

Endodoncia y salud general: interacciones y consecuencias terapéuticas (I)

Michael Hülsmann, Prof. Dr. med. dent.^a, y Edgar Schäfer, Prof. Dr. med. dent.^b

A causa de la evolución demográfica actual de los grupos de población occidentales, el colectivo de pacientes presenta también una edad cada vez más avanzada. Debido a las cifras absolutas crecientes de personas de edad avanzada, una proporción porcentual creciente de pacientes de edad avanzada y muy avanzada en la población general, así como al incremento del número y la proporción de personas de edad muy avanzada (más de 80 años), aumentan las probabilidades de que en la práctica cotidiana sea preciso adoptar medidas endodónticas en pacientes con un estado de salud general disminuido. En este contexto, adquiere cada vez mayor importancia el conocimiento profundo de las posibles interacciones entre las dolencias endodónticas y las sistémicas. El artículo aborda las dolencias relevantes y su relevancia para el tratamiento endodóntico. En términos generales, puede afirmarse sin lugar a dudas que algunas dolencias sistémicas interactúan con los tratamientos de los conductos radiculares, lo cual afecta

esencialmente a las tasas de éxito. Pero las inflamaciones de origen endodóntico también pueden perjudicar al estado de salud general. Es preciso considerar las modificaciones pertinentes del tratamiento endodóntico y de las medicaciones, así como la necesidad de una protección antibiótica profiláctica. Por regla general, la existencia de dolencias sistémicas no constituye una contraindicación del tratamiento endodóntico.

(*Quintessenz*. 2012;63(1):21-9)

Introducción

En los últimos años se han observado, sobre todo en la parodontología, numerosas interacciones entre dolencias periodontales y sistémicas⁹. Pese a que hasta la fecha no se dispone de datos exhaustivos acerca de la endodoncia, numerosos estudios y sinopsis han abordado ya el tema «endodoncia y salud general».

Si bien la extensión de una inflamación o la inducción de trastornos patológicos discurre mayoritariamente partiendo del endodonto en dirección al organismo (fig. 1), algunos factores merecen un estudio a fondo también en la dirección inversa, puesto que determinadas dolencias u otros factores sistémicos (por ejemplo, tabaquismo) afectan ciertamente a la salud de la pulpa y pueden influir en procesos patológicos y de curación en el tejido pulpar y en el periodonto apical (fig. 2).

Este artículo arroja luz sobre algunas correlaciones entre la endodoncia y la salud general, presenta los conocimientos que se tienen actualmente al respecto y describe las modificaciones del tratamiento que pudieran ser necesarias.

^aAbteilung Präventive Zahnmedizin, Parodontologie und Kariologie. Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Georg-August-Universität Göttingen. Göttingen, Alemania.

^bZentrale Interdisziplinäre Ambulanz. Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Universitätsklinikum Münster. Münster, Alemania.

Correspondencia:

M. Hülsmann.

Robert-Koch-Straße 40. 37075 Göttingen, Alemania.

Correo electrónico: Michael.huelsmann@med.uni-goettingen.de

E. Schäfer.

Waldeyerstraße 30. 48149 Münster, Alemania.

Correo electrónico: eschaef@uni-muenster.de

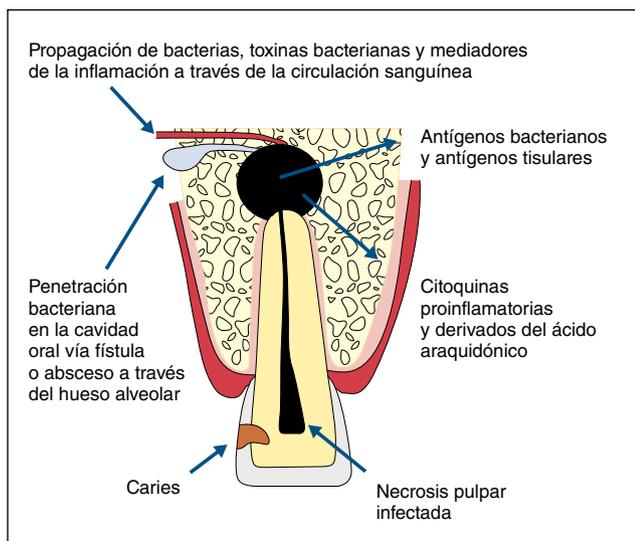


Figura 1. Posibilidades de propagación de infecciones endodónticas (modificado según Marton³⁵).

Efecto focal

Con el título «The role of sepsis and antisepsis in medicine» (El papel de la sepsis y la antisepsis en la medicina), el cirujano estadounidense Hunter pronunció en 1911 una conferencia de gran trascendencia en la que, entre otras cosas, expuso lo siguiente: «Las obturaciones de oro, las fundas de oro, los puentes de oro, las coronas de oro, las prótesis fijas construidas en, sobre o alrededor de dientes enfermos conforman un verdadero mausoleo de oro sobre una masa de sepsis para el cual no existe paralelo en todo el ámbito de la medicina o la cirugía... Los peores casos de anemia, gastritis, fiebre de origen desconocido, trastornos nerviosos y todos los tipos de depresión mental, hasta lesiones reales de la médula, infecciones reumáticas crónicas, enfermedades renales, todas aquellas que tengan su origen en, o estén gravemente complicadas por la sepsis oral producida por estas trampas doradas de sepsis» (citado según Pallasch y Wahl⁴⁸).

Esta ponencia catapultó bruscamente de vuelta a la Edad Media a la por entonces todavía joven endodología y marcó el inicio de una fase, que duró hasta finales de los años 30, y que hasta ahora se conoce, no desacertadamente, como «era de la exodoncia». Pallasch y Wahl⁴⁸ describen en términos bastante drásticos las consecuencias del incendiario discurso de Hunter: «... conduciendo a la extracción generalizada de dientes comprometidos endodónticamente y a la desaparición virtual de la terapia endodóntica en los Estados Unidos». Lo que siguió fue una «orgía de extracciones». Los denomina-

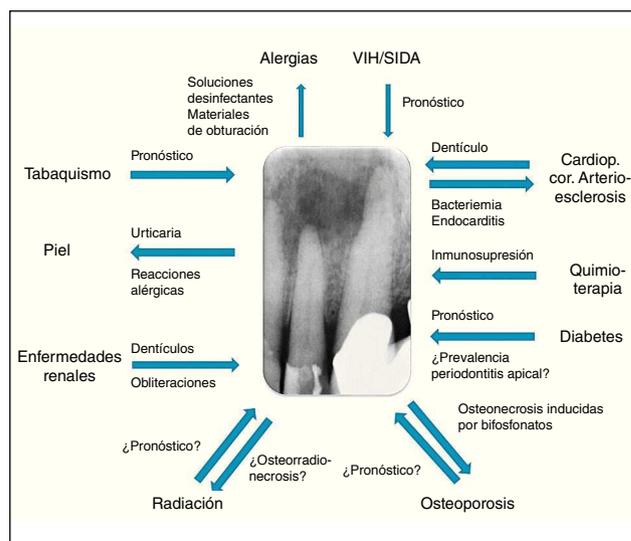


Figura 2. Interacciones entre el endodonto y la salud general.

dos «100 percenters» extraían sin contemplaciones todos los dientes no vitales y que presentaran cualquier otro motivo de sospecha, mientras que los extremistas propagaban directamente, en aras de la seguridad, la extracción de todos los dientes («therapeutic edentulation» o «the clean-sweep»). Aquellos odontólogos que continuaban realizando tratamientos de los conductos radiculares fueron tachados de «casi criminales». No fue hasta los años 60 y 70 cuando se refutaron las teorías de la «infección focal»⁴³.

Periodontitis apical

Diversos estudios abordan la cuestión de qué factores de salud general pueden influir en la aparición de una periodontitis apical. En un estudio de más de 600 personas seleccionadas al azar en Aarhus (Dinamarca), se identificaron como indicadores de riesgo de una periodontitis apical el tabaquismo (influencia débil), las irregularidades en las visitas al odontólogo, más de dos lesiones cariosas, más de tres restauraciones coroneales insuficientes y, ante todo, la presencia de obturaciones de conductos radiculares. En cambio, los factores socioeconómicos no desempeñaban ningún papel³⁰. Se obtuvieron resultados controvertidos en cuanto a la relación entre el tabaquismo y la periodontitis apical en los estudios de Bergström et al.⁷, quienes no pudieron demostrar la influencia del consumo de tabaco sobre la frecuencia de las lesiones periapicales (1,9 a 1,0 lesiones por persona).

En un estudio de 34 pacientes, quienes presentaban signos clínicos o radiológicos de una periodontitis apical persistente como mínimo un año después de haberse sometido a un tratamiento de los conductos radiculares, y de 66 pacientes sin signos de dolencia perirradicular, se observaron diferencias significativas en la frecuencia de aparición de un marcador genético (alelo 2 de la interleuquina-1 β). IL-1 β regula la respuesta del huésped a las infecciones microbianas y es un modulador de la reabsorción ósea. En presencia del alelo 2 se cuadruplica la producción de la IL-1 β , lo cual a su vez puede mantener en marcha una inflamación perirradicular. Los autores llegaron a la conclusión de que marcadores genéticos específicos, en combinación con un incremento de la secreción de IL-1 β , aumentan el riesgo de persistencia de lesiones perirradiculares⁴¹.

En pacientes con periodontitis apical detectable radiológicamente se observaron concentraciones en sangre de IL-1, IL-2, IL-6 y ADMA (dimetilarginina asimétrica) en la sangre significativamente más elevadas. En la ecocardiografía no se observaron diferencias. Los valores de la ERF (reserva de flujo endotelial) resultaron significativamente más bajos en comparación con los sujetos de estudio sanos, lo cual, en combinación con los valores de IL-2 incrementados, apunta a una disfunción endotelial temprana en presencia de una periodontitis apical, y por consiguiente a una asociación a dolencias cardiovasculares¹².

En el tejido periapical de pacientes con artritis reumática se detectaron factores de reuma (inmunoglobulina), pero no se detectó una mayor prevalencia de lesiones perirradiculares en pacientes con reuma^{32,33}.

Por su parte, la periodontitis apical manifiesta puede repercutir en la salud general. Por regla general, la defensa inmunológica en el periápice evita eficazmente la dispersión directa (hematógena) de microorganismos desde el conducto radicular, pero por ejemplo citoquinas como IL-6, IL-1 o TNF pueden ser transportadas por la sangre hasta regiones lejanas del organismo³⁷. En el ensayo con animales, los antígenos introducidos en el conducto radicular provocaron una reacción tanto local como sistémica del sistema inmunitario^{13,47}. Un estudio piloto anterior con 36 pacientes reveló que los valores de diversos marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, entre otros CRP, IgA, IgG, IgM) variaban tan solo parcialmente tras el tratamiento apical quirúrgico en pacientes con periodontitis apical. Sin embargo, tres meses después de la apicectomía se observaron reducciones significativas de todas las proteínas^{36,38}.

Al examinar los microorganismos que circulaban por el sistema vascular tras un tratamiento de los conductos radi-

culares, se constató sin lugar a dudas que procedían del sistema de conductos radiculares infectado tratado^{14,17-19}.

En el ensayo con animales, la inducción de un absceso periapical influyó en el embarazo: El aumento significativo del TNF- α , de la glucosa en sangre y de la concentración de insulina en el suero reveló que los animales desarrollaron una resistencia a la insulina que repercutió en el desarrollo del embarazo. En los animales se observó una prolongación del embarazo, así como un aumento significativo del peso de los neonatos². No se dispone de más datos acerca del embarazo y la endodoncia.

Los escasos estudios existentes confirman que, en principio, las infecciones endodónticas pueden perfectamente provocar manifestaciones en órganos y compartimentos del organismo alejados. No obstante, actualmente todavía no se ha demostrado la existencia de una relación fuertemente causal ni mucho menos concluyente entre la periodontitis apical y las enfermedades sistémicas como la postulada en la era de la infección focal^{35,37}.

Anacoresis

Para tejido pulpar inflamado pero todavía irrigado se ha demostrado la posibilidad de una colonización por parte de microorganismos diseminados hematógicamente (anacoresis)^{8,55}. La frecuencia con la que se da en realidad una pulpitis o periodontitis apical «retrógrada» de origen hematógeno no está clara, pero esta vía infecciosa está considerada clínicamente irrelevante⁴⁴.

En el ensayo con animales no se pudo detectar la presencia de microorganismos inyectados por vía intravenosa en conductos radiculares instrumentados²¹.

Bacteriemia y tratamiento de conductos radiculares

Los tratamientos endodónticos de un sistema de conductos radiculares infectado van ligados a una bacteriemia en el 0 al 54% de los casos^{5,15,16,20,31,54} (tabla 1). El máximo riesgo se da ya unos 30 s después de la intervención, y la bacteriemia no persiste durante más de 10 a 15 min aproximadamente⁴³. Se demostró concluyentemente que los microorganismos presentes en la sangre proceden realmente de infecciones intraradiculares^{15,18,29}. La instrumentación más allá del ápice resultó en un incremento de entre el 25 y el 30% de la incidencia de bacteriemias^{4,6,17,31}.

Se cree que alrededor del 20% de los casos de endocarditis infecciosos son atribuibles a intervenciones odontoló-

Tabla 1. Incidencia de bacteriemias tras intervenciones endodónticas (apicectomía y endodoncia)

Momento del estudio	Resultado	Fuente
Tras apicectomía	6 de 56 muestras (10%) positivas	Rahn et al. 1987 ⁴⁹
Tras endodoncia ortógrada	1 de 30 muestras positivas (sobreinstrumentación)	Baumgartner et al. 1976 ⁴
Tras endodoncia ortógrada	4 de 20 muestras (20%) positivas	Heimdahl et al. 1990 ²⁶
Tras endodoncia ortógrada	11 de 26 muestras (42%) positivas 7/13 con sobreinstrumentación 4/13 sin sobreinstrumentación	Debelian et al. 1995 ¹⁷

gicas o infecciones dentales⁵⁴. Según un estudio retrospectivo, durante el cual se examinó a lo largo de 13 años a 53 pacientes aquejados de endocarditis infecciosa, en el 13,2% de los casos la causa podría haber sido un tratamiento endodóntico³⁴. Dado que la mortalidad de una endocarditis infecciosa continúa situándose actualmente en el 15,7%, antes de un tratamiento de los conductos radiculares es necesaria una profilaxis antibiótica en los siguientes pacientes⁵⁸:

- pacientes con sustitución de válvula cardíaca mediante prótesis mecánicas o biológicas;
- pacientes que hayan sufrido una endocarditis de origen microbiano (crónica);
- pacientes con defectos cardíacos complejos congénitos con cianosis;
- pacientes con defectos cardíacos corregidos quirúrgicamente dentro de los primeros 6 meses tras la intervención, así como
- pacientes con defectos cardíacos corregidos quirúrgicamente con secuelas, colindantes con el material extraño (no epitelializado).

Para la protección antibiótica profiláctica se recomienda una administración de antibióticos oral única en dosis elevada entre 30 y 60 min antes del tratamiento, conforme al esquema reproducido en la tabla 2.

En paralelo a la protección antibiótica profiláctica, antes y durante el tratamiento deberían llevarse a cabo enjuagues bucales repetidos con antisépticos. Estos reducen sensiblemente la incidencia de bacteriemia, pero no pueden sustituir a una profilaxis antibiótica.

Endodoncia y cardiopatías coronarias

La vecindad anatómica entre el endodonto infectado y el hueso vital irrigado, así como la detección del paso de microorganismos a la vía sanguínea (véase abajo) apoyan la conjetura de que una inflamación puede dar lugar a complicaciones sistémicas antes, durante o después de un tratamiento de conductos radiculares, entre las cuales se cuentan también problemas cardiovasculares. Esto se ve respaldado por el hecho de que se han confirmado mecanismos comparables para enfermedades periodontales y existen similitudes entre la periodontitis y la necrosis pulpar por lo que respecta a la flora bacteriana⁹. En ambos casos se produce, como respuesta a las bacterias anaerobias gramnegativas, una producción excesiva de citoquinas, las cuales pueden, a través de la circulación sistémica, contribuir a daños vasculares y a dolencias cardiovasculares. Sin embargo, la periodontitis marginal y la periodontitis apical se diferencian en la extensión de la superficie colonizada por los microbios y por consi-

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento con antibióticos de dosis única

	Sin alergia a la penicilina	Con alergia a la penicilina
Adultos	Amoxicilina: 2 g	Clindamicina: 600 mg
Niños	Amoxicilina: 50 mg/kg KG	Clindamicina: 20 mg/kg KG

guiente por la carga microbiana total, de modo que cabe descartar analogías directas. No obstante, Bate et al.³ pudieron demostrar que las bacterias procedentes de conductos radiculares infectados pueden desencadenar, bajo determinadas circunstancias (presencia de ciertas proteínas ligantes de fibronectina y fibrinógeno), una endocarditis infecciosa. Las incidencias de endocarditis bacterianas causadas por intervenciones odontológicas como consecuencia de las bacteriemias mencionadas se sitúan, para paciente sanos, en 1 por cada 14,2 millones de tratamientos odontológicos, para pacientes que ya han sufrido endocarditis en 1 por cada 95.000, para pacientes con sustitución de válvula cardiaca en 1 por cada 114.000 y para pacientes con cardiopatía reumática en 1 por cada 142.000 tratamientos odontológicos⁴⁸.

De 40 pacientes con hipertensión, más del 75% presentaron un o más dientes con periodontitis apical, mientras que este porcentaje alcanzó únicamente el 61% en el grupo de control. La proporción de pacientes con obturaciones de conductos radiculares se diferenció en un 6%, la proporción de dientes endodonciados con respecto al número total de dientes se situó en 3,1 o el 1,8%, y la proporción de dientes endodonciados con periodontitis apical se situó en 65 o el 43%. Las diferencias no fueron significativas en ninguno de los casos, de modo que no pudo demostrarse una relación entre el estado periapical y la hipertensión⁵³. En cambio, un estudio prospectivo con 49.334 dientes endodonciados a lo largo de 2 años confirma que una hipertensión (sistólica \geq 140 mmHg, diastólica \geq 90 mmHg) constituye un factor de riesgo significativo para extracciones dentales tras el tratamiento de conductos radiculares. A su vez, la presencia simultánea de diabetes mellitus o cardiopatía coronaria incrementa significativamente el riesgo de pérdida dental⁵⁶.

En análisis de sangre de pacientes con dientes endodonciados no se detectó ningún incremento de los valores de proteína C reactiva (PCR). La PCR es un marcador de inflamación cuyos valores están correlacionados con las cardiopatías coronarias¹. Caplan et al.¹⁰ verificaron la relación entre las lesiones perirradiculares y las cardiopatías coronarias. Durante un periodo de hasta 32 años, 708 varones fueron sometidos periódicamente cada tres años a exámenes médicos generales y odontológicos. Entre los sujetos de estudio menores de 40 años pudo establecerse una relación entre la aparición de lesiones perirradiculares y la aparición de cardiopatías coronarias, mientras que en personas de mayor edad no se observó ninguna relación estadísticamente significativa.

En otro estudio, Caplan et al.¹¹ examinaron la relación entre el tratamiento endodóntico (según las indicaciones

de los pacientes) y las cardiopatías coronarias en más de 6.000 participantes en un estudio de mayor envergadura sobre el riesgo de cardiopatías arterioescleróticas en los Estados Unidos. Entre los participantes con más de 25 dientes propios, las personas con dos y más endodoncias (según indicaciones propias) presentaron una mayor probabilidad de padecer cardiopatía coronaria. Sin embargo, los autores recomendaron precaución al evaluar los datos. También Oikarinen et al.⁴⁶ describieron una relación significativa entre la periodontitis apical detectable radiológicamente y la cardiopatía coronaria (infarto de miocardio agudo o angina de pecho), si bien señalaron que de ello no puede derivarse ninguna relación causal.

Los participantes varones en un estudio sobre la salud de sujetos de estudio que trabajaban en el ámbito sanitario con más de una endodoncia (como sustituto de la inflamación pulpar) presentaron un riesgo más elevado de cardiopatía coronaria. Esto se aplicó exclusivamente a odontólogos (cociente de tasas de incidencia: 1,38), mientras que para los no odontólogos no pudo demostrarse la misma correlación (cociente de tasas de incidencia: 1,03). Los autores consideraron posible una asociación débil entre la inflamación de la pulpa y la cardiopatía coronaria²⁸.

Jansson et al.²⁷ agruparon diversos parámetros dentales (dientes ausentes, lesiones apicales, caries, pérdida ósea marginal) y describieron una relación significativa con cardiopatías coronarias letales. La periodontitis apical por sí sola no presentó esta correlación. Pero si se añade una lesión perirradicular a la suma total de la carga infecciosa («total burden of infection»), puede superarse el valor crítico.

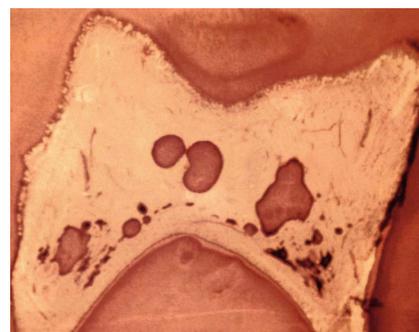
Mattila et al.³⁹ estudiaron el estado de salud oral (caries, periodontitis, lesiones apicales, pericoronitis) de 100 pacientes con infarto de miocardio agudo y de 102 sujetos de estudio del grupo de control. Los pacientes con infarto de miocardio presentaron un estado de salud oral considerablemente peor, pero no se desglosaron con detalle los hallazgos individuales. En 125 personas que había sufrido infarto de miocardio y 125 personas sanas, Willershausen et al.⁵⁷ estudiaron la relación entre el infarto y las infecciones dentales crónicas. Los pacientes con infarto de miocardio presentaron un peor estado de salud oral con más dientes ausentes, menos dientes endodonciados y más lesiones periapicales. En cambio, la correlación entre el número de lesiones apicales y el nivel de PCR no fue significativa.

Grau et al.²⁵ encontraron en 166 pacientes con isquemia cerebrovascular aguda un número significativamente mayor de lesiones dentales (periodontitis apical, periodontitis marginal) que en los sujetos de estudio sanos. En cambio, si bien Meurman et al.⁴⁰ observaron un peor

Figura 3. Dentículo adherido al suelo de la cámara pulpar.



Figura 4. Preparado histológico con numerosos dentículos libres en la cámara pulpar (tinción con hematoxilina-eosina, 16 aumentos).



estado de salud oral y un mayor nivel de marcadores de inflamación en la sangre de pacientes con cardiopatía coronaria que en los pacientes de control sanos, no pudieron establecer ninguna correlación con parámetros endodónticos (frecuencia de obturaciones de conductos radiculares o lesiones periapicales). Cotti et al.¹² descubrieron un incremento de los marcadores de inflamación en la sangre en presencia de una periodontitis apical, pero el examen cardiológico no reveló diferencias con pacientes sin periodontitis apical.

En 36 pacientes con ateromas de la arteria carótida detectables radiológicamente se detectaron más infecciones dentales (periodontitis apical, lesiones de la furcación, lesiones cariosas cercanas a la pulpa, pericoronitis, defectos óseos verticales) que en las personas del grupo de control sano. Por lo que respecta a la frecuencia de lesiones periradiculares, no se constató ninguna diferencia significativa²³. Los autores señalaron que la relación entre las infecciones dentales y las enfermedades cardiovasculares todavía no está esclarecida y que hasta ahora tan solo es posible especular. La hipótesis que parece más probable actualmente es que aparecen en los vasos sanguíneos principalmente lesiones arterioescleróticas cuyo crecimiento es favorecido y acelerado por bacteriemias recurrentes (de origen dental).

En un estudio transversal en mujeres de 38 a 84 años no se pudo establecer ninguna relación entre la cardiopatía coronaria y el número de lesiones periapicales²⁴. Mattila et al.³⁹ describieron una relación entre infecciones dentales (periodontales y endodontales) y la arterioesclerosis coronaria en hombres, mientras que esta relación no pudo demostrarse en mujeres, posiblemente debido a un número de pacientes insuficiente.

A día de hoy todavía no se ha esclarecido si las infecciones endodontales están implicadas como causas únicas o simplemente como cofactores en la etiología y la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, y si la cantidad de la infección o la composición cualitativa de los microorganismos implicados desempeña el papel decisivo.

Es probable una relación entre las dolencias endodontales y la cardiopatía coronaria, pero todavía no es posible cuantificar el alcance y la frecuencia.

En el tratamiento de pacientes con marcapasos, antes de la intervención es preciso determinar si pueden producirse interferencias con equipos eléctricos (determinación eléctrica de la longitud, equipos eléctricos para comprobar la sensibilidad, instrumentos de ultrasonidos). Los aparatos modernos para la determinación eléctrica de la longitud de trabajo endodóntica, los instrumentos de comprobación de la pulpa eléctricos y los aparatos de ultrasonidos (a excepción de los aparatos accionados magnetoestrictivamente) pueden utilizarse hoy en día con seguridad^{50,52}. En casos de duda debería consultarse a un internista o cardiólogo.

Dentículos y enfermedades generales

Sin embargo, los hallazgos dentales también pueden revelar indicios de enfermedades cardiovasculares, renales y otras (figs. 3 a 5):

- En pacientes con cardiopatía coronaria se observó la aparición frecuente de dentículos²².
- Se observó un mayor número de calcificaciones pulpaes en pacientes con arterioesclerosis coronaria⁴².
- Se determinaron la hipercalcemia, la gota y los cálculos renales como factores que predisponen a las calcificaciones de la pulpa⁵¹.
- En pacientes con enfermedades renales en estadio terminal se observaron con mayor frecuencia estrechamientos y calcificaciones de la cámara pulpar⁴⁵ (fig. 6).

La presencia frecuente de dentículos intrapulpaes puede constituir un indicio de la existencia de enfermedades sistémicas (cardiopatía coronaria, enfermedades renales, gota).



Figuras 5a y 5b. La presencia de dentículos múltiples puede ser un indicador de la existencia de problemas cardiovasculares o renales.



Figura 6. Estrechamiento de la cámara pulpar en caso de enfermedad renal.

Bibliografía

- Arroll B, Dhar D, Cullinan M. Relationship of root canal treatment to C-reactive protein as an inflammatory marker for cardiovascular disease. *J Prim Health Care* 2010;2:11-15.
- Bain JL, Lester SR, Henry WD, Naftel JP, Johnson RB. Effects of induced periapical abscesses on rat pregnancy outcomes. *Arch Oral Biol* 2009;54:162-171.
- Bate AL, Ma JK, Pitt Ford TR. Detection of bacterial virulence genes associated with infective endocarditis in infected root canals. *Int Endod J* 2000;33:194-203.
- Baumgartner JC, Heggors JP, Harrison JW. The incidence of bacteremias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. *J Endod* 1976;2:135-140.
- Bender IB, Montgomery S. Nonsurgical endodontic procedures for the patient at risk for infective endocarditis and other systemic disorders. *J Endod* 1986;12:400-407.
- Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1963;16:1102-1115.
- Bergström J, Babcan J, Eliasson S. Tobacco smoking and dental periapical condition. *Eur J Oral Sci* 2004;112:115-120.
- Burke GW, Knighton HT. The localization of microorganisms in inflamed dental pulps of rats following bacteremia. *J Dent Res* 1960;39:205-214.
- Caplan DJ. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endodontic Topics* 2004;8:15-35.
- 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.
- 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 Artherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140:1004-1012.
- Cotti E, Dessi C, Piras G et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod* 2011;37:1624-1629.
- Dahlén G, Fabricius L, Holm SE, Möller AJ. Circulating antibodies after experimental chronic infection in the root canal of teeth in monkeys. *Scand J Dent Res* 1982;90:339-344.
- Debelian GJ, Eribe ER, Olsen I, Tronstad L. Ribotyping of bacteria from root canal and blood of patients receiving endodontic therapy. *Anaerobe* 1997;3:237-243.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Profiling of Propionibacterium acnes recovered from root canals and blood during and after endodontic treatment. *Endod Dent Traumatol* 1992;8:248-254.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod Dent Traumatol* 1994;10:57-65.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995;11:142-149.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Electrophoresis of whole-cell soluble proteins of microorganisms isolated from bacteremias in endodontic therapy. *Eur J Oral Sci* 1996;104:540-546.
- Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. *Ann Periodontol* 1998;3:281-287.
- Debelian GJ, Tronstad L, Olsen I. Orale mikroorganismer kan forsake en rekke infeksjoner utenfor munnhulen. *Nor Tannlegeforen Tid* 1993;103:384-387.
- Delivanis PD, Snowden RB, Doyle RJ. Localization of blood-borne bacteria in instrumented unfilled root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:430-432.
- Edds AC, Walden JE, Scheetz JE, Goldsmith JP, Drisko CL, Eleazar PD. Pilot study of correlation of pulp stones with cardiovascular disease. *J Endod* 2005;31:504-506.
- Friedlander AH, Sung EC, Chung EM, Garrett NR. 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;109:615-621.
- Frisk F, Hakeberg M, Ahlqwist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand* 2003;61:257-262.
- Grau AJ, Buggle F, Ziegler C et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997;28:1724-1729.
- Heimdahl A, Hall G, Dedberg M et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990;28:2205-2209.
- Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001;28:762-768.
- Joshiyura 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.
- Kettering JD, Torabinejad M. Microbiology and immunology. In: Cohen S, Burns R (eds). *Pathways of the pulp*. 7. ed. St. Louis: Mosby, 1998:463-475.
- Kirkevang LL, Wenzel A. Risk indicators for apical periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003;31:59-67.
- Malinverni R, Overholser CD, Bille J, Glauser MP. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988;129:761-769.
- Malmström M, Caloni PE. Teeth loss and inflammation of teeth supporting tissues in rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975;4:49-55.
- Malmström M, Jokinen EJ. Free rheumatological factor in dental periapical lesions and gingiva of patients with rheumatoid disease. *Scand J Rheumatol* 1975;4:121-124.
- Martin MV, Butterworth ML, Longman LP. Infective endocarditis and the dental practitioner: a review of 53 cases involving litigation. *Br Dent J* 1997;182:465-468.

35. Marton IJ. How does the periapical inflammatory process compromise general health? *Endodontic Topics* 2004;8:3-14.
36. Marton IJ, Kiss C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J* 1992;25:229-233.
37. Marton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2000;15:139-150.
38. Marton IJ, Kiss C, Balla G, Szabo T, Karmaszin L. Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol Immunol* 1988;3:95-96.
39. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-782.
40. Meurman JH, Janket SJ, 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.
41. Morsani JM, Aminoshariae A, Han YW, Montagnese TA, Mikel A. Genetic predisposition to periapical periodontitis. *J Endod* 2011;37:455-459.
42. Moura AA, Paiva JG. Pulpal calcifications in patients with coronary atherosclerosis. *Endod Dent Traumatol* 1987;3:307-309.
43. Murray CA, Saunders WR. Root canal treatment and general health: a review of the literature. *Int Endod J* 2000;33:1-18.
44. Nair PNR. Pathobiology of primary apical periodontitis. In: Cohen S, Hargreaves KM (eds). *Pathways of the pulp*. 9. ed. St. Louis: Mosby-Elsevier, 2006:541-579.
45. Näsström K, Forsberg B, Petersson A, Westesson P. Narrowing of the dental pulp chamber in patients with renal diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:242-246.
46. Oikarinen K, Zubaid M, Thalib L, Soikkonen K, Rashed W, Lie T. Infectious dental disease in patients with coronary artery diseases: an orthopantomographic case-control study. *J Can Dent Assoc* 2009;75:35.
47. Okada H, Aono M, Yoshida M, Munemoto K, Nishida O, Yokomizo I. Experimental study on focal infection in rabbits by prolonged sensitization through dental pulp canals. *Arch Oral Biol* 1967;12:1017-1034.
48. Pallash TW, Wahl MJ. Focal infection: new age or ancient history? *Endodontic Topics* 2003;4:32-45.
49. Rahn R, Shah PM, Schäfer V, Seibold K. Bakteriämie nach chirurgisch endodontischen Eingriffen. *ZWR* 1987;96:903-907.
50. Rödíg T. Einfluss elektronischer Geräte bei Patienten mit Herzschrittmachern oder Kardioverter-Defibrillatoren während der endodontischen Behandlung. *Endodontie* 2007;16:245-248.
51. Sayegh FS, Reed AJ. Calcification in the dental pulp. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:873-882.
52. Scully C, Ng YL, Gulabivala K. Systemic complications due to endodontic manipulations. *Endodontic Topics* 2003;4:60-68.
53. Segura-Egea JJ, Jimenez-Moreno E, Calvo-Monroy C et al. Hypertension and dental periapical condition. *J Endod* 2010;36:1800-1804.
54. Skaug N, Bakken V. Systemic complications of endodontic infections. In: Bergenholtz G, Hörsted-Bindslev P, Reit C. *Textbook of endodontology*. 2. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010:128-139.
55. Smith L, Tappe GD. Experimental pulpitis in rats. *J Dent Res* 1962;41:17-22.
56. 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.
57. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarct. *J Endod* 2009;35:626-630.
58. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 2007;138:739-45,747-760.