterial lo que favorece la aterosclerosis y la trombosis, pudiéndose producir así una enfermedad coronaria.

Los lipopolisacáridos (LPS) son componentes de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Muestran una fuerte tendencia a adherirse a los leucocitos y en particular, a los macrófagos, produciendo la liberación de interleucinas. (60)

La capacidad potencial de las bacterias periodontales o sus productos (LPS) para inducir la proliferación de las células vasculares es relevante en el contexto de la aterogénesis, ya que los resultados de la proliferación de células musculares lisas en el engrosamiento de capilares medios, y la proliferación endotelial, es necesaria para la angiogénesis local dentro de las placas de ateroma.

Estos hallazgos son importantes, ya que indican que la presencia de bacterias vivas, aparentemente no es necesaria para la inducción de estos

efectos proliferativos que puede estar mediado además por vesículas de membrana externa VME (“OMV”- outer membrane vesicles) y/o material de superficie libre soluble (61). Las vesículas de membrana externa (VME) son producidas por las bacterias gramnegativas, en su interior contienen proteínas biológicamente activas, como toxinas, proteasas, adhesinas y LPS que son utilizados para establecer un nicho de colonización (62). Las VME permiten a las enzimas alcanzar objetivos distantes a una alta concentración, de manera protegida y dirigida. Las VME también juegan un papel en la supervivencia bacteriana: su producción es una respuesta al estrés bacteriano e importante para la adquisición de nutrientes, el desarrollo del biofilm, y la patogenia. Las VME son un sistema de secreción y entrega en el que pueden difundir los productos bacterianos e interactuar con el medio ambiente (63). Una de las características únicas de la secreción de VME es que permiten la secreción de los lípidos bacterianos, proteínas de membrana y otros compuestos insolubles. Para las bacterias patógenas, las proteínas integrales de la membrana externa denominadas adhesinas, son especialmente importantes en la colonización de los tejidos del huésped, ya que media la coagregación. La coadherencia y coagregación bacterianas requieren funcionalmente la presencia de adhesinas polivalentes. Debido a que las VME presentan complejos polivalentes de adhesinas de membrana, las VME puede cumplir este papel. En efecto, las VME de *Porphyromonas gingivalis* causan agregación celular y ayudan en el desarrollo de la formación del biofilm de la placa dental. (64)

Herzberg et al. (65) evaluaron en conejos los efectos de la flora oral en la función cardiovascular, encontrando que una mezcla de agregado de plaquetas y células de *S. sanguis*, causaban cambios dosis-dependientes en la

presión arterial, la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la contractilidad cardíaca. Estos cambios se encontraban en consonancia con la aparición del infarto de miocardio. Una actividad trombogénica por *S. sanguis* podría, por tanto, justificar la contribución adicional de la enfermedad periodontal a las Enfermedades Cardiovasculares.

Deshpande et al. (66) utilizó en un ensayo de protección antibiótica, el microscopio electrónico de barrido, observando la invasión por *Porphyromonas gingivalis*, de las células endoteliales aórticas bovinas. Su hipótesis era que esta invasión podría ser una estrategia desarrollada por los agentes patógenos para evitar la respuesta inmune del huésped.

Haraszthy et al. (67) examinaron 50 muestras humanas obtenidas durante una endarterectomía carotídea para determinar la presencia de *Chlamydia pneumoniae*, Citomegalovirus humano (CMVH), y el ARNr 16S bacteriano mediante PCR. Tras la hibridación de las muestras positivas de ARNr 16S bacteriano con sondas de especies-específicas de oligonucleótidos, se reveló que el 44% de los 50 ateromas dio positivo para al menos uno de los patógenos periodontales objetivos (*B. forsythus*, 30%; *P. gingivalis*, el 26%; *A. actinomycetemcomitans*, el 18%; *P. intermedia*, el 14%). Los autores concluyeron que los patógenos periodontales, presentes en las placas ateroscleróticas, pueden influir en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis.

Los patógenos orales, con la intervención de LPS, han demostrado activar los tipos principales de células que participan en el desarrollo de la placa de ateroma, incluyendo las células endoteliales (68)(69) (70)(71) (72)(73), las células musculares lisas (74)(68), los monocitos (75)(76) (77)(78) y las plaquetas (79)(80).

Kuramitsu et al. (81) planteó que *P. gingivalis* presentaba varias propiedades que podrían desempeñar un papel en la enfermedad cardiovascular como mediadores de la oxidación de las LDL, la formación de células espumosas y la rotura de la placa aterosclerótica mediante la acción de las proteasas de *P. gingivalis*, provocando una proteólisis de la capa fibrosa que envuelve los ateromas estables. Lo que sugiere que este patógeno oral puede precipitar el penúltimo evento que conduce a la trombosis y a las consecuencias clínicas de la aterosclerosis.

Miyakawa et al. (82) planteó que las LDL modificadas por *P. gingivalis* presentan una mayor movilidad y una tendencia a agregarse. Es importante destacar que estas LDL modificadas presentan un aumento en la captación por los macrófagos, lo que resulta en una mayor formación de células espumosas que son la base de la placa aterosclerótica(83).

Por lo que al daño vascular se refiere, Li X et al. (84) planteó que *Porphyromonas gingivalis* se adhiere a las plaquetas, que la internalizan, las activan y estimulan su agregación, estimulando la descarga de serotonina y la

expresión de E-selectina, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular-1).

Iwai et al. (85) ha demostrado mediante microscopía electrónica que la bacteria es fagocitada por las plaquetas, sobrevive en ellas y forma pequeñas masas trombóticas de más de 20 micrones sobre la pared arterial. La interacción de las fimbrias de *Porphyromonas gingivalis* con el endotelio vascular estimula la expresión de ICAM-1, la molécula que facilita la migración del macrófago bajo el endotelio y su transformación en célula espumosa característica del proceso ateromatoso. (86)

La evidencia de patógenos indirectos que inducen la promoción de un estado protrombótico ha sido planteado en estudios sobre las interacciones entre *P. gingivalis*, células endoteliales vasculares y células del músculo liso.

Roth et al. (68) encontró que en las células del músculo liso aórtico, *P. gingivalis*, pero no *P. gingivalis* LPS, inducen un fenotipo protrombótico por la regulación inhibitoria del factor tisular.

Kasarov et al. (87) demostró que en la placa de ateroma se encuentran todos los patógenos periodontales reconocidos (*Porphyromona gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotellas*, *Bacteroides forsythus*, etc.).

Ford et al. (88) plantea que otro mecanismo podría radicar en una reactividad cruzada o mimetismo molecular entre las bacterias y los propios antígenos. La progresión de la aterosclerosis se explicaría en términos de respuesta inmune frente a las proteínas de estrés (*heat shock proteins*, HSPs).

El organismo no diferenciaría las HSPs bacterianas de las propias HSPs, que contendrían secuencias peptídicas similares a las bacterianas, produciéndose una respuesta autoinmune. Como en la aterosclerosis las células endoteliales expresan HSPs, habría una reactividad cruzada de las células T que dañarían las arterias de los pacientes con aterosclerosis.

Mattila et al. (89) llegaron a la conclusión de que la gravedad de las infecciones dentarias se relacionaba con la extensión de la ateromatosis coronaria y además, que los individuos con infecciones dentarias graves tenían niveles superiores de factor antígeno de Von Willebrand, leucocitos y fibrinógeno.

Kweider et al. (90) en un estudio con 50 pacientes, reveló que los pacientes con enfermedad periodontal tenían valores significativamente más altos de fibrinógeno y de leucocitos que los controles.

En sujetos con enfermedad coronaria la enfermedad periodontal se ha relacionado con la hipercolesterolemia, pero no con la hipertrigliceridemia (3). Otros investigadores han informado de que el colesterol total, LDL-C (colesterol LDL) y triglicéridos (TG) están elevados en la enfermedad periodontal severa.

(91)

Wu et al. (92) encontró que las alteraciones más comunes en el metabolismo de los lípidos que están relacionadas con la infección son el incremento del VLDL y el descenso de los niveles de colesterol HDL. Siendo el principal mecanismo de acción entre la enfermedad periodontal y la CI, el efecto que las bacterias y sus endotoxinas producen sobre las

reacciones inflamatorias, los procesos hemostáticos y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

Fentoglu et al. (93) comparó lípidos séricos y la salud oral en 51 hiperlipidémicos y sujetos normolipidémicos observándose una relación estadística no significativa entre el HDL y el nivel de inserción periodontal, y relaciones estadísticamente significativas entre el nivel de inserción y la concentración de TG, el colesterol total y el LDL-C. Asociaciones similares se observaron cuando los sujetos fueron clasificados por el índice de placa y el grado de enfermedad periodontal donde la presencia de TG elevados también se asoció con un aumento del sangrado al sondaje.

Nishimura et al. (94) demostró que las citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) inducen la expresión de la HMG-CoA reductasa. A medida que estas citoquinas son inducidas por LPS de los patógenos orales (95) , esta observación sugiere que las bacterias orales pueden aumentar la síntesis de colesterol.

Carallo et al. (96) encontró que un peor estado de salud periodontal se asoció a la presencia de aterosclerosis carotídea. Los pacientes con placas carotídeas, tenían mayores índices periodontales en comparación con los sujetos sin placas de ateroma ( $p = 0,006$ ).

Otro posible mecanismo por el cual la enfermedad periodontal podría agravar la aterosclerosis está relacionado con la respuesta de los anticuerpos contra las bacterias orales. Varios estudios han relacionado la presencia de anticuerpos circulantes contra patógenos orales con los eventos

cardiovasculares, incluyendo infarto de miocardio y síndrome coronario agudo (97)(98)(99).

Entre los mecanismos que han sido descritos como posibles factores de riesgo de patología cardiovascular se encuentra el Síndrome Metabólico, que comparte varios factores de riesgo con la Cardiopatía Isquémica.

El síndrome metabólico resulta de una combinación entre el desbalance de la regulación de la glucosa, la obesidad abdominal, la dislipidemia y la hipertensión. Donde el origen de estos desórdenes metabólicos sería un estado pro-inflamatorio consecuencia de un exceso calórico, sobre-nutrición o posiblemente otros estados inflamatorios crónicos. Este estado pro-inflamatorio podría provocar un aumento del estrés oxidativo, que tiene la capacidad de alterar otros mecanismos biológicos muy relevantes.

El estrés oxidativo se define como una alteración en la producción de especies moleculares altamente reactivas, como pueden ser los radicales libres de oxígeno, los radicales libres de nitrógeno y las defensas anti-oxidantes. El estrés oxidativo se ha planteado como un mecanismo común en el desarrollo de la enfermedad periodontal y el síndrome metabólico (100), por lo que también podría estar implicado en la etiopatogenia de la cardiopatía isquémica.

Todos estos factores pueden favorecer el desarrollo y evolución de la aterosclerosis causante de la CI.

Como evidencia micropatobiológica no hay estudios detallados publicados sobre la participación patológica directa de las bacterias bucales implicadas en infecciones dentales o periodontitis, como la Porphyromonas

gingivalis (Pg), en la placas ateroscleróticas. Sin embargo, si hay evidencia indirecta, en la que se incluyen marcadores de inflamación aumentados que se ha asociado a cardiopatía isquémica, como el fibrinógeno.

La plausibilidad biológica viene dada por las interacciones de P. gingivalis con el sistema inmunitario parecen ser la base de la respuesta inflamatoria destructiva característica de la periodontitis. In vitro la Pg puede invadir células endoteliales del corazón y la aorta bovina, así como células endoteliales de la vena umbilical humana. (66)

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa que puede predisponer a la aparición en enfermedad vascular por varios motivos. Entre los más importantes están el abundante número de especies de bacilos gramnegativos involucrados, la producción local de lipopolisacáridos con niveles detectable de citoquinas proinflamatorias, el papel de las células inflamatorias, la cronicidad de la enfermedad, la asociación de la enfermedad con unos niveles de fibrinogeno y un recuento leucocitario alto. (90)

Streptococos sanguis puede aumentar la agregación plaquetaria (101) (102) y Pg., que expresa la proteína asociada a la agregación plaquetaria (PAAP), podría incrementar el riesgo de trombosis aguda. Pg podría también estimular la cascada de la coagulación activando el factor X. (103)

La base fisiopatológica de los síndromes coronarios agudos (SCA) y del infarto agudo de miocardio (IAM) es la aterosclerosis coronaria. Dicha patología, en un principio considerado como una enfermedad exclusivamente

de depósito de lípidos en la pared de las arterias coronarias, ha demostrado tener una base inflamatoria de vital importancia. (104).

Tras la exposición de una dieta rica en lípidos y a otros factores de riesgo cardiovascular, las células endoteliales de la pared vascular comienzan a expresar moléculas de adhesión de diferentes tipos de leucocitos, como el VCAM-1. Además existe una reducción de su producción de óxido nítrico – molécula vasodilatadora- en las zonas de flujo sanguíneo turbulento, y una producción de proteoglicanos por parte de las células musculares lisas, que son capaces, en consecuencia, de retener lipoproteínas. (30)

Una vez que los leucocitos se han adherido al endotelio, penetran en la íntima. A través de las moléculas como la MCP-1 los monocitos se integran en dicha íntima y se transforman en macrófagos, comienzan a fagocitar lipoproteínas modificadas y se convierten en células espumosas. Los linfocitos T elaboran citoquinas inflamatorias, como el interferón- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF- $\beta$ ), que también estimulan la función de las células endoteliales, de los macrófagos y de las células musculares lisas. De esta manera, se fabrica por estas últimas una matriz extracelular densa que se incorpora, junto con partículas de colesterol, lipoproteínas y células inflamatorias, a la pared del vaso. (30)

La explicación fisiopatológica del IAM, que es la mayoría de las veces la rotura de una placa de ateroma y su posterior oclusión trombótica, también tiene una base en la teoría inflamatoria. Y es que los macrófagos producen enzimas proteolíticas que digieren el colágeno de la cápsula fibrosa de la placa, y el interferón- $\gamma$  producido por los linfocitos T también inhiben la síntesis de

colágeno en las células musculares lisas. Además, los macrófagos producen el factor tisular, el más potente desencadenante de la cascada de la coagulación y de la trombosis intravascular. (105)

Además de las características de la placa de ateroma, el estrés provocado por la presión sanguínea intraluminal, el tono vasomotor coronario, la taquicardización y la rotura de los *vasa vasorum*, producen erosiones en las regiones de la cápsula fibrosa adyacentes a la pared arterial sana (el “hombro” de la placa). Por otro lado, existe una serie de variables fisiológicas que experimentan variaciones estacionales y con el estrés, entre ellas la presión sistólica, la frecuencia cardíaca, la viscosidad sanguínea, el activador tisular del plasminógeno endógeno (t-PA), el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y los niveles plasmáticos de cortisol y epinefrina, que se combinan para erosionar determinadas placas de ateroma localizadas en segmentos específicos del árbol coronario. Estas placas con especial propensión a la rotura y posterior trombosis intravascular son las denominadas placas vulnerables. (106)

Tras la rotura de la placa de ateroma se produce una exposición de suficientes sustancias trombógenas al torrente sanguíneo, de manera que se forma en primer lugar un trombo blanco (compuesto por plaquetas y fibrina) y posteriormente uno rojo (compuesto por hematíes, fibrina, plaquetas y leucocitos). (106).

Recientemente estudios prospectivos han demostrado que infecciones por patógenos periodontales como *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (Aa) y

Porphyromonas gingivalis están asociadas a un aumento del riesgo de IAM (107) y SCA. (108)

Estas bacterias son importantes desde un punto de vista patogénico, no solo por la posibilidad de que colonicen a distancia, sino también por la posibilidad de que dichas bacterias o alguno de sus componentes antigénicos (lipopolisacáridos, LPS) provoquen una respuesta inmunoinflamatoria con liberación de citoquinas antes (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , prostaglandina PG-E<sub>2</sub> y diferentes metaloproteinasas de matriz (MMP). Estos mediadores desempeñan un papel fundamental en la destrucción local que tiene lugar durante la periodontitis, pero además puede diseminarse de forma generalizada e influir a distancia, bien sea por una acción directa sobre la pared vascular, la activación de los monocitos y la hipercoagulabilidad, influyendo en la etiología de la aterosclerosis. También pueden actuar indirectamente mediante la activación del hígado y la liberación de proteínas de fase aguda, como la proteína C-reactiva (PCR), que provocan un estado de inflamación sistémica crónica que eventualmente producirá una situación de disfunción endotelial e influirá en la patogénesis de la lesión ateromatosa. (105)

### **1.3. LA PERIODONTITIS APICAL.**

### **1.3. LA PERIODONTITIS APICAL.**

La periodontitis apical es la inflamación aguda o crónica del tejido periradicular, consecutiva a la infección bacteriana de la pulpa dental (endodonto). (109) (110)

La periodontitis apical se produce, en más del 90% de los casos, como consecuencia de la caries dental. Los tejidos duros (esmalte, dentina y cemento) son destruidos por la acción de los ácidos producidos por las bacterias de la placa a partir de los hidratos de carbono de la dieta. Si la lesión cariosa no se previene ni se trata y ésta alcanza la pulpa dentaria provoca un proceso inflamatorio séptico, pulpitis, que terminará provocando la necrosis pulpar.

El contenido polimicrobiano y/o antigénico del conducto radicular sale por el foramen apical, o por los foraminas accesorias, e invade el tejido conectivo periapical o periradicular desencadenando una respuesta inflamatoria e inmune.

La periodontitis apical puede ser aguda y sintomática o crónica y asintomática.

La *periodontitis apical aguda* cursa con dolor y mínima reabsorción ósea, pudiendo, en ocasiones, ser reversible.

La *periodontitis apical crónica* es una consecuencia de la necrosis pulpar y es, por ello, irreversible.

Puede presentarse con cuatro cuadros anatomopatológicos: *granuloma apical*, *absceso apical* crónico, quiste apical y osteítis condensante (111). Las lesiones osteolíticas periapicales o periradiculares, observables radiológicamente, son

consecuencia de la destrucción ósea que conlleva el proceso inflamatorio crónico periapical o periradicular.

La necrosis pulpar séptica también puede producirse por infección bacteriana de la pulpa consecutiva a traumatismos dentarios o como complicación de la enfermedad periodontal (112)

La necrosis pulpar séptica se caracteriza por la licuefacción y gangrena del tejido conectivo pulpar, quedando la cavidad pulpar ocupada por bacterias y productos de degradación bacterianos y del tejido conectivo. Cuando este contenido atraviesa el foramen apical y los forámenes accesorios e invade el tejido conectivo periapical, su acción antigénica desencadena una respuesta inflamatoria e inmune, la periodontitis apical de origen endodóncico. Podemos definir la periodontitis apical como la inflamación aguda o crónica de los tejidos periodontales que rodean el ápice de la raíz dentaria.

La prevalencia de la periodontitis apical es muy alta en la población general, llegando en España al 61% de los individuos y al 4% de los dientes estudiados (113).

El tratamiento de elección para los dientes con periodontitis apical crónica, con buen pronóstico periodontal y restaurador, es el tratamiento endodóncico o tratamiento de conductos: limpieza y desinfección del sistema de conductos radiculares y posterior obturación con gutapercha y sellador endodóncico.

El objetivo final biológico de este tratamiento será la prevención y erradicación de la infección en el sistema de conductos radiculares que ayudaría a curar la enfermedad periodontal apical (110)

Cuando este tratamiento fracasa, el diente endodonciado continua presentando signos radiográficos y/o clínicos de patología periapical (periodontitis apical crónica persistente). La prevalencia de tratamiento endodóncico en España se estima entorno al 41% de los individuos y al 2% de los dientes, con signos radiológicos de periodontitis apical crónica persistente en el 65% de los dientes endodonciados. (113)

La etiología infecciosa de la periodontitis apical y el papel principal de los factores microbianos en su inicio, desarrollo y persistencia ha sido ampliamente documentado (114)(115)(116)(117)(118)

La periodontitis apical por lo tanto puede ser vista como una respuesta del tejido a la infección pulpar como consecuencia de la caries dental, traumas (golpes o fracturas dentarias), desgaste por proceso masticatorio, y abrasión por la utilización de los dientes como herramientas para la supervivencia. (110)

Aunque la infección produce una variedad de respuestas en los tejidos locales con el probable objetivo de confinar y limitar la propagación de la infección, la periodontitis apical puede no ser exclusivamente un fenómeno local. Es bien sabido que, en su etapa aguda no equilibrada, la difusión de la infección y del proceso inflamatorio a los tejidos adyacentes es posible dando lugar a graves, pero afortunadamente poco frecuentes, enfermedades inflamatorias mortales. Teniendo en cuenta la creciente evidencia sobre una posible relación entre los trastornos persistentes e inflamatorios de la cavidad oral y otros estados condicionantes de afectación sistémica, las manifestaciones agudas de la periodontitis apical crónica también estarían implicadas (119).

La periodontitis apical es una secuela de la infección endodóncica y se desarrolla como la respuesta del huésped a la infección microbiana del sistema de conductos radiculares de los dientes afectados. (117) (120).

La infección endodóncica que se origina a la periodontitis apical es causada por una mezcla de especies bacterianas orales también se encuentran en la placa dental, dominada por anaerobios obligados (con mayor frecuencia *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* y *Streptococcus*). (120)

#### **1.4. RELACIÓN ENTRE LA PERIODONTITIS APICAL Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

#### **1.4. RELACIÓN ENTRE LA PERIODONTITIS APICAL Y LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.**

Los estudios clásicos de Baumgartner et al. (125) y de Debelian et al. (121) demostraron que, en algunos casos, el tratamiento endodóncico puede originar bacteriemias en los minutos siguientes a su realización. La proximidad al torrente sanguíneo de la microflora presente en el canal radicular y los tejidos periapicales pueden causar una bacteriemia transitoria tras algunos procedimientos dentales (tratamientos endodóncicos, periodóncicos, exodoncias,...) Las bacterias acantonadas en las lesiones periapicales pueden alcanzar el torrente sanguíneo a través de vasos linfáticos que, desde la raíz dentaria, se extienden hasta el ángulo venoso del cuello, donde se mezcla el fluido linfático con el sanguíneo (122). Normalmente, los microorganismos que han penetrado en el torrente sanguíneo son eliminados por el anfitrión en cuestión de minutos, sin embargo en pacientes con enfermedades cardiovasculares, esta bacteriemia transitoria puede dar lugar a endocarditis infecciosa y del miocardio (123).

En 1994, Debelian identificó unas 350 especies bacterianas en lesiones periodontales y unas 150 especies se encontraron en la periodontitis apical. (123)(124). Además, se ha demostrado la presencia de bacterias típicamente endodóncicas en biopsias de tejido aórtico (125) y en placas de ateroma carotídeos (67).

Siqueira et al. (126) encontró que el 30% de los especímenes carotídeos estudiados eran positivos para *Tannerella Forsythia* y el 26% para *Porphyromonas gingivalis*, dos de las bacterias más frecuentemente implicadas en las infecciones endodóncicas.

La asociación entre la periodontitis apical crónica y la CI se explicaría así a través del efecto de la infección de origen endodóncico sobre el componente trombótico-aterosclerótico de la CI (127).

La conexión lesión endodóncica-aterosclerosis podría depender también de la lesión del endotelio vascular provocada por el incremento de los mediadores inflamatorios sistémicos estimulado inmunológicamente por las bacterias endodóncicas. La disfunción del endotelio, es la etapa inicial en el desarrollo de la aterosclerosis, jugando un papel fundamental en el mantenimiento y desarrollo de la CI. Existen numerosas evidencias que demuestran la asociación entre la inflamación sistémica y la disfunción endotelial (128) (129).

No obstante, existen diferencias entre la evaluación de la inflamación de origen periodontal y la endodóncica, pues los procesos actuales o anteriores de inflamación periodontal pueden evaluarse clínicamente mediante la medición de bolsas periodontales, pérdida de inserción, o ambos; pero la inflamación de origen endodóncico solo puede ser evaluada mediante la observación de las lesiones periapicales óseas en las radiografías (Indicativo de inflamación crónica endodóncica) o de material radiopaco en los conductos radiculares (indicativo de previo tratamiento endodóncico) (130).

El interés por el estudio de la posible asociación entre la patología infecciosa oral de origen endodóncico y la cardiopatía isquémica se remonta a

los estudios trasversales desarrollados por Simonka et al. (131) y Mattila et al. (132) (39) en los que comparan el estado de salud oral de pacientes con infarto de miocardio con el de pacientes controles. Utilizan para ello el “índice dental total” (IDT), encontrando que los pacientes con infarto agudo de miocardio muestran índices significativamente mayores que los controles (89) . Sin embargo, el mismo grupo no encuentra diferencias significativas en los índices radiográficos de infección dental (40)

Meurman et al. (133) (134) en un estudio utilizó el IDT, y no encontró diferencias significativas ni en la puntuación del IDT ni en el número de lesiones periapicales entre pacientes cardiopatas y controles, pero si encuentran diferencias significativas en el número de dientes con tratamiento endodóncico, que es significativamente menor en los pacientes con CI comparados con los controles.

Montebugnoli et al. (135) en un grupo de estudio formado sólo por hombres de 40 – 65 años de edad con diagnóstico de CI, utilizó el IDT y el índice radiográfico descrito por estudios previos de Mattila et al. (40). La determinación de las puntuaciones para cada índice se realizó de forma ciega. El análisis de regresión logística, ajustado para los factores de riesgo de CI, demostró una asociación significativa ( $p < 0.01$ ) entre todos los índices dentales y la CI. Los pacientes con CI tenían una puntuación de  $11.4 \pm 7.3$  en el índice radiográfico que medía el número de lesiones periapicales, mientras que en los controles la puntuación era de  $5.6 \pm 4.9$  ( $p < 0.01$ ).

Janket et al. (136) en Finlandia, encontraron una asociación significativa entre la inflamación oral y la CI utilizando un “índice dental asintótico” (ADS) en el que incluyen todos los posibles procesos inflamatorios orales: número de lesiones cariosas, presencia de restos radiculares, imágenes radiolúcidas periapicales (periodontitis apical crónica), pericoronitis, pérdida ósea vertical (periodontitis), gingivitis, y el índice periodontal comunitario y de necesidades de tratamiento (CPITN). Los autores proponen un complejo modelo de interacciones entre la salud oral y la salud sistémica que tiene en cuenta estas variables y en el que la dieta, el hábito tabáquico y los factores socioeconómicos determinarían una pobre salud oral que, a su vez, provocaría el aumento de mediadores sistémicos de la inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno, activador inhibitor del plasminógeno PAI-1), hipersensibilidad de los monocitos, alteraciones nutricionales (incremento de la ingesta de carbohidratos y disminución de la ingesta de fibra), y alteraciones del metabolismo de los lípidos (descenso de las HDL y aumento de los triglicéridos) que, conjuntamente, influirían sobre la salud sistémica aumentando la probabilidad de padecer enfermedades tales como la Diabetes Mellitus tipo 2 y la cardiopatía isquémica.

Frisk et al. (137) realizó el primer estudio transversal en el que se analiza la relación entre las variables endodóncicas (número de lesiones periapicales y número de dientes endodonciados) y la CI. El estudio se realizó en Goteborg en 1992-93, en una muestra representativa de mujeres (N = 1056) con edades comprendidas entre los 38 y 84 años. La variable dependiente fue antecedente de CI (n = 106). No se encontró asociación estadística entre las

variables endodóncicas y la CI. No obstante, el estudio se ha realizado con grupos de enfermos y control formados exclusivamente por mujeres y con diferencias significativas en la edad entre ambos grupos, siendo el grupo control mucho más joven que el grupo de estudio.

Tuominen et al. (138) en un estudio analizó la relación entre el número de lesiones cariosas, el número de dientes endodonciados y el número de restos radiculares presentes y la mortalidad por CI. Los resultados muestran una asociación inversa y significativa entre el número de dientes endodonciados y la muerte por CI, pero sólo en varones. Sin embargo, cuando el análisis se ajusta para el nivel educacional la asociación se hace no significativa.

Krall et al. (139) encontró una relación dosis-respuesta positiva entre el hábito tabáquico, factor de riesgo de CI, y la frecuencia de tratamiento endodóncico. Así mismo, Segura Egea et al. (140) en un estudio epidemiológico transversal observó que la prevalencia de patología periapical era mayor en los fumadores (74%) que en los no fumadores (41%) ( $p < 0.01$ ; OR = 4.2; 95% I.C = 2.2–7.9), y que el porcentaje de dientes endodonciados en los fumadores (2.5%) era mayor que en los no fumadores (1.5%) ( $p < 0.05$ ; OR = 1.7; I.C 95% = 1.0–2.6).

El grupo de profesores Offenbacher y Caplan, del Departamento de Ecología Dental de la Facultad de Odontología de la Universidad de Carolina del Norte (Chapel Hill, USA), en un estudio longitudinal de 32 años de duración, observó que en los pacientes menores de 40 años las lesiones incidentes

endodóncicas se asociaban significativamente al momento del diagnóstico de la CI (141). En los mayores de 40 años no encontraron asociación. Los autores afirman que “los mecanismos de vinculación de la enfermedad endodóncica a riesgo de padecer cardiopatía coronaria puede ser similar a las hipótesis de las asociaciones entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares, en una respuesta inflamatoria localizada a la infección bacteriana que conduce a la liberación de citoquinas en la circulación sistémica, con los consiguientes efectos deletéreos vasculares” (130)

Confirmando la afirmación anterior, la interdependencia entre las enfermedades cardiovasculares y la infección endodóncica podría demostrarse por la observación de que también la enfermedad endodóncica es producida por anaerobios gramnegativos, (142) (143) y se caracteriza por la liberación de citoquinas, (144)(145) y altos niveles de mediadores de la inflamación. (146)(147).

Joshipura et al. (148) utilizando datos del Health Professionals Follow-Up Study (HPFS), con su cohorte de 34.683 participantes evaluó la relación entre la inflamación pulpar y la incidencia de CI. Como un indicador de inflamación de la pulpa, se utilizó la presencia de uno o más tratamientos endodóncicos. Calculando un riesgo relativo de 1.38 (95% I.C 1.14-1.67) para la cardiopatía isquémica incidente (infarto de miocardio) en los dentistas con tratamiento endodóncico comparados con los que no tenían tratamiento endodóncico.

Posteriormente, Caplan et al. (149) comunicaron que en pacientes con más de 25 dientes, si existía antecedente de 2 o más tratamientos endodóncicos, la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica era significativamente mayor (Odds Ratio = 1.62; 95% I.C 1.04-2.53) que en los que nunca habían sufrido tratamiento endodóncico.

Willerhausen et al. (150) ha observado que los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan un significativo mayor número de lesiones periapicales diagnosticadas radiológicamente ( $p = .001$ ), comparados con pacientes no infartados.

Oikarinen et al. (151) encontraron que en los enfermos con primer ataque de angina de pecho o infarto agudo de miocardio la prevalencia de lesiones periapicales diagnosticadas radiográficamente es mayor que en los controles.

Friedlander et al.(152) no encontraron asociación significativa entre la presencia de imágenes radiolúcidas periapicales, correspondiente a periodontitis apical crónica y las personas con/sin presencia de ateromas visibles en sus radiografías (y con una alta probabilidad de padecer aterosclerosis en las arterias coronarias) ( $p = 0,1$ ).

Hay que tener en cuenta que la existencia de una susceptibilidad proinflamatoria (determinada por factores genéticos) que predisponga tanto a la infección endodóncica como a la enfermedad cardiovascular, puede actuar como factor de confusión en la asociación entre periodontitis apical crónica y la

enfermedad cardiovascular (vía o asociación no causal) incluso con el perfecto ajuste estadístico y el control de los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes y el hábito tabáquico (Fig. 3). (153)

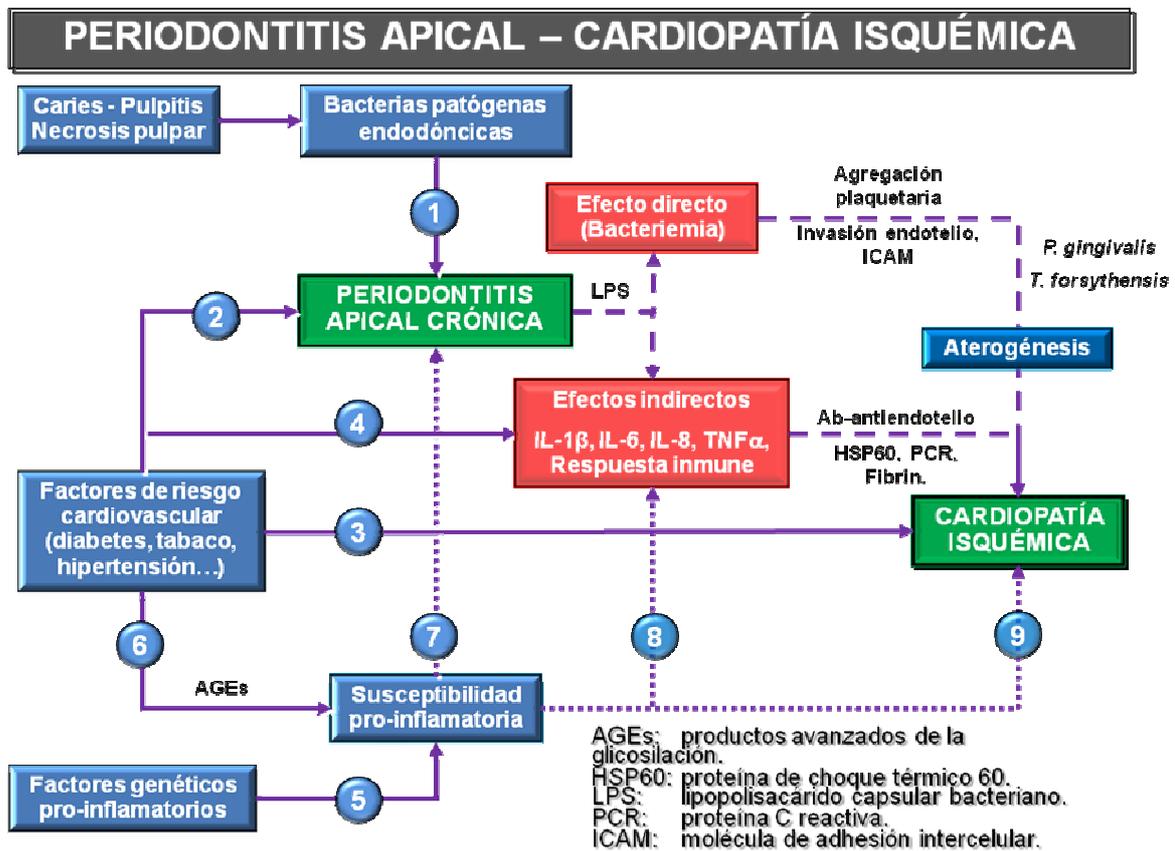


Fig.3. Diagrama de mecanismos de asociación entre la periodontitis apical y la cardiopatía isquémica.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

Aunque las conexiones entre la enfermedad periodontal y las enfermedades cardiovasculares han sido bien documentadas en diversos estudios, la posible influencia de la periodontitis apical, enfermedad endodóncica, sobre la cardiopatía isquémica no ha sido estudiada en profundidad, existiendo en la literatura científica datos controvertidos (34).

Desde un punto de vista biológico, la hipótesis de que las infecciones orales de origen endodóncico puedan contribuir a la patogénesis de la lesión cardiovascular es plausible si se tienen en cuenta las notables similitudes existentes entre la inflamación crónica oral de origen endodóncico y la enfermedad periodontal (141):

1.- Ambas son infecciones crónicas de la cavidad oral.

2.- En su etiopatogenia, una y otra comparten una microbiota común, siendo infecciones polimicrobianas con predominio de las bacterias anaerobias gramnegativas.

3.- En su fisiopatología, ambas conllevan un aumento de los niveles locales de citoquinas y mediadores de la inflamación (en el fluido crevicular en el caso de la enfermedad periodontal y en los tejidos periapicales en la enfermedad periodontal apical) que pueden repercutir sobre los niveles sistémicos.

Estos hallazgos biológicos permiten hipotetizar que el foco infeccioso crónico de origen endodóncico podría asociarse a la CI, bien a través de una infección metastásica secundaria a nivel del endotelio vascular tras bacteriemias transitorias, con efecto directo de las bacterias y de sus toxinas a

nivel del endotelio vascular, y/o como resultado de la inflamación sistémica estimulada inmunológicamente por las bacterias orales. Cualquiera de estas posibles vías de conexión, o ambas a la vez, podrían influir en la formación de la placa de ateroma, en el desarrollo de la aterosclerosis y en la aparición de la cardiopatía isquémica.

Observando el criterio de analogía para la formulación de hipótesis descrito por Stuart Mill (154) a mediados del s. XIX, es aceptable suponer que la periodontitis apical crónica se asocie también a las mismas alteraciones sistémicas a las que se asocia la enfermedad periodontal. De hecho, diferentes trabajos relacionan la patología y terapéutica endodóncicas con enfermedades sistémicas cuya relación con la enfermedad periodontal está bien establecida, como la diabetes mellitus (155) (156)(157) y el hábito tabáquico (158).

Ya se han comentado anteriormente los estudios que han abordado la posible asociación de la periodontitis apical crónica con la cardiopatía isquémica (137-145). Sin embargo, la mayoría de ellos son estudios transversales que no permiten extraer conclusiones sobre causalidad.

No cabe duda que una comprensión más exacta de la conexión entre la infección endodóntica y el riesgo de enfermedad cardiovascular sería de gran interés, desde el punto de vista científico y también como problema de salud pública (123). Para ello, se requieren estudios prospectivos en los que se controlen las posibles variables de confusión.

En este trabajo, partiendo de la **hipótesis nula** de que *no existe relación entre la cardiopatía isquémica y la inflamación crónica oral de origen endodóncico*, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

## **OBJETIVOS**

1º) Determinar la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico, diagnosticados radiográficamente mediante ortopantomografía, en los pacientes con cardiopatía isquémica incidente (angina de pecho / infarto agudo de miocardio), con cardiopatía isquémica crónica y en los pacientes en situación de pre-transplante cardíaco, comparándola con los pacientes control sin cardiopatía isquémica.

2º) Investigar si el tratamiento de la patología periapical influye en la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

3º) Investigar si existe asociación entre la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico y la evolución postoperatoria de los pacientes transplantados cardíacos.

4º) Investigar si existe asociación entre la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico en el momento del infarto y la evolución posterior de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

Para la consecución de los objetivos, se han diseñado dos **estudios epidemiológicos, uno descriptivo trasversal (cross-sectional study) y otro longitudinal**. Se expone el protocolo del estudio trasversal:

a) **Población de referencia**: adultos españoles.

b) **Muestra poblacional**:

- Pacientes con diagnósticos de cardiopatía isquémica diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Unidad Área del Corazón.

*Criterios de inclusión:*

- Mayores de 18 años.
- Al menos 10 dientes en boca (sin contar terceros molares).

*Criterios de exclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad periodontal.
- Controles sanos: pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, mayores de 18 años, con al menos 10 dientes en boca, atendidos en la Facultad de Odontología de Sevilla.

c) **Cálculo del tamaño de la muestra**:

Para determinar el tamaño de la muestra se han tenido en cuenta los siguientes factores:

1. La prevalencia de periodontitis apical (PA) que puede esperarse encontrar en el grupo control y en los pacientes cardiopatas, estimada a partir de estudios previos.
2. El riesgo de error  $\alpha$ : 5%, con nivel de confianza  $(1 - \alpha)$  del 95%.
3. El riesgo de error  $\beta$ : 5%, con un poder estadístico  $(1 - \beta)$  del 95%.
4. Un contraste de la hipótesis bilateral.

Por lo que a la periodontitis apical esperada se refiere, se ha revisado la bibliografía y los estudios ya publicados. Jiménez-Pinzón et al. (113) estimó por primera vez la prevalencia de periodontitis apical en España en una muestra de 180 pacientes con una edad media de 37 años: 61% de las personas y 4% de los dientes. Otros estudios epidemiológicos realizados en muestras de poblaciones europeas han estimado las siguientes prevalencias de enfermedad periodontal apical referidas a personas y a dientes:

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Tamaño muestral</b>	<b>PA en personas (%)</b>	<b>PA en dientes (%)</b>
<b>Marques et al.</b>	1998	Portugal	179	27	2.0
<b>Sidaravicius</b>	1999	Lituania	147	70	7.2
<b>Kirkevang et al.</b>	2001	Dinamarca	614	-----	3.4
<b>Boucher et al.</b>	2002	Francia	208	63	7.4
<b>Jiménez et al.</b>	2004	España	180	61	4.2

Para prever la prevalencia de periodontitis apical que podría encontrarse en pacientes con cardiopatía isquémica, los datos en la literatura científica son muy escasos (137)(141). Recientemente se ha estimado una prevalencia de periodontitis apical del 75% en enfermos hipertensos (159) y del 92% en pacientes hipertensos fumadores (158), anteriormente se encontró una prevalencia de periodontitis apical del 81% en pacientes diabéticos tipo 2 (140) y del 74% en fumadores (160) . El sólo hecho de que se trate de un grupo de población de edad media por encima de los 50 años implica ya una mayor prevalencia de PA que la encontrada en la población general. El contraste se ha planteado bilateralmente.

En definitiva, hemos tomado las siguientes prevalencias de partida para el cálculo del tamaño de la muestra:

	<b>Controles</b>	<b>Enfermos cardiopatas</b>
	(%)	(%)
<b>Prevalencia en pacientes</b>	61	75

El riesgo de error alfa fijado es del 5%, con nivel de confianza del 95%. El riesgo de error  $\beta$  aceptado es del 5%, lo que implica una elevada probabilidad (95%) de observar en la muestra la diferencia en la prevalencia de enfermedad periodontal apical, si ésta existe en la población. El contraste de la hipótesis es bilateral (dos colas).

Con todos los factores anteriores se ha calculado el tamaño de la muestra aplicando la siguiente ecuación:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$Z\alpha$  es el valor Z correspondiente al riesgo  $\alpha$  fijado (5%): 1,96 (bilateral).

$Z\beta$  es el valor Z correspondiente al riesgo  $\beta$  fijado (5%): 1,645.

$p_1$  es la prevalencia de PA esperada en el grupo control: 61%.

$p_2$  es la prevalencia de PA esperada en el grupo de estudio: 75%.

$p$  es la media aritmética de las dos prevalencias: 68%.

El tamaño muestral mínimo calculado es de 286 pacientes por cada grupo, que se refiere al tamaño que ha de tener la muestra que se analice al final del estudio. Teniendo en cuenta la posibilidad de pérdidas/abandonos, se ha decidido elevar hasta 300 pacientes el tamaño de la muestra inicial por grupo.

Estas cifras son factibles de incluir en el estudio teniendo en cuenta los pacientes que actualmente están siendo tratados en el Servicio de Cardiología del Hospital Virgen del Rocío.

#### **d) Precisión de las estimaciones de las “odds ratio” y las prevalencias.**

En la justificación del tamaño muestral elegido ( $n = 300$ ), puede observarse que la fiabilidad, seguridad o nivel de confianza fijado es del 95% y el error  $\beta$  previsto fue del 5%, para conseguir una potencia estadística del 95%. Por tanto, la estimación de prevalencias y “odds ratio” se hará con una elevada precisión e intervalos de confianza del 95% reducido.

La potencia estadística del estudio planteado con tamaño muestral  $n = 300$  y contraste de hipótesis bilateral es muy alta: 96% para el cálculo de las prevalencias y 97% para el cálculo de las OR.

**e) Selección de la muestra:**

- Controles: muestreo aleatorio simple entre los pacientes atendidos en la Facultad de Odontología de Sevilla. Para evitar sesgos en la selección de controles, se realizará un despistaje de factores de riesgo cardiovascular (determinación de glucemia, colesterol total y triglicéridos, tensión arterial, peso e índice de masa corporal).
- Cardiopatas: muestreo aleatorio simple entre los pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

**f) Diagnóstico de la patología periapical y tratamiento endodóncico**

(método descrito por Segura-Egea et al. (161)):

- Radiografías panorámicas.
- Diagnóstico de patología periapical: Índice PAI (Fig. 3). (162)
- Calibración de los observadores con el “gold standard” del Prof. Ørstavik hasta un índice Kappa > 0.75.
- Valoración de los dientes endodonciados.
- Calidad de la obturación coronal.
- Calidad de la obturación de los conductos: relleno y longitud.
- Cálculo del índice de Mattila.

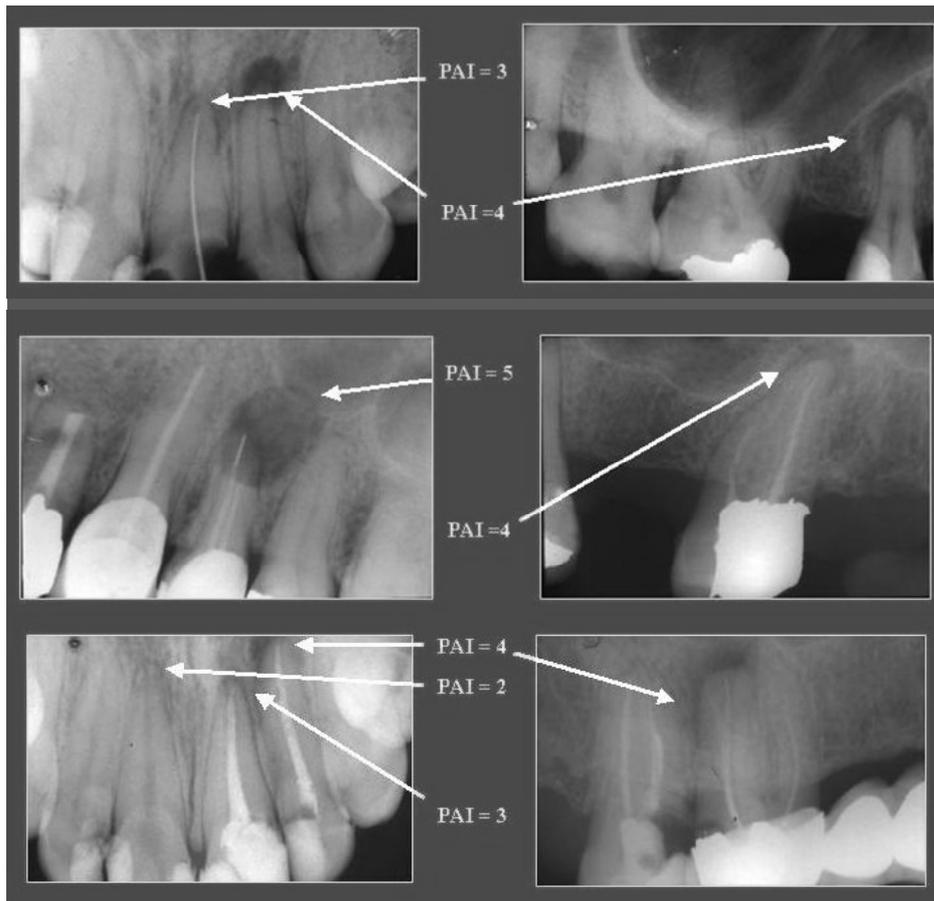


Fig. 3. Ejemplos de la evaluación del estado periapical aplicando el índice PAI.

**g) Análisis epidemiológico y estadístico:**

- Cálculo de prevalencias.
- Cálculo de Odds Ratios y determinación de posibles factores de riesgo.
- Regresión logística univariante y multivariante (SPSS).
- Significación estadística: nivel de confianza del 95%; test de la chi-cuadrado.

Seguimiento y evaluación de la evolución de los pacientes.

**h) Variables explicativas dentarias y endodóncicas:**

Se realizará una ortopantomografía en la que se analizarán, para cada paciente cardiópata y para cada control, las variables dentarias y endodóncicas:

- Número de dientes presentes.
- Número de dientes con lesiones periapicales (Índice PAI).
- Número de dientes con tratamiento endodóncico.
- Número de dientes con tratamiento endodóncico y lesiones periapicales.
- Índice de Mattila (MPI) de lesiones inflamatorias bucodentales.

**i) Variables explicativas médicas y cardiológicas:**

Para cada uno de los sujetos se registraran determinadas variables socio – económicas y algunas de las enfermedades generales más frecuentes en la población, realizándose para ello un cuestionario en el que se recojan los datos que se pretenden valorar:

- Hombre/Mujer: 1-Hombre/ 0-Mujer.
- Altura.
- Peso.
- IMC.
- Cintura.
- Estado civil: soltero / casado.
- Frecuencia de visita al dentista: regularmente / irregularmente.
- Última visita al dentista: hace más de 1 año / hace menos de 1 año.
- Nivel de estudios: sin estudios, básicos, medios, superiores.
- Raza/Etnia: caucásico/negro/oriental.
- Alcohol.
- Tabaquismo: fumador / no fumador.
- N° de cigarrillos al día.
- Tiempo fumando en años.
- Diabetes: diabético / no diabético.
- Niveles de HbA1c.
- Cardiopatía crónica: si /no.
- Antecedente de Infarto: si/no
- Antecedente de Angina de pecho: si/no

- Hipertensión: si/no.
- Presión sistólica.
- Presión diastólica
- Ergometría
- Fracción y eyección
- Revascularización: si /no
- Leucocitos
- Colesterol LDL
- Colesterol HDL
- Colesterol total
- Triglicéridos
- Digitálico: si/no.
- Antihipertensivo: si/no.
- Anticoagulante: si/no.
- Insulino-dependiente: si/no
- Antidiabéticos orales: si/no.
- Otra medicación.
- Otra patología.
- Enfermedad Periodontal: si/no.

#### **4. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Seymour RA. Is gum disease killing your patient? Br Dent J 2009.
- (2) Soskolne WA KA. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. Annals of Periodontology 2001.
- (3) Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. J Clin Periodontol 2001.
- (4) Beck J, García R, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol 1996.
- (5) Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003.
- (6) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 2004.
- (7) Dörfer CE, Becher H, Ziegler CM, Kaiser C, Lutz R, Jörss D et al. The association of gingivitis and enfermedad periodontal with ischemic stroke. J Clin Periodontol 2004:196-401.
- (8) 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 2003.
- (9) Marín C, Segura-Egea JJ, Marínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. J Clin Periodontol 2005.
- (10) Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systemic review. Ann Periodontol 2003.
- (11) Bullón P, Goberna B, Guerrero JM, Segura-Egea JJ, Pérez-Cano R, Martínez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. J Periodontol 2005.
- (12) Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009.

- (13) Hughes RA. Focal infection revisited. *British Journal of Rheumatology* 1994.
- (14) Newman HN. Focal Infection. *Journal of Dental Research* 1996.
- (15) Meinig G. Root Canal Cover-Up. 1986.
- (16) Murray CA SW. Root canal treatment and general health: a review of the literature. *International Endodontic Journal* 2000.
- (17) Zisman DA KS. Idiopathic pulmonary fibrosis. A shot through the heart? *Am J Respir Crit Care Med* 2008.
- (18) Luepker RV, Apple FS, Christenson RH y col. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and critical research studies. A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation <!--[if gte mso 10]> Council on Epidemiology and Prevention; Center for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2003.
- (19) Valdés M. La isquemia miocárdica. In: García-Conde J, Merino J, González J, editor. *Patología general, semiología clínica y fisiopatología*. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 1995. p. 411-7.
- (20) Margaix Muñoz M, Jiménez Soriano Y, Poveda Roda R, Sarrión G. Cardiovascular diseases in dental practice. Practical considerations. *Med Oral Patol Cir Bucal* 2008.
- (21) Sabán Ruiz J. Control global del riesgo cardiometabólico: la disfunción endotelial como diana preferencial. : Ediciones Díaz de Santos; 2010.
- (22) Luis Delgado O, Echevarria-García JJ, Berini-Aytés L, Gay Escoda C. La periodontitis como factor de riesgo en los pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Oral* 2004.
- (23) Méndez M, Scott T, LaMorte W, Boconas P, Menzoian J, García R. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998.
- (24) Marrugat J, Elosua R y Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002.
- (25) Kannel W. Prevalencia, incidencia y mortalidad de la cardiopatía coronaria. In: Fuster V, Ross R, Topol E, editor. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria* Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1997. p. 15-23.
- (26) Lowe G. Etiopathogenesis of cardiovascular disease: hemostasis, thrombosis, and vascular medicine. *Ann Periodontol* 1998.

- (27) De Teresa E.  
Fisiopatología de la cardiopatía isquémica.  
. In: E. de Teresa y B. Noguero, editor. Patología periodontal y cardiovascular. Madrid: Ed. Panamericana.; 2010. p. 39-40.
- (28) Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.  
. Circulation 1998;97(18):1837-1847.
- (29) Badimón L. et al.  
Lipoproteins, platelets, and atherothrombosis.  
. Rev Esp Cardiol 2009;62(10):1161-1178.
- (30) Libby P et al. Inflammation and atherosclerosis.  
. Circulation 2002;105:1135-43.
- (31) Armitage G. Periodontal infections and cardiovascular disease-how strong is this association? Oral Disease 2000.
- (32) Fong WI. Emerging relation between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis.  
. CMAJ 2000;163(1):49-56.
- (33) Isasti G, Molina M<sup>a</sup>J, Jiménez-Navarro F. Inflamación y cardiopatía isquémica.  
. In: E. de Teresa y B. Noguero, editor. Patología periodontal y cardiovascular. Madrid: Ed. Panamericana.; 2010. p. 49.
- (34) Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. Int J Cardiol 2011 Apr 1.
- (35) Papapanou P LJ. Epidemiología de la enfermedad periodontal. 1999:69-101.
- (36) Loos B, Craandijk J, Hoek F, Wertheim-van P, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in peripheral blood of periodontitis patients. J Periodontol 2000.
- (37) Seymour R. Heart of the matter. Br Dent J 2001.
- (38) Seymour R SJ. Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? Br Dental J 1998.
- (39) Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ 1989.

- (40) Mattila K, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000.
- (41) Offenbacher S, Madianos P, Champagne C, Southerland J, Paquette D, Williams R et al. Periodontitis-atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. *J Periodont Res* 1999.
- (42) Méndez M, Scott T, LaMorte W, Boconas P, Menzoian J, García R. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1998.
- (43) Kinane D. Increasing evidence of a link between dental health and coronary heart disease. *Br Dent J* 1998.
- (44) Mackenzie R MH. Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *J Am Dent Assoc* 1963.
- (45) Syrjänen J. Vascular disease and oral infections. *J Clin Periodontol* 1990.
- (46) DeStefano F, Anda R, Kahn H, Williamson D, Russell C. Dental disease and risk of coronary heart disease. *Br Med J* 1993.
- (47) Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CV, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996.
- (48) Jansson L, Lavstedt S, Frithiof S, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001.
- (49) Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000.
- (50) Mercado F, Marshall R, Klestov A, Bartold. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000.
- (51) Mercado F, Marshall R, Klestov A. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001.
- (52) Beck J OS. Oral health systemic disease: periodontitis and cardiovascular disease. *J Dent Educ* 1998.
- (53) Tabrizi F, Buhlin K, Gustafsson A, Klinge B. Oral health of monozygotic twins with and without coronary heart disease: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2007.
- (54) Briggs JE, McKeown PP, Crawford VLS, et al. Angiographically confirmed coronary heart disease and periodontal disease in middle-aged males. *J Periodontol* 2006:95-102.
- (55) Bahekar Amol Ashok, Sarabjeet Singh, Sandeep Saha, Janos Molnar, and Rohit Arora, Chicago, IL. The prevalence and incidence of coronary heart

disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:830-7.

(56) Humphrey et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine:official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine* 2008;23.

(57) Blaizot et al. Periodontal disease and cardiovascular event:meta-analysis of observational studies. *Int Dent J* 2009;59:197-209.

(58) Patel P, Mendall M, Carrington D, Strachan D, Leatham E, Molineaux et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995;311:711-4.

(59) Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H et al. Periodontitis associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. 2010.

(60) Romero Cabello R. Microbiología y Parasitología Humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 3ª ed.; 2007.

(61) Kebschull M, Demmer RT and Papapanou PN. "Gum Bug, Leave My Heart Alone!"—Epidemiologic and Mechanistic Evidence Linking Periodontal Infections and Atherosclerosis. *J Dent Res* 2010;89(9):879-902,.

(62) Amano A, Takeuchi H, Furuta N. Outer membrane vesicles function as offensive weapons in host-parasite interactions. *Microbes Infect* 2010;Oct;12(11):791-8.

(63) Adam Kulp and Meta J. Kuehn. Biological Functions and Biogenesis of Secreted Bacterial Outer Membrane Vesicles. *Annu Rev Microbiol* 2010;64:163-84.

(64) Inagaki S, Onishi S, Kuramitsu HK, Sharma A. Porphyromonas gingivalis vesicles enhance attachment, and the leucine-rich repeat BspA protein is required for invasion of epithelial cells by "Tannerella forsythia.". 2006(5023-28).

(65) Herzberg M MM. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J periodontol* 1996;67(Suppl):1138.

(66) Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by Porphyromonas gingivalis. *Infect Immun* 1998;66:5337.

(67) Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000:1554-60.

- (68) Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. Porphyromonas gingivalis infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 2009:780-84.
- (69) Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* :5792-98.
- (70) Roth GA, Moser B, Huang SJ, et al. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2006:2256-61.
- (71) Yumoto H, Yamada M, Shinohara C, et al. Soluble products from Eikenella corrodens induce cell proliferation and expression of interleukin-8 and adhesion molecules in endothelial cells via mitogenactivated protein kinase pathways. *Oral Microbiol Immunol* 2007:36-45.
- (72) Nakamura N, Yoshida M, Umeda M, et al. Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from Porphyromonas gingivalis facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Tolllike receptor-2 dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2008:59-67.
- (73) Nassar H, Chou HH, Khlgatian M, Gibson FC III, Dyke TEV, Genco CA. Role for Fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain k in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in Porphyromonas gingivalis-infected endothelial cells. *Infect Immun* 2002:268-76.
- (74) Inaba H, Hokamura K, Nakano K, et al. Upregulation of S100 calcium-binding protein A9 is required for induction of smooth muscle cell proliferation by a periodontal pathogen. *FEBS Lett* 2009:128-34.
- (75) Hajishengallis G, Sharma A, Russell MW, Genco RJ. Interactions of oral pathogens with Toll-like receptors: possible role in atherosclerosis. *Ann Periodontol* 2002:72-78.
- (76) Hasebe A, Yoshimura A, Into T, et al. Biological activities of bacteroides forsythus lipoproteins and their possible pathological roles in periodontal disease. *Infect Immun* :1318-25.
- (77) Harokopakis E, Albzreh MH, Martin MH, Hajishengallis G. TLR2 transmodulates monocyte adhesion and transmigration via Rac1- and PI3K-mediated inside-out signaling in response to Porphyromonas gingivalis fimbriae. *J Immunol* 2006;176(12):7645-56.
- (78) Hajishengallis G, Sojar H, Genco RJ, DeNardin E. Intracellular signaling and cytokine induction upon interactions of Porphyromonas gingivalis fimbriae with pattern-recognition receptors. *Immunol Invest* 2004:157-72.
- (79) Naito M, Sakai E, Shi Y, et al. Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase. *Mol Microbiol* 2006;59(1):152-67.

- (80) Sharma A, Novak EK, Sojar HT, Swank RT, Kuramitsu HK, Genco RJ. Porphyromonas gingivalis platelet aggregation activity: outer membrane vesicles are potent activators of murine platelets. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15(6):393-96.
- (81) Kuramitsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 2001;6(1):41-47.
- (82) Miyakawa H, Honma K, Qi M, Kuramitsu HK. Interaction of Porphyromonas gingivalis with lowdensity lipoproteins: implications for a role for periodontitis in atherosclerosis. *J Periodontal Res* 2004;39(1):1-9.
- (83) Qi M, Miyakawa H, Kuramitsu HK. Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation. *Microb Pathog* 2003;35(6):259-67.
- (84) Li X, Iwai T, Nakamura H, Inoue Y, Chen Y, Umeda M, Suzuki H. An ultrastructural study of Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation. *Thromb Res* 2008;122:810-19.
- (85) Iwai T. Periodontal bacteremia and various vascular diseases. *J Periodont Res* 2009;44(689-94).
- (86) Srisatjaluk R, Doyle RE, Justus DE. Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis inhibit IFN-g mediated MHC class II expression by human vascular endothelial cells. *Microb Pathol* 1999;27:81-91.
- (87) Kazarov E, Dorn B, Shelburne C, Dunn W, Progulske-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2005;20:17-25.
- (88) Ford PJ, Yamazaki K, Seymour GJ. Cardiovascular and oral disease interactions. what is the evidence? *Prim Dent Care* 2007;14:59-66.
- (89) Mattila K, Valtonen V, Nieminen M, Huttunen J. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-92.
- (90) Kweider M, Lowe G, Murray G, Kinane D, McGowan D. Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction?. *Scot Med J* 1993;38:73-74.
- (91) Soder B, Airila MS, Soder PO, Kari K, Meurman J. Levels of matrix metalloproteinases-8 and -9 with simultaneous presence of periodontal pathogens in gingival crevicular fluid as well as matrix metalloproteinase-9 and cholesterol in blood. *J Periodontal Res* 2006;41(5):411-17.
- (92) Wu T, Trevisan M, Genco R, Falkner K, Dorn J, Sempos C. Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors:

serum total and high density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Periodontol* 2000;151:273-82.

(93) Fentoglu O, Oz G, Tasdelen P, Uskun E, Aykac Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol* 2009;80(2):267-73.

(94) Nishimura F, Taniguchi A, Yamaguchi-Morimoto M, et al. Periodontal infection and dyslipidemia in Type 2 diabetics: association with increased HMG-CoA reductase expression. *Horm Metab Res* 2006;38(8):530-35.

(95) Lakio L, Lehto M, Tuomainen AM, et al. Pro-atherogenic properties of lipopolysaccharide from the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Endotoxin Res* 2006;12(1):57-64.

(96) Carallo C, Fortunato L, Franceschi MS, Irace C, Tripolino C, Cristofaro MG, Giudice M and Gnasso A. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: Are hemodynamic forces a link? *Atherosclerosis* 2010;213:263-267.

(97) Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(6):1433-39.

(98) Lund HL, Olsen I, Nafstad P, Schwarze P, Ronningen KS. Antibody levels to single bacteria or in combination evaluated against myocardial infarction. *J Clin Periodontol* 2008;35(6):473-78.

(99) Soejima H, Oe Y, Nakayama H, et al. Periodontal status and *Prevotella intermedia* antibody in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2009;137(3):304-6.

(100) Bullon P, Morillo JM., Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN and Battino M. Metabolic Syndrome and periodontitis: Is Oxidative Stress a Common Link?. *Dent Res* 2009;88:503.

(101) Herzberg M MM. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J periodontol* 1996;67(suppl):1138.

(102) Herzberg M et al. The platelets interactivity phenotype of streptococcus sanguis influences the course of experimental endocarditis. *Infect Immun* 1992;60:4809-18.

(103) Imamura T et al. Activacion of blood coagulation factor X by anginase-specific cysteine proteinase from PG. *J Biol Chem* 1997;272:16062-7.

(104) Braunwald E. Acute myocardial infarction-the value of being prepared. *N Engl J Med* 1996;334:51-2.

- (105) Sanz-Ruiz et al. Enfermedad periodontal e infarto agudo de miocardio. Evidencia de la asociación. In: E. de Teresa y B. Noguero, editor. Patología periodontal y cardiovascular. 1ª ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2010. p. 75-6.
- (106) Antman EM BE. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Libby, Bonow, Mann, Zipes, editor. Braunwald's Heart Disease.: Saunders Elsevier; 2008. p. 1209-12.
- (107) Pussinen PJ et al. High serum antibody levels to Pg predict myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2004;11.
- (108) Renvert et al. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. J periodontol 2006;77.
- (109) Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis.
- (110) Orstavik D, Pitt Ford TR. Apical periodontitis: microbial infection and host responses (2007). In: Ørstavik D, Pitt Ford TR, editor. Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis. 2ª ed. Londres: Wiley-Blackwell; 2007. p. 179-91.
- (111) Pumarola J CC. Patología de la pulpa y del periápice. In: Canalda C BE, editor. Endodoncia: Editorial Masson; 2006.
- (112) Zero DT, Ferreira A, Macapagal M, Spolnik K. Dental Caries and Pulpal Disease. Dent Clin N Am 2011;55:29-46.
- (113) Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco E, Ríos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. Int Endod J, 2004;37:167-73.
- (114) Fabricius L, Dahlén G, Holm SE, Möller ÅJR. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. Scandinavian Journal of Dental Research 1982;90:200-6.
- (115) Molven O, Olsen I, Kerekes K. Scanning electron microscopy of bacteria in the apical part of root canals in permanent teeth with periapical lesions. Endodontics and Dental Traumatology 1991:226-9.
- (116) Sundqvist G. Taxonomy, ecology, and pathogenicity of the root canal flora. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1994;78:522-30.
- (117) Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Critical Reviews in Oral Biology and Medicine 2004;15:348-81.
- (118) Ricucci D, Pascon EA, Pitt Ford TR, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. Apical periodontitis: Microbial Infection and Host

Responses. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics 2006;101:239-49.

(119) Marton IJ BG. The periapical inflammatory process – systemic and local manifestations: introduction. Endodontic Topics 2004;8:1-2.

(120) Baumgartner JC, Hegggers JP, Harrison JW. The incidence of bacteriemias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. J Endod 2004;135-40.

(121) Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. Endod Dent Traumatol 1995;11:142-9.

(122) Sato T, Sakamoto H, Shimokawa T. Lymph nodes in the neck and axilla. Operation 2003;1645-54.

(123) American Association of Endodontists. Oral disease and systemic health: what is the connection? Endodontics: colleagues for excellence American Association of Endodontists 2000;2:1-4.

(124) Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. Endod Dent Traumatol 1994;10:57-65.

(125) Stelzel M, Caurads G, Pankuweit S. Detection of Porphyromonas gingivalis DNA in aortic tissue by PCR. J Periodontol 2002;73:868-70.

(126) Siqueira JF RI. Diversity of endodontic microbiota revisited. J Dent Res 2009;88:969-81.

(127) Niedzielska I, Janic T, Cierpka S, Świętochowska E. The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: Review of the literature. Med Sci Monit 2008;14:103-6.

(128) Higashi Y, Goto C, Hidaka T, Soga J, Nakamura S, Fujii Y, et al. Oral infection-inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis 2009;206:604-10.

(129) Higashi Y, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, et al. Periodontal infection is associated with endothelial dysfunction in healthy subjects and hypertensive patients. Hypertension 2008;51:446-53.

(130) Caplan DJ. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. Endod Top 2004;8:15-35.

(131) Simonka M, Skaleric U, Hojs D. Condition of teeth and periodontal tissue in patients who had suffered a heart attack. 1988;43:81-83.

- (132) Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993;103:205-11.
- (133) Meurman JH, Janket S-J, Qvarnström M, Nuutinen P. Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:695-700.
- (134) Meurman JH, Qvarnström M, Janket S-J, Nuutinen P. Oral health and health behavior in patients referred for openheart surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:300-7.
- (135) Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol* 2004;31:25-29.
- (136) Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004;109:1095-1100.
- (137) Frisk F, Hakeberg M, Ahlqvist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand* 2003;61:257-62.
- (138) Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral Health Indicators Poorly Predict Coronary Heart Disease Deaths. *J Dent Res* 2003;82:713-18.
- (139) Krall EA, Abreu Sosa C, Garcia C, Nunn ME, Caplan DJ, Garcia RI. Cigarette smoking increases the risk of root canal treatment. *J Dent Res* 2006;85:313-17.
- (140) Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV., Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* 2005;38:564-69.
- (141) Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, García RI, Offenbacher F, Beck JD. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85:996-1000.
- (142) Baumgartner JC. Microbiologic and pathologic aspects of endodontics. *Curr Opin* 1991;1:737-43.
- (143) Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992;18:427-30.
- (144) Miller GA, DeMayo T, Hutter JW. Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod* 1996;22:346-51.
- (145) Kuo ML, Lamster IB, Hasselgren G. Host mediators in endodontic exudates. I. Indicators of inflammation and humoral immunity. *J Endod* 1998;24:598-603.

(146) Marton I, Kiss C, Balla G, Szabo T, Karmazsin L. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:95-6.

(147) Marton IJ, KC. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J* 1992;25:229-33.

(148) Joshipura KJ, Pitiphat W, Hung HC, Willett WC, Colditz GA, Douglass CW. Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *J Endod* 2006;32:99-103.

(149) Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1004-12.

(150) 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;35:626-30.

(151) Oikarinen K, Zubaid M, Thalib L, Soikkonen K, Rashed W, Lie T. Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. *J Can Dent Assoc* 2009;75:35.

(152) Arthur H, Friedlander, Eric C, Sung, Evelyn M, Chung, and Neal R. Garrett. Radiographic quantification of chronic dental infection and its relationship to the atherosclerotic process in the carotid arteries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:615-21.

(153) Dietrich T, Jiménez M, Krall EA, Vokonas PS, García RI. Age-Dependent Associations Between Chronic Periodontitis/Edentulism and Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2009;117:1668-74.

(154) Stuart Mill J. *System of logic*. 1843.

(155) López-López J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, and Segura-Egea JJ. Periapical and Endodontic Status of Type 2 Diabetic Patients in Catalonia, Spain: A Cross-sectional Study. *J Endod* 2011;37:598-601.

(156) Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Educ* 2003;67:459-67.

(157) Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Martín-González J, Machuca G, López-López J, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B, López-Frías J. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina Oral Patología Oral Cirugía Bucal* 2011; en prensa.

(158) Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV, Llamas-Carreras JM, Machuca G and López-Frías FJ. Relationship

between Smoking and Endodontic Variables in Hypertensive Patients. J Endod 2011;15:1-4.

(159) Segura-Egea JJ, Jiménez-Moreno E, Calvo-Monroy C, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B, Castellanos-Cosano L and Llamas-Carreras JM. Hypertension and Dental Periapical Condition. J Endod 2010;36:1800-04.

(160) Segura-Egea JJ, Jiménez Pinzón A, Ríos Santos JV, Velasco Ortega E, Cisneros Cabello R, Poyato Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. Int Endod J 2008;41:310-16.

(161) Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. Int End J 2004;37:524-30.

(162) Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. Endod Dent Traumatol 1986 Feb;2(1):20-34.

## **5.ANEXOS**

Número registro: 201099900129187

Fecha y hora: 11/02/2010 13:34:43

**JUNTA DE ANDALUCIA**

**CONSEJERÍA DE INNOVACION, CIENCIA Y EMPRESA**

Secretaría General de Universidades, Investigación y Tecnología

Orden de 11 de diciembre de 2007, por la que se establecen las bases reguladoras del Programa de Incentivos a los Agentes del Sistema Andaluz del Conocimiento y se efectúa su convocatoria para el ejercicio 2008-2013.(BOJA nº 4 de 5 de enero de 2008)

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE EXCELENCIA (Convocatoria 2010)**

Organismo	DPTO. DE ESTOMATOLOGÍA. FACULTAD DE ODONTOLOGÍA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Investigador principal	JUAN JOSÉ SEGURA EGEA
Denominación proyecto	ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNICAS CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

**MEMORIA CIENTÍFICO-TÉCNICA**

Además de la documentación que se recoge en el apartado a) de carácter genérico del art. 15.5 de la Orden de Convocatoria, se acompañará a la solicitud una memoria científico-técnica, que deberá contener, entre otros los siguientes extremos (art.15.5.b):

- Resumen de la propuesta
- Antecedentes del proyecto
- Objetivos del proyecto
- Metodología y plan de trabajo
- Resultados esperados, difusión y explotación, en su caso, de los mismos.
- Relación del personal del equipo que participa en la actividad.
- Financiación pública y/o privada, en otros proyectos y contratos I+D, obtenida por los miembros del equipo o institución
- Relación y perfil de los candidatos en las distintas modalidades de personal a incorporar al proyecto cuando proceda, salvo en personal investigador en formación.
- Descripción del carácter multidisciplinar y transversal del proyecto .
- Presupuesto total del proyecto y justificación del mismo, en el que figure desglosado el importe total del proyecto, parte del coste del proyecto para el que solicita el incentivo y el modo de financiación del resto del coste de la actividad, tanto por incentivos públicos como privados.



C/Albert Einstein s/n  
Isla de la Cartuja  
41092 SEVILLA

Código Seguro de verificación: VJlh+2zYCNM+PN1pb9r9E/I9rwqOEXGf. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <a href="https://www.juntadeandalucia.es/innovacioncienciayempresa/verificafirma/">https://www.juntadeandalucia.es/innovacioncienciayempresa/verificafirma/</a> . Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.				
FIRMADO POR	SEGURA EGEA, JUAN JOSE		FECHA Y HORA	11/02/2010 13:34:43
ID. FIRMA	nucleoafv5.cice.junta-andalucia.es	VJlh+2zYCNM+PN1pb9r9E/I9rwqOEXGf	PÁGINA	1 / 21
 VJlh+2zYCNM+PN1pb9r9E/I9rwqOEXGf				

Proyecto de investigación presentado a la Consejería de Economía, Innovación y Ciencia, en la convocatoria del 2011.



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

**C.I.F.:** Q9150013B

**NOMBRE:** José Luís Gutiérrez Pérez

**CARGO:** Director Gerente del Servicio Andaluz de Salud

**MANIFIESTA:**

Que en relación con el Proyecto de Investigación titulado **"LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNCICAS COMO POSIBLE FACTOR DE RIESGO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO OBSERVACIONAL"** cuyo investigador principal es el Dr. Juan J. Segura Egea, del Dpto. de Estomatología de la Universidad de Sevilla, este Centro Directivo considera de interés las investigaciones planteadas en el mismo, que están incluidas en nuestro *PLAN INTEGRAL DE CARDIOPATÍAS*. Consideramos especialmente relevante el estudio de la interrelación entre las infecciones orales de origen endodóncico y la evolución de los enfermos con cardiopatía isquémica crónica o con transplante de corazón. Los resultados de este proyecto de investigación podrían ayudar a un mejor control de dichos enfermos, con el consiguiente beneficio para la salud pública general.

Sevilla, 2 de febrero de 2010

Documento firmado por el Director Gerente del SAS, donde manifiesta el interés del proyecto y su inclusión en el Plan Integral de Cardiopatías.



A quien pueda interesar:

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, habiendo examinado el Proyecto “ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNCICAS CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.” presentado por D. Juan José Segura Egea emite el siguiente informe,

El proyecto cumple los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y en animales, y se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea.

Sevilla, a 30 de enero de 2010.

EL PRESIDENTE DEL COMITE,

Fdo.: P.D. Prof. Dr. Fernando Rodríguez Fernández.

Documento acreditativo del permiso por parte de la Comisión de Ética de Experimentación de la Universidad de Sevilla para el desarrollo de la investigación.



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

### INFORME DE LA SUBCOMISIÓN DE ÉTICA SANITARIA

La Subcomisión de Ética Sanitaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, según consta en el acta nº 03/2010 ha valorado el proyecto de investigación presentado por el **Dr. Juan José Segura Egea** titulado:

**“Estudio de la asociación de la patología y terapéutica endodóncicas con la cardiopatía isquémica.”**

Se emite **INFORME FAVORABLE**.

En Sevilla, a 12 de Febrero de 2010.

EL PRESIDENTE

Fdo. Alfonso Soto Moreno

Documento acreditativo del permiso por parte de la Subcomisión de Ética Sanitaria del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla para el desarrollo de la investigación.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO: *ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNICAS CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.***

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Juan José Segura Egea**

**CENTRO: Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.**

**INTRODUCCION:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y se lleva a cabo con respeto a los **principios enunciados en la declaración del Helsinki** y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

El estudio tiene como objetivos:

1º) Determinar la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico, diagnosticados radiográficamente mediante ortopantomografía, en los pacientes con cardiopatía isquémica incidente (angina de pecho / infarto agudo de miocardio), con cardiopatía isquémica crónica y en los pacientes en situación de pre-transplante cardíaco, comparándola con los pacientes control sin cardiopatía isquémica.

2º) Investigar si el tratamiento de la patología periapical influye en la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

3º) Investigar si existe asociación entre la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico y la evolución postoperatoria de los pacientes transplantados cardíacos.

4º) Investigar si existe asociación entre la prevalencia de patología periapical y tratamiento endodóncico en el momento del infarto y la evolución posterior de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda.

Se desarrollará durante 3 años y a lo largo del mismo se le realizarán exploraciones radiográficas, concretamente se tomarán 5 placas panorámicas de su boca.

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Al tratarse de un estudio meramente observacional, en el que no se va a intervenir modificando tratamientos ni utilizando medicamentos, no existe riesgo alguno para usted. Las radiografías que se van a tomar servirán para ayudar al diagnóstico de patologías bucodentales y usted podrá conocer así el estado de su salud en lo referente a las mismas. Además, el control de sus enfermedades bucodentales podrá repercutir favorablemente en su salud y en el control de su cardiopatía isquémica.

### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, en cualquier momento puede abandonarlo.

## DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña ..... ,  
de ..... años de edad y con DNI nº ..... , manifiesta  
que ha sido informado/a sobre el Proyecto de Investigación titulado ESTUDIO  
DE LA ASOCIACIÓN DE LA PATOLOGÍA Y TERAPÉUTICA ENDODÓNCICAS  
CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA, cuyo investigador principal es el Dr.  
Juan J. Segura Egea.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Sevilla, a                    de                    de 201                    .

Fdo. D/Dña:

Journal section: Endodontics

Publication Types: Review

## Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome

Segura-Egea J J <sup>1</sup>, Castellanos-Cosano L <sup>1</sup>, Machuca G <sup>2</sup>, López-López J <sup>3</sup>, Martín-González J <sup>1</sup>, Velasco-Ortega E <sup>2</sup>, Sánchez-Domínguez B <sup>1</sup>, López-Frías F J <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Endodontics, School of Dentistry, University of Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla, Spain

<sup>2</sup> Department of Stomatology, School of Dentistry, University of Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla, Spain

<sup>3</sup> Department of Odonto-stomatology, School of Dentistry, University of Barcelona, Campus d Bellvitge, C/ Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet, Barcelona, Spain

Correspondence:

Dpto. Estomatología, Universidad de Sevilla,

C/ Avicena s/n,

41009 Sevilla (SPAIN),

segurajj@us.es

---

### Abstract

The possible connection between chronic oral inflammatory processes, such as apical periodontitis and periodontal disease (PD), and systemic health is one of the most interesting aspects faced by the medical and dental scientific community. Chronic apical periodontitis shares important characteristics with PD: 1) both are chronic infections of the oral cavity, 2) the Gram-negative anaerobic microbiota found in both diseases is comparable, and 3) in both infectious processes increased local levels of inflammatory mediators may have an impact on systemic levels. One of the systemic disorders linked to PD is diabetes mellitus (DM); is therefore plausible to assume that chronic apical periodontitis and endodontic treatment are also associated with DM. The status of knowledge regarding the relationship between DM and endodontics is reviewed. Upon review, we conclude that there are data in the literature that associate DM with a higher prevalence of periapical lesions, greater size of the osteolytic lesions, greater likelihood of asymptomatic infections and worse prognosis for root filled teeth. The results of some studies suggest that periapical disease may contribute to diabetic metabolic dyscontrol.

**Key words:** Apical periodontitis, diabetes mellitus, endodontics, root canal treatment.

### Introduction

Apical periodontitis (AP) is an acute or chronic inflammatory lesion around the apex of a tooth caused by bacterial infection of the pulp canal system. Periradicular lesions consecutive to AP result from a periapi-

cal inflammatory response provoked by polymicrobial irritants from root canals. AP is a remarkably prevalent problem (1). In Europe, the prevalence of AP rises 61%, increasing with patients age (2). When apical periodontitis has occurred treatment is aimed at restoring the pe-

periradicular tissues to health: this is usually carried out by root canal treatment, occasionally in combination with surgical endodontics. In Europe, the prevalence of endodontic treatment is estimated around 41% (2).

Although the periradicular infectious process produces a variety of local tissue responses with the likely purpose to confine and limit the spreading of the infectious elements, AP may not exclusively be a local phenomenon. In its non-balanced acute stage, spreading of the infection and the inflammatory process to nearby tissue compartments is possible and may bring about severe, but fortunately rare, fatal inflammatory conditions. Moreover, considering the increasing awareness of a potential relationship between persistent, inflammatory disorders of the oral cavity and disease conditions in other organs of the body, acute and chronic manifestations of AP may also be implicated (3).

The possible connection between chronic oral inflammatory processes of infectious origin, i.e. chronic apical periodontitis and periodontal disease (PD), and systemic health is one of the most interesting aspects faced by the medical and dental scientific community. In the two last decades several epidemiological studies have investigated the association between systemic health and PD. Thus, PD has been associated to diabetes mellitus (DM) (4,5), coronary heart disease (CHD) (6) and acute myocardial infarction (AMI) (7), preterm-low birth weight (8), respiratory diseases (9) and osteoporosis in post-menopause women (10). The evidence of the association between PD and systemic diseases has increased the attention at the diagnosis and treatment of PD, improving, consequently, the patient's oral and systemic health (11).

Although some differences are evident between chronic periodontal and periapical inflammatory processes, both show three important similitudes: 1) both are chronic infections of the oral cavity, 2) both are polymicrobial infections sharing a common microbiota with predominance of Gram-negative anaerobic bacteria (12), and 3) elevated cytokine levels may be released systemically from acute and chronic manifestations of both disease processes (e.g., increased concentrations of inflammatory mediators have been detected both in the gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease and in the periapical tissues of endodontically involved teeth) (13).

Likewise, it can be assumed that AP is linked with the same systemic disorders associated to PD (3). Consequently, numerous investigations have been conducted to study the relationship between AP and coronary heart disease (13,14), hypertension (15-17), and smoking (18). Moreover, several studies have analyzed the possible association between AP and DM, a clinically and genetically heterogeneous group of disorders affecting the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, in

which hyperglycaemia is a main feature. In this paper, the current status of knowledge regarding the relationship between AP and DM is reviewed.

### Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) is a group of complex multisystem metabolic disorders due to a deficiency in insulin secretion caused by pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and/or insulin resistance in liver and muscle. Diabetes affects more than 9% of the adult population and has a dramatic impact on the health care system through high morbidity and mortality among affected individuals (19).

Type 1 diabetes results from cellular-mediated autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$ -cells, which usually leads to total loss of insulin secretion; in contrast, type 2 diabetes is caused by resistance to insulin combined with a failure to produce enough additional insulin to compensate for the resistance. Type 2 diabetes is commonly linked to obesity, which contributes to insulin resistance through elevation of circulating levels of free fatty acids derived from the adipocytes; these free fatty acids inhibit glucose uptake, glycogen synthesis and glycolysis. In many obese individuals, insulin resistance is compensated by increased insulin production. However, in one-third of obese individuals,  $\beta$ -cell mass is reduced by a marked increase in  $\beta$ -cell apoptosis, which results in inadequate production of insulin (20).

### Association between diabetes mellitus, periapical status and the outcome of root canal treatment

DM affects many functions of the immune system and is associated with delayed healing and compromised immune responses (21). DM-induced changes in immune cell function produce an inflammatory immune cell phenotype (up-regulation of pro-inflammatory cytokines from monocytes / polymorphonuclear leukocytes and down-regulation of growth factors from macrophages). This predisposes to chronic inflammation, progressive tissue breakdown, and diminished tissue repair capacity (22). Evidence has consistently indicated that diabetes is a risk factor for increased severity of gingivitis and periodontitis (23). So, it is plausible to hypothesize that DM predisposes to oral infection and could also act as a risk factor for AP, increasing the rate of root canal treatment failure. Several studies have tried to answer this hypothesis.

#### Animal studies

The relationship between endodontic infections and DM has been investigated in animal models. Kohsaka et al. (24) studied histologically and histometrically the changes in pulpal and periapical tissues after pulpal exposure in streptozotocin-induced diabetic rats. In experimental rats, inflammation in the apical periodontal ligament and root resorption and alveolar bone resorption

were more severe than that in control rats. Fouad et al. (25) induced periapical lesions in first molars of female nonobese diabetic (NOD) mice and measured periapical lesion size histomorphometrically, finding a more severe response in diabetic mice compared with controls. Iwama et al. (26) evaluated the effects of type 2 diabetes on the development of periradicular lesions after exposure of the pulp in the left mandibular first molar through the occlusal surface in GK rats with spontaneous non-insulin-dependent diabetes mellitus and Wistar rats (controls). Four weeks after pulp exposure, histologic analysis showed that alveolar bone resorption was most severe and the periradicular lesions were largest in diabetic rats given a sucrose solution, suggesting that the metabolic conditions produced by type 2 diabetes enhance the development of periradicular lesions in rats. Recently, Garber et al. (27) have studied the effect of hyperglycaemia on pulpal healing in exposed rat pulps capped with mineral trioxide aggregate. Two groups of 11 rats received injections of saline (control group) or streptozotocin to induce hyperglycaemia (DM group). The pulps of the maxillary first molars of all rats were exposed and capped. Intact teeth and teeth with exposed pulps without restorations served as positive and negative controls, respectively. Dentin bridge formation was inhibited in diabetic rats ( $p = 0.029$ ) along with more inflammation in these pulps ( $p = 0.005$ ). There was an inverse association between dentin bridge formation and inflammatory cell infiltration ( $p = 0.001$ ). Based on these results, the authors conclude that it appears that hyperglycaemia adversely affects pulpal healing in rats.

#### *Human studies*

The literature on the pathogenesis, progression, and healing of AP in diabetic patients is scarce. Bender et al. (28) reported that, in cases of poorly controlled DM, periapical radiolucencies tend to develop during treatment but, if DM is under therapeutic control, periapical lesions heal as readily as in non-diabetics. Cheraskin & Ringsdorf (29) monitored radiographically the healing of periradicular lesions following root canal treatment in twelve patients with low plasma glucose and thirteen patients with high glucose. After thirty weeks, the periradicular radiolucencies in the low glucose groups were reduced by an average of 74 percent compared with a reduction of only 48 percent for the high glucose group. Bender & Bender (30) found a high rate of asymptomatic tooth infections in diabetics exhibiting poor glycaemia levels of an unclear cause. Falk et al. (31) conducted a clinical and radiographic investigation showing a greater prevalence of periapical lesions in type 1 diabetics. They observed that women with long diabetes duration exhibited more root-filled teeth with periapical lesions than women with short diabetes duration and women without diabetes. Long duration diabetics exhibited teeth with more periapical lesions than the other groups.

Ueta et al. (32) studied the prevalence of DM in odontogenic infections reporting that patients with DM had a disproportionately high percentage of clinically severe pulpal or periodontal infections (24% of all cases), but had a much lower percentage of moderate infections (2.3%), concluding that DM was a predisposing condition for endodontic infections. Fouad et al. (25) described the association of *Porphyromonas gingivalis* and *Porphyromonas endodontalis* isolated in samples from root canals with necrotic pulp and a history of diabetes mellitus (OR > 2), but the sample was too small to establish any definitive association.

Fouad & Burleson (33) investigated endodontic diagnostic and treatment outcome data in patients with and without diabetes. A multivariate analysis showed that patients with diabetes have increased periodontal disease in root-filled teeth and have a reduced likelihood of success of root canal treatment in cases with preoperative periradicular lesions. Britto et al. (34) investigate the prevalence of radiographic periradicular radiolucencies in root-filled teeth and untreated teeth in patients with and without diabetes. Results showed that men with type 2 diabetes who had root canal treatments were more likely to have residual lesions. In a retrospective cohort study, Segura-Egea et al. (35) determined radiographically the prevalence of AP in patients with and without type 2 diabetes mellitus. Results showed that apical periodontitis in at least one tooth was found in 81.3% of diabetic patients and in 58% of control subjects ( $p = 0.036$ ; OR = 3.2, 95% C.I. = 1.1 - 9.4). Amongst diabetic patients 7% of the teeth had AP, whereas in the control subjects 4% of teeth were affected ( $p = 0.007$ ; OR = 1.8, 95% C.I. = 1.2 - 2.8). Mindiola et al. (15) carried out an epidemiological study of a regional population of Native Americans identifying factors affecting the retention of root-filled teeth and to determine frequencies of endodontic care. The results suggested that diabetes contributes to decreased retention of root-filled teeth. Doyle et al. (36), in a retrospective study, evaluated whether diabetes was associated with the outcome of patients undergoing non-surgical root canal treatment, finding a borderline significant association ( $p = 0.063$ ). Wang et al. (17) analyzed the long-term prognosis of teeth receiving non-surgical root canal treatment (NSRCT) in patients with DM to elucidate the impact of DM on the risk of tooth extraction after NSRCT. Results showed that DM was a significant risk factor for tooth extraction after NSRCT ( $p < 0.001$ ; OR = 1.8). A recent prospective epidemiologic study, using self-reported history of root canal therapy, concluded that diabetes was more prevalent among patients with coronary heart disease (CHD) with 24 or fewer teeth reporting never having had endodontic treatment (14).

Since diabetes is the third most prevalent condition in medically compromised patients seeking dental

treatment (37), dentists should be aware of the possible relationship between endodontic infections and diabetes and take it into account in the attention to diabetic patients.

**Possible effect of periapical infection on diabetes mellitus**

It has been stated that PD can have a significant impact on the metabolic state in diabetes. The presence of periodontitis increases the risk of worsening of glycemic control over time (11). It has been proposed that PD could initiate or propagate insulin resistance in a similar manner to that of obesity, by enhancing activation of the overall systemic immune response initiated by cytokines (5). Several biologically plausible mechanisms could be proposed to explain the interactions between diabetes and PD. Type 2 diabetes is a manifestation of the host's inflammatory response, because an ongoing cytokine-induced acute-phase response (a low-grade inflammation that occurs through activation of the in-

nate immune system) is closely involved in the pathogenesis of this disease (20). Likewise, the mechanisms of the host-mediated response in PD involve activation of the broad axis of innate immunity, specifically by up-regulation of proinflammatory cytokines from monocytes and polymorphonuclear leukocytes. Thus, chronic gram-negative periodontal infections may induce or perpetuate an elevated chronic systemic inflammatory status, contributing to increased insulin resistance and poor glycemic control (11).

As it has been exposed previously, there are important similarities between PD and AP. So, it could be hypothesized that chronic periapical inflammatory processes can also contribute to the pathogenesis of DM, being a risk factor for worsening glycaemia control among diabetic patients. Some investigations have analyzed this topic. Bender et al. (28) reported that inflammatory periapical reactions are greater in diabetic states, and the increased local inflammation causes an intensification of diabetes with a rise in blood glucose, placing

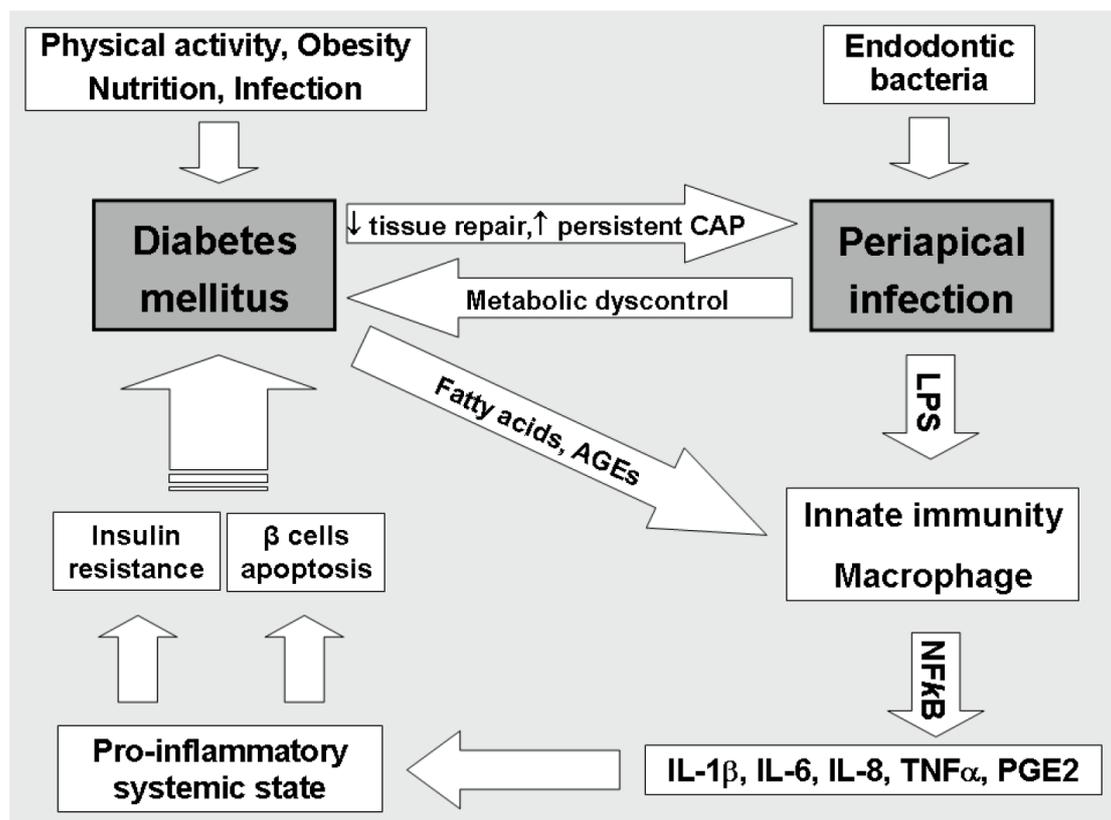


Fig. 1. Interaction between endodontic infection and diabetes mellitus. LPS: lipopolysaccharide; NF-κβ: nuclear factor kappaβ; CAP: chronic apical periodontitis.

the patient in an uncontrolled diabetic state. This often requires an increase in insulin dosage or therapeutic adjustment. Removal of the inflammatory state usually creates a need for a lesser amount of insulin for diabetic control. Thus, it becomes axiomatic to remove all infections including those of the dental pulps. Schulze et al. (38) described the effects of an acute focal dental inflammation and subsequent root canal treatment on the required insulin dosage of a 70-year-old man who had moderately controlled diabetes. This case report shows a highly relevant correlation between insulin resistance and a local dental inflammation of endodontic origin. The mechanisms of the effect of chronic periapical infections on diabetic patients must be similar to that existing between PD and DM (Fig. 1) (20). Chronic inflammation through the action of inflammatory mediators is mainly associated with the development of insulin resistance, which is influenced by genetically modified environmental factors, including decreased physical activity, poor nutrition, obesity and infection (39). Chronic apical periodontitis involves activation of the broad axis of innate immunity. The lipopolysaccharide (LPS) from anaerobic gram-negative bacteria causing apical periodontitis activates intracellular pathways (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) on macrophages and neutrophils, upregulating pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and prostaglandin E2 (PGE2). These locally produced cytokines move into the systemic circulation (36), where they interact with the free fatty acids and advanced products of glycosylation (AGEs), characteristic of type 2 DM. The activation of these inflammatory pathways in immune cells (monocytes or macrophages), endothelium cells, adipocytes, hepatocytes and muscle cells could promote an increase in the overall insulin resistance, altering the metabolic control in patients with both type 2 diabetes and chronic apical periodontitis. The results of studies conducted so far are not conclusive, but suggest an association between DM and AP. There is evidence from the literature associating DM with higher prevalence of AP, greater size of the periapical osteolytic lesions, greater likelihood of asymptomatic periapical infections, and delay / arrest of periapical repair. The prognosis for root filled teeth is worse in diabetics, showing a higher rate of root canal treatment failure with increased prevalence of persistent chronic apical periodontitis. The results of some studies suggest that chronic periapical disease may contribute to diabetic metabolic dyscontrol. Prospective epidemiological studies are needed to deepen the relationship between DM and periapical inflammation.

## References

- Figdor D. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:651-2.
- Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J* 2004;37:167-73.
- JOE Editorial Board. Relationship between systemic diseases and endodontics: An online study guide. *J Endod* 2008;34 (Suppl):e195-200.
- Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:91-8.
- Katz J. Elevated blood glucose levels in patients with severe periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2001;28:710-2.
- Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1123-37.
- Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
- Marín C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *J Clin Periodontol* 2005;32:299-304.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:54-69.
- Bullón P, Goberna B, Guerrero JM, Segura JJ, Perez-Cano R, Martínez-Sahuquillo A. 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.
- Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HbA1c levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e808-12.
- Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992;18:427-30.
- 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;85:996-1000.
- Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1004-12.
- Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: A 10-year retrospective study. *J Endod* 2006;32:828-32.
- Segura-Egea JJ, Jimenez-Moreno E, Calvo-Monroy C, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Sánchez-Domínguez B et al. Hypertension and dental periapical condition. *J Endod* 2010;36:1800-4.
- Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod* 2011;37:1-5.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *Int Endod J* 2008;41:310-6.
- Manfredi M, McCullough MJ, Vescovi P, Al-Kaarawi ZM, Porter SR. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases* 2004;10:187-200.
- Santos Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira-Filho G da R. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *J Can Dent Assoc* 2010;76:a35.
- Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
- Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001;6:125-37.
- Salvi GE, Carollo-Bittel B, Lang NP. Effects of diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008;35(8 Suppl):398-409.

24. Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin-induced diabetes. *J Endod.* 1996;22:418-21.
25. Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical lesion progression with controlled microbial inoculation in a type I diabetic mouse model. *J Endod.* 2002;28:8-16.
26. Iwama A, Nishigaki N, Nakamura K, Imaizumi I, Shibata N, Yamasaki M et al. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *J Dent Res.* 2003;82:322-25.
27. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *J Endod.* 2009;35:60-2.
28. Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1963;16:1102-15.
29. Cheraskin E, Ringsdorf WM Jr. The biology of the endodontic patient: 3. Variability in periapical healing and blood glucose. *J Oral Med.* 1968;23: 87-90.
30. Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod.* 2003;29:383-9.
31. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res.* 1989;97:198-206.
32. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:168-74.
33. Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:43-51.
34. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:449-52.
35. Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J.* 2005;38:564-9.
36. Doyle SL, Hodges JS, Pesun JJ, Baisden MK, Bowles WR. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. *J Endod.* 2007;33:399-402.
37. Dhanuthai K, Sappayatosok K, Bijaphala P, Kulvitit S, Sereerat T. Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14:E287-91.
38. Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol.* 2007;78:2380-4.
39. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:813-23.

## Clinical Research

# Hypertension and Dental Periapical Condition

Juan J. Segura-Egea, PhD, MD, DDS,\* Elena Jimenez-Moreno, DDS,\*  
Cristina Calvo-Monroy, DDS,\* José V. Ríos-Santos, PhD, MD, DDS,†  
Eugenio Velasco-Ortega, PhD, MD, DDS,‡ Benito Sánchez-Domínguez, DDS,\*  
Lizett Castellanos-Cosano, DDS,\* and José María Llamas-Carreras, PhD, MD, DDS\*

### Abstract

**Introduction:** The purpose of this study was to investigate the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in hypertensive patients and control subjects without hypertension. **Methods:** In a cross-sectional study, the records of 40 hypertensive patients and 51 control subjects were examined. Periapical status of all teeth was assessed by using the periapical index score. **Results:** Apical periodontitis in 1 or more teeth was found in 75% of hypertensive patients and in 61% of control subjects ( $P = .15$ ; odds ratio, 1.94; 95% confidence interval, 0.78–4.81). One or more root-filled teeth were found in 45% and 39% of hypertensive and control subjects, respectively ( $P > .05$ ). Among hypertensive patients 5.2% of the teeth had apical periodontitis, whereas in the control subjects 4.2% of teeth were affected ( $P > .05$ ). The percentages of root-filled teeth in the study and control groups were 3.1% and 1.8%, respectively ( $P > .05$ ). Among hypertensive patients 65% of root-filled teeth had apical periodontitis, whereas in the control subjects 43% of the root-filled teeth were associated with apical periodontitis ( $P > .05$ ). **Conclusions:** The prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment was not significantly different in hypertensive patients compared with control subjects without hypertension. (*J Endod* 2010;36:1800–1804)

### Key Words

Apical periodontitis, apical periodontitis epidemiology, coronary heart disease, endodontics, hypertension

From the \*Department of Endodontics, †Department of Stomatology, and ‡Department of Orthodontics, School of Dentistry, University of Seville, Seville, Spain.

Address requests for reprints to Dr Juan J. Segura-Egea, Facultad de Odontología, Univ. de Sevilla, C/ Avicena s/n, 41009 Seville, Spain. E-mail address: seguraj@us.es.  
0099-2399/\$ - see front matter

Copyright © 2010 American Association of Endodontists.  
doi:10.1016/j.joen.2010.08.004

Hypertension (HTN) or high blood pressure (BP) is a chronic medical condition in which the blood pressure in the arteries is elevated. It is classified as either primary or essential (90%–95% of cases), which refers to high BP for which no medical cause can be found, and secondary (5%–10% of cases), caused by other conditions that affect the kidneys, arteries, heart, or endocrine system (1). The diagnosis of HTN is made when the average of 2 or more diastolic BP measurements on at least 2 subsequent visits is  $\geq 90$  mm Hg or when the average of multiple systolic BP readings on 2 or more subsequent visits is consistently  $\geq 140$  mm Hg (2, 3). Persistent HTN is one of the risk factors for stroke, heart attack, heart failure, and arterial aneurysm and is a leading cause of chronic kidney failure. Moderate elevation of arterial blood pressure leads to shortened life expectancy (4).

During the last 10 years, several studies carried out in patients with periodontal disease have related HTN and chronic periodontal infections localized to the marginal periodontium (5). These studies demonstrate a relationship between high BP and more severe periodontal parameters in such a way that hypertensive patients show a poorer periodontal state (6–9).

Apical periodontitis is “an acute or chronic inflammatory lesion around the apex of a tooth caused by bacterial infection of the pulp canal system” (10). Histologically, it is represented by a periapical inflammatory response that arises after resorption of adjacent supporting bone and local infiltration of inflammatory cells. Despite numerous differences between chronic inflammatory disease of periodontal and endodontic origins, there are notable similarities (11), primarily that (1) both diseases are chronic infections affecting oral tissues, (2) both conditions share a common microbiota that often is associated with gram-negative anaerobic bacteria (12, 13), and (3) elevated systemic cytokines and inflammatory mediators levels have been observed in conjunction with both disease processes (14, 15). However, there are also important differences between endodontic and periodontal inflammation. Epidemiologic assessment of current and past periodontal inflammation can occur clinically through measurement of periodontal pockets, attachment loss, or both, but endodontic disease must be evaluated through observation of periapical bony lesions on radiographs (indicative of chronic endodontic inflammation) or of radiopaque material in the root canal system (indicative of history of endodontic therapy) (16).

Although the role of chronic apical periodontitis and endodontic therapy in the development of adverse systemic outcomes has not been thoroughly explored, several investigations suggest their association with type II diabetes (17–19) and coronary heart disease (11, 16, 20). Cigarette smoking, a risk factor for the development of HTN (21), has also been associated with periapical and endodontic status (22, 23).

The aim of the present study was to investigate the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in hypertensive patients and control subjects without HTN.

### Methods

Among the patients looking for routine dental care at the University of Seville, Faculty of Dentistry, 40 subjects reporting a history of well-controlled HTN diagnosed according to the criteria of the World Health Organization Guidelines Subcommittee (24) and receiving treatment for HTN were included in the study group. An additional 51 patients who were within the age range of the hypertensive patients who reported no

Clinical Research

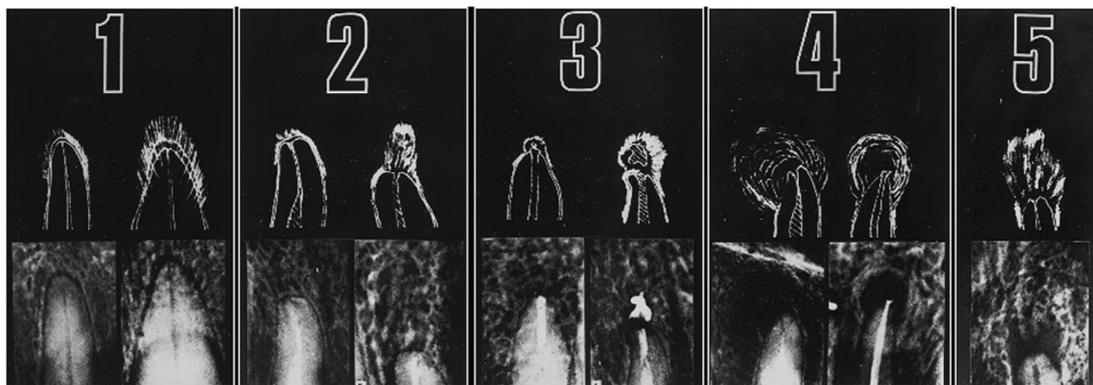


Figure 1. Visual references used for the evaluation of the roots with the PAI score system (25).

history of HTN and did not receive treatment for HTN served as control subjects. The total sample consisted of 91 subjects, 43 men (47%) and 48 women (53%), aged  $56.8 \pm 11.1$  years. The scientific committee of the Dental Faculty approved the study, and all the patients gave informed written consent.

All participants underwent a full-mouth radiographic survey consisting of 14 periapical radiographs. All radiographs were taken with a Trophy CCX x-ray unit (Trophy Radiologie, Vincennes, France) by using the long-cone paralleling technique, setting of 70 kV, 10 mA, a film-focus distance of 28 cm, and Ultra Speed film (Eastman Kodak, Rochester, NY).

From the full-mouth radiographic survey all teeth, excluding third molars, were recorded. Teeth were categorized as root-filled teeth if they had been filled with radiopaque material in the root canal(s). The following information was recorded on a structured form for each subject: (1) number of teeth present, (2) number and location of teeth without root fillings (untreated teeth) having identifiable periapical lesions, (3) number and location of root-filled teeth, and (4) number and location of root-filled teeth having identifiable periapical lesions. The periapical status was assessed by using the periapical index (PAI) (25) as described previously (26, 27). One observer (an endodontist with 12 years of clinical experience) examined the radiographs. The method of viewing the radiographs was standardized. Films were examined in a darkened room by using an illuminated viewer box with magnification ( $3.5\times$ ) while mounted in a cardboard slit to block off ambient light emanating from the viewer. Before evaluation, the observer participated in a calibration course for PAI system, which consisted of 100 radiographic images of teeth, some root-filled and some not. Each tooth was assigned to 1 of the PAI scores by using visual references (25) for the 5 categories within the scale (Fig. 1, Table 1). After scoring the teeth, the results were compared to a gold standard atlas, and a Cohen kappa was calculated (0.71).

TABLE 1. Periapical Index (25)

Score	Criteria
1	Normal periapical structures
2	Small changes in bone structure
3	Changes in bone structure with some mineral loss
4	Periodontitis with well-defined radiolucent area
5	Severe periodontitis with exacerating features

Intraobserver reproducibility was evaluated by the repeat scoring of 50 patients 2 months after the first examination. These patients were randomly selected. Before the second evaluation of the radiographs, the observer was recalibrated in the PAI system by scoring the 100 standard images. The intraobserver agreement test on PAI scores on the 50 patients produced a Cohen kappa of 0.77. A score greater than 2 ( $PAI \geq 3$ ) was considered to be a sign of periapical pathology. The worst score of all roots was taken to represent the PAI score for multi-rooted teeth.

Raw data were entered into Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA). All analyses were done in an SPSS environment (Version 11; SPSS, Inc, Chicago, IL). The  $\chi^2$  test and logistic regression analysis were used to determine the significance of differences between groups. Data are reported as mean (standard deviation).

Results

The study group consisted of 40 patients with HTN, 23 men and 17 women, ranging from 41–73 years old (59.5 (9.7 years)). The control group consisted of 51 subjects without HTN, 20 men and 31 women, ranging from 40–74 years old (56.4 (9.9 years)) ( $P > .05$ ). The average number of teeth per patient was 21.2 (4.4 and 22.2 (4.3 teeth in hypertensive and control groups, respectively ( $P > .05$ )).

Apical periodontitis in 1 or more teeth was found in 30 hypertensive patients (75%) and in 31 control subjects (61%) ( $P = .15$ ; odds ratio, 1.94; 95% confidence interval [CI], 0.78–4.81) (Table 2). One or more root-filled teeth were found in 18 (45%) and 20 (39%) hypertensive and control subjects, respectively ( $P = .58$ ). Among hypertensive patients with root-filled teeth, 13 (72%) had apical periodontitis affecting at least 1 treated tooth. In control subjects with root-filled teeth, 9 (45%) had apical periodontitis affecting at least 1

TABLE 2. Prevalence of Apical Periodontitis (AP), Root-filled Teeth (RFT), and Root-filled Teeth with Apical Periodontitis (RFT-AP) in Hypertensive (N = 40) and Control (N = 51) Subjects

	AP (%)	RFT (%)	RFT-AP (%)
Hypertensive	30 (75)	18 (45)	13 (72)
Control	31 (61)	20 (39)	9 (45)
Total	61 (67)	38 (42)	22 (58)
Odds ratio, hypertensive	1.9*	1.3*	3.2*

\* $P > .05$ .

**Clinical Research**

**TABLE 3.** Univariate Logistic Regression Analysis of Influence of Independent Variables of Age, Gender, Number of Teeth, Apical Periodontitis (AP), Root-filled Teeth (RFT), Root-filled Teeth with Apical Periodontitis (RFT-AP), and Untreated Teeth with Apical Periodontitis (UT-AP) on the Dependent Variable, Hypertensive Status

Dependent variable	B	P value	Odds ratio	95% CI, inferior limit	95% CI, superior limit
Age	0.0325	.1415	1.0330	0.9892	1.0787
Gender	0.7405	.0848	2.0971	0.9035	4.8674
No. of teeth	-0.0549	.2635	0.9466	0.8598	1.0422
AP	0.6604	.1550	1.9355	0.7790	4.8087
RFT	0.2376	.5789	1.2682	0.5480	2.9349
RFT-AP	0.8096	.1046	2.2469	0.8451	5.9737
UT-AP	-0.0177	.9666	0.9825	0.4288	2.2511

treated tooth ( $P = .09$ ; odds ratio, 3.18; 95% CI, 0.82–12.34). Neither univariate (Table 3) nor multivariate (Table 4) logistic regression analyses showed significant association between periapical status and hypertensive status.

The total number of teeth examined in the study group was 754; 39 (5.2%) had apical periodontitis ( $PAI \geq 3$ ) (Table 5). Among the 1191 teeth examined in the control group, only 50 (4.2%) had apical periodontitis ( $P > .05$ ). The number of root-filled teeth in the study and control groups was 23 (3.1%) and 21 (1.8%), respectively ( $P > .05$ ). Among hypertensive patients, 15 root-filled teeth had apical periodontitis, whereas among the control patients, 9 root-filled teeth exhibited associated periapical radiolucency ( $P > .05$ ). Finally, among untreated teeth, 24 and 41 were associated with apical periodontitis in hypertensive patients and control subjects, respectively ( $P > .05$ ).

**Discussion**

This cross-sectional study aimed to investigate the periapical status and the prevalence of endodontic treatment in hypertensive patients compared with control subjects without HTN. The results did not reveal a significant association between teeth with periapical status and HTN or between endodontically treated teeth and HTN.

The study included adult patients attending the dental service of the Faculty of Dentistry of Seville (Spain) for the first time. The recruitment of subjects was the same as those used by other investigators (17, 27, 28). There was no significant difference in age between both groups.

Periapical radiographs were used to evaluate the presence of apical periodontitis. Previous studies have also used periapical radiographs (22, 23, 26–29). Moreover, the PAI used for scoring periapical status was first described for periapical radiographs (25) and has been widely used in the literature (22, 27, 28, 30–32).

Numerous studies have related HTN and periodontal disease (6–9), but few studies have analyzed the possible association between HTN and endodontic variables, ie, apical periodontitis and root-filled teeth. It has been suggested that HTN might contribute to decreased retention of endodontically treated teeth (33); however, the results of the present study showed that the prevalence of endodontic treatment is not significantly different in hypertensive patients compared with control subjects. A recent prospective epidemiologic study that used self-reported history of endodontic therapy concluded that HTN was more prevalent among

patients with coronary heart disease (CHD), with 24 or fewer teeth reported as never having had endodontic treatment (34). An earlier cross-sectional study, designed to explore a possible association between endodontic disease variables and CHD, did not find significant association between periapical disease or endodontically treated teeth and CHD (35).

Several animal models have been developed to study the relationship between HTN and oral infections, but they focused on periodontal disease. The first report relating high BP with oral infections in animals found hyperplasia/hypertrophy in the blood vessel walls from chronically irritated gingiva in hypertensive and obese-hypertensive rats (36). However, HTN alone was not a significant factor. In contrast to this, another report (37) in which an experimental ligature-induced periodontitis model was used in spontaneously hypertensive and normotensive rats found that the ligated sides in the experimental group showed moderate to severe collagen degradation in the alveolar process, compared with mild degradation in controls.

The results of the studies carried out in humans support the existence of a relationship between high BP and more severe periodontal parameters in such a way that individuals with HTN show a poorer periodontal state (5–9). Moreover, periodontal disease can negatively influence certain features of HTN, such as an increase in the left ventricular mass (38). However, none of these studies controlled for the periapical status of the patients. Therefore, taking into account the high prevalence of apical periodontitis (26, 27), endodontic disease could be acting as a confounding variable. Recently, 2 studies investigated whether there is a correlation between infections of dental origin and the occurrence of myocardial infarction, taking into consideration both periodontal and periapical lesions (39, 40). Results demonstrated that patients with acute myocardial infarction exhibited a significantly higher number of missing teeth, less teeth with root canal fillings, a higher number of radiologic apical lesions, and a higher periodontal screening index value compared with individuals without myocardial infarction. Bearing in mind that HTN is a risk factor for stroke (4), these results further support the concept that endodontic variables could be associated with HTN.

Periapical disease and periodontal disease are both chronic infections affecting oral tissues and share a common gram-negative anaerobic microbiota (12, 13). Furthermore, increased concentrations of cytokines and inflammatory mediators have been detected both in

**TABLE 4.** Multivariate Logistic Regression Analysis of Influence of Independent Variables of Age, Gender, Number of Teeth, Apical Periodontitis (AP), and Root-filled Teeth (RFT) on the Dependent Variable, Hypertensive Status

Dependent variable	B	P value	Odds ratio	95% CI, inferior limit	95% CI, superior limit
Age	0.0251	.2731	1.0254	0.9804	1.0724
No. of teeth	-0.0486	.3749	0.9525	0.8556	1.0605
AP	0.5683	.2394	1.7653	0.6850	4.5494
RFT	-0.0529	.9126	0.9485	0.3688	2.4393

**Clinical Research**

**TABLE 5.** Distribution of Teeth with Apical Periodontitis (AP), Root-filled Teeth (RFT), Root-filled Teeth with Apical Periodontitis (RFT-AP), and Untreated Teeth with Apical Periodontitis (UT-AP) in Hypertensive and Control Subjects

	Total teeth	AP	RFT	RFT-AP	UT-AP
Hypertensive	754	39 (5.2)	23 (3.1)	15 (65.2)	24 (3.3)
Control	1191	50 (4.2)	21 (1.8)	9 (42.9)	41 (3.5)
Total	1945	89 (4.6)	44 (2.3)	24 (54.5)	65 (3.4)
OR, hypertensive		1.2*	1.8*	2.5*	0.9*

OR, odds ratio.

\**P* > .05.

gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease and in periapical tissues of endodontically involved teeth (14, 15). Diabetes (16–18), smoking (22, 23), and CHD (11, 19, 20) have been associated with both periodontal and apical diseases (5). These similarities between both oral infectious diseases support the concept that periapical disease and endodontic treatment could be associated with HTN. One mechanism explaining the relationship between high BP and periapical status is inflammatory response. Published data suggest that chronic inflammation could be an independent risk factor for HTN. A significant association between inflammatory markers and elevated BP in apparently healthy patients has been reported (41). C-reactive protein (CRP) has been shown to be associated with HTN in a few well-controlled studies (42, 43). In addition, CRP level is associated with future development of HTN, which means that HTN is, in part, an inflammatory disorder (44). Similarly, some studies in human subjects have shown a positive association between interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels, 2 markers of chronic mild inflammation, and the presence of HTN among apparently healthy subjects (45) and hypertensive patients (41, 46). In agreement with this hypothetical mechanism of association between apical periodontitis and HTN, the production of proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- $\alpha$  in periapical lesions has been shown (14, 47, 48). Moreover, significantly higher concentrations of IL-6, CRP, and TNF- $\alpha$  within the liver of rats with induced periapical abscesses have been shown (49).

The results of the present study conclude that prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment is not significantly different in hypertensive patients compared with control subjects without HTN. However, this study has several limitations. First, there are factors not recorded, such as prevalence of diabetes and smoking habits, that could affect the incidence of both apical periodontitis and HTN, acting as confounding factors. Second, the quality of root canal filling and coronal restoration, which has not been considered when evaluating the presence of apical periodontitis, has been shown to be major predictors of endodontic success and also could act as confounding factors. A large prospective clinical and interventional study, controlling all the possible confounding factors, will be needed to definitively assess the relationship between HTN and endodontic variables.

**Acknowledgments**

*The authors deny any conflicts of interest.*

**References**

- Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part I—definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329–35.
- World Health Organization Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–83.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.

- Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, et al. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2009;22:842–7.
- Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res* 2009;88:503–18.
- Wakai K, Kawamura T, Umemura O, et al. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999;26:664–72.
- Golebiewska M, Taraszewicz-Sulik K, Kuklińska A, Musiał WJ. Periodontal condition in patients with cardiovascular diseases. *Adv Med Sci* 2006;51(Suppl 1):69–72.
- Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol* 2006;77:1173–8.
- Engström S, Gahnberg L, Högberg H, Svärdsudd K. Association between high blood pressure and deep periodontal pockets: a nested case-referent study. *Ups J Med Sci* 2007;112:95–103.
- Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis*. Ørstavik D, Pitt Ford TR, eds. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1998:179–91.
- Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85:996–1000.
- Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992;18:427–30.
- Noiri Y, Li L, Ebisu S. The localization of periodontal-disease associated bacteria in human periodontal pockets. *J Dent Res* 2001;80:1930–4.
- Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ. Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1999;15:26–7.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol* 2000;71:1535–45.
- Caplan DJ. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endod Top* 2004;8:15–35.
- Fouad AF. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *J Dent Educ* 2003;67:459–67.
- Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc* 2003;134:43–51.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J* 2005;38:564–9.
- Joshihara KJ, Pritiphat W, Hung HC, Willett WC, Colditz GA, Douglass CW. Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *J Endod* 2006;32:99–103.
- Halperin RO, Gaziano JM, Sesso HD. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens* 2008;21:148–52.
- Kirkevang LL, Wenzel A. Risk indicators for apical periodontitis. *Commun Dent Oral Epidemiol* 2003;31:59–67.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera MM. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *Int Endod J* 2008;41:310–6.
- Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983–92.
- Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol* 1986;2:20–34.
- Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J* 2004;37:167–73.
- Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzón A, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Spanish population. *Int Endod J* 2005;35:525–30.

## Clinical Research

28. Kirkevang LL, Ørstavik D, Hörsted-Bindslev P, Wenzel A. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in a Danish population. *Int Endod J* 2000; 33:509–15.
29. Tavares PB, Bonte E, Boukpepsi T, Siqueira JF Jr, Lasfargues JJ. Prevalence of apical periodontitis in root canal-treated teeth from an urban French population: influence of the quality of root canal fillings and coronal restorations. *J Endod* 2009;35:810–3.
30. Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:449–52.
31. Tervit C, Paquette L, Torneck CD, Basrani B, Friedman S. Proportion of healed teeth with apical periodontitis medicated with two percent chlorhexidine gluconate liquid: a case-series study. *J Endod* 2009;35:1182–5.
32. Barone C, Dao TT, Basrani BB, Wang N, Friedman S. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study-phases 3, 4, and 5: apical surgery. *J Endod* 2010;36:28–35.
33. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lahumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod* 2006;32:828–32.
34. Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1004–12.
35. Frisk F, Hakeberg M, Ahlqvist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odont Scand* 2003;61:257–62.
36. Perlstein MI, Bissada NF. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:707–19.
37. Leite CL, Redius CA, Vasquez EC, Meyrelles SS. Experimental induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:523–31.
38. Angehi F, Verdecchia P, Pellegrino C, Pellegrino RG, Pellegrino G, Prosciutti L. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. *Hypertension* 2003;41:488–92.
39. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009;35:626–30.
40. Oikarinen K, Zubaid M, Thalib L, Soikkonen K, Rashed W, Lie T. Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. *J Can Dent Assoc* 2009;75:35–35e.
41. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:149–54.
42. Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19:857–61.
43. Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity c-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:429–33.
44. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945–51.
45. Ito H, Ohshima A, Tsuzuki M, et al. Association of serum tumour necrosis factor-alpha with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28: 188–92.
46. Furumoto T, Saito N, Dong J, Mikami T, Fujii S, Kitabatake A. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertens Res* 2002;25:475–80.
47. Gazivoda D, Dzopalic T, Bozic B, Tatomirovic Z, Brkic Z, Colic M. Production of proinflammatory and immunoregulatory cytokines by inflammatory cells from periapical lesions in culture. *J Oral Pathol Med* 2009;38:605–11.
48. Prso IB, Kocjan W, Simić H, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in human periapical lesions. *Mediators Inflamm* 2007;2007:38210.
49. Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naffel JP, Johnson RB. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol* 2009;54:162–71.

