

UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

“ INFLUENCIA DE LA PERIODONTITIS EN LA EXTENSIÓN
DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ”

RAFAEL MARTÍN MARFIL ÁLVAREZ

DIRECTORES

PROF. D. FRANCISCO MESA AGUADO
PROF. D. JOSÉ ANTONIO RAMÍREZ HERNÁNDEZ
PROF. D. ANDRÉS CATENA MARTÍNEZ

Granada, Mayo 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Rafael Martín Marfil Álvarez
D.L.: GR 233-2013
ISBN: 978-84-9028-315-8



UNIVERSIDAD DE GRANADA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Granada a 15 de Mayo de 2012

De acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de Enero, los abajo firmantes certifican:

Que D. Rafael Martín Marfil Álvarez ha desarrollado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada: “ **INFLUENCIA DE LA PERIODONTITIS EN LA EXTENSIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO** ” en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor del Título de Doctor, siempre que así lo considere la Comisión que designe la Universidad de Granada.

Dr. Francisco Luís Mesa Aguado
Profesor Titular de Universidad.
Departamento de Estomatología. Universidad de Granada.

Dr. José Antonio Ramírez Hernández
Profesor Titular Vinculado del Departamento de Medicina.
Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Universidad de Granada.

Dr. Andrés Catena Martínez
Catedrático de Universidad.
Departamento de Psicología Experimental. Universidad de Granada.

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido publicados como **Artículo Científico** en la revista internacional “Cell Stress and Chaperones” con la siguiente referencia:

Rizzo M, Cappello F, **Marfil R**, Nibali L, Gammazza AM, Rappa F et al. (2012). Heat-shock protein 60 kDa and atherogenic dyslipidemia in patients with untreated mild periodontitis: a pilot study. *Cell Stress Chaperones* 17:399-407.

Y como **Comunicaciones** al congreso “Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares” de la Sociedad Española de Cardiología, a celebrar 18-10 de Octubre de 2012:

1.- Título: “Influencia de la periodontitis en la extensión del Infarto Agudo de Miocardio”.

Autores: **Marfil-Álvarez R**, Arrebola-Moreno AL, Catena A, Mesa F, Melgares-Moreno R, Ramírez-Hernández JA.

2.- Título: “Prevalencia de la periodontitis en pacientes que sufren un Síndrome Coronario Agudo”.

Autores: **Marfil-Álvarez R**, Arrebola-Moreno AL, Catena A, Mesa F, Melgares-Moreno R, Ramírez-Hernández JA.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Aterosclerosis	1
1.1.1 Concepto y fisiopatología	1
1.1.2 Placa de ateroma y su evolución	11
1.1.3 Factores de Riesgo de la Aterosclerosis.....	16
1.2 Síndrome Coronario Agudo (SCA).....	22
1.2.1 Cardiopatía Isquémica	22
1.2.2 Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares	24
1.2.3 Clasificación del SCA.....	25
1.2.4 Fisiopatología del SCA.....	27
1.2.5 Estratificación del Riesgo en el SCA.....	31
1.3 Enfermedad Periodontal	37
1.3.1 Concepto y Clasificación de la Enfermedad Periodontal.....	37
1.3.2 Epidemiología de la Enfermedad Periodontal.....	40
1.3.3 Etiopatogenia de la Periodontitis.....	41
1.3.3.1 Etiología Infecciosa	41
1.3.3.2 Respuesta Inmune Innata	43
1.3.3.3 Respuesta Inmune Adaptativa	44
1.3.4 Factores de Riesgo de la Periodontitis	45
1.4 Relación Periodontitis y Enfermedad Cardiovascular.....	50

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	57
2.1 Hipótesis de Trabajo.....	57
2.2 Objetivo General	57
2.3 Objetivos Específicos	58
3. MATERIAL Y MÉTODOS	59
3.1 Selección de Pacientes y Procedimiento.....	59
3.2 Variables del Estudio.....	60
3.2.1 Variables Dependientes	60
3.2.1.1 Troponina (cTn I)	60
3.2.1.2 Mioglobina (Myo)	61
3.2.1.3 Fracción de Eyección (FE).....	61
3.2.2 Variables Independientes	61
3.2.2.1 Índice de Arbes (IAR).....	61
3.2.2.2 Índice PIRIM.....	62
3.2.2.3 Índice de Placa (IP).....	63
3.2.2.4 Índice de Sangrado (IS).....	63
3.2.3 Variables Mediadoras	64
3.2.3.1 Leucocitos al ingreso (Leuc)	64
3.2.3.2 Neutrófilos al ingreso (PMN).....	64
3.2.4 Variables Contundentes	65
3.2.4.1 Edad	65
3.2.4.2 Sexo	65
3.2.4.3 Estado Civil	65
3.2.4.4 Nivel de Estudios	65
3.2.4.5 Hipertensión Arterial (HTA)	65
3.2.4.6 Diabetes Mellitus (DM)	65
3.2.4.7 Dislipemia	66
3.2.4.8 Índice de Masa Corporal (IMC)	66
3.2.4.9 Fumador (Nº cigarrillos/día).....	66

3.3 Diseño.....	67
3.3.1 Tipo de Estudio	67
3.3.2 Análisis Estadístico	67
4. RESULTADOS	73
4.1 Parámetros Clínicos.....	73
4.2 Asociación entre variables cardiológicas, bioquímicas y periodontales con las variables clínicas	76
4.3 Relación directa entre las variables cardiológicas, bioquímicas y los índices de periodontitis.....	78
4.4 Relación mediada entre variables periodontales y variables Cardiológicas	79
4.4.1 Relación Mediada entre troponina e índices de extensión y severidad periodontal.....	80
4.4.2 Relación Mediada entre mioglobina e índices de extensión y severidad periodontal.....	82
5. DISCUSIÓN.....	85
5.1 Discusión de la relación entre las variables clínicas con las variables periodontales, bioquímicas y cardiológicas	85
5.2 Discusión del efecto de la periodontitis sobre las variables cardiológicas ...	88
5.3 Discusión del efecto de la periodontitis sobre las variables bioquímicas.....	90
5.4 Futuros planteamientos.....	93
6. CONCLUSIONES	97
7. BIBLIOGRAFÍA	99
8. ANEXOS.....	131

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	1. Anatomía normal de una arteria. Adaptado de Libby P. (2002)	2
Figura	2. Activación de las células endoteliales. Tomado de Hansson GK. (2005).....	3
Figura	3. Evolución de los Monocitos en la aterogénesis. Tomado de Libby P. (2002)	5
Figura	4. Expresión “toll-like receptors”. Tomado de Hansson GK. (2005).....	5
Figura	5. Evolución de los Linfocitos en la aterogénesis. Tomado de Libby P. (2002)	8
Figura	6. Evolución de los Mastocitos en la aterogénesis. Tomado de Libby P. (2002)	10
Figura	7. Evolución de la Placa Ateromatosa. Adaptado de Libby P. (2002)	12
Figura	8. Remodelación Dinámica. Adaptado de Libby P. (1995).....	13
Figura	9. Biomarcadores de Riesgo Cardiovascular. Adaptado de Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000). 21	
Figura	10. Arterias Coronarias. Tomado de http://www.rush.edu/spanish/sadult/cardiac/arteries	22
Figura	11. Clasificación del SCA. Adaptado de Anderson JL et al. (2008).....	25
Figura	12. Ruptura de la placa de ateroma. Adaptado de Hansson GK. (2005)....	28
Figura	13. Agregación Plaquetaria / Sistema de Coagulación. Tomado de Fuster V et al. (1990).....	29
Figura	14. Evolución del trombo. Tomado de Fuster V et al. (1990).....	30
Figura	15. Cinética de biomarcadores Tn T, Tn I y Mioglobina. Tomado de Christenson RH, Azzazy HME. (2006)	32
Figura	16. Anatomía del periodonto. Tomado de Lindhe J, Karring T. (2000).....	37
Figura	17. Sondaje y Radiología. Tomado de Naoshi S. (2005)	38
Figura	18. Clasificación de las Enfermedades Periodontales. Tomado de Armitage GC. (1999).....	39
Figura	19. Patogénesis de la periodontitis. Tomado de Page RC, Kornman KS. (1997).....	42
Figura	20. Análisis de Regresión Mediada. Tomado de MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. (2007).....	68
Figura	21. Análisis de Mediación Múltiple. Tomado de Preacher KJ, Hayes AF. (2008).....	70

Figura 22. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre índice de Arbes y Troponina	80
Figura 23. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre PIRIM y Troponina..	80
Figura 24. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre índice de Arbes y Mioglobina	82
Figura 25. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre PIRIM y Mioglobina	83

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Frecuencias de las categorías de las variables dicotómicas relativas al IAM.....	74
Tabla II. Frecuencias de las categorías de las variables sociodemográficas de la muestra	74
Tabla III. Estadística descriptiva y prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (S-W) de las variables métricas del estudio.....	75
Tabla IV. Asociación de variables cardiológicas, bioquímicas y periodontales con variables clínicas. Valores y significación según el estadístico robusto de Brown-Forsythe para igualdad de medias.....	77
Tabla V. Coeficientes de correlación de rangos entre variables cardiológicas, bioquímicas e índices de periodontitis	78
Tabla VI. Efectos indirectos de índice de Arbes sobre Troponina	81
Tabla VII. Efectos indirectos de PIRIM sobre Troponina	81
Tabla VIII. Efectos indirectos de Arbes sobre Mioglobina.....	83
Tabla IX. Efectos indirectos de PIRIM sobre Mioglobina	83

ABREVIATURAS

ADP: adenosin difosfato.

AI: angina inestable.

cTn I: troponina cardiaca I.

cTn T: troponina cardiaca T.

CA: carga ateromatosa.

CX: arteria coronaria circunfleja.

DA: arteria coronaria descendente anterior.

DAMPs: ligandos endógenos.

DM: diabetes mellitas.

DP: arteria coronaria descendente posterior.

ECG: electrocardiograma.

FE: fracción de eyección.

FFAu: ácidos grasos no unidos a albumina.

FT: factor tisular pro-coagulante.

GP: glicoproteínas de superficie.

HAEC: células endoteliales de la aorta humana.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

hs-PCR: proteína C reactiva ultrasensible.

HSPs: proteínas de shock térmico.

HTA: hipertensión arterial.

IAr: índice de Arbes.

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.

ICAM-1: molécula de adhesión intracelular.

ICP: intervención coronaria percutánea.

IFN- γ : interferón- γ .

IHD: enfermedades isquémicas cardíacas.

IL-1: interleuquina 1.

IL-1 α : interleuquina 1 α .

IL-1 β : interleuquina 1 β .

IL-6: interleuquina 6.

IL-8: interleuquina 8.

IL-10: interleuquina 10.

IMA: albúmina modificada por isquemia.

IMC: índice de masa corporal.

IP-10: inducible protein-10.

I-TAC: IFN-inducible T-cell α -chemoattractant.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

MCP-1: molécula monocyte chemoattractant protein-1.

M-CSF: factor de estimulación de colonias de macrófagos.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad clase II.

Mig: monokine induced by IFN- γ

MMPs: metaloproteinasas.

MMP-1: colagenasa-1.

MMP-2: colagenasa-2.

MMP-3: colagenasa-3.

MPO: mieloperoxidasa.

MRI: tomografía por emisión de positrones.

Myo: mioglobina.

NAT: n-acetiltransferasa.

NEP: neutral endopeptidasa.

NF-kB: factor nuclear kB.

Ox-LDL: LDL oxidadas.

PA: perfil aterogénico.

- PAI-1: inhibidor del activador del plasminogeno-1.
- PAI-2: inhibidor del activador del plasminogeno-2.
- PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.
- PAPP-A: proteína A en plasma asociada al embarazo.
- PCR: proteína C reactiva.
- PDGF: factores de crecimiento derivado de las plaquetas.
- PIE: pérdida de inserción epitelial.
- PIGF: factor de crecimiento de placenta.
- PL: arteria coronaria posterolateral.
- PMN: polimorfonucleares neutrófilos.
- PRR: receptores de reconocimiento de patrones.
- RL: recuento leucocitario.
- SCA: síndrome coronario agudo.
- SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
- SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
- sCD40L: soluble ligando CD40.
- SMCs: células musculares lisas.
- SCORE: escala de estratificación de riesgo.
- TCl: tronco de la arteria coronaria izquierda.
- TG: triglicéridos.
- TGF- β : factor de crecimiento transformador β .
- TLR: receptores tipo *toll-like*
- TNF- α : factor de necrosis tumoral α .
- t-PA: activador tisular del plasminogeno.
- TXA₂: tromboxano A₂.
- VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares.



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1.- ATEROSCLEROSIS

1.1.1- Concepto y Fisiopatología

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad de las arterias coronarias, consiste en un acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en la íntima de las grandes y medianas arterias; de este modo cuando afecta a las arterias coronarias da lugar a la enfermedad cardiovascular.

Hasta los años 70 toda la investigación se centraba en el estudio de los lípidos; basándose en la fuerte relación experimental y clínica que se observaba entre hipercolesterolemia y ateromatosis (Ross R, Harker L. 1976); entendiéndose que por sí solo el exceso de colesterol provocaría el daño en las células endoteliales, siendo este el punto de inicio de la aterosclerosis. Más adelante el conocimiento se fijó en los factores de crecimiento y en la proliferación de las células musculares lisas, dando como resultado el concepto de acúmulo de lípidos rodeados de una cápsula de células musculares lisas. Ya a partir de los años 90 se ve que la inflamación juega un papel esencial en el inicio y evolución de la aterosclerosis y sus complicaciones (Fuster V et al. 1992; Ross R. 1999; Libby P et al. 2002). En la aterosclerosis interactúa la respuesta inmune (innata y adquirida) sobre unos factores de riesgo metabólicos (número elevado de lipoproteínas de baja densidad, LDL).

El primer paso para el desarrollo de la aterosclerosis es la *Disfunción Endotelial* (Fuster V et al. 1992a), este concepto es importante ya que explica porque se puede desarrollar la aterosclerosis sin que exista un daño macroscópico del endotelio. La arteria coronaria normal (Fig.1) está compuesta por una estructura trilaminar: las células endoteliales, que van a estar en contacto con la sangre, descansan en una membrana basal; externamente se encuentra la “Íntima” compuesta por algunas células musculares lisas (SMCs) esparcidas en la matriz extracelular. En sentido excéntrico nos encontramos la “Media”, compuesta por múltiples capas de SMCs fuertemente unidas entre si y embebidas por una matriz rica en elastina y colágeno. Ya la última capa es la “Adventicia” que contiene tejido conectivo, mastocitos, terminaciones nerviosas y microvasos.

En circunstancias normales el endotelio de las arterias no permite la adhesión de leucocitos, tiene propiedades antitrombóticas y produce sustancias vasoactivas (óxido nítrico, prostaglandina I₂, endotelina y angiotensina-II). Cuando se produce un daño en dicho endotelio por infección o por una dieta aterogénica (Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. 1991; Li H et al. 1993), las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que permiten la unión de los leucocitos y un mayor reclutamiento de los mismos. Dichas moléculas son: ICAM-1 (“intercellular adhesion molecules-1”), VCAM-1 (“vascular cell adhesion molecules-1”), E-Selectina y P-Selectina (Johnson RC et al. 1997; Dong ZM et al. 1998). Una de estas moléculas de adhesión, VCAM-1, permite la adhesión de dos células que se encuentran en la incipiente placa de ateroma: los Monocitos y los Linfocitos T.

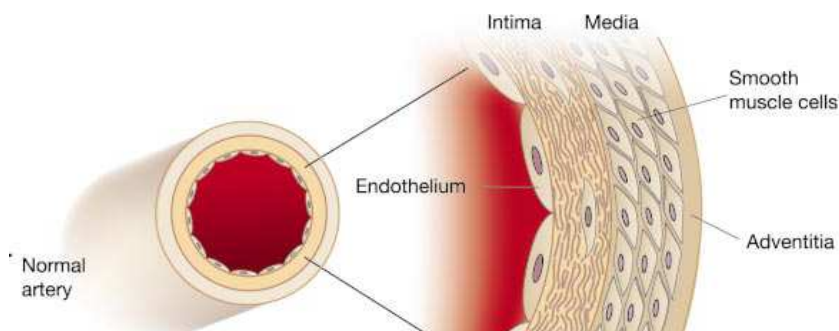


Fig. 1 Anatomía normal de una arteria. Adaptado de Libby P. (2002).

En pacientes con hipercolesterolemia; el exceso de LDL infiltra la arteria y se retienen en la íntima arterial, provocando una respuesta inflamatoria en la pared arterial (Skálén K et al. 2002). La modificación de las LDL por oxidación o ataque enzimático (Fig.2) va a permitir la liberación de fosfolípidos (Leitinger N. 2003) y cadenas cortas de aldehídos que van a inducir la activación del gen VCAM-1 mediado en parte por el factor nuclear-kB (NF-kB) (Collins T, Cibulsky MI. 2001). Por esta misma vía, las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 β (interlequina 1 β) y TNF- α (factor de necrosis tumoral α) inducen la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales.

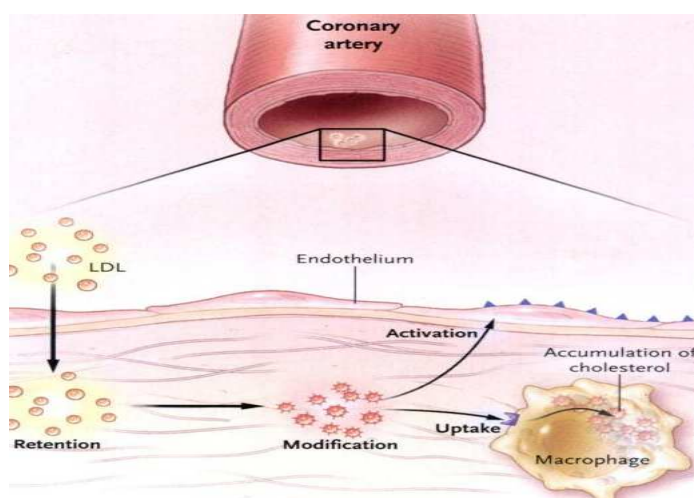


Fig. 2 Activación de las células endoteliales.
Tomado de Hansson GK. (2005).

Todos estos procesos ocurren en zonas de ramificación de las arterias, donde no existe un flujo laminar y se producen turbulencias (Nakashima Y et al. 1998) y es allí donde se da una mayor expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1) y de genes inflamatorios (Dai G et al. 2004). Otros autores han estudiado que ocurre en zonas teóricamente protegidas en cuanto a la formación de placas de ateroma, zonas que disfrutan de un flujo laminar y no se produce el fenómeno de la aterosclerosis. En esas zonas se van a expresar una serie de genes con capacidad ateroprotectora y existen niveles elevados de superóxido dismutasa que limitarían el estrés oxidativo y por tanto la expresión de VCAM-1 (Topper JN, Gimbrone MA Jr.

1999). La producción de óxido nítrico por parte de las células endoteliales puede inhibir la expresión del gen VCAM y con ello la no activación de VCAM-1 (De Caterina R et al. 1995).

También se ha descrito que el aumento de stress en la pared arterial, estimula la producción de proteoglicanos por parte de las células musculares lisas (SMCs). Estos proteoglicanos pueden unir y retener las partículas de lipoproteínas y facilitar su oxidación, promoviendo de esta manera la respuesta inflamatoria (Lee RT et al. 2001).

Otro de los elementos que intervienen en la activación de las células endoteliales son las plaquetas (Massberg S et al. 2002). Estas se van a unir a la superficie de las células endoteliales a través de sus glicoproteínas Ib y IIb/IIIa; contribuyendo a su activación. Se ha comprobado como en ratones hipercolesterolémicos, la inhibición de la adhesión plaquetaria reduce el infiltrado de leucocitos y la aterosclerosis.

Los Monocitos, los Linfocitos T y los Mastocitos juegan un importante papel en la respuesta inflamatoria e inmune que se da en la aterosclerosis:

Papel de los Monocitos (Fig. 3): una vez que se ha producido la adhesión, los leucocitos van a penetrar en la íntima por un mecanismo de diapédesis entre las uniones de las células endoteliales. Este mecanismo es conocido desde hace mucho tiempo y para explicarlo los investigadores describieron un tipo de citoquinas quimio-atrayentes “quimioquinas” (Gu L et al. 1998; Boring L et al. 1998); en el caso del monocito se trata de la molécula MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1).

Ya en la íntima; el monocito se va a transformar en macrófago “foam cell” debido a la acción de M-CSF (factor de estimulación de colonias de macrófagos), (Clinton S. 1992). Este macrófago va a expresar los receptores “scavenger receptors” (Fig. 3) y los “toll-like receptors” (Fig. 4), muy importantes en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

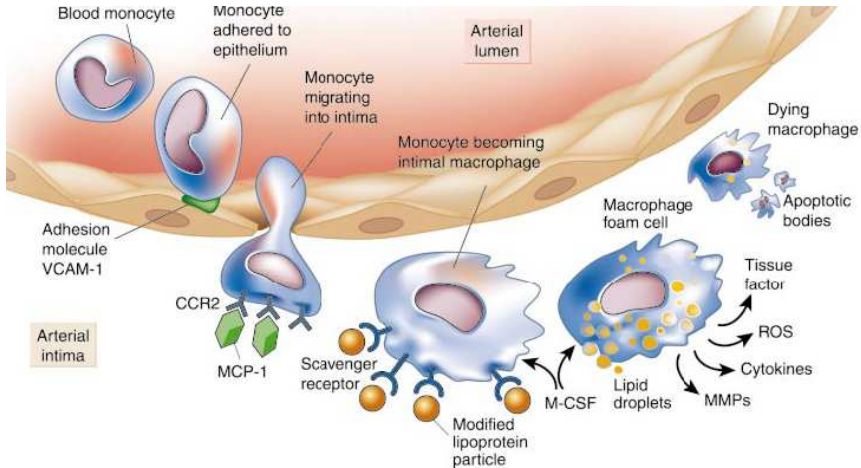


Fig. 3 Evolución de los Monocitos en la aterogénesis.
Tomado de Libby P. (2002).

Estos receptores van a tener funciones distintas; por una parte los “scavenger receptors” como el SRA y CD36 van a permitir la unión de las LDL modificadas y su internalización (Libby P. 2002; Peiser L et al. 2002), acumulándose en el citoplasma del macrófago y dando lugar a lo que conocemos como célula espumosa “foam cell”. Esta es la célula característica de las lesiones tempranas de aterosclerosis y se denomina así por su aspecto al microscopio, debido al acúmulo de gotitas de lípidos en el citoplasma. Por otra parte las células espumosas van a liberar citoquinas pro-inflamatorias que amplifican la respuesta inflamatoria local en la lesión.

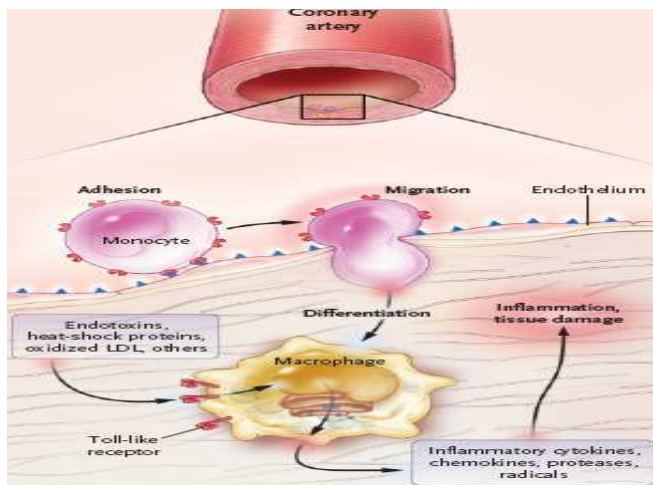


Fig. 4 Expresión “toll-like receptors”.
Tomado de Hansson GK. (2005).

Los receptores tipo *toll-like* (TLR) forman parte de la familia de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que constituyen la primera línea defensiva del organismo (inmunidad innata). Los TLRs van a responder a una gran variedad de ligandos exógenos, de origen bacteriano o viral, denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs): lipopolisacáridos, peptidoglicanos, lipoproteínas, ADN, etc. y a una serie de ligandos endógenos (DAMPs): lipoproteínas, material procedente de las células necróticas como las proteínas de shock térmico (HSPs). En modelo animal se ha demostrado la relación entre la respuesta inmune a HSP 65 y el desarrollo de aterosclerosis (Lamb DJ, Ferns GA. 2002) y también en humanos se ha comprobado como los niveles de anticuerpos frente a HSP 65 están relacionados con la progresión de la aterosclerosis en la carótida (Xu Q et al. 1993, 2000; Xu Q. 2002). Wick G., junto a este último autor, ha estudiado la HSP 65 asociada a micobacterias y la HSP 60 asociada a *Chlamydia* (Wick G, Xu Q. 1999) y ambas muestran un alto parecido a la HSP 60 endógena humana (Perschinka H et al. 2003); sugiriendo una posible reacción cruzada debido a la respuesta inmune hacia las HSPs microbianas (Ford PJ et al. 2005a, 2005b; Linhares IM, Witkin SS. 2010). Esta similitud entre la HSP 60 humana y microbiana se debe a la presencia de secuencias de aminoácidos similares (Cappello F et al. 2009) y se explica porque los anticuerpos generados frente a la HSP60 bacteriana, van a dar lugar al desarrollo de autoanticuerpos frente a la HSP humana. Actualmente se sigue investigando esta vía patogénica que implica a las HSP en el desarrollo de la aterosclerosis (Knoflach M et al. 2005; Epstein SE et al. 2009; Grundtman C et al. 2011) y como factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular (Novo G et al. 2011, Rizzo M et al. 2011). La HSP60 es una de las proteínas más importantes para la supervivencia celular y se encuentra intramitocondrial, pero debido a una variedad de factores estresantes, se produce una sobreexpresión de la misma y también podemos encontrarla a nivel extramitocondrial (citósol, membrana celular y en el espacio extracelular); donde su papel ya es distinto e interviene en la regulación de la apoptosis, la inducción de la inflamación y en fenómenos de intercomunicación intercelular (Cappello F et al. 2008). Numerosos estudios muestran una estrecha correlación entre aterosclerosis y

altos niveles de HSP60 y anticuerpos anti-HSP60 circulantes (Xu Q et al. 2000; Xiao Q et al. 2005) y otros su relación con las enfermedades cardiovasculares (Hoymans VY et al. 2008; Zhang X et al. 2008). Tanto las proteínas como los anticuerpos pueden estimular la producción de citoquinas pro-inflamatorias (Chung SW et al. 2003; Mandal K et al. 2005). También se ha comprobado que la HSP60 induce la oxidación celular de las LDL (Kalayoglu MV et al. 1999).

Se ha demostrado que en las placas ateromatosas humanas hay una mayor expresión de los TRL1, TRL2 y TRL4 y que la mayoría de las células que expresan TRLs están activadas (Ohashi K et al. 2000, Edfeldt K et al. 2002). Estas células activadas, dentro de las que están los macrófagos, van a liberar citoquinas inflamatorias, quimioquinas, radicales de oxígeno y nitrógeno, metaloproteinasas (MMPs) y otros productos como el FT “factor tisular pro-coagulante” (Wilcox JN et al. 1989; Drake TA et al. 1989). Por tanto van a jugar un papel muy importante en las complicaciones tromboticas de la aterosclerosis; ya que las MMPs pueden degradar la matriz extracelular y crear tensión en la cápsula fibrosa de la placa y cuando la placa se rompe el “factor tisular pro-coagulante” va a entrar en contacto con la sangre y da lugar al inicio de la trombosis. De esta manera se puede demostrar el nexo de unión entre inflamación arterial y trombosis (Libby P, Simon DI. 2001).

Papel de los Linfocitos (Fig. 5): una vez que se ha producido la adhesión, los linfocitos por diapedesis se sitúan en la íntima. Al igual que en el caso de los monocitos, se van a expresar una serie de quimioquinas inducidas por el interferón- γ : son de la familia CXC y concretamente IP-10 (inducible protein-10), Mig (monokine induced by IFN- γ) e I-TAC (IFN-inducible T-cell α -chemoattractant). Estas van a permitir que se unan a los receptores CXCR3 que expresan las células T en la lesión aterosclerótica (Mach F et al. 1999). Ya en la íntima; estos linfocitos T, en su mayoría CD4+, van a reconocer antígenos como la LDL oxidada (Ox-LDL) y las proteínas de shock térmico (HSPs) de origen endógeno o microbiano (Stemme S et al. 1995; Xu Q. 2002). Cuando estos antígenos se unen a los receptores de los linfocitos, van a permitir la producción de

citoquinas que pueden influenciar en el comportamiento de otras células presentes en la placa de ateroma: si se unen a macrófagos por el complejo CD 154-ligando CD 40 inducen la expresión por parte de estos de FT, MMPs y citoquinas proinflamatorias.

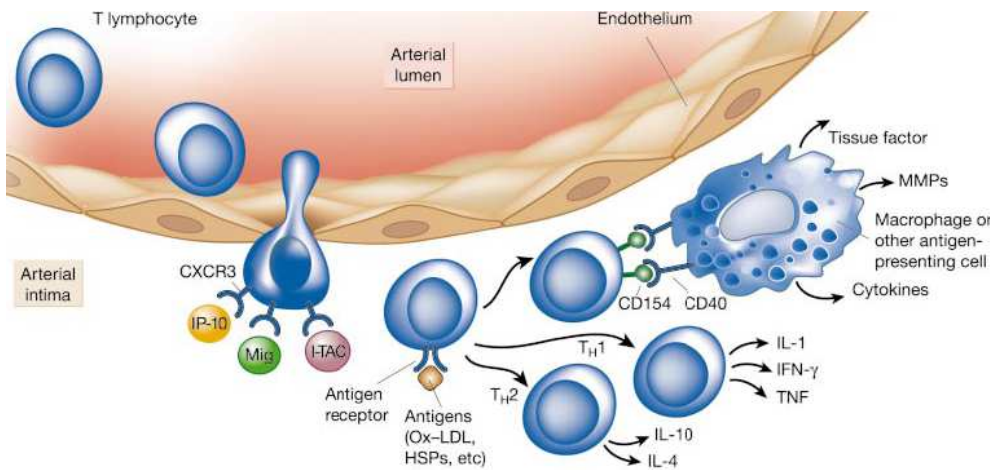


Fig. 5 Evolución de los Linfocitos en la aterogénesis. Tomado de Libby P. (2002).

Por otro lado, igual que en otros tejidos, los linfocitos T-Helper pueden seguir dos vías de diferenciación. Una que secreta citoquinas pro-inflamatorias (Th-1) y otra que secreta predominantemente citoquinas anti-inflamatorias (Th-2). Las citoquinas que existen en la lesión aterosclerótica promueven la respuesta de las células Th-1 más que las de Th-2 (Frostergård J et al. 1999; Szabo SJ et al. 2003). Estas van a segregar el interferón- γ , activador de los macrófagos que promueven la eficacia en la presentación de antígenos y aumenta la síntesis de las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 (interlequina 1) y FNT- α (factor de necrosis tumoral α); cerrándose de nuevo el loop inflamatorio y activando las células endoteliales (Hansson GK. 2001). El interferon- γ y FNT- α , pueden también estimular a las células musculares lisas (SMCs) y a las células endoteliales (Hansson GK, Libby P. 1996).

Existen factores protectores de la aterosclerosis y estos incluyen las citoquinas antiinflamatorias interleuquina 10 (IL-10) y factor de crecimiento transformador β (TGF- β). La respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T se encuentra en equilibrio por la actuación de IL-10 y TGF- β y cuando se rompe este freno se aceleran los fenómenos de aterosclerosis. Se ha comprobado como mediante terapia génica o inhibición farmacológica de IL-10 se agrava la aterosclerosis y aumentan las trombosis coronarias en ratones hipercolesterolémicos (Mallat Z et al. 1999; Caligiuri G et al. 2003) y como cuando se bloquea la señal de TGF- β sobre los linfocitos T; estos muestran un fenotipo que provoca un rápido desarrollo de la aterosclerosis y de lesiones ateroscleróticas vulnerables (Robertson AKL et al. 2003).

Papel de los Mastocitos (Fig. 6): dentro del infiltrado de las placas de ateroma, constituyen un número pequeño, pero su papel puede ser importante debido a los elementos que segregan en su desgranulación. Una vez que se ha producido la adhesión, los mastocitos acceden a la íntima gracias a la unión de la quimioquina “Eotaxin” a los receptores CCR3 (Haley KJ et al. 2000).

Ya en la íntima va a liberar citoquinas pro-inflamatorias FNT- α y serin-proteinasas (“tryptase”) que pueden activar la forma de zimógeno inactivo de las metaloproteinasas (MMPs) a su forma proteolítica con los consiguientes efectos sobre la cápsula fibrosa de la placa de ateroma, que más adelante describiremos. Otra serin-proteasa (“chymase”) puede generar formas activas de la angiotensina (angiotensina II) y otro elemento que se libera en esta desgranulación es la heparina que tiene unos efectos anti-coagulantes y potenciales efectos inhibitorios sobre el crecimiento de las SMCs, que son de las que derivan prácticamente la totalidad del colágeno intersticial de la pared arterial y están involucradas en el engrosamiento de la placa de ateroma.

La respuesta inflamatoria e inmune conlleva que una serie de células en la íntima arterial segreguen productos como citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, radicales de oxígeno y nitrógeno, metaloproteinasas (MMPs) y factor tisular pro-coagulante (FT). También en este momento coexisten esos

macrófagos cargados de lípidos y que se denominan “células espumosas” que van a ir acumulándose y rodeándose de células musculares lisas; constituyendo una placa de ateroma incipiente. A partir de aquí la placa de ateroma y en sí la progresión de la aterosclerosis va a depender del equilibrio que exista entre los procesos inflamatorios y los mecanismos antinflamatorios de regulación. En la placa de ateroma, las células inmunes activadas van a producir citoquinas inflamatorias (interferón- γ , IL-1 y FNT- α), las cuales inducen la producción de grandes cantidades de IL-6. Esta IL-6 induce en el hígado la producción de “reactantes de fase aguda”, como la proteína C reactiva (PCR), el amiloide sérico A y fibrinógeno; cuya importancia en el diagnóstico clínico veremos más adelante. Este complejo se ha denominado “cascada de citoquinas” (Hansson GK. 2005) y debido a la interconexión que existe entre las distintas citoquinas, podremos realizar un diagnóstico más exacto del nivel de activación del proceso inflamatorio.

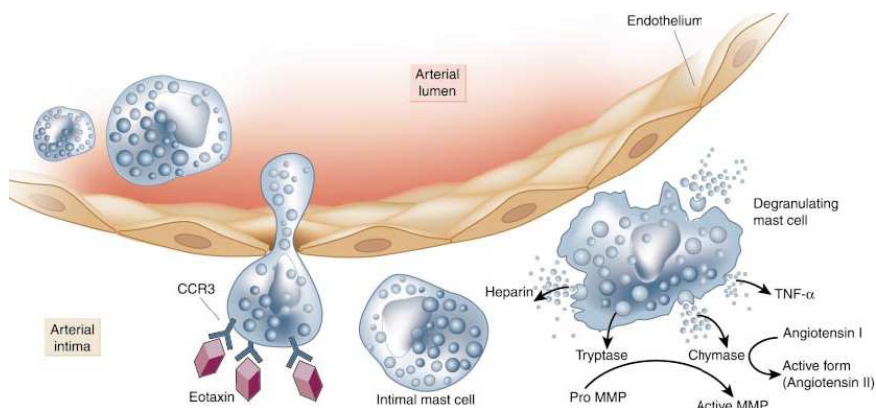


Fig. 6 Evolución de los Mastocitos en la aterogénesis. Tomado de Libby P. (2002).

Los factores metabólicos (hipercolesterolemia y exceso de LDL) pueden influenciar de una manera directa debido al depósito de partículas en la íntima arterial y potenciar así nuevos reclutamientos de células inmunes, perpetuando la respuesta inflamatoria. En individuos con síndrome metabólico y obesidad, su tejido adiposo va a producir citoquinas inflamatorias: FNT- α e IL-6 y “adipoquinas” (leptina, adiponectina y resistina) que influyen en la respuesta inflamatoria (Arner P. 2003).

1.1.2- Placa de Ateroma y su evolución

Si analizamos la evolución de la placa de ateroma, debemos tener en cuenta que previamente está la “*Estría Grasa*”. Lesión formada por un acúmulo de células cargadas de lípidos y situadas en la íntima (Stary HC et al. 1994); la mayoría de estas células son macrófagos derivados de los monocitos y algunos linfocitos T. La estría grasa predomina en personas jóvenes y no causa sintomatología alguna, puede progresar hacia la placa de ateroma y eventualmente desaparecer.

La lesión más característica de la aterosclerosis avanzada es la “*Placa de Ateroma*”. Si persisten las condiciones inflamatorias y los factores de riesgo, se van a ir uniendo al núcleo inicial más macrófagos cargados de lípidos “células espumosas”, células inmunes (linfocitos T), lípidos extracelulares procedentes de la muerte por apoptosis de los macrófagos y detritus; de manera que se va creando un núcleo lipídico rodeado de células musculares lisas (Ross R, Glomset JA. 1973) y matriz rica en colágeno que constituye la cápsula fibrosa de la placa ateromatosa. Al contrario que en otras especies, en la capa íntima de las arterias humanas existen SMC residentes y se produce un fenómeno de migración de SMC procedentes de la capa media y de proliferación de éstas, en respuesta a mediadores como los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF). Una de las funciones de estas células es la producción de colágeno y elastina para mantener la cápsula fibrosa y a esta acción se le considera protectora, ya que por otra parte se ha involucrado a las SMC en el engrosamiento de la placa de ateroma y progresiva estenosis de la luz arterial.

Atendiendo a la arquitectura de esta placa, podemos diferenciarlas en “Placa Ateromatosa Vulnerable” y “Placa Ateromatosa Estable” (Fig. 7). La placa “vulnerable” se caracteriza por una cápsula fibrosa fina, un gran contenido de lípidos y sobretodo macrófagos y linfocitos T que se van a situar en el hombro de la placa; zona de crecimiento de la misma. Por el contrario, la placa “estabilizada” presenta una cápsula fibrosa gruesa y un núcleo lipídico reducido. En este sentido vemos que la placa de ateroma puede evolucionar hacia una placa vulnerable o hacia una placa

estabilizada y ello va a depender de la “remodelación dinámica” que sufre, es decir, del equilibrio entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular.

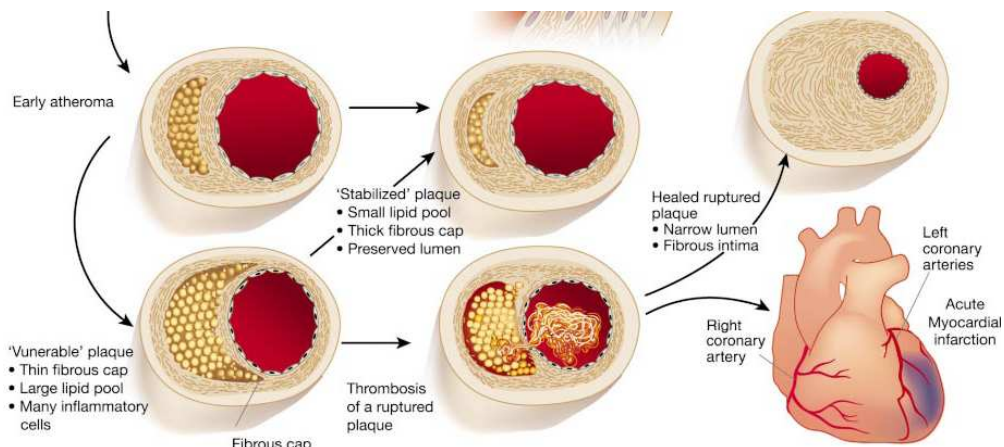


Fig. 7 Evolución de la Placa Ateromatosa. Adaptado de Libby P. (2002).

Para entender esta “Remodelación Dinámica” (Fig.8, Libby P. 1995) tenemos que situarnos en el núcleo de la placa ateromatosa recordando las células inflamatorias y sus mediadores. Uno de ellos es el interferón- γ , secretado por los linfocitos T activados, que va a inhibir a las SMCs en la síntesis de colágeno tipo I y III (Amento et al. 1991) y por tanto favorece que se cree una cápsula más delgada y con menos resistencia mecánica. Por otra parte, el interferón- γ estimula a los macrófagos que van a liberar colagenasas intersticiales (Gallis et al. 1994, Sukhova GK et al. 1999) pertenecientes a la familia de las metaloproteinasas (MMPs): Colagenasa intersticial (MMP-1), Gelatinasa A (MMP-2) y Estromelisin-1 (MMP-3). Sólo un número limitado de colagenasas intersticiales puede comenzar la proteólisis de las cadenas de colágeno, para que después actúen las gelatinasas continuando con el catabolismo del colágeno. En extractos de atheroma se han encontrado aumentadas las formas activas de dos gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) y de la Estromelisin -1 (MMP-3) (Henney AM et al. 1991).

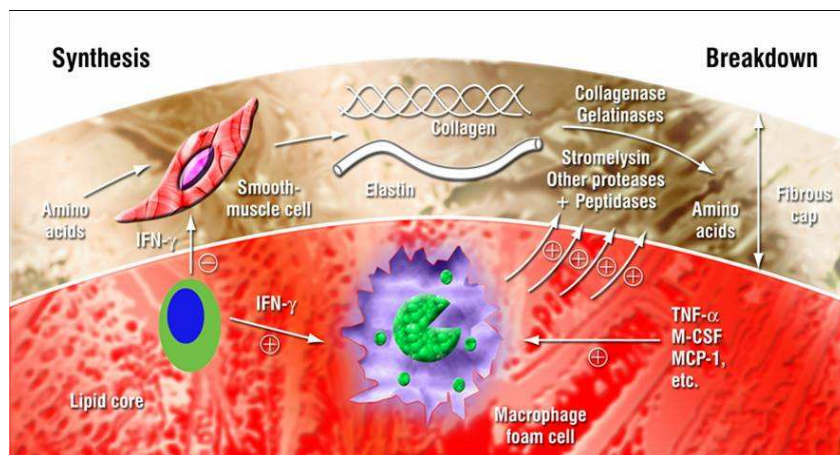


Fig. 8 Remodelación Dinámica. Adaptado de Libby P. (1995).

Dependiendo de que predominen o no los procesos inflamatorios, la placa se desarrolla hacia una u otra forma. Si predominan los procesos inflamatorios y no existe un equilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno se irá formando una “Placa Vulnerable”, que por sus características estructurales estará más predispuesta a la ruptura de la cápsula fibrosa y por tanto al fenómeno de la trombosis. También podemos ver como una placa vulnerable se transforma en una “Placa Estable” y esto acontece cuando se mejoraran los factores de riesgo: disminuye la LDL, angiotensina II, stress oxidativo, presión sanguínea y aumenta la HDL; son situaciones que mejoran el contexto inflamatorio de esa placa ateromatosa (Libby P, Aikawa M. 2002).

Según el concepto tradicional, los factores de crecimiento liberados por los macrófagos estimulan la proliferación de SMC, se crea más matriz extracelular y la lesión va creciendo y disminuyendo el calibre de la luz arterial, llegando un momento en el que se dan manifestaciones clínicas como la angina de pecho inestable o el infarto agudo de miocardio. Sin embargo, mediante estudios angiográficos, se ha visto que la mayoría de las lesiones culpables de un infarto no provocaban estenosis que limiten el flujo sanguíneo en las arterias coronarias (Falk et al. 1995). Este hecho se explica por el denominado “engrosamiento compensatorio” en el cual el engrosamiento de la placa de ateroma se da hacia el

exterior de la arteria, permitiendo que se mantenga el calibre de la luz arterial. También mediante estudios angiográficos (Bruschke AV et al. 1989; Yokoya K et al. 1999) se pudo comprobar como muchas de las lesiones coronarias desarrollaban estenosis discontinuas y como la mayoría de las mismas progresaban de forma brusca más que de una manera suave y progresiva. Otros estudios (Davies MJ. 1996; Virmani R et al. 2002) indican que la “disrupción física” de la placa va a dar lugar a trombosis y esto promueve la progresión discontinua de las lesiones ateromatosas.

Disrupción de la Placa Ateromatosa: se puede producir por tres mecanismos; erosión superficial, disrupción de los microvasos y rotura de la cápsula fibrosa que envuelve la placa.

➤ *Erosión Superficial;* son áreas microscópicas de descamación de células endoteliales que dejan al descubierto el colágeno subendotelial y el factor de Von Willebrand y por tanto favorecen la adhesión y agregación plaquetaria, dando lugar a la formación de trombos. Este fenómeno es asintomático la mayoría de las veces, pero puede suponer una cuarta parte de las causas de la trombosis coronaria (Libby P. 2002).

➤ *Disrupción de los Microvasos* (De Boer OJ et al. 1999, Virmani R et al. 2005); en la placa de ateroma se produce un fenómeno de neoangiogénesis que va a dar lugar a la formación de pequeños y frágiles vasos. Estos vasos sufren roturas que dan lugar a hemorragias intraplaca y a pequeñas trombosis; se genera trombina que es un potente estímulo para la proliferación y migración de las SMC y también estimula a las plaquetas para liberar el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), potenciando aún más la proliferación y migración de las SMC. Otro factor que liberan las plaquetas activadas es el factor de crecimiento β (TGF- β), que es el estímulo más potente para la síntesis de colágeno por parte de las SMC. Por tanto, una microhemorragia permite que la placa de ateroma siga desarrollándose.

➤ *Rotura de la Cápsula Fibrosa;* debe de existir un equilibrio entre los mecanismos que permiten la formación de colágeno y la degradación del mismo.

Anteriormente veíamos como se produce la “remodelación dinámica” y como en la zona del hombro de la placa (Jonasson L et al. 1986; Stary HC et al. 1995), zona de crecimiento de la misma, donde predominan las células inflamatorias con todos sus mediadores; se va a dar un desequilibrio que lleva al debilitamiento de la cápsula fibrosa y a su rotura. Cuando esto se produce, se pone en contacto el FT liberado por los macrófagos activados con proteínas de la coagulación que circulan en el torrente sanguíneo y entonces se produce el trombo. Este mecanismo, cuando dicho trombo es un trombo oclusivo, es el responsable de las tres cuartas partes de los infartos agudos de miocardio (Libby P. 2002). Otros autores afirman que la ruptura de la placa es detectable en un 60-70% de los casos (Falk E et al. 1995).

Cuando predominan los mecanismos fibrinolíticos se va a producir un trombo mural, más limitado y no va a ocluir la luz del vaso arterial. Durante la curación se va a ir reabsorbiendo el trombo y debido a los factores liberados (PDGF y TGF- β) se realiza una reparación a consta sobre todo de tejido fibroso. De esta manera, la mayoría de las veces sin dar sintomatología clínica, va progresando la placa de ateroma y en este caso si produce una disminución de la luz arterial (Fig.7).

Desde la estría grasa, lesión susceptible de desaparecer, hasta cualquiera de las formas de placa: placa vulnerable, placa estabilizada y placa fibrosa; van a existir unos factores de riesgo condicionantes y un estado inflamatorio coadyuvante que determinarán la evolución de la placa de ateroma y por ende sus diferentes manifestaciones clínicas, que más adelante analizaremos.

1.1.3- Factores de Riesgo de la Aterosclerosis

Hoy se sabe que ciertas personas están predispuestas a padecer aterosclerosis y una de sus complicaciones, el infarto agudo de miocardio. Los factores de riesgo de aterosclerosis, lo son a su vez de la Enfermedad Cardiovascular. En este sentido hablaríamos de Factores Genéticos (“Factores no Modificables”), a los que se suman los Factores Ambientales (“Factores Modificables”); siendo estos últimos muy importantes, cuando no fundamentales. Estos factores ambientales se pueden controlar y tratar, dándonos la oportunidad de prevenir la aterosclerosis y sus complicaciones; a ellos se atribuyen casi el 75% de las enfermedades cardiovasculares. Ambos son lo que denominamos “factores de riesgo” y van a determinar que una persona sea más o menos susceptible de padecer dichos eventos, ya que los factores de riesgo se potencian entre si. Cuando se presentan varios de estos factores de riesgo, aumenta la incidencia primaria de la aterosclerosis, manifestándose a una edad temprana y una vez que se producen manifestaciones clínicas; estos factores van a contribuir a acelerar su progresión (Fuster V. 1992a). Todos ellos se engloban en los denominados “factores de riesgo tradicionales” que se han ido describiendo en el “Framingham Heart Study” (Dawber ThR. 1950); un estudio cardiovascular que comenzó en la ciudad de Framingham (Massachussets) en 1948 con 5.209 sujetos adultos y que en la actualidad está en su tercera generación de participantes.

A estos factores de riesgo tenemos que sumarle los denominados “factores de riesgo emergentes”; fruto de nuevas investigaciones y del intento de explicar el porcentaje de infartos (aproximadamente un 30%) que no se deben a los factores de riesgo tradicionales o clásicos.

Factores No Modificables (Genéticos)

➤ *Edad*; aunque el inicio de la aterosclerosis puede comenzar en edades muy tempranas de la vida (“estría grasa”, Stary HC et al. 1994) y a partir de aquí seguir la evolución que ya hemos descrito o abortarse el proceso. Es cierto que sus manifestaciones clínicas y más concretamente la complicación del IAM, se hace más

evidente a partir de la quinta década de la vida. Si dividimos por sexo, en los varones a partir de los 45 años comienza a aumentar la tasa de presentación de síndromes coronarios agudos (SCA) y en las mujeres a partir de los 55 años de edad.

➤ *Sexo*; los varones sufren con más frecuencia IAM y también su tasa de mortalidad es mayor que la de las mujeres (Hochman JS et al. 1999; Magurrat J et al. 2006). Este dato se corrobora cuando valoramos mujeres premenopáusicas, ya que el riesgo de sufrir un IAM aumenta después de la menopausia (Libby P. 2005). Los estrógenos tienen un efecto protector y frenan el avance de las lesiones ateroscleróticas (Humphrey LL et al. 2002; Hodis HN et al. 2002); debido a su acción sobre el perfil de las lipoproteínas (aumenta el catabolismo de las LDL y la recaptación hepática de las HDL), a su efecto vasodilatador (estimulan la síntesis de óxido nítrico sintetasa) y a estimulación de la producción de colágeno tipo I y III que va a permitir el engrosamiento de la capa externa y media de la pared arterial. También se ha observado como los estrógenos reducen el proceso de oxidación de las LDL, lo cual implica una menor expresión de moléculas de adhesión del endotelio (VCAM-1).

➤ *Antecedente Familiar*; las personas con un pariente directo que ha sufrido cardiopatía isquémica tienen más probabilidades de sufrirla ellos. Concretamente el riesgo aumenta a partir de los 55 años de edad en los varones y de los 65 en las mujeres.

➤ *Enfermedades Metabólicas de origen Genético*; en este apartado incluimos la Hipercolesterolemia Familiar y la Diabetes tipo 1. Ambas tienen el mismo efecto que la diabetes tipo 2 del adulto y la dislipemia no hereditaria; mecanismos de acción que veremos más adelante.

Factores Modificables (Ambientales)

➤ *Dislipemia*; muchas evidencias en la literatura científica han demostrado que el trastorno en el metabolismo de los lípidos supone un riesgo en cuanto al padecimiento de aterosclerosis y sus complicaciones. En general se habla de un exceso de Colesterol, aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL),

disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de hipertrigliceridemia. Debemos de analizar de forma individualizada cada uno de los factores que pueden suponer una dislipemia; el exceso de LDL (lipoproteínas de baja densidad) conlleva una mayor riesgo coronario (Libby P. 2005). Las HDL tienen una función protectora cuando se encuentran en niveles altos (Libby P. 2001; Barter P et al. 2007); por tanto niveles bajos de las mismas suponen un riesgo coronario y se ha comprobado que el hábito tabáquico, la obesidad y el sedentarismo reducen los niveles de HDL. La Hipertrigliceridemia provoca una disminución de las concentraciones de apolipoproteína A-1 y ello supone una disminución de las HDL. Una de las variables de este perfil lipídico es el Índice Aterogénico (CT/HDL) y está considerado un buen predictor de riesgo cardiovascular (Després JP et al. 2000). Dependiendo del perfil lipídico que tengamos, vamos a estar en mayor o menor riesgo coronario y la mayoría de estrategias para disminuir este riesgo se centran en la disminución de lípidos (Kreisberg RA, Oberman A. 2002; Pasternak RC et al. 2002).

➤ *Diabetes Mellitus*; junto con el anterior es uno de los factores de riesgo más importantes y se dice que el riesgo de muerte por un IAM es cuatro veces mayor en un paciente diabético frente al que no lo es (Sanchez-Recalde A, Carlos Kaski J. 2001). En la diabetes las proteínas glicosiladas van a permitir la oxidación de las LDL y con ello aumentará la disfunción endotelial y el desarrollo de la aterosclerosis. Además, el fenómeno de la resistencia a la insulina tiene un efecto protrombótico debido a los niveles aumentados de fibrinógeno y del péptido PAI-1 (Libby P et al. 2002; Beckman JA et al. 2002; Libby P. 2005).

➤ *Hipertensión Arterial*; es un factor que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 27% y a su vez potencia otros factores de riesgo como son la obesidad y la diabetes (Lip GY et al. 1999; Libby P. 2005). Son varios los mecanismos por los que actúa la presión arterial elevada, tanto sistólica como diastólica, provoca una erosión superficial del endotelio que conduce a la modificación de la permeabilidad endotelial y al inicio de la lesión ateromatosa. En los sujetos hipertensos, la respuesta vascular al óxido nítrico está disminuida y ello

conlleva una mayor adhesión de monocitos al endotelio vascular y mayor formación de radicales libres de oxígeno; también existe un aumento de la actividad de la enzima lipooxigenasa de las SMCs, con el consiguiente aumento de la oxidación de las LDL y perpetuación del proceso inflamatorio.

➤ *Tabaquismo*; el hábito de fumar aumenta de dos a tres veces el riesgo de morir por eventos coronarios (Nyboe J et al. 1991; Tverdal A et al. 1993; Rea TD et al. 2002) y el riesgo aumenta de manera directa con el número de cigarrillos consumidos al año. En los fumadores se ven mayores concentraciones plasmáticas de VCAM-1 e ICAM, de fibrinógeno, de PCR y de moléculas que facilitan la adhesión plaquetaria (Njolstad I et al. 1996; Haidi HA et al. 2005, Libby P. 2005). Además de verse potenciada la disfunción endotelial y la formación de trombos plaquetarios, el tabaco potencia la oxidación de las LDL y reduce las concentraciones plasmáticas de HDL.

➤ *Obesidad e Inactividad Física*; se ha comprobado que el aumento de peso o más concretamente el aumento del índice de masa corporal (IMC) y sobretodo cuando la distribución de la grasa corporal es de tipo centripeta o abdominal, supone un mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria. Se especula si por si sola la obesidad contribuye a tal aumento del riesgo (factor de riesgo independiente) o se debe a su interrelación fisiopatológica con otros factores de riesgo como la resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión arterial o la inactividad física (Libby P et al. 2002). También es cierto, que el tejido adiposo va a sintetizar citoquinas inflamatorias (FNT- α e IL-6) y por si solo promueve la inflamación y progresión de la aterosclerosis (“cascada de citoquinas”, Hansson GK. 2005).

➤ *Estrés Emocional*; existe un mayor riesgo de sufrir un IAM en personas sometidas a mayor estrés. Cada individuo va a responder de forma individual a un estímulo externo y esto conlleva la dificultad de dar peso al estrés como factor de riesgo cardiovascular. En 1957; Rosenman y Friedman del Hospital Monte Sinaí; describieron un estilo de comportamiento que denominaron “Conducta tipo A”, cuyas características son: impaciencia, irritabilidad, siempre tiene prisa, estilo dominante y autoritario, dificultad para conocer y expresar las emociones, actitud

hostil y competitiva, gran implicación en el trabajo con tendencia a la actividad permanente, preocupación por el rendimiento y los resultados finales sin disfrutar de la actividad mientras se realiza y pocos intereses y relaciones personales al margen del trabajo. Pues bien, estas personas tienen 2,5 veces más probabilidades de sufrir una angina de pecho o un IAM y este factor de riesgo es independiente de otros como el tabaco, la hipertensión arterial y la obesidad.

Todos estos factores de riesgo son los denominados factores de riesgo tradicionales o clásicos, a los cuales se les atribuye el 70% de las complicaciones cardiovasculares. Pero según distintos autores (Poulter N. 1999; Ortega L et al. 2001; Suárez Fernández C. 2003), existe entre un 30-40% de personas que sufren aterosclerosis y sus complicaciones y no presenta ninguno de estos factores tradicionales. De aquí surge la investigación sobre nuevos factores de riesgo y estos son los que a continuación describimos.

Factores Emergentes

➤ *Hiperhomocisteinemia*; el aumento de la homocisteína en sangre es multifactorial, debiéndose a un aumento en la ingesta de metionina (bananas, cereales), a una reducción del metabolismo y a alteraciones genéticas o medicamentosas. Algunos de los mecanismos de la homocisteína implicados en la aterosclerosis serían: daño endotelial directo por denudación de células endoteliales, altera la adhesividad plaquetaria y disminuye la producción de óxido nítrico.

➤ *Trastornos de la Coagulación*; teniendo en cuenta el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, estaríamos hablando de casos en los que existe una elevación de la concentración de fibrinógeno y otros del inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-1).

➤ *Infecciones Crónicas*; nos referimos a infecciones por *Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y a la Periodontitis. Más adelante veremos que el nivel de evidencia es distinto en cada una de estas entidades y como nexo de unión tenemos la inflamación que conllevan estos procesos.

Para poder entender el riesgo que tiene una persona de padecer aterosclerosis y sus complicaciones, se han estudiado distintos biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-1, VCAM-1 e ICAM-1, lipoproteína a y homocisteína. De todos ellos la PCR e IL-6 son las que presentan una asociación más clara con la presencia de aterosclerosis (Libby P. 2005) y otros autores han relacionado la presencia de estos biomarcadores con el riesgo relativo de sufrir futuros eventos cardiovasculares (Fig. 9, Ridker PN et al. 2000).

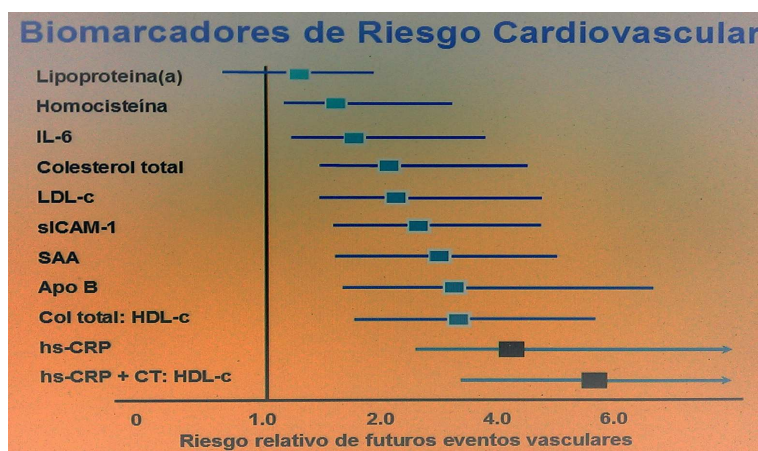


Fig. 9 Biomarcadores de Riesgo Cardiovascular.
Adaptado de Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000).

Así se observa como la PCR ultrasensible (hs-CPR) y esta asociada a bajos niveles de HDL, suponen un riesgo relativo entre 4 y 6 veces de padecer un evento cardiovascular. Este estudio se realizó en mujeres y se tuvieron en cuenta los distintos biomarcadores para valorar la capacidad predictiva de cada uno de ellos. La hs-CPR ha sido ampliamente estudiada (Blake GJ, Rdiker PM. 2001) y se considera como uno de los biomarcadores que más información nos puede dar en cuanto a la predicción de enfermedades cardiovasculares.

Este mismo autor (Ridker PM et al. 2000) en otro artículo analiza una de las citoquinas (IL-6) que juega un papel importante en los primeros estadios de la aterosclerosis y llega a concluir que niveles elevados de IL-6 en hombres aparentemente sanos, está asociado a un mayor riesgo de sufrir futuros infartos agudos de miocardio.

1.2.- SINDROME CORONARIO AGUDO (SCA)

1.2.1- Cardiopatía Isquémica

El Síndrome Coronario Agudo (SCA) incluye una serie de cuadros clínicos caracterizados por una isquemia miocárdica aguda. El músculo cardiaco, miocardio, necesita un aporte continuo de sangre arterial que suministra el oxígeno y nutrientes necesarios para su funcionamiento. Los vasos encargados de ello son las arterias coronarias, los dos troncos principales son la “Arteria Coronaria Izquierda” que supone el 70% de la irrigación del ventrículo izquierdo y la “Arteria Coronaria Derecha” que supone el restante 30%; ambas emergen de la Aorta (Fig. 10).

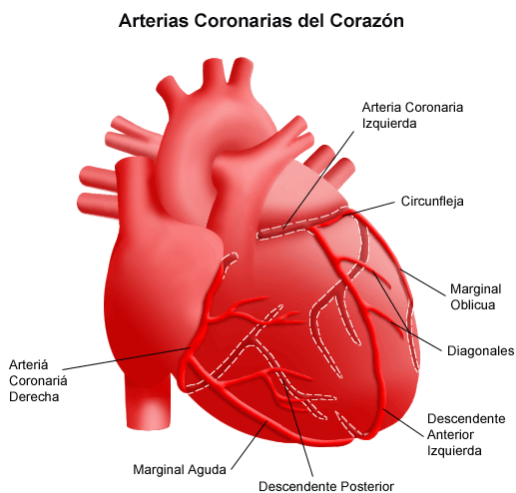


Fig.10 Arterias Coronarias. Tomado de <http://www.rush.edu/spanish/sadult/cardiac/arteries>. (Rush University)

La distribución de cada una de estas arterias es la siguiente:

I. Arteria Coronaria Izquierda: parte del seno coronario izquierdo, su tronco (TCI) es corto y se divide en dos ramas: Arteria Descendente Anterior (DA) y Arteria Circunfleja (CX). La DA emite ramas hacia la pared libre del ventrículo izquierdo y hacia el septum interventricular, llegando a la punta del corazón y subiendo unos cuantos centímetros por el surco interventricular posterior. La CX se dirige hacia el borde externo del ventrículo izquierdo y desde ahí hacia la punta del corazón. A veces esta arteria puede dar la rama Descendente Posterior (“dominancia

izquierda”) e irrigar la pared diafragmática y el septum posterior. En conjunto la Arteria Coronaria Izquierda va a vascularizar la cara anterior, el septum anterior y la pared lateral del ventrículo izquierdo.

II. Arteria Coronaria Derecha; nace en el seno coronario derecho, se desvía hacia la derecha y discurre por el surco interventricular derecho hasta la zona donde se cruzan el surco auriculoventricular e interventricular posterior. Es aquí donde da dos ramas terminales: Arteria descendente Posterior (DP, “dominancia derecha”) y Arteria Posterolateral (PL). En su conjunto la Arteria Coronaria Derecha va a irrigar la cara posterior y diafragmática del ventrículo derecho e izquierdo y parte del septum interventricular.

La isquemia miocárdica surge cuando el aporte sanguíneo es inadecuado a las necesidades del miocardio. Y la causa más común de obstrucción de las arterias coronarias es la formación de un trombo sobre la placa de ateroma vulnerable rota (Patel VB, Topol EJ. 2002; Hansson GK. 2005). Dependiendo del tamaño del trombo, puede darse una obstrucción total o subtotal de la arteria coronaria en cuestión. Si es subtotal y la isquemia es transitoria, aparecerá un cuadro de angina de pecho. Por el contrario; cuando es total y se prolonga en el tiempo da lugar a un infarto agudo de miocardio (IAM) y lleva a la necrosis miocárdica. En la primera hora se va a producir necrosis en el subendocardio; si la oclusión se mantiene; a partir de la tercera hora se afecta hasta el tercio medio de la pared cardiaca y ya la necrosis transmural se observa a partir del tercer día. Un infarto de este tipo, a la larga, puede ser causa de insuficiencia cardiaca, aneurisma ventricular y arritmias. El infarto de miocardio afecta principalmente al ventrículo izquierdo, aunque cuando afectan a la cara diafragmática; entre el 25-40% comprometen el ventrículo derecho.

La clínica del infarto se caracteriza por *dolor retroesternal agudo*, opresivo y con sensación de muerte inminente, que puede irradiarse a cuello, mandíbula, brazo izquierdo o ambos brazos. Generalmente dura más de 30 minutos, pudiéndose prolongar por varias horas, aparece en reposo o durante el esfuerzo físico y no se alivia con el reposo o vasodilatadores. Va acompañado de una respuesta adrenérgica

por la liberación de catecolaminas, que se manifiesta con taquicardia sinusal, aumento de la presión arterial, palidez y diaforesis fría. Cuando el infarto afecta mayoritariamente a la cara diafragmática, se produce una reacción vagal por la liberación de acetilcolina y se manifiesta con bradicardia, bajo gasto cardiaco, vasodilatación periférica con hipotensión arterial, salivación excesiva y frecuentemente con broncoespasmo.

1.2.2- Epidemiología de las Enfermedades Cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte en todo el mundo, en países con altos ingresos supone un 40% de los decesos y en aquellos con ingresos bajos o medianos un 28%. Se prevé que a nivel mundial para 2030, con una población aproximada de 8200 millones, el 32,5% de los decesos se deban a enfermedades cardiovasculares y de estos el 14,9% en varones y el 13,1% en mujeres, sean debidos a cardiopatía coronaria.

En Estados Unidos, cada año, 650.000 pacientes presentan un IAM nuevo y 450.000 un infarto recurrente; más del 50% fallecen antes de llegar al hospital y aunque la mortalidad ha disminuido en un 30% en los últimos 20 años, debido a las nuevas estrategias de tratamiento, uno de cada 25 que sobrevive a la hospitalización, fallece en los 12 meses siguientes (Harrison Principios de Medicina Interna. 17ª edición: <http://www.harrisonmedicina.com>).

En España las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, provocando 124.000 muertes al año (32% de los fallecimientos totales). Cada año 68.500 personas sufren un IAM y el 30% (20.500) de las mismas fallece (INE 2009). Los estudios prospectivos sobre la incidencia de las ECV son escasos en nuestro país. La cardiopatía isquémica sigue predominando en varones, aunque a expensas del infarto agudo de miocardio, ya que la incidencia de angina en mujeres es similar (Baena-Díez JM et al. 2010). La enfermedad isquémica del corazón constituye la tercera causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y en los varones la primera (Álvarez E et al. 2004).

1.2.3- Clasificación del SCA

El denominado Síndrome Coronario Agudo incluye una serie de entidades clínicas bien diferenciadas entre sí (Fig. 11): angina inestable (AI), infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST), infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y la muerte súbita (Anderson JL et al. 2008).

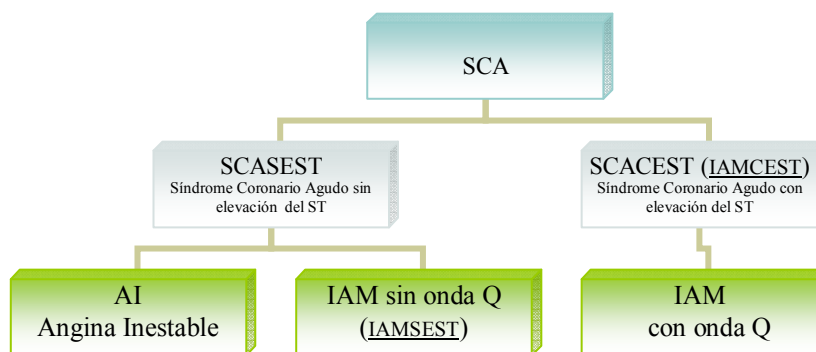


Fig. 11 Clasificación del SCA. Adaptado de Anderson JL et al. (2008).

Se distinguen: el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) y el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST). Esta división hace referencia a las características que presenta el ECG en cada uno de los cuadros clínicos, en concreto al segmento ST. Cuando se produce una oclusión trombótica total y mantenida de una arteria coronaria, la isquemia resultante va a dar como manifestación electrocardiográfica una elevación del segmento ST y esto supone que estamos ante un SCACEST. En otros casos, donde la oclusión es subtotal, los signos electrocardiográficos son: depresión del segmento ST, inversión de la onda T o no produce cambios en el ECG; en esta situación estaríamos ante un SCASEST que suponen un 52-57% de todos los SCA. Es importante establecer, desde el comienzo de los síntomas clínicos, a cual de los dos grandes grupos pertenece el paciente con SCA; pues la terapéutica a emplear es distinta en cada uno de ellos (Aros F. 2005; Bertrand M, King S. 2006). Un SCACEST requiere reperusión inmediata mediante tratamiento fibrinolítico o

intervención coronaria percutánea (ICP); sin embargo en el caso de SCASEST se debe optar por una terapia antitrombótica y antiisquémica.

Según su presentación clínica, manifestaciones electrocardiográficas y la presencia de biomarcadores; podemos distinguir los siguientes cuadros clínicos:

➤ *Angina Inestable (AI)*; paciente con dolor torácico agudo, de una duración generalmente inferior a 10 minutos y que aparece en reposo o esfuerzo mínimo. En el ECG no se evidencia una elevación del segmento ST y no se detectan marcadores de necrosis miocárdica (Troponinas cardíacas T e I, fracción MB de creatina-quinasa CK-MB).

➤ *IAM sin onda Q (IAMSEST)*; paciente con las características clínicas que ya definíamos para un infarto agudo de miocardio. En el ECG sigue sin evidenciarse la elevación del segmento ST, aunque se ven cambios sugerentes de isquemia aguda: descenso del segmento ST, inversión de la onda T; y a veces sin cambios en el ECG. En este caso la isquemia causa una lesión miocárdica y ello se ve reflejado con la elevación de los marcadores de necrosis antes mencionados (Anderson JL et al. 2008).

➤ *IAM con onda Q (IAMCEST)*; paciente con las mismas características que el anterior. Pero que desde el inicio se aprecia elevación persistente (más de 20 minutos) del segmento ST y la mayoría desarrolla un IAM con onda Q debido a la oclusión coronaria aguda total; aunque hoy muchos de estos SCACEST no evolucionan hasta ese punto gracias a la terapia de reperfusión.

1.2.4- Fisiopatología del SCA

El fenómeno princeps del SCA es la formación de un trombo sobre una placa ateromatosa que ha sufrido una ruptura (Davies MJ. 1996; Falk E. 2006). Podemos decir que el mecanismo fisiopatológico común a todos los cuadros clínicos que componen el SCA es la ruptura o erosión de la placa ateromatosa y dependiendo del tamaño del trombo y grado de vasoconstricción, la oclusión coronaria será total o subtotal y dará lugar a un cuadro clínico diferente.

Para entender la fisiopatología del SCA debemos de recordar una serie de conceptos ya vistos anteriormente y que ahora resumiremos:

I.- *Componentes de la placa ateromatosa*; el núcleo de dicha placa está compuesto en su mayor parte por lípidos y células inflamatorias (en su mayoría macrófagos activados “foam cell” y Linfocitos T) con una serie de productos liberados. De todos ellos, tenemos que tener en cuenta el FT “factor tisular pro-coagulante”, las metaloproteinasas (MMPs), ambos liberados por los macrófagos activados (Libby P, Simon DI. 2001) y el interferon- γ liberado por los Linfocitos T activados. Las MMPs degradan el colágeno y el interferon- γ inhibe la síntesis de colágeno I y III por parte de la SMCs (Amento et al. 1991). Esta situación se produce cuando predominan los procesos inflamatorios y dan lugar a la *placa vulnerable*, caracterizada por una capsula fibrosa fina, gran contenido de lípidos y células inflamatorias activadas; características que la hacen más susceptible de sufrir una rotura.

II.- *Disrupción de la placa ateromatosa*; puede ocurrir una erosión superficial (Libby P. 2002) que va a dejar al descubierto el colágeno subendotelial y el factor de Von Willebrand, lo cual promueve una adhesión y agregación plaquetaria. En este caso se observa la trombosis superpuesta a la placa y la imagen que nos da no refleja una disrupción física como tal, suponen el 25% de las trombosis coronarias. El otro fenómeno es la rotura de la capsula fibrosa (Fig.12), que representa el 75%, y su presentación implica poner en contacto con el torrente

sanguíneo todo el material protrombótico que contiene la placa ateromatosa: fosfolípidos, FT y moléculas de adhesión plaquetaria (Hansson GK. 2005).

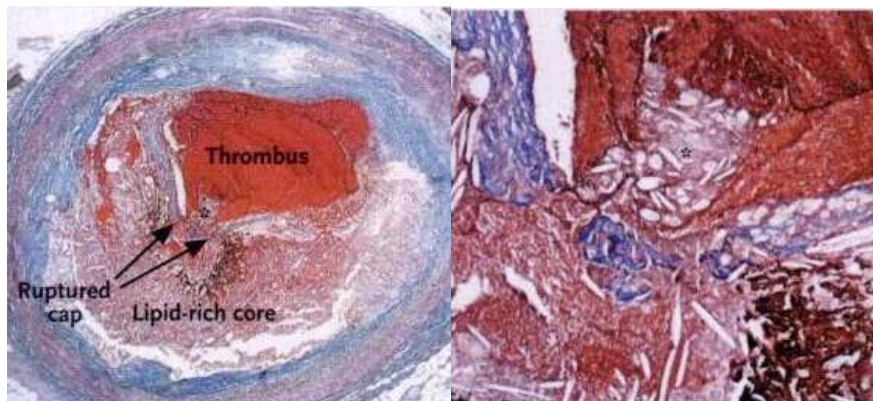


Fig. 12 Ruptura de la placa de ateroma.
Adaptado de Hansson GK. (2005).

En la anterior figura podemos observar como la rotura de la cápsula fibrosa permite la extravasación del material protrombótico a la luz arterial y como el trombo se forma alrededor de ese material; lo cual sugiere que la rotura de la placa ateromatosa precede a la trombosis. Si actúan adecuadamente los mecanismos fibrinolíticos se va a producir una oclusión subtotal, siendo el cuadro menos grave. Por tanto, el cuadro va a depender del equilibrio entre los mecanismos trombóticos y fibrinolíticos.

Para entender porque en unos pacientes se produce la trombosis y en otros no llega a desarrollarse o lo hace en menor grado, tenemos que tener en cuenta por un lado los fenómenos de trombosis (Fig. 13, Fuster V et al. 1990): agregación plaquetaria y activación de la coagulación y por otro el fenómeno de la fibrinólisis.

I. *Agregación plaquetaria*; el primer paso es la activación plaquetaria que se produce por la liberación al torrente sanguíneo de colágeno y trombina, conllevando la expresión de glicoproteínas de superficie (GP). Las plaquetas se van a unir por un lado al factor Von Willebrand y al colágeno a través de los receptores GPIb y GPIa; y al fibrinógeno mediante los receptores GPIIb y GPIIIa, formandose puentes entre las plaquetas y el fibrinógeno que a su vez permite la agregación de más plaquetas.

Este circuito se va a perpetuar, estimulándose las plaquetas adyacentes que junto a la formación de la malla de fibrina van a formar el denominado trombo blanco (trombo plaquetario). Otras vías de activación de las plaquetas son las reguladas por el adenosin difosfato (ADP) procedente de la hemólisis de eritrocitos y por el tromboxano A₂ (TXA₂).

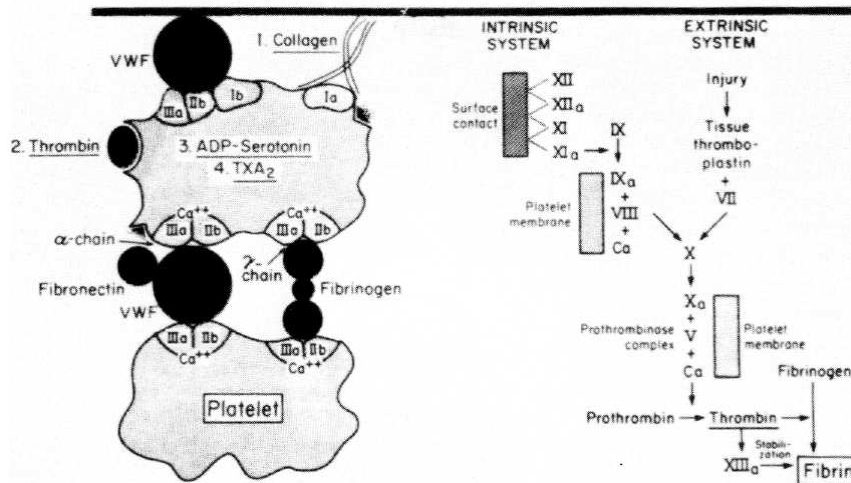


Fig. 13 Agregación Plaquetaria / Sistema de Coagulación.
Tomado de Fuster V et al. (1990).

II. *Sistema de Coagulación*; uno de los productos que se liberan al romperse la placa ateromatosa es el FT o tromboplastina tisular. Este factor tisular va a activar el Factor X de la coagulación, que es el que transforma la protrombina en Trombina. Trombina que por un lado estimula a las plaquetas y favorece el reclutamiento de las mismas y por otro modula la transformación de fibrinógeno en Fibrina, sustancia fundamental para la estabilización del trombo plaquetario.

III. *Fibrinolisis*; implica la disolución de las mallas de fibrina y por tanto la destrucción de los trombos. La Plasmina; es la enzima que degrada la fibrina y procede del plasminógeno, siendo necesario el concurso del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Existen inhibidores del activador tisular del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), que van a ser secretados por las células endoteliales en un entorno inflamatorio y por tanto favorecedor de la coagulación. Este hecho se ve reflejado en la acción que tienen las citoquinas: la IL-1 estimula la producción de PAI-1 y sin

embargo la IL-4 estimula la producción de tPA por parte de los monocitos (Haidi HA et al. 2005).

Dependiendo del equilibrio que se da entre la formación del trombo y la fibrinólisis, vamos a tener una evolución diferente del mismo (Fig. 14) y las manifestaciones clínicas también serán distintas. Una vez que se ha roto la placa, esta puede quedar sellada, que el trombo quede incluido en ella y permita el crecimiento de la misma. Pero por lo general se produce un trombo mural, que ocupa parte de la luz arterial y de la íntima y que puede pasar asintomático o dar un SCASEST (angina inestable o IAMSEST) debido a la reducción transitoria o parcial del flujo sanguíneo. Por último se puede producir una trombosis oclusiva total que dará lugar a un SCACEST (IAMCEST) o la muerte súbita.

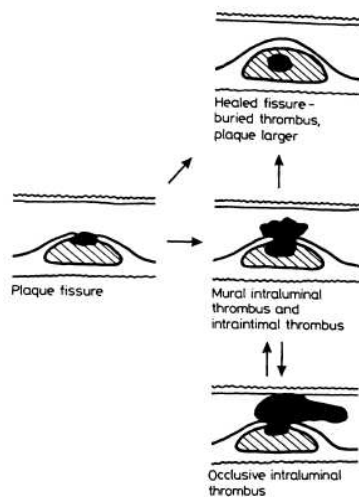


Fig. 14 Evolución del trombo.
Tomado de Fuster V et al. (1990).

1.2.5- Estratificación del Riesgo en el SCA

La decisión terapéutica es distinta según nos encontremos ante un SCASEST o SCACEST y de ella depende la evolución del cuadro clínico. También hay que tener en cuenta patologías asociadas, si el paciente tiene antecedentes de cardiopatía isquémica; en definitiva cada caso puede tener una evolución muy distinta y es necesario aunar criterios de actuación en el momento agudo de presentación del cuadro y en la posterior planificación de su seguimiento (prevención secundaria, como puede ser la rehabilitación cardiaca y controles rutinarios). Estas decisiones conllevan por un lado el uso racional de los recursos médicos: muchos de los SCASEST reciben el alta médica de manera precoz, otros pasan desapercibidos (con las implicaciones medico-legales que ello supone) y existen cuadros clínicos sospechosos de SCASEST que implican poner en marcha toda la cadena de diagnóstico, sin serlo realmente. El correcto diagnóstico supone conocer de antemano la evolución que va a tener cada paciente y así poder optimizar los recursos sanitarios.

Un ejemplo de esta diatriba lo tenemos en los índices de mortalidad de pacientes con SCACEST, comparándolos con los que sufren un SCASEST (Bassand JP et al. 2007). En el momento del ingreso, la mortalidad es más alta en el SCACEST; a los 6 meses se igualan y pasa a ser más alta la del SCASEST en el seguimiento a largo plazo de los que sobreviven.

Por tanto, es necesario realizar una estratificación del riesgo y ello se lleva a cabo mediante la creación de los SCORE. Estos están basados en variables epidemiológicas, clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas y angiográficas; que analizadas en conjunto nos permiten situar al paciente en cuanto a diagnóstico, decisión terapéutica y pronóstico-evolución. Como ejemplo de estos SCORE, citaremos: TIMI Risk Score (Antman EM et al. 2000) y GRACE Risk Score (Fox KA et al. 2006). Cada una de estas escalas de riesgo y alguna más que no hemos citado, han ido sufrido actualizaciones y modificaciones que deben ser validadas; tenemos que tener en cuenta sus distintas características para darles un correcto uso

clínico, si bien es cierto que en términos generales han mejorado la estratificación de los pacientes con SCASEST.

Algunas de las variables que conforman las anteriores escalas de riesgo, están presentes en nuestro estudio y son:

➤ *Fracción de Eyección (FE)*; es la medida que se usa para valorar la disfunción del ventrículo izquierdo. Uno de los factores pronóstico de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con SCA es la función del ventrículo izquierdo (Bassand JP et al. 2007). Así una FE 25% (función severamente deprimida) es un marcador de alto riesgo e implicará una peor evolución.

➤ *Troponinas Cardiacas (cTn I, cTn T)*; son expresión de necrosis miocárdica y cuanto más alto sea su valor, mayor será la extensión del IAM y peor su evolución y pronóstico. Tanto es así que son una de las variables que mejor predice el riesgo de muerte (Hamm CW et al. 1992; Antman EM et al. 1996; Ottani F et al. 2000). Ambos marcadores tienen una alta sensibilidad y especificidad (mayor la troponina I) para el diagnóstico precoz (Keller T et al. 2009; Reichlin T et al. 2009) y expresan el mismo significado pronóstico en cuanto a IAM o muerte en pacientes con angina inestable (Olatidoye AG et al. 1998). La determinación de estos marcadores es muy importante en los cuadros de AI e IAMSEST; en los cuales los cambios en el ECG no son evidentes o la clínica de presentación es atípica y por tanto es necesario llegar a una confirmación diagnóstica para establecer las medidas terapéuticas adecuadas (Alpert JS et al. 2000, Morrow DA et al. 2007).

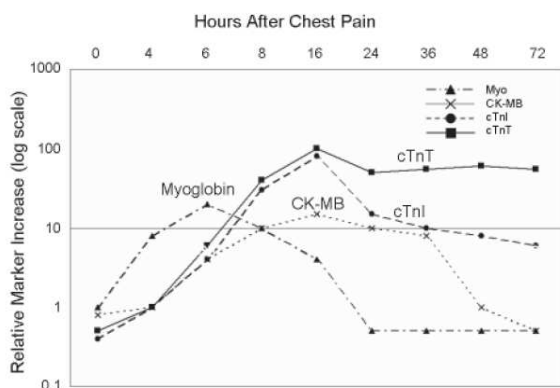


Fig. 15 Cinética de biomarcadores Tn T, Tn I y Mioglobina. Tomado de Christenson RH, Azzazy HME. (2006).

Es importante conocer la cinética de las troponinas (Fig.15), ambas se detectan en suero entre las 4 y 12 horas del comienzo de los síntomas y dependiendo de la duración de la isquemia y el grado de reperfusión que tenga el paciente, el pico aparecerá entre las 12 y 48 horas (Boden WE et al. 2008). El aclaramiento de la Tn I ocurre de forma más rápida y desaparece antes que la Tn T. En la gráfica se observa como ambas permanecen elevadas varios días y esto va a permitir una confirmación diagnóstica en aquellos pacientes que presentan un cuadro clínico atípico. Otro dato importante a tener en cuenta es que los pacientes que presentan niveles elevados de Tn, van a tener un peor pronóstico que aquellos en los cuales no podemos detectar esas Tn (Bonaca MP, Morrow DA. 2008).

➤ *Mioglobina (Myo)*; es otro biomarcador que se eleva a las 2 horas de comenzar los síntomas y alcanza su pico a las 4 horas, situándose su máxima sensibilidad a las 5 horas (Fig.15). El único inconveniente es que carece de especificidad para daño miocárdico y más si el paciente presenta algún trauma o insuficiencia renal. Lo que se recomienda es su medición junto a la de Tn y de esta forma ayudar al diagnóstico rápido de IAM (Ohman EM et al. 1990, Morrow DA et al. 2007). Pero más interesante parece ser el valor pronóstico que añade la medición de mioglobina junto a la de cTn I en los casos de SCASEST (Sanchis J et al. 2003). Estos autores argumentan que la medición de ambos predice mejor la mortalidad y que una elevación simultánea de ambos marcadores está asociada a un pico final de troponina I más alto, lo que indica un infarto de mayor extensión. Observaban que 1/3 de los pacientes con elevación de cTn I, tenían la mioglobina normal y al final el pico de cTn I era más bajo que en los casos anteriores, lo cual indica un tamaño menor del infarto. Es decir, la troponina indica especificidad de daño miocárdico y la mioglobina sería un indicador precoz de un infarto de mayor tamaño y peor evolución.

➤ *Recuento Leucocitario (RL)*; es una variable bioquímica que se obtiene de forma sencilla mediante una analítica convencional. Se podría pensar que la leucocitosis es expresión de inflamación crónica y por tanto un marcador inespecífico; pero realmente existen numerosos estudios que avalan el significado

pronóstico del RL con respecto a la cardiopatía isquémica (Danesh J et al. 1998). Otro de los hechos que aboga a favor de la entidad de esta variable es que se conocen los mecanismos de actuación de los leucocitos (Irwin MW et al. 1999; Neumann FJ et al. 1999; Barron HV et al. 2000; Collier BS. 2005), estos son:

- 1.- Estado protrombótico aumentado; aumento del FT, alteraciones del fibrinógeno, mayor cantidad de agregados circulantes e interrelación con las plaquetas.
- 2.- Incremento de los radicales superóxido y mayor oxidación de partículas LDL, lo que conlleva una aceleración del proceso de aterosclerosis.
- 3.- Incremento de citoquinas.
- 4.- Mayor infiltrado monocitario.

La relación entre RL / IAM ya fue descrita en 1974 (Friedman GD et al. 1974) y los investigadores concluyeron que un aumento en el número de leucocitos incrementa el riesgo de desarrollar un primer IAM. Otros estudios valoran la asociación entre RL ($> 10.000 \text{ cell/mm}^3$) y el pronóstico a medio y largo plazo, tanto en IAMSEST como IAMCEST (Núñez J et al. 2005). Estos autores analizan 1.118 pacientes y llegan a la conclusión de que el RL determinado en las primeras horas, se muestra como una variable predictora independiente de mortalidad a largo plazo después de haber ajustado las covariables relacionadas con el tamaño del IAM. Existen más estudios que analizan esta relación RL/mortalidad (Barron HV et al. 2001, Cannon CP et al. 2001, Zairis MN et al. 2007). Se ha estudiado la relación del RL con fenómenos adversos (insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular y shock) en la evolución del infarto (Menon V et al. 2003, Furman MI et al. 2004), concluyendo que los pacientes que presentan mayor número de leucocitos, sufre más estas complicaciones. Otros autores han demostrado como el recuento leucocitario está asociado a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (Ernst E et al. 1987, Ensrud K, Grima RH Jr. 1992). Por tanto, la leucocitosis está relacionada con mal pronóstico de la enfermedad.

Haciendo referencia a la periodontitis como futuro factor de riesgo en el SCA, Stefan Renvert en un estudio de casos y controles con seguimiento a 3 años; llega a la conclusión que mediante el RL y la pérdida de hueso alveolar del 30% podemos llegar a predecir futuros IAM en población no afectada previamente y reinfartos en población con antecedente de IAM (Renvert S et al. 2010). Precisamente observa como en los pacientes que padecen periodontitis, el RL es significativamente más elevado y esto está en consonancia con lo demostrado por otros autores (Taylor BA et al. 2006, Nibali L et al. 2007). La periodontitis, como veremos más adelante, es una inflamación crónica que esta asociada a enfermedades cardiovasculares por numerosos estudios. Uno de estos estudios (Loos BG et al. 2000) evalúa la elevación de marcadores sistémicos relacionados con enfermedad cardiovascular en pacientes periodontales. Demuestra que los pacientes con periodontitis generalizada exhiben un número más alto de leucocitos y que esta cifra se debe a un mayor número de neutrófilos. Este hecho tiene su significación, ya que anteriormente se había descrito el aumento de leucocitos en pacientes periodontales (Kweider M et al. 1993) y el aumento de neutrófilos (Fredriksson M et al. 1999); pero no se habían considerado ambas variables conjuntamente. Uno de los mecanismos por los que aumentan la mortalidad es la inducción de un estado de hipercogulabilidad (Barron HV et al . 2000).

Los neutrófilos son células fagocíticas de la inmunidad innata similares a los monocitos (Dale DC et al. 2008) y tienen la capacidad de destrucción de tejidos mediante la secreción de enzimas como la mieloperoxidasa, elastasa, estearasa y metaloproteinasa MMP-9 (Pugin J et al. 1999). Se ha descrito la localización de neutrófilos en la vecindad de los neovasos intraplaca ateromatosa (Leclercq et al. 2007) y además de esto, otros autores (Ionita MG et al. 2010) correlacionan positivamente el mayor número de neutrófilos con un mayor tamaño del núcleo lipídico, mayor presencia de macrófagos y microvasos (todas son características de la placa vulnerable). También correlacionan positivamente el número de neutrófilos con los niveles de IL-8, MMP-8 y MMP-9 en la placa. La IL-8 es secretada por los macrófagos activados, las células endoteliales y los linfocitos T y pueden contribuir

a la migración de los neutrófilos al interior de la placa (Tedgui A, Mallat Z. 2006) y a su estimulación para secretar MMP-9 (Chakrabarti S, Patel KD. 2005). Otra de las acciones que se le atribuyen a los neutrófilos, es la de condicionar el tamaño del infarto. Este hecho se ha estudiado en modelos animales de isquemia-reperusión (Lucchesi BR et al. 1989) y se aprecia como los neutrófilos provocan una mayor extensión del infarto. En un modelo canino de IAM (Jolly SR et al. 1986) se observaba como la deplección de neutrófilos se asociaba con una disminución en el tamaño del infarto.

Los SCORES incluyen muchas más variables clínicas y de ese modo poder hacer una valoración más correcta del riesgo individualizado que tiene cada paciente y de esta forma establecer desde un principio las medidas terapéuticas y de prevención secundaria adecuadas.

1.3.- ENFERMEDAD PERIODONTAL

1.3.1- Concepto y Clasificación de la Enfermedad Periodontal

El término de Enfermedad Periodontal abarca distintos cuadros clínicos y de manera genérica sería aquella que afecta a los tejidos de soporte del diente, es decir a la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar (Fig.16). Como norma general y considerándolas enfermedades infecciosas bacterianas, van a tener distinto grado de evolución y atendiendo a ello podemos distinguir dos entidades:

➤ *Gingivitis*; es una inflamación que se circunscribe solamente a la encía. Da lugar a un enrojecimiento y agrandamiento de la misma, apreciándose sangrado espontáneo o al cepillado debido a la hiperemia existente. Es importante destacar que nos encontramos ante una lesión reversible una vez que ponemos en marcha medidas de higiene oral para el correcto control de la placa bacteriana y tratamiento médico.

➤ *Periodontitis*; en este caso ya se ven afectados el ligamento periodontal y el hueso alveolar, siendo una lesión irreversible. Como manifestaciones clínicas, además del enrojecimiento y sangrado, podemos encontrar supuración, retracción de la encía y movilidad del diente en estadios avanzados. La evolución natural de la periodontitis lleva a la pérdida del diente por la destrucción de su tejido de soporte.

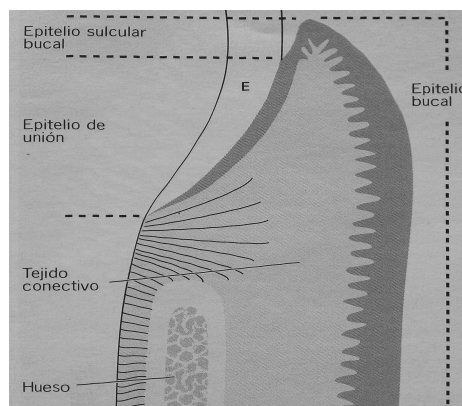


Fig.16 Anatomía del periodonto.
Tomado de Lindhe J, Karring T. (2000).

El diagnóstico de ambas entidades se basa en la inspección clínica, el sondaje y la radiología (Fig.17). La gingivitis quedará determinada por la inspección clínica, mediante la cual se confirma el enrojecimiento y sangrado de la encía. En el caso de la periodontitis, es necesario realizar un sondaje que determina la cantidad de pérdida de inserción alrededor del diente. En nuestro estudio dicho sondaje se realizó con la sonda periodontal PCPUNC15 y su resultado se expresó en un periodontograma (Anexo III), donde quedó reflejada la existencia de bolsas periodontales y recesión gingival. La radiología nos confirma la pérdida de hueso alveolar.



Fig. 17 Sondaje y Radiología. Tomado de Naoshi S. (2005).

La clasificación de las enfermedades periodontales ha sido bastante controvertida y ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. Actualmente se usa la Clasificación de la Academia Americana de Periodoncia de 1999 (Armitage GC. 1999); una clasificación bastante extensa; que por motivos prácticos y centrándonos en lo que afecta a nuestro estudio, destacaremos varios cuadros clínicos (Fig.18): “Periodontitis Crónica”, hace referencia a los casos en los que no existe una destrucción agresiva de los tejidos periodontales y según la extensión de la afectación, la dividiremos en generalizada y localizada. “Periodontitis Agresivas” son las que tienen una clara evolución aguda-destructiva y a su vez se vuelven a dividir en generalizadas y localizadas. De echo; este mismo autor (Armitage GC. 2002, 2004) revisa la clasificación y ofrece determinados matices, es decir, las clasificaciones están vivas y sujetas a la evolución de los hallazgos científicos.

La valoración del estado periodontal se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial que a su vez viene definida por la suma de la recesión gingival más la profundidad de la bolsa periodontal existente. La exposición del cemento por retracción de la encía y pérdida de inserción epitelial se conoce como *recesión gingival*. La profundidad de las bolsas periodontales está determinada por la distancia entre el borde libre de la encía queratinizada y el punto máximo de penetración de una sonda periodontal, sin perder la continuidad del fondo del saco periodontal. La normalidad esta dada por un surco gingival menor de 3mm y ausencia de retracción gingival. Por tanto la valoración del estado periodontal se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial (PIE) en las localizaciones mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distolingual, lingual y mesiolingual con la sonda periodontal PCPUNC15 en cada diente presente en boca y la clasificación periodontal de los pacientes se realizó según los criterios de Arbes y Col. (Arbes S et al. 1999); que se explican con detalle en el apartado de Material y Métodos.

<ul style="list-style-type: none"> II. Chronic Periodontitis[†] <ul style="list-style-type: none"> A. Localized B. Generalized III. Aggressive Periodontitis[†] <ul style="list-style-type: none"> A. Localized B. Generalized IV. Periodontitis as a Manifestation of Systemic Diseases <ul style="list-style-type: none"> A. Associated with hematological disorders <ul style="list-style-type: none"> 1. Acquired neutropenia 2. Leukemias 3. Other B. Associated with genetic disorders <ul style="list-style-type: none"> 1. Familial and cyclic neutropenia 2. Down syndrome 3. Leukocyte adhesion deficiency syndromes 4. Papillon-Lefèvre syndrome 5. Chediak-Higashi syndrome 6. Histiocytosis syndromes 7. Glycogen storage disease 8. Infantile genetic agranulocytosis 9. Cohen syndrome 10. Ehlers-Danlos syndrome (Types IV and VIII) 11. Hypophosphatasia 12. Other C. Not otherwise specified (NOS) V. Necrotizing Periodontal Diseases <ul style="list-style-type: none"> A. Necrotizing ulcerative gingivitis (NUG) B. Necrotizing ulcerative periodontitis (NUP) VI. Abscesses of the Periodontium <ul style="list-style-type: none"> A. Gingival abscess B. Periodontal abscess C. Pericoronal abscess 	<ul style="list-style-type: none"> VII. Periodontitis Associated With Endodontic Lesions <ul style="list-style-type: none"> A. Combined periodontic-endodontic lesions VIII. Developmental or Acquired Deformities and Conditions <ul style="list-style-type: none"> A. Localized tooth-related factors that modify or predispose to plaque-induced gingival diseases/periodontitis <ul style="list-style-type: none"> 1. Tooth anatomic factors 2. Dental restorations/appliances 3. Root fractures 4. Cervical root resorption and cemental tears B. Mucogingival deformities and conditions around teeth <ul style="list-style-type: none"> 1. Gingival/soft tissue recession <ul style="list-style-type: none"> a. facial or lingual surfaces b. interproximal (papillary) 2. Lack of keratinized gingiva 3. Decreased vestibular depth 4. Aberrant frenum/muscle position 5. Gingival excess <ul style="list-style-type: none"> a. pseudopocket b. inconsistent gingival margin c. excessive gingival display d. gingival enlargement (See I.A.3. and I.B.4.) 6. Abnormal color C. Mucogingival deformities and conditions on edentulous ridges <ul style="list-style-type: none"> 1. Vertical and/or horizontal ridge deficiency 2. Lack of gingiva/keratinized tissue 3. Gingival/soft tissue enlargement 4. Aberrant frenum/muscle position 5. Decreased vestibular depth 6. Abnormal color D. Occlusal trauma <ul style="list-style-type: none"> 1. Primary occlusal trauma 2. Secondary occlusal trauma
--	--

Fig. 18 Clasificación de las Enfermedades Periodontales.
Tomado de Armitage GC. (1999).

1.3.2- Epidemiología de la Enfermedad Periodontal

Probablemente las infecciones bacterianas crónicas más extendidas en el ser humano sean las enfermedades del periodonto, los dientes y sus complicaciones inflamatorias (Stypulkowska J et al. 2002). La enfermedad periodontal afecta a un porcentaje elevado (30-40%) de la población adulta (Irfan VM et al. 2001; Sheiham A, Netuveli G. 2002) y así la periodontitis severa compromete al 8-10% de dicha población (Armitage GC. 2000).

En Europa la prevalencia de la periodontitis se considera baja (Sheiham A, Netuveli G. 2002). Estos mismos autores reportan que la proporción de europeos del Este entre 35-44 años con bolsas de 3,5-5,5 mm está entorno al 13-54%, siendo la media de 45%. Para Europa Occidental la media se sitúa en el 36% y si tenemos en cuenta los adultos con bolsas profundas (>5,5 mm), la proporción es menor del 10%; mientras que en algunos países de la Europa del Este se sitúa entre un 30-40%.

En España, la encuesta de salud oral (Llodra JC. 2012) nos revela que el 16% de los adultos jóvenes presentan bolsas periodontales (ya sean moderadas o severas) y en la cohorte de 65-74 años dicha cifra se eleva al 29,2%. En cuanto a la pérdida de inserción (PIE), el 19,7% de los adultos jóvenes presenta una pérdida entre 4-5mm y un 6% de más de 6mm; ya en el grupo de 65-74 años las cifras son de 26,8% y 17,7% respectivamente. Este mismo autor refiere una mejoría en las cifras si las comparamos con las tomadas en los periodos 1993-2000 y 2000-2005. Aún así, valorando estas cifras podemos afirmar que la enfermedad periodontal tiene una gran repercusión en términos de salud pública, si bien es cierto que sólo una mínima parte de la población (4-11%) desarrolla formas más severas de la enfermedad (Bravo-Pérez M et al. 2005).

1.3.3- Etiopatogenia de la Periodontitis

1.3.3.1- Etiología Infecciosa

Un grupo de bacterias, más concretamente bacterias anaerobias Gram-negativas que colonizan el área subgingival, son el factor etiológico de la periodontitis (Socransky SS et al. 1992). En la cavidad oral existen muchas especies bacterianas y sólo algunas de ellas o más bien combinaciones de determinadas especies (“clusters”), son las que ejercen su poder patógeno. Estos complejos bacterianos o “clusters” fueron estudiados por Socransky (Socransky SS et al. 1998), identificando varios grupos. De todos ellos, el grupo rojo (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*) se asociaba a casos con mayor grado de sangrado y profundidad de bolsa. Las bacterias no van a actuar de forma aislada y en el consenso de 1996 (Consensus Report, 1996) se describieron tres especies (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) asociadas a la mayoría de casos de periodontitis. Otro concepto es el de “biofilm bacteriano”; las comunidades bacterianas se adhieren a superficies orgánicas e inorgánicas y se comunican entre sí por canales de agua, que permiten el intercambio de metabolitos y señales. A esta estructura organizada de las comunidades bacterianas se le denomina “biofilm bacteriano” y va a conferir resistencia a los antibióticos, antisépticos y a los mecanismos de defensa del huésped (Costerton JW et al. 1999; Socransky SS et al. 2002).

Estos patógenos van a dañar los tejidos de soporte del diente de una forma directa mediante la liberación de productos de desecho proteolíticos e invasión del epitelio dentogingival (Listgarten MA. 1965) y más importante aún, de una forma indirecta debido a las reacciones inflamatoria e inmunitaria que provocan. Las bacterias liberan productos metabólicos como el amoníaco, anhídrido sulfúrico, etc. y proteasas capaces de digerir el colágeno, la elastina y otros componentes de la matriz intercelular. Dentro de estas proteasas se ha estudiado la Arg-1 proteasa (gingivaína o gingipaína) producida por *P. gingivalis* o la leucotoxina producida por *A. actinomycetemcomitans* (Iniasta M et al. 2008; Mesa et al. 2011) y se ha

comprobado la alta capacidad de las mismas para inducir una respuesta inflamatoria e inmunitaria por parte del huésped. Esta respuesta también va dirigida hacia las proteínas y polisacáridos de la membrana externa, polisacáridos de la cápsula, proteínas citoplasmáticas, proteínas de shock térmico, etc. La respuesta del huésped a esos antígenos va a ser muy importante y definitiva en la patogenia de la periodontitis; ya que va a dañar el tejido conectivo e inducir una reabsorción ósea.

Por tanto; la periodontitis es una enfermedad multifactorial donde existe un factor etiológico primario necesario pero no suficiente (agente bacteriano), un huésped más o menos susceptible y unos factores de riesgo que influyen sobre ambos (Rioboo Crespo M et al. 2005). Esos factores de riesgo genéticos, medioambientales y adquiridos van a condicionar tanto la respuesta inflamatoria e inmune del huésped, como la destrucción de los tejidos de soporte (Page RC, Kornman KS. 1997; Fig. 19).

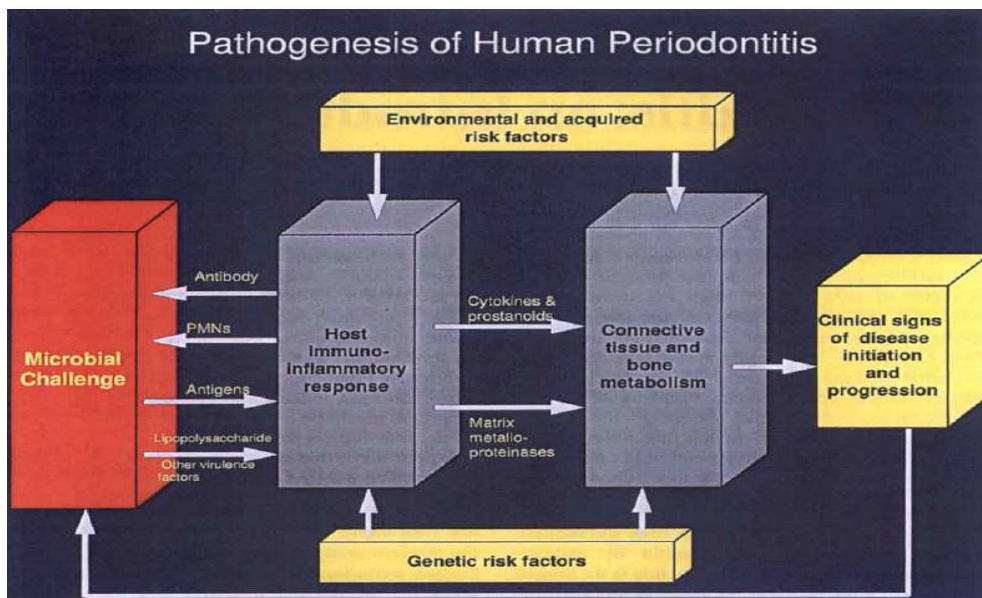


Fig.19 Patogénesis de la periodontitis.
Tomado de Page RC, Kornman KS. (1997).

1.3.3.2- Respuesta Inmune Innata

La primera reacción frente a la agresión bacteriana va a ser una respuesta inmune inespecífica mediada por un componente humoral y celular. Las bacterias en el surco gingival van a liberar una serie de productos de desecho: lipopolisacáridos, peptidoglicanos, lipoproteínas, ADN, etc.; que constituyen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Estos van a ser reconocidos como “extraños al organismo” por los receptores tipo *toll-like* (TLR), que forman parte de la familia de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y constituyen la primera línea defensiva del organismo. Después de dicho reconocimiento y por medio de complejas vías de señalización intracelular (Akira S et al. 2004; Mesa F et al. 2011) van a activar la transcripción de citoquinas proinflamatorias en polimorfonucleares neutrófilos (PMN), monocitos/macrófagos y células dendríticas; desencadenando el proceso inflamatorio e inmune innato. Respuesta inmune innata que también activará los componentes de la inmunidad adaptativa. En humanos se han descrito diez TLRs (Beutler B. 2004), de ellos el TLR-2 es el más expresado por las células del epitelio gingival y por los fibroblastos gingivales y del ligamento periodontal (Mori Y et al. 2003; Kusumoto Y et al. 2004); que cuando se activan por los ligandos de lipopolisacáridos y fimbrias de *P. gingivalis*, va a estimular la síntesis de IL-8 por las células del epitelio gingival. La IL-8 es un factor quimiotáctico del huésped que va a atraer PMN de la circulación a la zona de infección. Las células epiteliales tienen el papel regulador sobre la expresión de moléculas de adhesión específica (ICAM-1) que ayudan a los movimientos de los PMN hacia el surco. Otra vía de activación de los TLRs es a través de los ligandos endógenos (Rifkin IR et al. 2005; Yu L et al. 2010), uno de ellos son las proteínas de shock térmico (HSP) que van a actuar sobre los TLR-2 y TLR-4 (Vabulas RM et al. 2002; Sheedy FJ, O'Neill. 2007). En un reciente estudio en ratones transgénicos se ha demostrado que la isquemia miocárdica activa la inmunidad innata a través de la vía de señalización HSP60 y TLR-4 (Li Y et al. 2011). En varios estudios se ha observado un aumento de la respuesta humoral a HSP60, tanto humana como bacteriana, en pacientes con periodontitis (Choi JI et al. 2004; Buhlin K et al. 2009; Yamazaki K et al. 2011) y

recientemente se ha sugerido que la HSP60 puede ser el nexo causal entre periodontitis y aterosclerosis (Choi J et al. 2011). Nuestro equipo (Rizzo M et al. 2012) ha realizado un estudio piloto de casos y controles en pacientes con periodontitis moderada, según la clasificación de Arbes S., que no presentaban ni patología hepática o renal y que no estaban sometidos a ningún tipo de tratamiento médico o tratamiento periodontal. El resultado ha sido que los sujetos con periodontitis mostraban niveles de HSP60 en suero más elevados ($p < 0.0001$) que los controles y el análisis de correlación reveló que dichos niveles se correlacionaba con el grado de enfermedad periodontal ($r = +0.403$, $p = 0.0434$). Estos resultados, junto con los anteriormente referenciados sobre la asociación entre aterosclerosis y TLR, nos brinda una vía de investigación para entender la posible vinculación patogénica entre periodontitis, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

El componente humoral de la respuesta innata está constituido por los ecosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), citoquinas, interferón y el sistema del complemento. Los PMN (neutrófilos) junto con los macrófagos, mastocitos y células dendríticas; conforman el componente celular y son las principales células en la defensa frente a los patógenos periodontales. Estos PMN van a tener una acción directa sobre los patógenos bacterianos mediante la fagocitosis de los mismos y por otro lado van a estimular la producción de IL-1, IL-6 y TNF α que afectará a los tejidos periodontales del huésped en el sentido de destrucción ósea; ya que por un lado inhiben la diferenciación del preosteoblasto a osteoblasto maduro y por otro estimulan la producción de osteoclastos.

1.3.3.3- Respuesta Inmune Adaptativa

Va a ser una respuesta específica frente a un antígeno determinado y se produce de una forma retardada, son necesarios varios días para que aparezca. A priori esta respuesta es protectora frente a las bacterias y se distingue un componente humoral y otro celular. Dentro del componente humoral se encuentran las inmunoglobulinas, en periodontitis agresivas se han detectado altos niveles de Ig G2 (Lu H et al. 1994).

Las células de Langerhans, que se encuentran en el epitelio del surco, van a procesar el antígeno y lo hacen reconocible para el complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC); estimulándose los linfocitos T colaboradores (L-Th) que liberarán citoquinas y estas interaccionarán sobre macrófagos, células B y otras células T. Esta cascada de estimulación constituye el componente celular de la respuesta inmune adaptativa y así por ejemplo los macrófagos una vez estimulados van a liberar citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF α), metaloproteinasas (MMP) que degradarán el colágeno, prostaglandina E2 (PGE2) que tiene la misma función que la IL-1 e IL-6 y por último se encargarán de presentar los antígenos a los L-Th. Los linfocitos T colaboradores se dividen en Th1 que liberarán IL-2, IFN- γ y TNF α y a la vez van a estimular a los linfocitos T citotóxicos y Th2 que inducen la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas. Los linfocitos T citotóxicos se van a encargar de destruir las células que estén invadidas por bacterias o virus, en pacientes con periodontitis agresiva se ve una menor cantidad de los mismos (Teng YT. 2003).

1.3.4- Factores de Riesgo de la Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad multifactorial y en su patogénia, desarrollo y progresión van a influir una serie de factores (Page RC, Korman KS. 1997). Estos se dividen en las características particulares de cada individuo, factores de riesgo genéticos, factores de riesgo sistémicos, factores de riesgo psicosociales y por último factores de tipo local.

➤ *Características del Sujeto*; este apartado hace referencia a la edad, sexo y raza. Varios estudios demuestran que la prevalencia, la extensión y la severidad de la periodontitis se acentúa con el incremento de la edad (Van der Velden U. 1984; Albandar JM et al. 1999; Albandar JM. 2002;); aunque deberíamos tener en cuenta que pueden existir ciertos factores confundentes como puede ser el nivel de higiene oral y el estatus socioeconómico (Abdellatif NM, Burt BA. 1987).

En cuanto al sexo, la periodontitis tiene mayor prevalencia en hombres (Albandar JM. 2002); aunque de nuevo, se debe de matizar que la higiene oral, el

estilo de vida y las condiciones hormonales van a influir en esta incidencia. Este mismo autor señala que la periodontitis es más frecuente en la raza negra y otro estudio (Dolan TA et al. 1997) llega a la misma conclusión pero matiza que dicha raza usa menos las medidas de higiene oral y son más fumadores. Ambas variables se encuentran influenciadas por otros factores confundentes y es difícil llegar a conclusiones taxativas al respecto.

➤ *Factores de Riesgo Genéticos*; van a condicionar la respuesta del huésped frente a las agresiones bacterianas, explicando la susceptibilidad del mismo a desarrollar una periodontitis. Michalowicz BS. es un autor que se centró en el estudio de gemelos mono y bicigóticos, demostrando que la herencia puede suponer un 50% de riesgo para padecer periodontitis (Michalowicz BS et al. 1991). Ciertas enfermedades de carácter hereditario presentan alteraciones periodontales, tal es el síndrome de Papillon-Lefevre (Zhang Y et al. 2001) o la Neutropenia con alteración en el número y función de los neutrófilos (Deas DE et al. 2003). Otra evidencia son los estudios en familias que presentan periodontitis agresivas juveniles, demostrándose que poseen uno o más genes autosómicos dominantes asociados con el aumento de la susceptibilidad a padecer periodontitis (Boughman JA et al. 1992; Page RC et al. 1997).

Existen una serie de rasgos genéticos, como son los polimorfismos, que predisponen al padecimiento de periodontitis (Nares S. 2003). Un polimorfismo es una variante genética que aparece al menos en el 1% de los cromosomas de una población y podemos distinguir:

1.- *Polimorfismo de la IL-1*. Los pacientes positivos para el polimorfismo IL-1 α /IL-1 β muestran 2,7 veces más riesgo de pérdida de dientes por enfermedad periodontal (McGuire MK, Nunn ME. 1999) y si son fumadores el riesgo de padecer periodontitis es cuatro veces más (Parkhill JM et al. 2000; Meisel P et al. 2002). Kornman sugiere que el 30% de adultos con periodontitis tiene este genotipo (Kornman KS, di Giovine FS. 1998).

2.- *Polimorfismo para los receptores Fc y RIIIa*. Es el único receptor que reconoce las bacterias unidas a IgG₂ y varios estudios han demostrado que su presencia está asociada a un mayor riesgo de padecer periodontitis (Meisel P et al. 2001; Kobayashi T et al. 2001).

3.- *Polimorfismo de la N-acetiltransferasa (NAT 2)*. Hay estudios que han demostrado estar significativamente asociada a una mayor severidad en la pérdida de hueso alveolar (Kocher T et al. 2002) y el tabaco va a exacerbar el efecto de la NAT 2 sobre la progresión de la enfermedad periodontal (Meisel P et al. 2000).

4.- *Polimorfismo de la IL-4*. La interleuquina 4 es un potente regulador de la función de los macrófagos y se ha comprobado que la aparición de dicho polimorfismo es más frecuente en pacientes con periodontitis agresiva que en los controles (Michel J et al. 2001).

5.- *Polimorfismo de los receptores de la vitamina D*. Se ha comprobado la asociación de dicho polimorfismo con la homeostasis ósea y el incremento del riesgo de pérdida ósea a nivel sistémico (osteoporosis). Henning y cols. encontraron una asociación significativa entre la distribución del genotipo y la presencia de periodontitis agresiva localizada (Henning BJ et al. 1999).

➤ *Factores de Riesgo Sistémicos*; se consideran enfermedades sistémicas que afectan a la salud periodontal y enfermedades cuyo tratamiento médico va a tener una repercusión en el periodonto. Diversos estudios han demostrado la asociación directa entre diabetes mellitus y periodontitis (Genco RJ. 1996; Kinane DF, Chestnutt IG. 1997) y dicha asociación no depende de ser una “diabetes insulín dependiente” o “no-insulín dependiente”, es más, parece que la severidad y extensión de la periodontitis va a depender del control de la glucemia (Tervonen T, Oliver RC. 1993). En este sentido Taylor GW y cols. realizan varios estudios y demuestran como pacientes “no-insulín dependientes” con mal control de la glucemia presentan una mayor pérdida de hueso alveolar que aquellos que tienen un buen control de su glucemia (Taylor GW et al. 1998). Y es más, en un estudio

longitudinal (Taylor GW et al. 1996) concluyen que en pacientes “no-insulin dependientes”, la periodontitis severa que padecen supone un factor de riesgo para un deficiente control de su glucemia. Este autor llega a la conclusión de la existencia de una relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis (Taylor GW. 2001).

Otra de las enfermedades sistémicas que tiene relación, es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Estos pacientes debido a la supresión inmunitaria que padecen van a presentar una serie de lesiones características, como son: eritema lineal gingival, gingivitis ulcero-necrotizante, periodontitis severas localizadas y estomatitis severas necrotizantes que afectan a los tejidos de soporte duros y blandos (Williams CA et al. 1990; Winkler JR, Robertson PB. 1992).

El uso de algunos fármacos en determinadas enfermedades, van a provocar un crecimiento excesivo de la encía y ello provoca un acúmulo de placa que va a suponer un factor de riesgo para padecer periodontitis (Ellis JS et al. 1999; Majola MP et al. 2000). Dentro de estos fármacos se encuentran los antihipertensivos antagonistas de los canales del calcio (nifedipino), los antiepilépticos (fenitoína) y los inmunosupresores (ciclosporina).

➤ Factores de Riesgo Psicosociales adquiridos; estos factores se encuadran en lo que denominamos “estilo de vida”. El tabaco ha sido uno de los factores más estudiados y que con mayor frecuencia se ha asociado a periodontitis avanzada (Haber J. 1994). Se ha comprobado su efecto dosis respuesta (McGuire MK, Nunn ME. 1999), es decir, a mayor número de cigarrillos, mayor riesgo de perder dientes por enfermedad periodontal. Su acción deletérea sobre el periodonto se debe a que reduce la tensión de oxígeno y crea un ambiente favorable para la colonización y crecimiento de bacterias Gram-negativas, además sobre el sistema inmune influye afectando la función leucocitaria, altera la quimiotaxis, la fagocitosis y reduce la producción de anticuerpos (Kenney EB et al. 1977; Kraal JH et al. 1997).

En cuanto a la *dieta*, se han realizado numerosos estudios no concluyentes; si bien es cierto que se ha relacionado bajos niveles de calcio en la alimentación con un mayor riesgo de padecer enfermedad periodontal en mujeres y hombres jóvenes (Nishida M et al. 2000). Este mismo autor analiza la repercusión que tienen los niveles de ingesta de vitamina C y encuentra, aunque débil, una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad periodontal y dicha asociación tiene un carácter de dosis-respuesta.

El *stress psicoemocional* muestra una asociación significativa con la periodontitis (Moss ME et al. 1996), se ha visto que tanto el impacto negativo de sucesos de la vida, como el número de ellos tiene también una asociación significativa (Croucher R et al. 1997). Incluso este stress puede conllevar una respuesta menos favorable a la terapia periodontal (Axtelius B et al. 1998). En cuanto a su mecanismo de actuación se sabe que va a provocar una depresión de la respuesta inmune debido a un aumento de corticosteroides sistémicos (LeResche L, Dworkin SF. 2004) y debido a una ruptura de la homeostasis entre los sistemas endocrino, nervioso e inmunológico (Rozlog LA et al. 1999).

➤ *Factores de Riesgo Locales*; hacen referencia por una parte a la anatomía dentaria: perlas y proyecciones del esmalte, malposición dentaria, discrepancias oclusales, forma y localización de la furca, proximidad radicular y fracturas dentarias. También se ha estudiado el efecto del cálculo dental y estudios longitudinales han demostrado la asociación del mismo a la progresión de la enfermedad periodontal (Albandar JM et al. 1998). Otros factores locales a considerar son los tratamientos odontológicos incorrectos que causan iatrogenia: coronas sobrecontorneadas, obturaciones desbordantes, perforaciones radiculares, etc. (Kornman KS, Løe H. 1993; Leknes KN. 1997).

1.4.- RELACIÓN PERIODONTITIS - ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Ya en 1989 Mattila et al. dieron a conocer el primer estudio que examinaba la asociación entre enfermedad cardiovascular e infección dental (Mattila et al. 1989). El estudio se llevo a cabo al tener en cuenta que un 25% de los pacientes con enfermedad cardiovascular no presentaba los factores de riesgo tradicionales, otros autores llegan a hablar hasta de un 40% (Poulter N. 1999; Ortega L et al. 2001; Suárez Fernández C. 2003). En el estudio se consideraron lesiones de caries, lesiones periapicales, pericoronaritis y periodontitis y el resultado después de ajustar los distintos factores confundentes, fue que el índice dental total que crearon era un predictor independiente de infarto de miocardio. La periodontitis se caracteriza por una serie de hechos comunes a las enfermedades cardiovasculares, como son la mayor ocurrencia en personas adultas, del género masculino, con hábito de fumar, diabéticos y en individuos con estrés. Así, la más tradicional de las hipótesis establece que la relación entre IAM y periodontitis puede depender de factores de riesgo comunes a las dos enfermedades (Syrjanen J. 1990), siendo el principal factor de confusión el tabaco (Muler HP. 2001). Contrario a esto, el grupo anterior (Mattila KJ et al. 1995) vuelve a demostrar que la salud dental es un predictor independiente de SCA tras ajustar los datos a los distintos factores de confusión (edad, clase social, hipertensión arterial, perfil lipídico, tabaco y diabetes mellitus). Otros estudios (DeStefano et al. 1993) investigaron la relación entre el estado periodontal de personas asintomáticas con las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular, después de 14 años de seguimiento. Ellos encontraron que los sujetos con periodontitis severa al comienzo del estudio, tenían un 25% más de riesgo de presentar eventos cardiovasculares que las personas sin enfermedad periodontal.

El carácter inflamatorio de la aterosclerosis hace que los estudios se centren en las infecciones crónicas como potencial causa de las lesiones ateroscleróticas y sus secuelas. Y en 1988 aparecen las primeras evidencias serológicas de la asociación entre infección bacteriana y enfermedad coronaria crónica e IAM (Saikku P et al. 1988). Probablemente las infecciones bacterianas crónicas más extendidas en

el ser humano sean las enfermedades del periodonto (Stypulkowska J et al. 2002) y al igual que otras infecciones crónicas por virus del herpes, Citomegalovirus, *Helicobacter pilori* y *Clamidia pneumoniae* (Patel P et al. 1995), la periodontitis va a jugar un papel en el inicio y progresión de la aterosclerosis y sus secuelas (Mattila KJ et al. 1993; Beck JD et al. 1998; Gostman I et al. 2007).

Las periodontitis producen bacteriemias cíclicas y crónicas de bajo grado (Glurich I. 2002) que se traducen en mayores niveles de marcadores biológicos de inflamación como son el TNF α , IL-1, IL-6 y PCR ultrasensible; comparados con pacientes que no sufren periodontitis (Loos BG. 2000; Noack B. 2001). Se ha comprobado que estas bacteriemias pueden darse después de procedimientos terapéuticos como pueden ser el raspado y alisado radicular, cirugía periodontal y extracciones dentales (Kinane DF et al. 2005; Forner L et al. 2006b; Iwai T. 2009) e incluso con las actividades diarias como es la masticación y el cepillado (Forner L et al. 2006a) y aún más, otros estudios corroboran que la mayor tendencia al sangrado durante el cepillado es mejor parámetro para valorar el riesgo de bacteriemia que las medidas de destrucción de tejido periodontal (Lockhart PB et al. 2009). De hecho, varios estudios han demostrado la presencia de patógenos periodontales en las lesiones ateromatosas (Haraszthy VI et al. 2000; Kozarov et al. 2005, Padilla C et al. 2006; Pucar A et al. 2007) y otros han comprobado como infecciones causadas por dichos patógenos se asocian al riesgo de sufrir un SCA (Pussinen PJ et al. 2004, 2005; Renvert S et al. 2006). Por tanto una vez que los patógenos periodontales han colonizado el tejido conectivo, dan lugar a una respuesta inmune-inflamatoria por parte del huésped que supone la liberación de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , distintas metaloproteinasas de matriz (MMPs) y prostaglandina E2 (PG-E2) a nivel local. Tanto las bacterias como estos productos pueden difundirse a nivel sistémico, afectando de forma directa el endotelio vascular y los monocitos y de forma indirecta actúan sobre el hígado dando lugar a la liberación de proteínas de fase aguda (PCR), que van a causar un estado inflamatorio crónico.

Se ha comprobado que los patógenos periodontales pueden invadir directamente las células endoteliales y las células musculares lisas (Deshpande et al.

1998; Dorn BR et al. 1999) y como cepas-invasivas de *P. gingivalis* pueden activar 68 genes en las células endoteliales de aorta humana (HAEC); mientras que la no invasivas (carentes de fimbrias) solo afecta a 4 genes; genes que codifican la producción de citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, quimioquinas y ciclooxigenasa-2 (Chou HH et al. 2005; Takahashi Y et al. 2006). Estos autores demuestran una sobreexpresión de ICAM-1, VCAM-1, E-/P-selectinas, IL-6 e IL-8 y que la invasión de dichas células endoteliales puede inducir efectos procoagulantes debido al aumento de la expresión y actividad del factor tisular (FT). Estos efectos procoagulantes no se observan cuando la acción es debida a una cepa no-invasiva de *P. gingivalis* (Roth et al. 2006). Otra de las acciones que promueven la activación de las células endoteliales es la oxidación de las partículas LDL y se ha demostrado que dicha oxidación puede ser estimulada por *P. gingivalis* (Bengtsson T et al. 2008). Otros estudios revelan como *P. gingivalis* induce la expresión de la molécula MCP-1 por parte de las células endoteliales (Kang et al. 2002) y como en pacientes con periodontitis disminuye la producción de óxido nítrico (Aurer A et al. 2001). Todos estos mecanismos están involucrados en la disfunción endotelial.

También en modelo animal se ha demostrado que la infección con *A. actinomycetemcomitans* provoca un aumento de la expresión de TRL2 y TRL4 en la aorta (Zhang et al. 2010) y como cepas-invasivas de *P. gingivalis* estimulan la expresión de TRL2 y TRL4 en la superficie de las células endoteliales; mientras que las cepas-no invasivas no pueden provocar dicho efecto (Yumoto et al. 2005). Otros estudios “in vitro”, han comprobado como una exposición masiva a LPS de *P. gingivalis* facilita la adhesión de los monocitos al endotelio vascular a través de los mecanismos de TRL2 (Nakamura et al. 2008). Conocemos la importancia que tienen los TRLs en el sistema inmunitario y existen numerosas evidencias de la implicación de los mecanismos autoinmunes en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

En la patogenia del SCA, el momento más crítico es la ruptura de la placa ateromatosa vulnerable. Hay estudios que demuestran como la infección con *P. gingivalis* va a estimular la producción de MMPs (Ding Y et al. 1995) y en pacientes periodontales se ha observado una mayor activación de las MMPs (Kinane DF.

1998), reflejado en una mayor concentración sérica de los productos de degradación del colágeno. En estudios animales se ve una sobreexpresión de MMP-9 en la aorta y el desarrollo de un perfil aterogénico cuando la infección se produce por *A. actinomycetemcomitans* (Tuomainen AM et al. 2008). También se ha comprobado que la infección por *P. gingivalis* induce la apoptosis de las células endoteliales (Roth GA et al. 2007) y recientemente se ha constatado que la necrosis de estas células contribuye a la inestabilidad de la placa debido a la liberación del FT y de MMPs (Martinet W et al. 2011). Otro autor (Lim J et al. 2005) encuentra observaciones similares y estudia el posible rol de la periodontitis en la desestabilización de las placas ateromatosas coronarias. Revela que la periodontitis severa se asocia a un mayor número de placas agudas y a una mayor extensión de la enfermedad coronaria ateromatosa en pacientes con SCA. Por tanto otro de los mecanismos comunes entre la periodontitis y la génesis de la placa vulnerable sería la liberación de MMPs con la consiguiente destrucción de la cápsula fibrosa (Kumaritsu HK et al. 2001).

La dislipemia constituye uno de los factores tradicionales de riesgo de la aterosclerosis y Khovidhunkit W. ha realizado varios estudios en los que demuestra que ciertas infecciones bacterianas pueden elevar los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en plasma (Khovidhunkit W et al. 2000, 2004). Se cree que la alteración del metabolismo lipoproteico es parte de la respuesta inmunitaria innata del huésped y que el efecto inmediato de la elevación de VLDL puede ser beneficioso a corto plazo ya que esas lipoproteínas se unirían al lipopolisacárido bacteriano (LPS) y neutralizarían el efecto tóxico e inflamatorio; pero por otra parte tenemos la certeza de que una elevación crónica de dichas lipoproteínas produce aterogénesis. En este sentido, pacientes con periodontitis agresiva muestran una correlación positiva entre la profundidad de bolsa periodontal y los niveles en plasma de VLDL y como esos niveles están relacionados con las concentraciones circulantes de LDL (Rufail ML et al. 2007).

La importancia de las infecciones crónicas bacterianas en el manteniendo de un estatus inflamatorio sistémico, se ve reflejada en los estudios que demuestran la

asociación entre los niveles de colonización por especies específicas de bacterias orales (*A. actynomicetemcomitans* y *P. gingivalis*) y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Desvarieux M et al. 2005; Renvert S et al. 2006; Spahr A et al. 2006; Nonnenmacher C et al. 2007). Otros autores manejan la presencia de anticuerpos específicos en suero frente a los periodontopatógenos orales, ya que estos indican la exposición sistémica a los mismos o sus componentes (Pussinen PJ et al. 2004, 2005; Beck JD et al. 2005a) y de esta forma se valora la intensidad de la respuesta inmune frente a dichos patógenos. En este sentido existe un metaanálisis (Mustapha et al. 2007) demostrando que la elevación sistémica de anticuerpos está fuertemente asociada al aumento de riesgo de padecer un IAM. Alguno de estos autores (Desvarieux M et al. 2005; Beck JD et al. 2005b) también han estudiado la relación que tiene un signo de aterosclerosis subclínica (IMT; grosor de la intima-media de la aorta explorada con ultrasonidos) con la carga bacteriana y llegaron a la conclusión de una asociación estadísticamente significativa; por tanto ofreciendo la posibilidad de una detección precoz.

La hs-PCR ha sido ampliamente estudiada (Blake GJ, Rdiker PM. 2001) y se considera como uno de los biomarcadores que más información nos puede dar en cuanto a la predicción de enfermedades cardiovasculares. Estudios recientes han demostrado que la periodontitis está asociada con altos niveles sistémicos de PCR (Buhlin K et al. 2009; Gani DK et al. 2009; Nakajima T et al. 2010). Se ha puesto en duda si la enfermedad periodontal precede a esos altos niveles de PCR y esto quedó demostrado en un estudio sobre 11.162 japoneses (Yoshii S et al. 2009), donde los autores registraban unos niveles de PCR basales y al año comprobaron que en los pacientes periodontales se habían elevado (OR:1.34; 95% CI:1.12-1.67). Otros estudios también han reportado niveles más altos de IL-6 en sujetos con periodontitis (Nakajima T et al. 2010). Estos datos se pueden interpretar como un nexo de unión entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares; pero debemos hacerlo con cautela puesto que la elevación de dichos biomarcadores está asociada también con la edad, el tabaco y la obesidad (Libby P. 2002; Pearson TA et al. 2003). Son los que hemos denominado “factores confundentes” y aún así existen

metaanálisis que corroboran la elevación de PCR en sujetos periodontales comparados con los controles (Paraskevas S et al. 2009). Otros estudios valoran el comportamiento de dichos parámetros cuando se aplica terapia periodontal y demuestran una reducción estadísticamente significativa (D'Aiuto F et al. 2005; Blue A et al. 2007; Vidal F et al. 2009). Incluso encuentran reducción en otros biomarcadores como son: PAI-1, E-selectina, VCAM-1 y MMP-9 (Behle JH et al. 2009). También se ha descrito disminución de los niveles de PCR, PAI-1 y fibrinógeno en plasma, tras la exodoncia de todos los dientes afectados (Taylor BA et al. 2006). Por tanto, el tratamiento y mantenimiento de los enfermos periodontales puede mejorar su condición inflamatoria y disminuir la progresión de la aterosclerosis y el riesgo de sufrir un IAM. En este sentido hay autores que han estudiado signos de mejoría de la aterosclerosis, en concreto se ha estudiado la FML (flow-mediated dilatation) que evalúa el diámetro de la arteria braquial medido por ultrasonidos tras insuflar flujo y nos da información sobre la mejoría de la disfunción endotelial. Mediante esta prueba, diversos estudios (Seinost G et al. 2005; Blum A et al. 2007; Tonetti MS et al. 2007) han demostrado una mejoría de la disfunción endotelial después del tratamiento periodontal.

Todos estos datos, apuntan a que los pacientes que sufren enfermedad periodontal tienen más riesgo de sufrir un SCA (Cueto A et al. 2005). También hemos visto datos sobre el beneficio de controlar la periodontitis y la mejora de biomarcadores que indican inflamación sistémica. Pero debido posiblemente a la etiología multifactorial de la enfermedad y al solapamiento de los factores de riesgo de ambas entidades, aún no se ha llegado a la conclusión de etiología causal.



HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La Periodontitis podría condicionar la extensión y gravedad del Infarto Agudo de Miocardio.

Cuando hablamos de extensión de un IAM, hacemos referencia a la cantidad de miocardio que se ha necrosado como consecuencia de la isquemia sufrida durante un tiempo determinado. Las Troponinas Cardiacas (cTn I, cTn T), expresan dicha necrosis y por tanto reflejan la extensión del infarto (cuanto mayor es su valor, mayor es la extensión del infarto). Teniendo en cuenta que la fracción de eyección, determinada mediante ecocardiografía, nos aporta una valoración más precisa de dicha extensión.

2.2- OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la Periodontitis en la gravedad del Infarto Agudo de Miocardio (IAM).

La evidencia de la relación entre periodontitis y enfermedad cardiovascular es clara y numerosos estudios la constatan. En la mayor parte de los pacientes que sufren un IAM, el sustrato es la aterosclerosis coronaria y se debe a la rotura y/o erosión de una placa de fibroateroma con la formación de un trombo que ocluye el vaso coronario. Las enfermedades infecciosas crónicas van a jugar un papel muy importante y una de ellas es la periodontitis. Esta va a actuar favoreciendo la disfunción endotelial, paso fundamental para el inicio de la aterosclerosis, los periodontopatógenos van a actuar de una manera directa induciendo una respuesta inmunoinflamatoria con la liberación de las citoquinas proinflamatorias.

2.3- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.3.1- Determinar la prevalencia de la Periodontitis en pacientes que han sufrido Infarto Agudo de Miocardio.

2.3.2- Proponer un nuevo índice de severidad de la periodontitis y valorar su relación con la extensión del Infarto Agudo de Miocardio.

2.3.3- Determinar la relación de los marcadores de daño miocárdico, Troponina (cTn I) y Mioglobina (Myo), comprobando su asociación directa e indirecta con los índices de extensión y severidad de la periodontitis; en pacientes que han sufrido Infarto Agudo de Miocardio.

2.3.4- Determinar la relación de los niveles séricos de Leucocitos (Leuc) y Neutrofilos (PMN) con los índices de extensión y severidad de la periodontitis y con los índices de extensión del Infarto Agudo de Miocardio.

2.3.5- Determinar si los Leucocitos (Leuc) y Neutrofilos (PMN) median la relación entre la periodontitis y la extensión del Infarto Agudo de Miocardio.



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y METODOS

3.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES Y PROCEDIMIENTO

En este estudio, aprobado por el comité ético del Hospital Universitario “Virgen de las Nieves” de Granada; se incluyeron pacientes que durante el periodo de trabajo de campo (Octubre 2009 a Diciembre 2010) ingresan en el Servicio de Cardiología de dicho hospital por presentar un SCA, que por motivos diagnósticos-terapéuticos tenían que ser sometidos a una coronariografía y que aceptaban voluntariamente participar en el estudio.

Todos los pacientes recibieron información completa sobre los objetivos del estudio, y firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité ético (Anexo I), aceptando participar en el mismo. Cada uno de ellos fue valorado para determinar si cumplía los criterios de inclusión y no presentaba ninguno de los criterios de exclusión. Los pacientes de ambos sexos, con seis o más dientes (Goteiner D et al. 2008) o edéntulos, que habían ingresado en el Servicio de Cardiología presentando IAMCEST o IAMSEST, y que no presentaban ninguno de los criterios de exclusión listados más abajo, conformaron la muestra final de 112 participantes (Tabla I). Cuando el paciente se encuentra en planta, se le realiza una entrevista personal (Anexo II) y el odontólogo realiza una exploración periodontal, recogiendo todos los datos en el periodontograma (Anexo III).

Criterios de exclusión (Lim J et al. 2005; Núñez J et al. 2005; Rech RL et al. 2007; Goteiner D et al. 2008):

1. Pacientes VIH positivos.
2. Pacientes con neoplasias.
3. Pacientes con enfermedades infecciosas intercurrentes o autoinmunes.
5. Pacientes con antecedentes de haber ingerido AINES, corticoides o antibiomaticos 48-72 h. previos al ingreso.
6. Pacientes con creatininemia $\geq 2\text{mg/dl}$ y/o Insuficiencia Renal.
7. Pacientes con antecedente de traumatismo previo al ingreso.
8. Pacientes que presentaban entre 1-6 dientes.
9. Pacientes tratados o que se encuentren en mantenimiento periodontal.

3.2.- VARIABLES DEL ESTUDIO

3.2.1.- Variables Dependientes

3.2.1.1.- Troponina (cTn I)

Las troponinas son expresión de necrosis miocárdica y cuanto más alto sea su valor, mayor será la extensión del IAM y peor su evolución y pronóstico. Se detecta en suero entre las 4 y 12 horas del comienzo de los síntomas y el pico aparecerá entre las 12 y 48 horas, dependiendo si se ha realizado recanalización o no. La cTn I tiene mayor especificidad y el rango de normalidad está entre 0,01-0,05 ng/ml (Reichlin T et al. 2009; Thygesen K et al. 2010). Se realizan varias mediciones en los primeros días hasta que se comprueba el descenso de la misma, anotándose el pico máximo.

3.2.1.2.- Mioglobina (Myo)

Es otro biomarcador que se eleva entre la 1- 4 horas del comienzo de los síntomas y alcanza su pico a las 6 horas, en ausencia de recanalización. En contraste con la troponina, carece de especificidad para daño miocárdico, más aún si el paciente presenta algún trauma o insuficiencia renal (Kehl DW et al. 2012). Sus valores normales están entre 14-66 ng/ml. Al ingresar en el Servicio de Cardiología se realiza su determinación junto con la cTn I. La importancia está en la determinación conjunta de ambos biomarcadores; ya que si Myo está muy elevada, va a predecir un pico más alto de cTn I (Sanchis J et al. 2003).

3.2.1.3.- Fracción de Eyección (FE)

Es la medida que se usa para valorar la disfunción del ventrículo izquierdo, se obtiene mediante ecocardiografía y ésta se realiza cuando el paciente es trasladado a planta. La función del ventrículo izquierdo es uno de los factores pronóstico de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con SCA (Bassand JP et al. 2007). Utilizamos el método de “estimación visual” que se aplica de forma rutinaria en la práctica clínica del hospital y se establece una escala que marca el grado de afectación:

FE 60%	Función Normal
FE 45%	Función Ligeramente Deprimida
FE 35%	Función Moderadamente Deprimida
FE 25%	Función Severamente Deprimida
FE 15%	Función Muy Severamente Deprimida

3.2.2.- Variables Independientes

3.2.2.1.- Índice de Arbes (IAR)

La valoración del estado periodontal (Arbes S et al. 1999) se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial que a su vez viene definida por la suma de la recesión gingival más la profundidad de las bolsa periodontal existente. La exposición del cemento por retracción de la encía y pérdida de inserción epitelial se conoce como *recesión gingival*. La profundidad de las bolsas periodontales está

determinada por la distancia entre el borde libre de la encía queratinizada y el punto máximo de penetración de una sonda periodontal, sin perder la continuidad del fondo del saco periodontal. La normalidad esta dada por un surco gingival menor de 3mm y ausencia de retracción gingival. La valoración del estado periodontal se realiza determinando la pérdida de inserción epitelial (PIE) en las localizaciones mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distolingual, lingual y mesiolingual con la sonda periodontal PCPUNC15 en cada diente presente en boca y la fórmula matemática para su cálculo es: $[\text{N}^\circ \text{ localizaciones con PIE} > 3\text{mm} / 6 \times \text{N}^\circ \text{ de dientes presentes}] \times 100 = \%$.

Arbes y Col. clasifican a los pacientes:

- Sano ----- 0% sitios con PIE > 3mm
- Periodontitis Leve ----- 0-33% sitios con PIE > 3mm
- Periodontitis Moderada ----- >33-67% sitios con PIE > 3mm
- Periodontitis Severa ----- >67-100% sitios con PIE > 3mm

3.2.2.2.- Índice Periodontal de Riesgo de Infecciosidad Modificado (PIRIM)

Nos basamos en el Índice PIRI descrito por Rompen EH et al. (2001) y en la hipótesis de Geerts (Geerts SO et al. 2004) sobre la ayuda que puede suponer este índice de severidad en la cuantificación del riesgo de liberación de mediadores proinflamatorios desde los lugares periodontales afectos.

El índice PIRI (Score 1 + Score 2) explica la severidad periodontal atendiendo al siguiente esquema:

Profundidad de Sondaje	Score 1	Afectación de Furca	Score 2
<5 bolsas 5-6mm	1	< 3 furcas grado I	1
≥5 bolsas 5-6mm	2	≥3 furcas grado I ó < 3 furcas grado II	2
<5 bolsas 7-8mm	3	≥ 3 furcas grado II ó < 3 furcas grado III	3
≥5 bolsas 7-8mm	4	≥ 3 furcas grado III	4
<3 bolsas ≥ 9mm	5		
≥3 bolsas ≥ 9mm	6		

El índice PIRIM, se basa en considerar el número de bolsas y la profundidad de cada una de ellas, sin realizar una transformación a una escala de rango. Concretamente, la severidad periodontal es calculada del siguiente modo:

$$PIRIM = \sum_{i=1}^m d_i n_i$$

Donde *i* hace referencia a las bolsas, *n* a su número y *d* a su profundidad. Así, por ejemplo, un paciente con 6 bolsas de 5 mm y 2 bolsas de 6 mm, tendría un PIRIM = 5(6) + 2 (6) = 42, mientras que un paciente de 1 bolsa de 10 mm, tendría un PIRIM de 10; por lo que el primero tiene una periodontitis más severa que el segundo. Nótese que estos dos pacientes tendrían la severidad inversa según PIRI : 3 y 5 respectivamente.

En cuanto al grado de afectación de furca, consideramos la medida más profunda en la localización vestibular o palatina-lingual.

3.2.2.3.- Índice de Placa (IP)

Esta medida va a representar la carga infecciosa asociada a los tejidos periodontales. La metodología para obtenerlo comprende el uso de un revelador líquido de placa dental (plac.control® Dentaïd), se depositan un par de gotas en la lengua y el paciente las dispersa por toda la cavidad oral, después se enjuaga para eliminar el colorante. Se anotan el número de superficies dentales teñidas (mesial, distal, vestibular y lingual o palatino) y el índice se calculará: N° Superficies teñidas x 100 / Superficies totales estudiadas (4 x N° de dientes presentes). A este índice le denominamos Índice de Placa de O'Leary (O'Leary D et al. 1999). Se considera compatible con higiene oral cuando el resultado es menor del 20%.

3.2.2.4.- Índice de Sangrado (IS)

El sangrado del surco es el primer signo de inflamación gingival y precede tanto al enrojecimiento como a la hinchazón de la encía, para su determinación (Ainamo J, Bay I. 1975) se comprueba si unos segundos después del sondaje, el

diente sangra en cualquiera de las superficies exploradas; si es positivo anotaremos un diente sangrante. El índice se calculará: N° dientes que sangran \times 100 / N° dientes presentes. El índice de sangrado debe ser 0 para que sea compatible con salud gingival.

3.2.3.- Variables Mediadoras

3.2.3.1.- Leucocitos al Ingreso (Leuc)

Esta variable es una medida de análisis clínicos y se obtiene de la analítica general que se le realiza al paciente a su ingreso en el Servicio de Cardiología. Su valor normal está entre 4.8-10.8 1000 μ l.

El recuento leucocitario (RL) es una variable predictora independiente de mortalidad a largo plazo (Núñez J et al. 2005) y esta asociado a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (Ensrud K, Grima RH Jr. 1992). Mediante su determinación en pacientes periodontales, se pueden predecir futuros IAM en población no afectada previamente y reinfartos en población con antecedente de IAM (Renvert S et al. 2010).

3.2.3.2.- Neutrófilos al Ingreso (PMN)

También es una medida de análisis clínicos y se obtiene de la analítica general que se le realiza al paciente a su ingreso en el Servicio de Cardiología. Su valor normal está entre 42-52 % de la formula leucocitaria, es decir supone un % de la cantidad total de leucocitos.

Los neutrófilos se han correlacionado positivamente con los niveles de IL-8, MMP-8 y MMP-9 en la placa ateromatosa (Ionita MG et al. 2010) y en modelos animales (Lucchesi BR et al. 1989) se ha demostrado que a mayor número de neutrófilos, el infarto es más extenso. En pacientes con periodontitis generalizada se han visto cifras más elevadas de leucocitos debido a un mayor número de neutrófilos (Loos BG et al. 2000).

3.2.4.- Variables Confundentes

3.2.4.1.- Edad

Se registra la edad de cada paciente.

3.2.4.2.- Sexo

Se incluyen tanto mujeres como hombres.

3.2.4.3.- Estado Civil

Los pacientes son categorizados como soltero, casado, separado y viudo.

3.2.4.4.- Estudios

Para valorar el grado de formación se dividieron los pacientes en tres categorías: P (estudios primarios), B (estudios de Bachillerato y Formación Profesional) y U (estudios universitarios, Carrera Universitaria de grado medio y Carrera Universitaria de grado superior).

3.2.4.5.- Hipertensión Arterial (HTA)

Los individuos mayores de 50 años se clasifican como hipertensos si su presión arterial es de manera consistente mayor de 140 mm_{Hg} de sistólica y/o 90 mm_{Hg} diastólica. Los pacientes con presión arterial mayor de 130/80 mm_{Hg} con presencia simultánea de diabetes o enfermedad renal requieren tratamiento (Chobanian AV et al. 2003). Teniendo en cuenta dichos criterios y revisadas las H^a Clínicas de los pacientes, se dividieron en pacientes que sufren HTA=1 y pacientes que no la sufren =0.

3.2.4.6.- Diabetes Mellitus (DM)

Se consideró la diabetes del adulto insulín-dependiente y no insulín-dependiente; teniendo en cuenta que los valores normales de glucemia en sangre están entre 70-100 mg/dl. Este dato estaba registrado en la H^a Clínica de los pacientes y se clasificaron pacientes diabéticos no insulín-dependientes (DMNID=1), pacientes diabéticos insulín-dependientes (DMID=1) y pacientes no diabéticos (DMNID=0 y DMID=0).

3.2.4.7.- Dislipemia

Esta variable hace referencia al perfil aterogénico de los pacientes (Triglicéridos, Colesterol Total y LDL), considerando que las cifras normales de triglicéridos están entre 50-150mg/dL, de colesterol total < 200mg/dL y LDL entre 50-130mg/dL; cifras mayores y que el paciente tuviese una Hª Clínica previa de dislipemia (Rech RL et al. 2007) puntuaba como positivo. Por tanto, teniendo en cuenta dichos criterios y revisadas las Hª Clínicas de los pacientes, se dividieron en pacientes que sufren Dislipemia =1 y pacientes que no la sufren =0.

3.2.4.8.- Índice de Masa Corporal (IMC)

El Índice de Masa Corporal es una medida de asociación entre el peso (expresado en Kgr) y la talla (expresada en cm): peso/estatura². Se pesó a los pacientes con una báscula convencional y se registró su altura con cinta métrica. El valor varía con la edad y el sexo, dependiendo también de la proporción de tejido muscular y adiposo. En el caso de los adultos se ha utilizado para valorar el estado nutricional (Comité de expertos de la OMS, 2000) y con arreglo a ello se establece la siguiente clasificación:

<i>CLASIFICACIÓN</i>	<i>IMC (Kg/m²)</i>
Infrapeso	< 18,50
Normal	18,50 - 24,99
Sobrepeso	≥ 25,00
Obeso	≥ 30,00

3.2.4.9.- Fumador (Nº cigarrillos/día)

Se recogió el número de cigarrillos al día que manifestaba fumar el paciente.

3.3.- DISEÑO

3.3.1.- Tipo de Estudio

Es un estudio correlacional ex post facto realizado a pacientes que ingresan en el Servicio de Cardiología del Hospital "Virgen de las Nieves" de Granada, que han sufrido un IAMCEST o un IAMSEST. Las variables bioquímicas Troponina y Mioglobina son las variables dependientes, las variables periodontales, Índice de Arbes (IAR) y PIRIM se utilizaron como predictores de la extensión-severidad del IAM, medido por las variables bioquímicas. Dos variables bioquímicas, Leucocitos y PMN al ingreso, se conceptualizaron como potenciales variables mediadoras de la relación entre periodontitis y extensión-severidad del IAM. Las variables confundentes fueron las que se han listado más arriba.

3.3.2.- Análisis Estadístico

El análisis de los resultados se realizó en tres etapas. El primer análisis, *Análisis Descriptivo*, tiene como objetivo describir las características de la muestra en cuanto a las variables del estudio, por lo que se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para las variables métricas y frecuencias para las no métricas. Los dos análisis restantes estuvieron orientados a la determinación de las relaciones directas e indirectas que las variables que expresan la extensión y severidad de la periodontitis (IAR y PIRIM) pudieran tener sobre las variables bioquímicas que expresan la extensión-severidad del IAM (cTnI y Myo). Por ello, primero se determinó si las variables confundentes estaban asociadas significativamente de forma independiente con variables dependientes (cTnI y Myo, bioquímicas de IAM), independientes (IAR y PIRIM, periodontales) y mediadoras (Leuc y PMN, bioquímicas).

Para las variables confundentes no métricas se realizó un *Análisis de Varianza Univariados* entre grupos, mientras que para las variables métricas se obtuvieron *Coefficientes de Correlación de Pearson*. En ambos casos se fijó un nivel de significación 0.05. A continuación se determinaron las relaciones lineales entre

todas las variables de interés del estudio; dependientes, independientes y potenciales mediadoras; con el objetivo de determinar los posibles modelos de regresión mediada. El último tipo de análisis, Análisis de Regresión Mediada, tiene por objeto determinar el impacto directo e indirecto de la periodontitis sobre la extensión-severidad del infarto agudo de miocardio.

En general, el *Análisis de Regresión Mediada* (Fig. 20, MacKinnon DP et al. 2007) evalúa la influencia de una o más variables mediadoras (M) sobre la relación entre una variable independiente (X) y una variable dependiente (Y). Se asume que una variable independiente puede actuar directamente sobre la dependiente (c , c' , Fig. 20), pero también de forma indirecta, en tanto que afecta a una tercera (o más) variable que a su vez influye en la dependiente (a , b , en Fig. 20). Esto significa que se pueden observar efectos directos (c') e indirectos (a y b , en los que intervienen las variables mediadoras) y que el efecto total de la independiente sobre la dependiente es la suma de sus efectos directo e indirecto ($c' + ab$; Preacher KJ, Hayes AF. 2008).

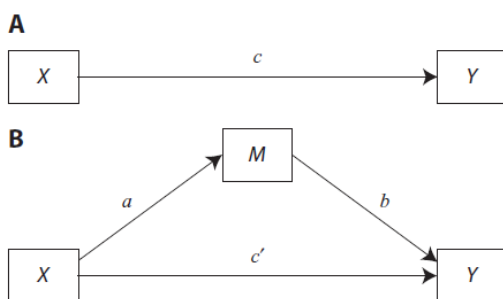


Fig. 20 Análisis de Regresión Mediada.
 Tamado de MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. (2007).

Se dice que la mediación es perfecta o completa (Preacher kJ, Hayes AF. 2004) cuando el efecto directo (c) desciende hasta ser nulo al introducir las variables mediadoras (c'). Por otro lado la mediación es parcial cuando la disminución del efecto directo no impide que siga siendo significativo al introducir las mediadoras (Baron RM. Kenny DA. 1986). La mediación implica en cierto modo causación, al menos cuando puede determinarse que la variable independiente es anterior en el tiempo a la dependiente. Por ejemplo, dado que la periodontitis es

necesariamente previa en el tiempo al IAM, parece razonable pensar que una posible relación entre ambas variables indicaría que, al menos en parte, la periodontitis tiene un efecto sobre la severidad del IAM. No obstante, la mediación en sí no puede tomarse como evidencia a favor de una dirección causal. Tal relación causal podría establecerse de varias formas (Preacher kJ, Hayes AF. 2004):

- 1.- Manipular o establecer que X es anterior a M e Y.
- 2.- Medir X antes que M e Y, y dar tiempo a que X ejerza su efecto.
- 3.- Mediante argumentos sustentados teórica o empíricamente que permitan establecer la precedencia causal de X sobre M e Y.

En la presente tesis, se presentan argumentos de tipo 1 y 3 para sustentar los análisis de regresión mediada.

Cuando se introduce más de un mediador (Fig. 21), el análisis de mediación múltiple permite computar tanto los efectos específicos indirectos de un mediador, definidos como el producto de los coeficientes no estandarizados a y b (a_1b_1 para el mediador M1, y así sucesivamente), como el efecto indirecto total, definido como la suma de todos los efectos específicos indirectos ($\sum_{i=1}^m a_i b_i$); mientras que el efecto total es la suma de todos los efectos específicos indirectos más el efecto directo.

El *Análisis de Regresión Mediada Múltiple*, basado por un lado en el hecho de que la periodontitis es previa al IAM y que puede ser causa de variaciones en las variables bioquímicas (Leuc, PMN), nos permitirá evaluar el impacto de la misma en la extensión-severidad del IAM.

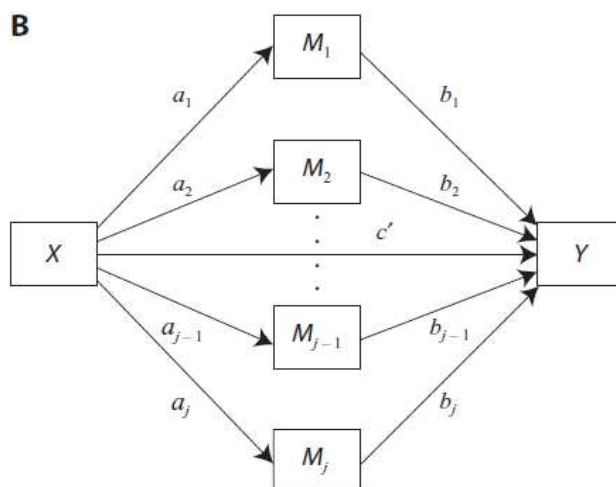


Fig. 21 Análisis de Mediación Múltiple.
 Tamado de Preacher KJ, Hayes AF. (2008).

En todos los análisis se utilizó SPSS para Windows (versión 15.0). El análisis de regresión mediada se realizó mediante la macro de Preacher KJ y Hayes AF (www.quantpsy.org), en la que se implementa una estrategia de BCa (bias corrected and accelerated) Bootstrap en la determinación de la significación estadística de los efectos indirectos. Esta técnica es la más potente para el cómputo de límites de confianza de los efectos indirectos en la mayoría de las condiciones (Efron B. 1987; Preacher KJ, Hayes AF. 2008). En cada análisis la distribución empírica de los efectos indirectos se obtuvo a partir de 5000 repeticiones.

Se presentan cuatro análisis de mediación, resultante del cruce de dos variables dependientes (troponina y mioglobina) con dos independientes (Índice de Arbes y PIRIM). Como hemos indicado antes, en cada uno de esos análisis se utilizaron 2 mediadores, Leucocitos y PMN.

En todos los análisis se utilizó una estrategia de bootstrapping acelerado y de sesgo corregido ("bias corrected and accelerated"). Este método tiene en cuenta los problemas de sesgo y asimetría que son característicos en variables que se distribuyen de forma no normal. En pocas palabras, para determinar un intervalo de confianza, se realiza un número n (idealmente $n > 2000$) de extracciones aleatorias

con reemplazamiento. Se determina la distribución muestral del estadístico (G). Los límites del intervalo dependen de G, y de dos parámetros, el de corrección del sesgo, z_0 , y el de aceleración, a . Así, por ejemplo, los límites del intervalo serán (DiCiccio TJ, Efron B. 1996):

$$\hat{\theta}_{BC_a}[\alpha] = G^{-1}\Phi\left(z_0 + \frac{z_0 + z^{(a)}}{1 - a(z_0 + z^{(a)})}\right)$$

donde θ_{BC_a} es el valor del límite que buscamos, G es la distribución obtenida por bootstrap, Φ es la distribución normal estándar, z_0 es el sesgo, a es la aceleración, y α es el nivel de confianza. Los valores de sesgo y aceleración se estiman en la distribución G. Es importante destacar que con esta aproximación, la decisión sobre la significación de un parámetro depende de que su intervalo de confianza incluya el valor 0 (no se puede rechazar la hipótesis nula, el parámetro no difiere de 0) o no.



RESULTADOS

RESULTADOS

4.1.- PARÁMETROS CLÍNICOS

La caracterización de la muestra del estudio aparece en las tablas I, II y III. La tabla I presenta las frecuencias de cada categoría de las variables dicotómicas: Tipo IAM (sin/con elevación del ST, como hemos comentado anteriormente esta división hace referencia a las características electrocardiográficas), IAM previo (obtenido de la Hª Clínica, donde se indica si anteriormente el paciente ha sufrido o no un IAM diagnosticado), Cardiopatía Isquémica previa (CI previa, hace referencia a los antecedentes del paciente en cuanto a cualquier tipo de cardiopatía isquémica diagnosticada, incluyendo angina), antecedentes familiares de CI (se recoge en la Hª Clínica si el paciente tiene familiares de primer grado que hayan sufrido angina o IAM, en el hombre con menos de 55 años y en la mujer si ocurrió con menos de 50 años), Reingreso (si/no, es positivo cuando el paciente vuelve a ingresar en el Servicio de Cardiología durante el periodo que duró el trabajo de campo), Hipertensión Arterial (normal/elevada), Diabetes Mellitus tipo II (si/no), Dislipemia (si/no), y Edentulismo (si/no, pacientes que no tienen ningún diente = si). La significación de la asociación entre estas variables se exploró mediante el procedimiento Crosstabs de SPSS. Usando una aproximación Montecarlo sólo se observó una asociación significativa entre antecedentes familiares de CI y Diabetes ($p=0.043$). Se puede comprobar que más de la mitad (62,50%) de los IAM acontecidos, fueron con elevación del segmento ST (IAMCEST). Un 49,11% de los

pacientes tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y de dislipemia, destacando que un 64,28% presentaba como factor de riesgo la HTA.

Tabla I. Frecuencias de las categorías de las variables dicotómicas relativas al IAM
 Nota. IAM: Infarto agudo de miocardio; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial.

	No	Sí
Elevación		
ST	42	70
IAM Previo	94	18
CI Previa	85	27
Ant. Fam. CI	57	55
Reingreso	105	7
HTA	40	72
Diabetes	77	35
Dislipemia	57	55
Edentulismo	90	22

La tabla II presenta las frecuencias de las categorías de las variables sociodemográficas del estudio. El test chi-cuadrado (todas las p fueron obtenidas por el método Montecarlo) indicó que la muestra estaba compuesta significativamente por más hombres que mujeres ($p < 0.001$), más casados que del resto de categorías de estado civil ($p < 0.001$) y por más pacientes con estudios básicos que intermedios o avanzados ($p < 0.001$). Sin embargo, utilizando de nuevo el procedimiento Crosstabs de SPSS, no se observó ninguna asociación significativa entre éstas y las variables dicotómicas reseñadas anteriormente.

Tabla II. Frecuencias de las categorías de las variables sociodemográficas de la muestra
 Nota. M: Mujer, V: Varón. C: Casado/a, So: Soltero/a, S: Separado/a, Vi: Viudo/a.
 P: Estudios primarios, B: Bachiller y Formación Profesional, U: Universidad.

Sexo	18 M	94 V		
Estado Civil	92 C	9 S	7 So	4 Vi
Estudios	88 P	10 B	14 U	

La tabla III presenta la estadística descriptiva de las variables métricas del estudio, junto con la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Nótese que todas las variables pueden considerarse no normales, quizá con la excepción de PMN, que es marginal ($p=0.06$). Dado que transformaciones estándares como las logarítmicas o la raíz cuadrada no consiguieron normalizar las variables, optamos por la transformación a una escala de rangos. Los datos que se reportan en la tabla III han sido obtenidos con la escala original de las variables.

Tabla III. Estadística descriptiva y prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (S-W) de las variables métricas del estudio.

	Mínimo	Máximo	Media	Mediana	SD	S-W p
Edad	33.00	75.00	60.42	62.00	9.27	.00
Tabaquismo	0.00	100.00	13.10	0.00	17.81	.00
IMC	20.00	41.95	28.91	28.29	4.38	.01
IP	0.00	52.27	8.12	3.78	10.76	.00
IS	0.00	71.43	11.87	3.28	17.40	.00
IAR	0.00	92.30	21.29	10.33	26.01	.00
PIRIM	0.00	610.00	102.61	63.00	124.26	.00
TROPONINA	1.12	102.00	40.89	19.92	38.52	.00
MIOGLOBINA	15.70	4030.00	709.97	364.15	932.56	.00
FE	25.00	65.00	51.62	60.00	10.49	.00
LEUCOCITOS	4.04	28.14	10.73	9.84	3.90	.00
PMN	39.20	92.50	71.09	71.40	11.93	.06

La edad media de nuestra muestra se situó en 60.42 ± 9.27 años, con un IMC de 28.91 que supone sobrepeso y cercano a la obesidad (Comité de expertos de la OMS, 2000) y el 82,14% de la muestra se encuentra por encima de la cifra de peso normal; sin embargo esta variable confundente se pudo controlar en nuestro estudio.

El Índice de Placa (IP, O'Leary D et al. 1999) representa la carga infecciosa asociada a los tejidos periodontales. En nuestra muestra la media fue de 8,12% y se considera compatible con higiene oral cuando el resultado es menor del 20%. Sólo un 11% de la muestra se encontraba por encima del 20%. El Índice de Sangrado (IS, Ainamo J, Bay I. 1975) debe ser de 0% para que sea compatible con salud gingival; la media en nuestra muestra fue de 11,87% y el 65,18% de los pacientes presentó un

índice de sangrado por encima de 0%. En cuanto al índice de Arbes, la media se situó en 21,29%, teniendo en cuenta que el 39,73% de los pacientes periodontales se situaron en el grupo de periodontitis moderada-severa. La media del índice PIRIM fue de 102.61.

La fracción de eyección (FE) presentó un media de 51,62%, cercana a la normalidad (60%) y un 62,50% de la muestra se situó por encima del 45% (Función ligeramente deprimida).

Refiriendonos a las variables cardiológicas, las cifras medias de troponina y mioglobina, fueron de 40.89 y 709.97 respectivamente. El resultado de las variables bioquímicas fué: la media de leucocitos se situó en 10.73, dentro de su rango de normalidad (4,8-10,8 ng/ml) y los PMN en 71,09%, por encima de su rango de normalidad (42-52%).

4.2.- ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CARDIOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y PERIODONTALES CON LAS VARIABLES CLÍNICAS

La tabla IV presenta los valores del estadístico de contraste de Brown-Forsythe para igualdad de medias, junto con su significación. Este estadístico es útil cuando el número de sujetos por grupo es desigual y no se cumple el supuesto de homogeneidad de las varianzas. Los valores han sido obtenidos utilizando una aproximación univariada en la que las variables clínicas de la muestra, incluyendo, sexo, edad, nivel de estudios y estado civil, fueron las variables independientes y las variables cardiológicas (fracción de eyección (FE), troponina, mioglobina), bioquímicas (leucocitos, PMN(neutrófilos)) y periodontales (índice de Arbes y PIRIM) sirvieron como dependientes.

Obsérvese que hay diferencias significativas entre ambos sexos en mioglobina, $F_{BF}=6.11$, $p=0.02$, medias de 786.90 y 308.23, respectivamente para varones y mujeres, e índice de Arbes, $F_{BF}=5.71$, $p=0.02$, (23.67 y 8.89, respectivamente para varones y mujeres) y PIRIM (varones:111,69, mujeres=55.17,

$F_{BF}=3.96$, $p=0.09$) y que son marginalmente significativas en Leucocitos (11.01 y 9.29, respectivamente para varones y mujeres, $F_{BF}=3.05$, $p=0.09$).

Se observan también diferencias entre pacientes con y sin elevación del ST en Troponina (medias de 23.50 y 51.33, respectivamente para sin y con elevación), $F_{BF}=20.43$, $p<0.01$, y Mioglobina (medias: 487.48 y 843.47), $F_{BF}=13.37$, $p<0.01$ y Leucocitos (medias de 10.01 y 11.17, respectivamente para sin y con elevación $F_{BF}=7.3$, $p<0.01$).

Además, se observan diferencias entre pacientes con y sin cardiopatía isquémica previa en los índices de Arbes (30.03 y 18.52) y PIRIM (123.1y 96.07), $F_{BF}=5.28$, $p<0.01$, y $F_{BF}=3.96$, $p=0.05$.

Tabla IV. Asociación de variables cardiológicas, bioquímicas y periodontales con variables clínicas. Valores y significación según el estadístico robusto de Brown-Forsythe para igualdad de medias.

	FE	TROPONINA	MIGLOBINA	LEUCOCITOS	PMN	IAR	PIRIM
Sexo	0.00	2.08	6.11*	3.05+	2.89	5.71*	3.96+
Estado Civil	2.58	0.87	0.35	0.23	0.05	0.81	0.74
Estudios	0.03	0.49	0.21	0.94	1.25	0.03	0.64
Elevac. ST	1.90	20.43**	13.37**	7.3**	2.92	0.98	1.33
IAM Previo	1.21	0.29	0.15	0.06	0.03	0.91	0.26
CI Previa	0.38	0.67	0.63	0.76	0.72	5.28*	3.96*
Ant Fam CI	5.12*	1.09	0.38	0.63	1.20	0.00	0.12
Reingreso	2.76	0.09	0.02	0.77	1.37	0.86	1.45
HTA	0.38	0.02	1.49	0.01	1.67	0.07	0.00
Diabetes	0.00	0.74	0.02	1.52	0.45	0.08	0.01
Dislipemia	3.69+	0.00	0.17	0.13	4.39*	1.25	2.07
Edentulismo	0.10	2.75	5.81*	1.63	2.63		
Tabaquismo	1.93	0.02	0.04	4.19*	0.54	0.44	0.54

+ $p<0.1$; * $p<0.05$; ** $p<0.01$

La fracción de eyección (FE) de los pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (53.85) fue significativamente mayor que la de quienes carecían de antecedentes (49.46), $F_{BF}=5.12$, $p=0.03$.

La dislipemia parece estar asociada a mayor fracción de eyección (53.76 y 49.55), $F_{BF}=3.69$ $p=0.06$, y muestra una tendencia a reducir los PMN (68.88 y 72.22,

para dislipemia/no dislipemia), $F_{BF}=4.39$, $p=0.04$. Los fumadores parecen tener mayores niveles de leucocitos que los no fumadores (11.39 y 10.14, respectivamente), $F_{BF}=4.19$, $p=0.04$.

Finalmente, hay diferencias significativas en función del edentulismo en los niveles de mioglobina, $F_{BF}=5.81$, $p=0.02$, medias de 349.04 y 798.20, respectivamente para edéntulos y no edéntulos, y marginalmente significativas en troponina, $F_{BF}=2.75$, $p=0.10$, medias de 32.44 y 42.96, para edéntulos y no edéntulos.

4.3.- RELACIÓN DIRECTA ENTRE LAS VARIABLES CARDIOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS Y LOS ÍNDICES DE PERIODONTITIS

La tabla V presenta los coeficientes de correlación de Pearson y su significación entre las variables cardiológicas, bioquímicas y las periodontales, obtenidos tras la transformación de ambos conjuntos de variables a una escala de rangos (ésto es equivalente a computar los coeficientes rho de Spearman). Es importante destacar que ambos índices periodontales correlacionan significativamente con las variables cardiológicas: troponina y mioglobina, y bioquímicas: leucocitos y PMN, pero no con la fracción de eyección. Este patrón de resultados respecto de las cuatro primeras variables mencionadas es esperable, puesto que, aunque las variables periodontales miden dos aspectos diferentes de la periodontitis, extensión y severidad, su correlación, como era de esperar, es muy elevada, Pearson $r=0.88$, $p<0.01$, Spearman $\rho=0.975$, $p<0.01$.

Tabla V. Coeficientes de correlación de rangos entre variables cardiológicas, bioquímicas e índices de periodontitis.

	IAR	PIRIM
FE	-0.063	-0.023
TROPONINA	0.204*	0.200*
MIOGLOBINA	0.242**	0.236*
LEUCOCITOS	0.207*	0.199*
PMN	0.249**	0.236*

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

4.4.- RELACIÓN MEDIADA ENTRE VARIABLES PERIODONTALES Y VARIABLES CARDIOLÓGICAS

Las correlaciones directas observadas entre los índices de periodontitis y las variables bioquímicas podrían indicar que la periodontitis es un índice de la extensión-severidad del infarto agudo de miocardio, tal y como es medido por troponina y mioglobina. Sin embargo, es probable que esta relación esté, de facto, mediada por la relación de dos índices bioquímicos de inflamación, leucocitos y PMN, con los que, como ya se ha comentado (véase tabla V); las variables periodontales tienen una relación significativa. Por tanto, en los análisis que siguen, tratamos de determinar si la relación directa desaparece, o, por el contrario, se mantiene, cuando introducimos como mediadores los marcadores bioquímicos de inflamación. En cada uno de estos análisis, realizados utilizando el script "indirect.sbs" para SPSS de Preacher y Hayes (2008), introducimos como variable antecedente (supuesto agente causal) una variable periodontal (índice de Arbes o PIRIM), una variable indicadora de la extensión-severidad del infarto como efecto (troponina o mioglobina), mientras que leucocitos y PMN sirven como variables mediadoras.

Dado que la elevación del ST parece influir de forma directa en los niveles de troponina (véase tabla IV), controlamos esa variable en todos los análisis en los que la troponina sirve como variable dependiente. Por otro lado, y por razones similares, controlamos sexo y elevación del ST en todos los análisis en los que la mioglobina sirve como variable dependiente.

4.4.1.- Relación Mediada entre troponina e índices de extensión y severidad periodontal

Las figuras 22 y 23 presentan los diagramas de relación entre índices de Arbes y PIRIM con la troponina, mediada por leucocitos y PMN (neutrófilos). La dirección de las flechas indica que se asume una conexión causal entre las variables de modo que la variable apuntada se asume efecto, en parte, de la variable que apunta, que se asume como agente causal. Los coeficientes de regresión sobre las flechas son no estandarizados.

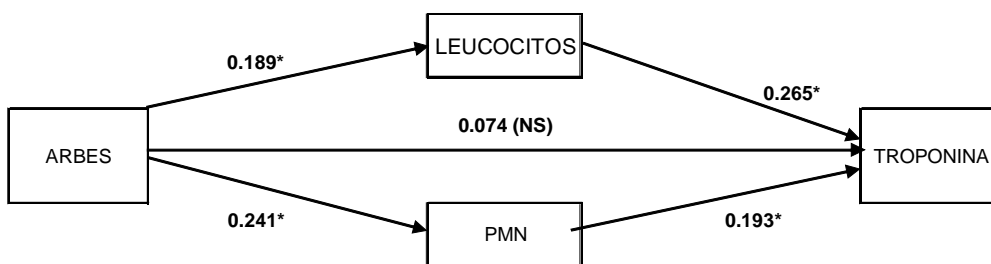


Fig 22. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre índice de Arbes y Troponina.

Tal como muestra la figura 22, el índice de Arbes afecta significativamente los niveles de leucocitos y PMN, pero no parece afectar directamente a los de troponina. Esto implica que la relación entre Arbes y troponina reseñada en el apartado 4.3 esta mediada completamente por estas dos variables mediadoras. El modelo explica de modo significativo las variaciones entre sujetos en troponina, $R^2=0.328$, R^2 Ajustada=0.303, $F(4,107)=13.04$, $p<.01$. La tabla VI presenta los estimados de los efectos indirectos y los límites de sus intervalos de confianza. Nótese que tanto el efecto indirecto total, la suma de los efectos indirectos específicos mediados por leucocitos y PMN, como ambos efectos específicos indirectos son significativos a un nivel de confianza de 0.95.

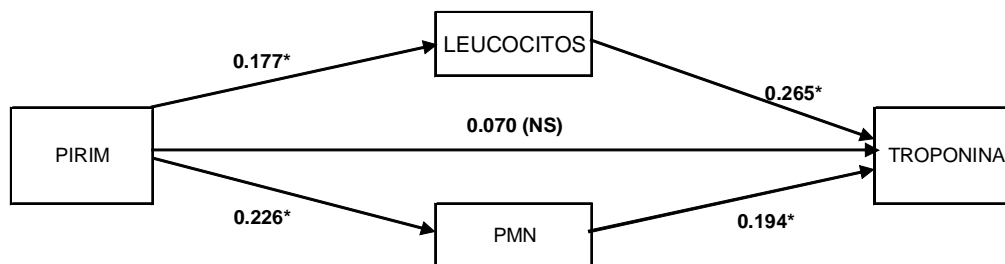


Fig 23. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre PIRIM y Troponina.

De modo similar, y como era esperado, dada la alta correlación de Índice de Arbes con PIRIM, PIRIM afecta significativamente los niveles de leucocitos y PMN, pero no parece afectar directamente a los de troponina. Esto implica que la relación entre PIRIM y troponina reseñada en el apartado 4.3 esta mediada completamente por estas dos variables mediadoras. El modelo explica de modo significativo las variaciones entre sujetos en troponina, $R^2=0.327$, R^2 Ajustada=0.302, $F(4,107)=13.01$, $p<.01$. La tabla VII presenta los estimados de los efectos indirectos y los límites de sus intervalos de confianza. Nótese que tanto el efecto indirecto total, la suma de los efectos indirectos específicos mediados por leucocitos y PMN, como ambos efectos específicos indirectos son significativos a un nivel de confianza de 0.95.

Tabla VI. Efectos indirectos de índice de Arbes sobre Troponina.

	BCa Intervalo de Confianza			
	Estimado	LL	UL	Sign
Total	0.093	0.029	0.186	*
Leucocitos	0.047	0.004	0.137	*
PMN	0.047	0.003	0.123	*

Tabla VII. Efectos indirectos de PIRIM sobre Troponina.

	BCa Intervalo de Confianza			
	Estimado	LL	UL	Sign
Total	0.088	0.022	0.186	*
Leucocitos	0.045	0.001	0.134	*
PMN	0.043	0.003	0.119	*

4.4.2.- Relación Mediada entre mioglobina e índices de extensión y severidad periodontal

Las figuras 24 y 25 presentan los diagramas de relación entre el índice de Arbes y PIRIM con la mioglobina, mediada por leucocitos y PMN. Los coeficientes de regresión sobre las flechas son no estandarizados.

Tal como muestra la figura 24, el índice de Arbes afecta significativamente los niveles de leucocitos y PMN, pero no parece afectar directamente a los de mioglobina. Esto implica que la relación entre Arbes y mioglobina reseñada en el apartado 4.3 esta mediada completamente por estas dos variables mediadoras. El modelo explica de modo significativo las variaciones entre sujetos en mioglobina, $R^2=0.334$, R^2 Ajustada=0.289, $F(7,104)=7.45$, $p<.01$. La tabla VIII presenta los estimados de los efectos indirectos y los límites de sus intervalos de confianza. Nótese que a un nivel de confianza de 0.95, el efecto indirecto total, la suma de los efectos indirectos específicos mediados por leucocitos y PMN, y el efecto específico indirecto mediado por PMN son significativos, pero no el mediado por los leucocitos.

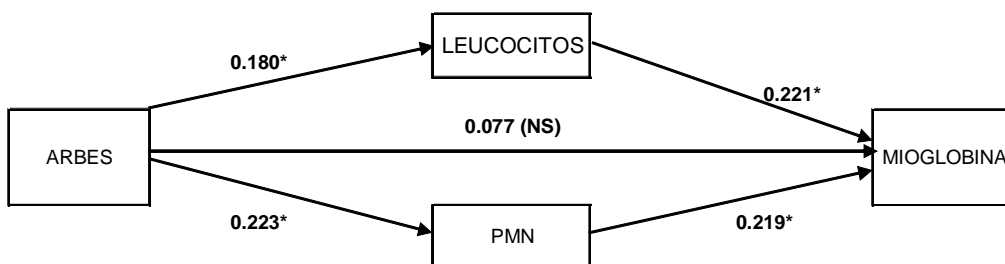


Fig 24. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre índice de Arbes y Mioglobina.

De modo similar, y como era esperado, dada la alta correlación de Arbes como PIRIM, PIRIM afecta significativamente los niveles de leucocitos y PMN, pero no parece afectar directamente a los de mioglobina (Fig 25). Esto implica que la relación entre PIRIM y mioglobina reseñada en el apartado 4.3 esta mediada completamente por estas dos variables mediadoras. El modelo explica de modo significativo las variaciones entre sujetos en mioglobina, $R^2=0.334$, R^2

Ajustada=0.289, $F(7,104)=7.43$, $p<.01$. La tabla IX presenta los estimados de los efectos indirectos y los límites de sus intervalos de confianza. Nótese que, como ocurrió con Arbes, tanto el efecto indirecto total, la suma de los efectos indirectos específicos mediados por leucocitos y PMN, como el efecto específico indirecto mediado por PMN son significativos, pero no el mediado por leucocitos.

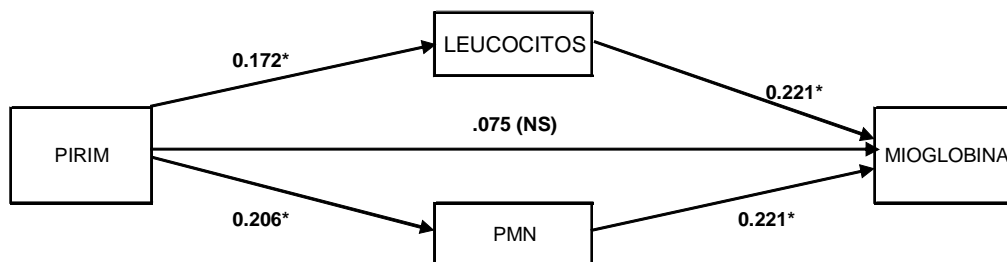


Fig 25. Relación Mediada por Leucocitos y PMN entre PIRIM y Mioglobina.

Tabla VIII. Efectos indirectos de Arbes sobre Mioglobina

	BCa Intervalo de Confianza			
	Estimado	LL	UL	Sign
Total	0.089	0.021	0.169	*
Leucocitos	0.039	-0.001	0.118	NS
PMN	0.050	0.004	0.125	*

Tabla IX. Efectos indirectos de PIRIM sobre Mioglobina.

	BCa Intervalo de Confianza			
	Estimado	LL	UL	Sign
Total	0.082	0.019	0.166	*
Leucocitos	0.038	-0.003	0.113	NS
PMN	0.045	0.005	0.122	*



RESULTADOS

DISCUSION

5.1.- DISCUSIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES CLÍNICAS CON LAS VARIABLES PERIODONTALES, BIOQUÍMICAS Y CARDIOLÓGICAS

En nuestro estudio, de una muestra de 112 pacientes que sufren IAM, el 65.18% presenta periodontitis según el índice de Arbes. En cuanto a sexo: 94 son varones y 18 mujeres, comprendidos en una edad media de 60.42 ± 9.47 años; cifras similares (60.8 ± 8.9) muestra Stefan Renvert (Renvert S et al. 2006).

Las variables sociodemográficas sexo, estado civil y nivel de estudios no parecen influir ni en el tipo de IAM (IAMSEST/IAMCEST), ni en tener o no antecedentes de cardiopatía isquémica, ni en padecer factores de riesgo como la HTA, diabetes o dislipemia.

Respecto de los factores de riesgo cardiovascular, el índice de masa corporal (IMC) indica que la mayoría de la muestra, el 82,14%, tiene valores por encima de la cifra de peso normal (IMC < 24.99 Comité de expertos de la OMS, 2000), con una media de 28.91 ± 4.38 (cifras similares: 27.4 ± 4.7 muestran Gostman I et al. 2007); lo que supone sobrepeso cercano a la obesidad. Otro factor de riesgo, y variable confundente por incidir claramente en la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares, es el tabaquismo. En nuestra muestra el 47,32% eran fumadores (47% muestra Geerts SO et al. 2004) con una media de 13.10 cigarrillos al día. Los fumadores parecen tener mayores niveles de leucocitos que los no fumadores, algunos autores refieren que puede existir un incremento moderado en el recuento de

leucocitos en sujetos fumadores (Cerny J, Rosmarin AG. 2012), pero la mayoría da más importancia al efecto del tabaco sobre el sistema inmune: afectando la función leucocitaria, alterando la quimiotaxis, la fagocitosis y reduciendo la producción de inmunoglobulinas (Kenney EB et al. 1977; Kraal JH et al. 1997; Taganda SD et al. 1997); y sobre los mecanismos patogénicos de disfunción endotelial y formación de trombos plaquetarios: en los fumadores se ven mayores concentraciones plasmáticas de VCAM-1 e ICAM, de fibrinógeno, de PCR y de moléculas que facilitan la adhesión plaquetaria (Njolstad I et al. 1996; Haidi HA et al. 2005, Libby P. 2005). El tabaquismo y las anteriores variables confundentes se controlaron estadísticamente en nuestro estudio, como es habitual en este tipo de estudios (véase, por ejemplo, Kechschull M et al. 2010).

Con respecto a las variables periodontales; en nuestra muestra sólo un 11% se encontraba por encima de un índice de placa mayor del 20% y siendo la media IP 8.12 ± 10.76 . Sin embargo, la media del índice de sangrado fue 11.8 ± 17.40 , el 65,18% de los pacientes presentó un índice de sangrado mayor del 0%. Aunque otros autores refieren niveles superiores para ambos parámetros; no se encuentran diferencias significativas entre pacientes con enfermedad arterial coronaria (CAD) y SCA (Gotsman I et al. 2007), ni entre sujetos que han sufrido SCA y controles (Renvert S et al. 2006). Ambas variables se descartaron en el análisis final, debido por un lado a la falta de constatación de verdaderos hábitos de higiene oral y al hecho de estar en tratamiento anticoagulante. En cuanto al índice de Arbes, la media se situó en 21,29%, teniendo en cuenta que el 39,73% de los pacientes periodontales se situaron en el grupo de periodontitis moderada-severa. La media del índice PIRIM fue de 102.61 ± 124.26 .

La variable cardiológica fracción de eyección (FE) presentó un media de 51,62%, cercana a la normalidad (60%) y un 62,50% de la muestra se situó por encima del 45% (Función ligeramente deprimida). Esta variable se descartó en el análisis final debido a su falta de correlación con las variables periodontales de extensión (IAR) y severidad (PIRIM).

Respecto de las variables cardiológicas, las cifras medias de troponina y mioglobina, fueron de 40.89 y 709.97 respectivamente. En cuanto a las variables bioquímicas, la media de leucocitos se situó en 10.73 ± 3.9 , dentro de su rango de normalidad (4,8-10,8 ng/ml), pero más elevadas que las que muestran otros autores (Renvert S et al. 2006, 2010) y los PMN en 71%, por encima de su rango de normalidad (42-52%).

Con respecto a la asociación de las variables cardiológicas, bioquímicas y periodontales con las variables clínicas, podemos destacar que los pacientes que sufren IAMCEST presentan niveles más altos de troponina, mioglobina y leucocitos; debido en parte a que este tipo de IAM es más grave por la oclusión total que sufre la arteria cardiaca. La fracción de eyección fue significativamente mayor en los pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y en aquellos que sufrían dislipemia, este es un dato paradójico al cual no encontramos explicación razonable. La dislipemia mostró una tendencia a disminuir los PMN y los fumadores una tendencia a niveles más altos de leucocitos, si bien ambas variables pudieron ser controladas en nuestro estudio.

Los varones mostraron valores superiores en el índice de Arbes y PIRIM, estos datos pueden sugerir que un nivel de higiene oral más pobre en los varones que en las mujeres conlleve mayor afectación periodontal. Otros estudios hacen referencia a la mayor presencia de calculo dental, peor higiene oral y mayor afectación periodontal en hombres (Albandar JM. 2002). Los pacientes con cardiopatía isquémica previa, haciendo referencia a angina diagnosticada, presentaron valores superiores en el índice de Arbes y PIRIM. Este dato puede hacernos pensar en la predisposición de los pacientes afectados de periodontitis a sufrir finalmente un IAM. El edentulismo implica niveles más bajos de mioglobina y marginalmente también de troponina, este hecho podría estar en relación al concepto de pérdida de la flora periodontopatogena que se da al eliminar los dientes y por tanto no estar expuesto al factor de riesgo de la periodontitis. El estudio de Taylor BA demuestra que mediante la exodoncia de todos los dientes afectados por periodontitis disminuyen los marcadores de riesgo cardiovascular, entre ellos el número de leucocitos (Taylor BA et al. 2006).

5.2.- DISCUSIÓN DEL EFECTO DE LA PERIODONTITIS SOBRE LAS VARIABLES CARDIÓLOGICAS

El objetivo fundamental de la presente tesis doctoral es el de intentar incrementar nuestro conocimiento sobre el papel que tiene la periodontitis en la extensión y severidad del IAM. El Infarto Agudo de Miocardio es un problema universal de salud. A nivel mundial para 2030, se prevé que el 32,5% de los decesos se deban a enfermedades cardiovasculares y de estos el 14,9% en varones y el 13,1% en mujeres sean debidos a cardiopatía coronaria. El tejido miocárdico ya necrótico libera a sangre periférica un conjunto de proteínas (troponinas), también conocidas como marcadores cardiacos. La medición de cTnT o cTnI es de gran utilidad diagnóstica. En la actualidad son los marcadores bioquímicos preferidos de IAM (Thygesen K et al. 2010). Los nuevos análisis, ultrasensibles a troponina (hs-cTn), permiten usar sólo este marcador; debido a que tiene mayor sensibilidad que la detección convencional de cTn; pero como contrapartida pierden especificidad y su resultado debe interpretarse con cautela. La tendencia actual para diagnosticar daño miocárdico y establecer simultáneamente un pronóstico es usar un método de multimarcadores, la elevación de dos o tres biomarcadores implica una peor evolución que en los casos donde solo se eleva uno de estos biomarcadores (Tello-Monteliu A et al. 2007).

En la presente tesis doctoral se han utilizado troponina (c-Tn I) y mioglobina. Aunque la mioglobina no es tan específica como la troponina, se ha demostrado que la elevación de ambas predice mejor la mortalidad de los pacientes con IAMSEST y está asociada a un pico final mayor de troponina, lo cual indica que el infarto es de mayor extensión (Newby LK et al. 2001; Sanchis J et al. 2003). También se ha comprobado el valor que tiene la determinación de c-TnI para estimar la extensión del IAMCEST (Vasile VC et al. 2008). Su determinación antes de las 96h se correlaciona positivamente con el tamaño del infarto determinado mediante técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (MRI) y por tanto permite una más rápida evaluación del pronóstico de estos pacientes (Steen H et al. 2006; Giannitsis E et al. 2008).

El análisis de regresión mediada indica que los índices de extensión y severidad de la periodontitis (índice de Arbes y PIRIM respectivamente) predicen de modo significativo los niveles de troponina, debido a su efecto indirecto sobre los niveles de leucocitos y de PMN. Estos mismos índices también se comportan como predictores sobre la mioglobina, a través de su efecto indirecto sobre PMN. Esto implica que a mayor extensión y severidad de la periodontitis, vamos a tener mayores niveles de troponinas y por tanto cabe concluir que la extensión del IAM será mayor. En la literatura sólo aparece un estudio que correlaciona los niveles de endotoxina bacteriana (LPS) con los niveles de troponina (Goteiner D et al. 2008). Este estudio indica que, aunque los pacientes con SCA y angina padecen una enfermedad periodontal más severa y por tanto ésta constituye un predictor independiente de SCA, la troponina y LPS no parecen mediar en este efecto. El propio autor incluye como limitaciones la valoración de la periodontitis mediante radiografías sin una exploración clínica periodontal y en cuanto a la muestra incluye pacientes con IAM sin especificar tipo, angina estable y angina inestable. Sí hay constancia de estudios en modelo animal, que sugieren un posible mecanismo de la endotoxina bacteriana (LPS) en la elevación de la troponina (Song Y et al. 2003; Lancel S et al. 2005). Estos estudios indican que el aumento de los niveles de endotoxina debido a una infección o sepsis activan el fenómeno de apoptosis celular en el tejido miocárdico, a través de las citoquinas proinflamatorias y las proteínas de fase aguda, dando como resultado una disfunción contráctil y una destrucción del sarcómero que conlleva el aumento en sangre periférica de los niveles de troponina. Si bien es cierto que este y otros estudios hacen referencia a sepsis, lo que supone una infección grave generalizada.

En cuanto al valor pronóstico de la elevación de troponinas, algunos estudios defienden que es un factor de riesgo independiente en cuanto a la mortalidad a corto y largo plazo de pacientes ingresados en el servicio de cuidados intensivos, incluso después de haber hecho un ajuste por la severidad de la enfermedad (Babuín L et al 2008).

Otra variable que mide extensión y severidad de IAM es la fracción de eyección (FE). En nuestro estudio los índices de Arbes y PIRIM no se correlacionan significativamente con ésta; posiblemente dicho efecto sea debido al método usado en su medición y quizás mediante el uso del método Simpson Biplano para valorar la ecocardiografía, se obtenga una correlación significativa.

5.3.- DISCUSIÓN DEL EFECTO DE LA PERIODONTITIS SOBRE LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS

En 1993 se publica por primera vez la relación que existe entre el número de leucocitos en sangre periférica y la periodontitis (Kweider M et al. 1993). A partir de aquí y hasta nuestros días, numerosos autores han seguido demostrando esta relación tanto de leucocitos como de neutrófilos (Loos BG et al. 2000; Shi D et al. 2008; Monteiro AM et al. 2009). Alguno de ellos intenta explicar el mecanismo que subyace a la asociación de periodontitis con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y demuestran que las plaquetas y los leucocitos de los pacientes periodontales son más activos y que aumenta la formación de los complejos plaquetas-leucocitos; lo cual podría contribuir a aumentar la actividad aterotrombótica (Nicu EA et al. 2009). Stefan Renvert, teniendo en cuenta estudios previos (Pussinen PJ et al. 2004; Desvarieux M et al. 2005), demuestra que la carga bacteriana es más alta en sujetos que padecen SCA, que los niveles de hs-PCR y leucocitos también son más elevados (Renvert S et al. 2006). Este mismo autor realiza un estudio orientado a demostrar que la periodontitis puede ser un factor de riesgo en el desarrollo de los SCA. En su estudio de tres años e seguimiento analiza la recurrencia de SCA en pacientes que previamente lo ha sufrido y la aparición del primer SCA en pacientes sanos (Renvert S et al. 2010). Tras un análisis multivariado concluye que los futuros SCA pueden predecirse por los niveles en suero de leucocitos, creatinina y el diagnóstico de periodontitis con una pérdida de hueso alveolar $\geq 30\%$. En nuestro estudio los índices de extensión y severidad de la periodontitis (Arbes y PIRIM, respectivamente) correlacionan positivamente con los niveles en suero de leucocitos. Los pacientes con mayor extensión y severidad de periodontitis tienen mayor número

de leucocitos en sangre periférica. Recordemos que los leucocitos actúan aumentando el estado protrombótico, incrementando la oxidación de las partículas LDL e incrementando las citoquinas inflamatorias. Como apuntan otros autores (Persson GR, Persson RE. 2008), existe cierta dificultad en la interpretación de los datos debido a los distintos criterios para clasificar el grado de periodontitis. En nuestro caso mediante un índice de extensión (Índice de Arbes) y otro de severidad (PIRIM) se pretende establecer unos criterios claros en cuanto a dicha clasificación.

La primera evidencia en cuanto al valor predictivo de sufrir IAM que tienen los leucocitos, se establece en 1974 (Friedman GD et al. 1974). A partir de aquí, la elevación de los leucocitos se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Danesh J et al 1998) y con la mortalidad a corto y largo plazo tras un IAM (Barron HV et al. 2000, Furman MI et al. 2004). El recuento leucocitario (RL) tiene valor pronóstico en el IAM (Nuñez J et al. 2005). Este último autor demostró que la determinación de los leucocitos en las primeras horas de un IAM era un predictor independiente de otras variables de contrastado valor pronóstico. El RL se muestra como una variable predictora independiente de mortalidad a largo plazo en ambos tipos de IAM. Otro autor (Barron HV et al. 2001) concluye que dicho recuento leucocitario es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria y complicaciones dentro de los 30 primeros días. Ambos autores (Barron HV et al. 2001; Nuñez J et al. 2005) argumentan la importancia de dicho parámetro para la estratificación del riesgo de los pacientes con IAM. Algunos autores apuntan a la facilidad, reproductibilidad y el poco coste que supone realizar un recuento leucocitario y su valor pronóstico en cuanto a riesgo cardiovascular (por ejemplo, Giugliano G et al. 2010). En nuestro caso, podríamos considerar la posibilidad de incluir el diagnóstico de periodontitis en las estrategias de estratificación del riesgo en pacientes que han sufrido IAM. No obstante una limitación de nuestro estudio es la falta de seguimiento de los pacientes. Una limitación adicional para poder establecer la periodontitis como factor de riesgo es que el tamaño de muestra quizá debería ser más amplio que el del presente trabajo.

Los neutrófilos (PMN) son células fagocíticas involucradas en la inmunidad innata, que tienen la capacidad de destrucción de tejidos mediante la secreción de enzimas como la mieloperoxidasa, elastasa, estearasa y metaloproteinasa MMP-9. El estudio de dichas células respecto de su implicación en las lesiones ateroscleróticas, fue relegado por otras más importantes como son los macrófagos y linfocitos; pero ya en 1984 se relaciona su presencia con la extensión de la arteriosclerosis (Kostis JB et al. 1984) y hoy se sigue investigando el papel de estas células en la lesión aterosclerótica (Megens RT et al. 2012). En modelo animal (Drechsler M et al. 2010) se ha observado una correlación directa entre el tamaño de las lesiones ateromatosas en la aorta de ratones que han sido sometidos a una dieta rica en ácidos grasos, sugiriendo dichos resultados el papel causal de los neutrófilos en la aterosclerosis. Trasladar los resultados de estudios animales al ser humano debe hacerse con cautela (Bentzon JF, Falk E. 2010), en nuestro estudio la dislipemia muestra una ligera tendencia a disminuir las cifras de PMN; posiblemente debido a que los pacientes que han sufrido IAM se encuentran en tratamiento con estatinas y algunos con β -bloqueantes (Ionita MG et al. 2010). Lo realmente relevante lo apuntan actuales estudios (Guasti L et al. 2011) realizados en humanos y con amplia muestra, 34.000 sujetos, que afirman la correlación positiva entre el número de neutrófilos circulantes y el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. También es importante el estudio de los mecanismos de actuación de los neutrófilos, la mayor parte de los estudios se centran en la capacidad destructiva de los neutrófilos mediante la liberación de enzimas proteolíticas que van a desestabilizar la placa ateromatosa (Leclercq A et al. 2007; Massberg S et al. 2010; Moreno JA et al. 2012). En este sentido destacan dos artículos, uno de ellos (Naruko T et al. 2002) después de analizar segmentos de coronaria en pacientes que han fallecido por IAM y otros por causas no cardiovasculares y lesiones ateromatosa obtenidas por aterectomía en pacientes con angina inestable y angina estable; llegan a concluir que existe mayor número de neutrófilos en las lesiones ateromatosas de pacientes que han fallecido por IAM y que presentan angina inestable. También analizan la presencia de un endopeptidasa (NEP) que explica el estado de actividad de los neutrófilos (se expresa en el último estadio de maduración de los mismos) y observan que existe una mayor expresión de

la misma en placas que han sufrido ruptura frente a las que están erosionadas; el número de neutrófilos y células NEP+ es significativamente mayor en pacientes con angina inestable que en pacientes con angina estable. Todo ello sugiere que la activación de los neutrófilos podría ser uno de los componentes inflamatorios que actúa en los SCA. El otro estudio ya referido anteriormente (Ionita MG et al. 2010) analiza segmentos de placa ateromatosa de carótida y correlacionan positivamente el mayor número de neutrófilos con placas que cumplen los criterios de placa vulnerable (un mayor tamaño del núcleo lipídico, mayor presencia de macrófagos, menos cantidad de colágeno y menos SMCs). También correlacionan positivamente el número de neutrófilos con los niveles de IL-8, MMP-8 y MMP-9 en la placa. Estos datos apuntan al papel que juegan los neutrófilos en la desestabilización de la placa ateromatosa.

En nuestro estudio los índices de extensión y severidad de la periodontitis (Arbes y PIRIM, respectivamente) se correlacionan positivamente con los niveles en suero de PMN (neutrofilos) y mediante su efecto específico indirecto, se comporta como variable mediadora en la relación existente entre índice de Arbes y PIRIM con troponina y mioglobina.

5.4.- FUTUROS PLANTEAMIENTOS

Por todo lo expuesto si la inflamación es un factor de riesgo de aterosclerosis y de los SCA y cada vez la evidencia es mayor en cuanto a la relación de la periodontitis con la enfermedad cardiovascular, deberíamos buscar los mecanismos fisiopatológicos que avalan dicha unión. Algunos autores intentan explicarlos y sabemos que el paso inicial y fundamental de la aterosclerosis es la disfunción endotelial y hay estudios que demuestran el aumento de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales cuando son infectadas por patógenos periodontales y la inducción a la apoptosis de las células endoteliales (Roth GA et al. 2007, 2007) y la necrosis de estas células contribuye a la inestabilidad de la placa debido a la liberación del FT y de MMPs (Martinet W et al. 2011), que la célula fundamental de

la placa ateromatosa es el macrófago “foam cell” y autores han demostrado como *P. gingivalis* induce in vitro la formación de la misma (Giacona MB et al. 2004). También conocemos los efectos protrombóticos que ejercen los patógenos periodontales sobre las células endoteliales y musculares lisas (Roth GA et al. 2006, 2009).

Por tanto, deberíamos obtener mayor evidencia de la extensión de la enfermedad ateromatosa que afecta a las arterias coronarias y la calidad de las placas, centrándonos en la determinación de la placa vulnerable, de los pacientes periodontales que sufren un IAM. En este sentido algunos autores han realizado un esfuerzo (Lim J et al. 2005; Buhlin K et al. 2011), pero se tienen que aunar criterios en cuanto a la objetivación de la placa vulnerable, score de extensión de la enfermedad ateromatosa y clasificación de la extensión y severidad de la periodontitis. Nuestro estudio propone el índice de Arbes, ya publicado, como medida de extensión y el nuevo PIRIM como medida de severidad, basándonos en la alta correlación entre ambos.

Otro punto importante sería realizar un seguimiento de los pacientes periodontales que han sufrido el IAM para poder constatar su peor evolución, en el sentido de desarrollar un nuevo evento coronario, insuficiencia cardiaca o sufrir muerte. Nuestro estudio es el primero que demuestra la relación entre la mayor extensión y severidad de la periodontitis con la mayor extensión y gravedad del IAM, por tanto a priori la evolución del IAM será más adversa en los pacientes periodontales. Con un adecuado seguimiento de estos pacientes obtendríamos datos para considerar la periodontitis como predictor en la evolución del IAM y así poder formar parte de los “scores de estratificación de riesgo”. Una de las limitaciones de nuestro estudio es no contar con un seguimiento de los pacientes para poder constatar la peor evolución de aquellos que cursaron con mayor elevación de troponina y mioglobina, que en nuestro estudio fueron los pacientes periodontales.

Las troponinas son marcadores de necrosis, pero también existen otros marcadores (Naghavi M et al. 2003; Apple FS et al. 2005; Kehl DW et al. 2012) de desestabilización de la placa ateromatosa (MMP-9, MPO, ICAM, VCAM), de

ruptura de la placa ateromatosa (PIGF, sCD40L , PAPP-A), de *isquemia tisular* (IMA, FFAu y Choline) y marcadores del estado inflamatorio (IL-6, TNF- α , hs-PCR). Debemos centrar nuestra atención en la búsqueda, en los pacientes periodontales, de estos marcadores que preceden a los marcadores de necrosis miocárdica y comprobar su utilidad clínica en detectar pacientes de riesgo cardiovascular. En este sentido ya algunos autores han demostrado una sobreexpresión de ICAM y VCAM (Takahashi Y et al. 2006), mayores niveles de IL-6 y hs-PCR (Paraskevas S et al. 2008; Nakajima T et al. 2010) en pacientes periodontales y la disminución de dichos marcadores tras terapia periodontal (D'Aiuto F et al. 2005; Vidal F et al. 2009) y tras exodoncia de todos los dientes afectados (Taylor BA et al. 2006). Posiblemente son necesarios estudios prospectivos donde se analicen estos marcadores y se haga un seguimiento a largo plazo en cuanto a la presentación de los SCA y su evolución a corto y medio plazo, teniendo en cuenta las limitaciones éticas que son propias de la investigación clínica.

Coincidimos con el consenso de editores de la revista americana de cardiología y periodoncia (Friedewald VE et al. 2009) en la hipótesis de la inflamación como explicación a la relación periodontitis-arteriosclerosis-SCA, centrándonos en la respuesta inmune innata que se desarrolla. Conocemos la actuación de la proteína de shock térmico HSP 60 como ligando endógeno sobre los receptores tipo toll-like (TRL) de los macrófagos que se encuentran en la placa ateromatosa, activando la producción de citoquinas inflamatorias, radicales de oxígeno, metaloproteinasas (MMPs) y FT “factor tisular procoagulante” (Wilcox JN et al. 1989; Drake TA et al. 1989). Hay estudios que muestran una estrecha correlación entre aterosclerosis y altos niveles de HSP60 y anticuerpos anti-HSP60 circulantes ((Xiao Q et al. 2005) y actualmente se sigue estudiando esta vía patogénica (Grundtman C et al. 2011). Otros estudios se centran en la relación existente entre la HSP 60 y el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (Zhang X et al. 2008; Rizzo M et al. 2011) e IAM (Hoymans VY et al. 2008; Novo G et al. 2011). Por otra parte se ha observado un aumento de la respuesta inmune a HSP60, tanto humana como bacteriana, en pacientes con periodontitis (Choi JI et al. 2004; Buhlin K et al. 2009; Yamazaki K et al. 2011) y recientemente se ha sugerido que la HSP60 puede ser

el nexo causal entre periodontitis y aterosclerosis (Choi J et al. 2011). Nuestro equipo (Rizzo M et al. 2012) ha realizado un estudio piloto de casos y controles en pacientes con periodontitis moderada, según la clasificación de Arbes S., y el resultado ha sido que los sujetos con periodontitis mostraban niveles de HSP60 en suero más elevados que los controles y correlacionaban con el grado de periodontitis. Teniendo en cuenta estos hallazgos, como posible mecanismo de unión entre estas patologías apuntamos al desarrollo de una mayor cantidad de placa vulnerable debido a la respuesta inmune que se desencadena en la periodontitis; hecho que deberá ser demostrado en futuras investigaciones.

También coincidimos con el consenso de editores de la revista americana de cardiología y periodoncia, en la necesidad de demostrar que la periodontitis es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y por tanto tenemos la obligación de realizar un correcto diagnóstico de la periodontitis e instaurar los tratamientos adecuados para su control; de forma que se disminuya el número de pacientes que hoy en día no son ni diagnosticados, ni tratados.



DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

1.- En nuestra muestra, la prevalencia de la periodontitis en los pacientes que sufren IAM ha sido de 65.18% y según la clasificación de Arbes se distribuyen del siguiente modo: 60.27% Periodontitis Leve, 24.66% Periodontitis Moderada y 15.07% Periodontitis Severa.

2.- Se ha presentado un nuevo índice de severidad de la periodontitis, PIRIM, que tiene en cuenta el número de bolsas y la profundidad de cada una de ellas. Este índice puede considerarse complementario de índices más conocidos como el índice de Arbes, en tanto que este expresa extensión y el nuevo índice expresa severidad. Además PIRIM ha demostrado que es un buen predictor de la extensión del IAM.

3.- Hay una relación directa entre la extensión y severidad de la periodontitis, evaluada mediante los índices de Arbes y PIRIM, con los niveles de troponina y mioglobina.

4.- Los niveles de Leucocitos y PMN están relacionados, por un lado, con Arbes y PIRIM, índices de extensión y severidad de la periodontitis, y por otro, con los niveles de troponina y mioglobina. Ésta relación es el denominado efecto específico indirecto.

5.- La relación entre periodontitis e indicadores de la extensión del IAM está mediada completamente por los marcadores bioquímicos (Leucocitos y PMN).



CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

- Abdellatif HM, Burt BA. (1987). An epidemiological investigation into the relative importance of age and oral hygiene status as determinants of periodontitis. *J Dent Res* 66:13-18.
- Ainamo J, Bay I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25:229-233.
- Akira S, Takeda K, Kaiso T. (2004). Toll-like receptors signalling. *Nat Rev Immunol* 4:499-511.
- Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. (1999). Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol* 70:13-29.
- Albandar JM, Kingman A, Brown LJ, Löe H. (1998). Gingival inflammation and subgingival calculus as determinants of disease progression in early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 25:231-237.
- Albandar JM. (2002). Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* 29:31-69.
- Alper JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. (2000). Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959-969.
- Álvarez E, Génova R, Morant C, Freire JM. (2004). Herramientas para la gestión sanitaria: mortalidad y carga de enfermedad. *Gac Sanit* 18:58-65.

- Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. (1991). Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expresión in human vascular smooth muscle cell. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 11:1223-1230.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. (2007). ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 116:e148-e304.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. (1996). Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335:1342-1349.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284:835-842.
- Apple FS, Wu HB, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J et al. (2005). Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 51:810-824.
- Arbes S, Slade G, Beck J. (1999). Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res* 78:1777-1782.
- Armitage GC. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6.
- Armitage GC. (2002). Classifying periodontal diseases- a long-standing dilemma. *Periodontol 2000* 30:9-23.
- Armitage GC. (2000). Periodontal infections and cardiovascular diseases- How strong is the association? *Oral Dis* 6:335-350.
- Armitage GC. (2004). Periodontal diagnosis and classification of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 34:9-21.
- Arner P. (2003). The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 14: 137-145.
- Aros F. (2005). El manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Aceptar la diversidad puede ser importante. *Rev Esp Cardiol* 58:235-237.

- Aurer A, Aleksí J, Ivi-Kardium M, Aurer J, Culo F. (2001). Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol* 28:565-568.
- Axtelius B, Soderfeldt B, Nilsson A, Edwardsson S, Attström R. (1998). Therapy-resistant periodontitis. Psychosocial characteristic. *J Clin Periodontol* 25:482-491.
- Babuín L, Vasile VC, Rio-Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B. (2008). Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 36:759-765.
- Baena-Díez JM, Vidal-Solsona M, Byram AO, González-Casafont I, Ledesma-Ulloa G, Martí-Sans N. (2010). Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria. Estudio cohorte Zona Franca de Barcelona. *Rev Esp Cardiol* 63:1261-1269.
- Baron RM, Kenny DA. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Pers Sol Psychol* 51:1173-1182.
- Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. (2000). Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 102:2329-2334.
- Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. (2001). The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients ≥ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol* 38:1654-1661.
- Barter P, Gotto AM, La Rosa JC, Manori J, Szarek M, Gruñid SM et al. (2007). HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 357:1301-1310.
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598-1660.
- Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. (1998). Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 3:127-141.
- Beck JD, Eke P, Heiss G et al. (2005a). Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 112:19-24.

- Beck JD, Eke P, Lin D et al. (2005b). Associations between IgG antibody to oral organisms and carotid intima-medial thickness in community-dwelling adults. *Atherosclerosis* 183:342-348.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. (2002). Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287:2570-2581.
- Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kobschull M et al. (2009). Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 36:287-294.
- Bengtsson T, Karlsson H, Gunnarsson P, Skoglund C, Elison C, Leanderson P et al. (2008). The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* cleaves apo B-100 and increases the expression of apo B in LDL in whole blood leading to cell proliferation. *J Intern Med* 263:558-571.
- Bentzon JF, Falk E. (2010). Atherosclerotic lesions in mouse and man: is it the same disease? *Curr Opin Lipidol* 21:434-40.
- Bertrand M, King S. (2006). Síndrome Coronario Agudo. Manual de práctica clínica. Barcelona J&C Ediciones Médicas.
- Beutler B. (2004). Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 430:257-263.
- Blake GJ, Ridker PM. (2001). High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J* 22:349-352.
- Blum A, Front E, Peleg A. (2007). Periodontal care may improve systemic inflammation. *Clin Invest Med* 30:E114-E117.
- Boden WE, Shan PK, Gupta V, Ohman EM. (2008). Contemporary approach to the diagnosis and management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 50:311-351.
- Bonaca MP, Morrow DA. (2008). Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 54:1424-1431.
- Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. (1998). Decreased lesion formation in *CCR2*^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 394:894-897.
- Boughman JA, Astemborski JA, Suzuki JB. (1992). Phenotypic assessment of early onset periodontitis in sibships. *J Clin Periodontol* 19:233-239.

- Bravo-Pérez M, Cásales Pedro E, Cortes Martín F, Llodra Calvo JC. (2006). Encuesta de salud oral en España (2005). *RCOE* 11:409-456.
- Bruschke AV, Kramer JR Jr, Bal ET, UI Haque I, Detrano RC, Goormastic M. (1989). The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 117:296-305.
- Buhlin K, Hultin M, Norderyd O, Persson L, Pockley AG, Rabe P et al. (2009). Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *J Clin Periodontol* 36:541-549.
- Buhlin K, Mäntylä P, Paju S, Peltola JS, Nieminen MS, Sinisalo J et al. (2011). Periodontitis is associated with angiographically verified coronary artery disease. *J Clin Periodontol* 38:1007-1014.
- Caligiuri G, Rudling M, Ollivier V, Jacob MP, Michel JB, Hansson GK, Nicoletti A. (2003). Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice. *Mol Med* 9:10-17.
- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. (2001). Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol* 87:636-639.
- Cappello F, Conway de Macario E, Di Felice V, Zummo G, Macario AJL. (2009). *Chlamydia trachomatis* infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. *PLoS Pathog* 5:e1000552.
- Cappello F, Conway de Macario E, Marasà L, Zummo G, Macario AJL. (2008). Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther* 7:801-809.
- Castelli WP. (1984). Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76:4-12.
- Cerny J, Rosmarin AG. (2012). Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am* 26:303-319.
- Chakrabarti S, Patel KD. (2005). Regulation of matrix metalloproteinase-9 release from IL-8-stimulated human neutrophils. *J Leukoc Biol* 78:279-288.

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 :1206–1252.
- Choi JI, Chung SW, Kang HS, Rhim BY, Park YM, Kim US et al. (2004). Epitope mapping of *Porphyromonas gingivalis* heat-shock protein and human heat-shock protein in human atherosclerosis. *J Dent Res* 83:936-940.
- Choi J, Lee SY, Kim K, Choi BK. (2011). Identification of immunore-active epitopes of the *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in periodontitis and atherosclerosis. *J Periodontal Res* 46:240-245.
- Chou HH, Yumoto H, Davey M, Takahashi Y, Miyamoto T, Gibson FC et al. (2005). *Porphyromonas gingivalis* fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. *Infect Immun* 73:5367-5378.
- Christenson RH, Azzazy HME. (2006). Biomarkers of necrosis: past, present and future. In: Marow DA, editor. Cardiovascular Biomarkers: Pathophysiology and Clinical Management. New York: Humana Press.
- Chung SW, Kang HS, Park HR, Kim SJ, Kim SJ, Choi JI. (2003). Immune responses to heat shock protein in *Porphyromonas gingivalis* infected periodontitis and atherosclerosis patients. *J Periodontal Res* 38:388-393.
- Cibulsky MI, Gimbrone MA Jr. (1991). Endothelial expresión of a mononuclear leucocyte adhesión molecule during atherogenesis. *Science* 251:788-791.
- Clinton S, Underwood R, Sherman M, Kufe D, Libby P. (1992). Macrophage-colony stimulating factor gen expression in vascular cells and experimental and human atherosclerosis. *Am J Pathol* 140:301-316.
- Coller BS. (2005). Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality. Is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:658-670.
- Collins T, Cibulsky MI. (2001). NF- κ B: pivotal mediator or innocent bystander in atherosclerosis? *J Clin Invest* 107:255-264.
- Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series, 894. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2000.

- Consensus Report. (1996). Periodontal diseases: pathogenesis and microbial factors. *Ann of Periodontol* 1:926-932.
- Costerton JW, Cook G, Lamont R. (1999). The community architecture of biofilms: dynamic structures and mechanisms. En: Newman HN, Wilson M, eds. Dental plaque revisited. Oral biofilms in health and disease. Cardiff: Bioline 5-14.
- Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. (1997). The relationships between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol* 28:1137-1144.
- Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. (2005). Periodontitis as risk factor acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res* 40:36-42.
- Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR et al. (2004). Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:14871-14876.
- D'Aiuto F, Nabali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 84:269-273.
- Dale DC, Boxer L, Liles WC. (2008). The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood* 112:935-945.
- Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. (1998). Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 279:1477-1482.
- Davies MJ. (1996). Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture, 1995. *Circulation* 94:2013-2020.
- Dawber ThR, Meadors GF, Moore FE Jr. (1950). National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency. Washington, D.C., Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study presented at a joint session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics sections of the American Public Health Association, at the seventy-eighth annual meeting in St. Louis.

- Deas DE, Mackey SA, McDonnell HT. (2003). Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol* 2000 32:82-104.
- Deshpande RG, Khan M, Genco CA. (1998). Invasión of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 66:5337-5343.
- Després JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. (2000). HDL-cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Québec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 153:263-272.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russel CM. (1993). Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 306:688-691.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL et al. (2005). Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation* 111:576-582.
- De Boer OJ, Van Der Wal AC, Teeling P, Becker AE. (1999). Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res* 41:443-449.
- De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone M Jr et al. (1995). Nitric oxide cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 96:60-68.
- DiCiccio TJ, Efron B. (1996). Bootstrap confidence intervals. *Stat Sci* 11:189-228
- Ding Y, Uitto VJ, Firth J, Salo T, Haapasalo M, Konttinen YT et al. (1995). Modulation of host matrix metalloproteinases by bacterial virulence factors relevant in human periodontal diseases. *Oral Dis* 1:279-286.
- Dolan TA, Gilbert GH, Ringelberg ML, Legler DW, Antonson DE, Foerster U et al. (1997): Behavioral risk indicators of attachment loss in adult Floridians. *J Clin Periodontol* 24:223-232.
- Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. (1998). The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 102:145-152.
- Dorn BR, Dunn WA Jr, Progulsk-Fox A. (1999). Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens. *Infect Immun* 67:5792-5798.

- Drake TA, Morrisey JH, Edgington TS. (1989). Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of homeostasis and thrombosis. *Am J Pathol* 134:1087-1097.
- Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson G, Yan Z. (2002). Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 105:1158-1161.
- Efron B. (1987). Better bootstrap confidence intervals. *J Am Stat Assoc* 82:171-185.
- Ellis JS, Seymour RA, Steele JG, Robertson P, Butler TJ, Thomason JM. (1999). Prevalence of gingival overgrowth induced by calcium channel blockers: a community-based study. *J Periodontol* 70:63-67.
- Ensrud K, Grimm RH Jr. (1992). The white blood cell count and risk for coronary heart disease. *Am Heart J* 124:207-213.
- Enrst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. (1987). Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 257:2318-2324.
- Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. (2009). Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. *Circulation* 119:3133-3141.
- Falk E, Shah P, Fuster V. (1995). Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657-671.
- Falk E. (2006). Hallazgos anatomopatológicos en los síndromes coronarios agudos. In: Bertrand M, King S, eds. Síndrome coronario agudo, Manual de práctica clínica. Barcelona J&C Ediciones Médicas 11-25.
- Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ et al. (2005b). Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol* 20:296-302.
- Ford PJ, Gemmell E, Walker P, West M, Cullinan M, Seymour G. (2005a). Characterization of heat shock protein-specific T cells in atherosclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 12:259-267.
- Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. (2006a). Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 33:401-407.
- Forner L, Nielsen CH, Bendtzen K, Larsen T, Holmstrup P. (2006b). Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol* 33:724-729.

- Fox KA, Dabbous OH, Golberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F et al. (2006). Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333:1091-1102.
- Fredriksson M, Figueredo C, Gustafsson A, Bergström K, Asman B. (1999). Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 70:1355-1360.
- Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD, Genco R, Goldfine A, Libby P et al. (2009). The American journal of cardiology and journal of periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 104:59-68.
- Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. (1974). The leucocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 290:1275-1278.
- Frohlich J, Fodor G, McPherson R, Genest J, Langer N, Fodor G et al. (1998). Rationale for and outline of recommendations of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias: interim report: Dyslipidemia Working Group of Health Canada. *Can J Cardiol* 14:17A-21A.
- Frostergård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U et al. (1999). Cytokine expression in advanced human atherosclerosis plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 145:33-43.
- Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A et al. (2004). Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 147:42-48.
- Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1990). Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving Concepts. *Circulation* 82:II-47 – II-59.
- Fuster V, Badimon JJ, Badimon L (a). (1992). Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 86:III1-III11.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326:242-250.

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326:310-318.
- Gallis Z, Sukhova GK, Lark M, Libby P. (1994). Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 94:2493-2503.
- Gani DK, Lakshmi D, Krishnan R, Emmadi P. (2009). Evaluation of C-reactive protein and interleukin-6 in the peripheral blood of patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 13:69-74.
- Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. (2004). Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol* 75:1274-1280.
- Genco RJ. (1996). Current view of risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 67:1041-1049.
- Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong LL, D'Agati VD, Schmidt AM et al. (2004). *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Lett* 241:95-101.
- Giannitsis E, Steen H, Kurz K, Ivandic B, Simon AC, Futterer S et al. (2008). Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 51:307-314.
- Giugliano G, Brevetti G, Lanero S, Schiano V, Laurenzano E, Chiariello M. (2010). Leukocyte count in peripheral arterial disease: a simple, reliable, inexpensive approach to cardiovascular risk prediction. *Atherosclerosis* 210:288-293.
- Gostman I, Lotan CH, Soskolne WA, Rassovsky S, Pugatsch T, Lapidus L et al. (2007). Periodontal destruction is associated with coronary artery disease and periodontal infection with acute coronary syndrome. *J Periodontol* 78:849-858.
- Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N. (2008). Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources. *J Periodontol* 79:2331-2339.

- Grundtman C, Kreutmager SB, Almanzar G, Wick MC, Wick G. (2011). Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:960-968.
- Gu L, Okada Y, Clinton S, Gerard C, Sukhova GK, Libby P et al. (1998). Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. *Mol Cell* 2:275-281.
- Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A et al. (2011). Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary síndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost* 106:591-599.
- Haber J. (1994). Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 12-18.
- Haidi HA, Can CS, Al Suwaidi J. (2005). Endotelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vase Health Risk Manag* 1:183-198.
- Haley KJ, Lilly CM, Yang JH, Feng Y, Kennedy SP, Turi TG et al. (2000). Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular. *Circulation* 102:2185-2189.
- Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L et al. (1992). The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 327:146-150.
- Hansson GK, Libby P. (1996). The role of lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. New York, NY: Lippincott-Raven 557-568.
- Hansson GK. (2001). Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1867-1890.
- Hansson GK. (2005). Mechanisms of disease: inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685-1697.
- Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71:1554-1560.
- Harrison Principios de Medicina Interna. Cap. 218: Epidemiología Enfermedades Cardiovasculares. 17ª edición: <http://www.harrisonmedicina.com>
- Harrison Principios de Medicina Interna. Cap. 239: Infarto del miocardio con elevación del segmento ST. 17ª edición: <http://www.harrisonmedicina.com>

- Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, Foster K, Hembry R, Murphy G et al. (1991). Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8154-8158.
- Henning BJ, Parkhill JM, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. (1999). Association of a vitamin D receptors gene polymorphism with localized early-onset periodontal diseases. *J Periodontol* 70:1032-1038.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Wer F et al. (1999). Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in Acute Coronary Syndromes IIB Investigators. *N Engl J Med* 341:226-232.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo R. (2002). Antiatherosclerosis interventions in women. *Am J Cardiol* 90:17F-21F.
- Hoymans VY, Bosmans JM, Van Herck PL, Ieven MM, Vrints CJ. (2008). Implications of antibodies to heat-shock proteins in ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 123:277-282.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. (2002). Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137: 273-284.
- Iniesta M, Herrera D, Serrano JJ, Sanz M. (2008). Análisis de los factores de virulencia de los patógenos de asociación fuerte con la periodontitis: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia*. *Periodoncia y Osteointegración* 18:109-115.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2009. Madrid. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Ionita MG, van de Borne P, Catanzariti LM, Moll FL, De Vries JP, Pasterkamp G et al. (2010). High neutrophil numbers in human carotid atherosclerotic plaques are associated with characteristics of rupture-prone lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1842-1848.
- Irfan VM, Dawson DV, Bissada NF. (2001). Epidemiology of periodontal disease: a review and clinical perspectives. *J Int Acad Periodontol* 3:14-21.
- Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, et al. (1999). Tissue expression and immunolocalization for tumor necrosis factor-alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation* 99:1492-1498.
- Iwai T. (2009). Periodontal bacteraemia and various vascular diseases. *J Periodontal Res* 44:689-694.

- Jhonson RC, Chapman SM, Dong ZM, Ordovas JM, Mayadas TN, Herz J et al. (1997). Absence of P-selectin delays fatty streak formation in mice. *J Clin Invest* 99:1037-1043.
- Jolly SR, Kane WJ, Hook BG, Abrams GD, Kunkel SL, Lucchesi BR. (1986). Reduction of myocardial infarct size by neutrophil depletion: effect of duration of occlusion. *Am Heart J* 112:682-690.
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. (1986). Regional accumulations of T cells, Macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerosis plaque. *Arteriosclerosis* 6:131-138.
- Kalayoglu MV, Hoerneman B, La Verda D, Morrison SG, Morrison RP, Byrne GI. (1999). Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 180:780-790.
- Kang JC, Kumaritsu HK. (2002). Induction of monocyte chemoattractant protein-1 by *Porphyromonas gingivalis* in human endothelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 34:311-317.
- Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. (2010). “Gum bug, leave my heart alone!” – Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 89:879-902.
- Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, Landa A, Maisel AS. (2012). Biomarkers in acute myocardial injury. *Trans Res* 159:252-264.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. (2009). Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361:868-877.
- Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J. (1977). The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res* 12:227-234.
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR et al. (2004). Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 45:1169-1196.
- Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. (2000). Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 181:462-472.
- Kinane DF. (1998). Periodontal diseases contribution to cardiovascular diseases: an overview of potential mechanisms. *Ann Periodontol* 3:142-150.

- Kinane DF, Chestnutt IG. (1997). Relationships of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 4:29-34.
- Kinane DF, Riggio MP, Walker KF, Mackenzie D, Shearer B. (2005). Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 32:708-713.
- Knoflach M, Bernhard D, Wick G. (2005). Anti-HSP60 immunity is already associated with atherosclerosis early in life. *Ann N Y Acad Sci* 1051:323-331.
- Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van der Pol WL, Yasuda K, Kaneko S et al. (2001). The Fc gamma receptors genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 72:1324-1331.
- Kocher T, Sawaf H, Fanghanel J, Timm R, Meisel P. (2002). Association between bone loss in periodontal disease and polymorphism of N-acetyltransferase (NAT2). *J Clin Periodontol* 29:21-27.
- Kornman KS, di Giovine FS. (1998). Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 3:327-338.
- Kornman KS, L e H. (1993). The role of local factors in the etiology of periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2:83-97.
- Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. (1984). Association between leukocyte count and presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol* 53:997-999.
- Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA Jr, Progulske-Fox A. (2005). Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e17-e18.
- Kraal JH, Chancellor MB, Bridges RB, Bemis KG, Hawke JE. (1977). Variations in the gingival polymorphonuclear leucocyte migration rate induced by tobacco smoke. *J Periodontal Res* 12:242-249.
- Kreisberg RA, Oberman A. (2002). Clinical review 141: lipids and atherosclerosis: lesson learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 87:423-437.
- Kumaritsu HK, Qi M, Kang IC, Chen W. (2001). Role for periodontal bacteria in cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 6:41-47.

- Kusumoto Y, Hirano H, Saitoh K, Yamada S, Takedachi M, Nozaki T et al. (2004). Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant proteina-1 after stimulation with *P. gingivalis* via toll-like receptor-2. *J Periodontol* 75:370-379.
- Kweider M, Lowe GDO, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. (1993). Dental disease, fibrinogen and white cell count: links with myocardial infarction? *Scott Med J* 38:73-74.
- Lamb DJ, Ferns GA. (2002). The magnitude of the immune response to heat shock protein-65 following BCG immunization is associated with the extent of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 165:231-240.
- Lancet S, Joulin J, Favory R, Gossens JF, Kluza J, Chopin C. (2005). Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 111:2596-2604.
- Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, Potter-Perigo S, Briggs WH, Landschutz KT et al. (2001). Mechanical strain induces specific changes in the sintesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cell. *J Biol Chem* 276:13847-13851.
- Leclercq A, Houard X, Philippe M, Ollivier V, Sebbag U, Meilhac O et al. (2007). Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment. *J Leukoc Biol* 82:1420-1429.
- Leknes KN. (1997). The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction: a review. *J Periodontol* 68:507-516.
- LeResche L, Dworkin SF. (2004). The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol 2000* 30:91-103.
- Leitinger N. (2003). Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14:421-430.
- Li H, Cibulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. (1993). An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb* 13:197-204.
- Li Y, Si R, Feng Y, Chen HH, Zou L, Wang E et al. (2011). Myocardial ischemia activates an injurious innate immune signalling via cardiac heat shock protein 60 and Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 286:31308-31319.

- Libby P. (1995). The molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91:2844-2850.
- Libby P. (2001). Managing the risk of atherosclerosis: the role of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 88:3N-8N.
- Libby P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868-874.
- Libby P. (2005). The pathogenesis of atherosclerosis. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th ed. New York: McGraw-Hill 1425-1430.
- Libby P. (2005). Prevention and treatment of atherosclerosis. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 th ed. New York: McGraw-Hill 1430-1433.
- Libby P, Aikawa M. (2002). Stabilization of atherosclerosis plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nature* 415:1257-1262.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-1143.
- Libby P, Simon DI. (2001). Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 103:1718-1720.
- Lim J, Pérez L, Guarda E, Fajauri A, Marchart E, Martínez A et al. (2005). Periodontal disease among patients with acute coronary syndrome. *Rev Med Chil* 133:183-189.
- Lindhe J, Karring T. (2000). Anatomía del periodonto. En Periodontología clínica e implantología odontológica. Editorial Médica Panamericana, S.A., 3ª ed. Madrid 19-68.
- Linhares IM, Witkin SS. (2010). Immunopathogenic consequences of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress Chaperones* 15:467-473.
- Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. (1997). Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 80:1566-1571.
- Listgarten MA. (1965). Electrón microscopio observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 36:328-339.
- Llodra JC. (2012). Encuesta salud oral en España 2010. *RCOE* 17:13-41.

- Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK et al. (2009). Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 140:1238-1244.
- Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PME, van der Velden U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol* 71:1528-1534.
- Lu H, Wang M, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. (1994). Subclass concentration in periodontally healthy and diseased individuals. *Infect Immun* 62:1677-1682.
- Lucchesi BR, Wems SW, Fantone JC. (1989): The role of neutrophil and free radicals in ischemic myocardial injury. *J Mol Cell Cardiol* 21:1241-1251.
- Mach F, Sauty A, Iaroni AS, Sukhova GK, Neote K, Libby P et al. (1999). Differential expresión of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 104:1041-1050.
- MacKinnon DP, Fairchild AJ, Fritz MS. (2007). Mediation analysis. *Annu Rev Psychol* 58:593-614.
- Majola MP, McFadyen ML, Connolly C, Nair YP, Govender M, Laher MH. (2000). Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *J Clin Periodontol* 27:506-512.
- Mandal K, Foteinos G, Jahangiri M, Xu Q. (2005). Role of antiheat shock protein 60 autoantibodies in atherosclerosis. *Lupus* 14:742-746.
- Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Enmanuel F, Bureau MF et al. (1999). Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 85: e17-e24.
- Martinet W, Shrijvers DM, De Meyer GR. (2011). Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basis Res Cardiol* 106:749-760.
- Massberg S, Brand K, Grüner S, Page S, Müller E, Müller I et al. (2002). A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 196:887-896.
- Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C et al. (2010). Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med* 16:887-896.
- Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL et al. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 298:779-781.

- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietaniemi KL. (1993). Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 103:205-211.
- Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. (1995). Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 20:588-592.
- McGuire MK, Nunn ME. (1999). Prognosis versus actual outcome.IV. The effectiveness of clinical parameters and Il-1 genotype in accurately predicting prognoses and tooth survival. *J Periodontol* 70:49-56.
- Megens RT, Vijayan S, Lievens D, Döring Y, van Zandvoort M, Grommes J et al. (2012). Presence of luminal neutrophil extracellular traps in atherosclerosis. *Thromb Haemost* 107:597-598.
- Meisel P, Timm R, Sawaf H, Fanghaenel J, Siegemund W, Kocher T. (2000). Polymorphism of the N-acetyltransferase (NAT2), smoking and the potential risk of periodontal disease. *Arch Toxicol* 74:343-348.
- Meisel P, Carlsson LE, Sawaf H, Fanghaenel J, Greinacher A, Kocher T. (2001). Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. *Genes Immun* 2:258-262.
- Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Fanghaenel J, Kocher T. (2002). Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1 alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 73:27-32.
- Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. (2003). Leucocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 92:368-372.
- Mesa F, Liébana J, Galindo-Moreno P, O'Valle F. (2011). Oral pathogens, immunity and periodontal diseases. *Current Immunol Rev* 7:83-89.
- Michalowicz BS, Aeppli DP, Kuba RK, Bereuter JE, Conry JP, Segal NL et al. (1991). A twin study of genetic variation in proportional radiographic alveolar bone height. *J Dent Res* 70:1431-1435.
- Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL et al. (1991). Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol* 62:293-299.
- Michel J, Gonzales JR, Wunderlich D, Diete A, Herrmann JM, Meyle J. (2001). Interleukin-4 polymorphisms in early onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 28:483-488.

- Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. (2003). Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14:437-445.
- Monteiro AM, Jardini M, Alves S, Giampaoli V, Aubin E, Figueiredo-Neto AM. (2009). Cardiovascular disease parameters in periodontitis. *J Periodontol* 80:378-388.
- Moreno JA, Ortega-Gómez A, Delbosc S, Beaufort N, Sorbets E, Louedec L et al. (2012). In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD 136 in human atherothrombosis. *Eur Heart J* 33:253-262.
- Mori Y, Yoshimura A, Ukai T, Lien E, Espevik T, Hara Y. (2003). Immunohistochemical localization of Toll-like receptors 2 and 4 in gingival tissue from patients with periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 18:54-58.
- Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 53:552-574.
- Moss ME, Beck JD, Kaplan R, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch G et al. (1996). Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 67:1060-1069.
- Muler HP. (2001). Periodontitis and cardiovascular disease: an ecological fallacy? *Eur J Oral Science* 109:286-287.
- Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. (2007). Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systemic review and meta-analysis. *J Periodontol* 78:2289-2302.
- Nakamura N, Yoshida M, Umeda M, Huang Y, Kitajima S, Inoue Y et al. (2008). Extended exposure of lipopolysaccharide fraction from *Porphyromonas gingivalis* facilitates mononuclear cell adhesion to vascular endothelium via Toll-like receptor-2 dependent mechanism. *Atherosclerosis* 196:59-67.
- Nakajima T, Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Ito H et al. (2010). Periodontitis associated up-regulation of systemic inflammatory mediator level may increase the risk of coronary heart disease. *J Periodontal Res* 45:116-122.
- Nakashima Y, Raines EW, Pluma AS, Breslow JL, Ross R. (1998). Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:842-851.
- Naoshi S. (2005). Cirugía Periodontal, Atlas Clínico. Objetivos y técnicas de la cirugía periodontal. Ed. Quintessence S.L. Barcelona.

- Nares S. (2003). The genetic relationship to periodontal disease. *Periodontol 2000* 32:36-49.
- Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A et al. (2002). Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 106:2894-2900.
- Neumann FJ, Zohlnhofer D, Fakhoury L, Ott I, Gawaz M, Schomig A. (1999). Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 34:1420-1426.
- Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL et al. (2001). Bedside multimarker testing of risk stratification in chest pain units. The chest pain evaluation by creatine-kinase-MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 103:1832-1837.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberg J, et al. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 108:1664-1672.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberg J, et al. (2003). From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 108:1772-1778.
- Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. (2007). Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 34:931-937.
- Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. (2009). Elevated platelet and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost* 7:162-170.
- Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. (2000). Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 71:1057-1066.
- Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. (2000). Dietary Vitamin C and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 71:1215-1223.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. (1996). Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 93:450-456.

- Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 72:1221-1227.
- Nonenmacher C, Stezel M, Susin C, Sattler AM, Schaefer JR, Maisch B et al. (2007). Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study. *J Periodontol* 78:1724-1730.
- Novo G, Cappello F, Rizzo M, Fazio G, Zambuto S, Tortorici E et al. (2011). Hsp60 and Heme Oxygenase-1 (Hsp32) in acute myocardial infarction. *Transl Res* 157:285-292.
- Núñez J, Fácila L, Llácer A, Sanchos J, Boda V, Bertomeu V, et al. (2005). Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol* 58:631-639.
- Nyboe J, Jensen G, Appleyard M, Schnohr P. (1991). Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 122:438-447.
- Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. (1998). Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 81:1405-1410.
- O'Leary D, Polak J, Kronmal RA, Manolio T, Burke G, Wolfson SJ. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340:14-22.
- Ohashi K, Burkart V, Flohe S, Kolb H. (2000). Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J Immunol* 164:558-561.
- Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH. (1990). Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 63:335-338.
- Ortega L, Fernández J, Durán G. (2001). Enfermedad coronaria aguda: consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales. *Resumed* 14:162-175.
- Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G et al. (2000). Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 140:917-927.

- Padilla C, Lobos O, Hubert E, González C, Matus S, Pereira M et al. (2006). Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. *J Periodontol Res* 41:350-353.
- Page RC, Kornman KS. (1997). The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 14:9-11.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14:216-248.
- Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol* 35:277-290.
- Parkhill JM, Henning BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ. (2000). Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol* 27:682-689.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JL, Lefant C. (2002). ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 106:1024-1028.
- Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N et al. (1995). Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 311:711-714.
- Patel VB, Topol EJ. (2002). Pathophysiology of coronary thrombosis: role of plaque rupture and plaque erosion. *Prog Cardiovasc Dis* 44:357-368.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M et al. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511.
- Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. (2002). Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 14:123-128.
- Perschinka H, Mayr M, Millonig G, Mayerl C, Van Der Zee R, Morrison SG, Morrison RP et al. (2003). Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1060-1065.

- Persson GR, Persson RE. (2008). Cardiovascular disease and periodontitis. An update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 35:362-379.
- Poulter N. (1999). Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens* 12:92-95.
- Preacher kJ, Hayes AF. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behav Res Meth Instr & Computers* 36:717-731.
- Preacher KJ, Hayes AF. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav Res Methods* 40:879-891.
- Pucar A, Milasin J, Lekovic V, Vukadinovic M, Ristic M, Putnik S et al. (2007). Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. *J Periodontol* 78:677-682.
- Pugin J, Widmer MC, Kossodo S, Liang CM, Preas HL II, Suffredini AF. (1999). Human neutrophils secrete gelatinase B in vitro and in vivo in response to endotoxin and proinflammatory mediators. *Am J Respir Cell Mol Biol* 20:458-464.
- Pussinen PJ, Alftan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P. (2004). High serum antibody levels to Porphyromonas gingivalis predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11:408-411.
- Pussinen PJ, Nyyssonen K, Alftan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. (2005). Serum antibody levels to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* predict the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:833-838.
- Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. (2002). Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 137:494-500.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S et al. (2009). Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361:858-867.
- Rech RL, Nurkin N, Cruz I, Sostizzo F, Baião C, Perrone JA et al. (2007). Association between periodontal disease and acute coronary syndrome. *Arg Bras Cardiol* 88:162-166.

- Renvert S, Ohlsson O, Pettersson T, Persson R. (2010). Periodontitis: a future risk of acute coronary syndrome? A follow-up study over 3 years. *J Periodontol* 81:992-1000.
- Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. (2006). Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 77:1110-1119.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. (2000). C-Reactive Protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836-843.
- Ridker PM, Rifai N, Stempfer MJ, Hennekens CH. (2000). Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 101:1767-1772.
- Rifkin IR, Leadbetter EA, Busconi L, Viglianti G, Marshak-Rothstein A. (2005). Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev* 204:27-42.
- Rioboo Crespo M, Bascones A. (2005). Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Avances Periodoncia e Implantología* 17:69-77.
- Rizzo M, Macario AJL, Macario EC, Gouni-Berthold I, Berthold HK, Rini GB et al. (2011). Heat shock protein-60 and risk of cardiovascular disease. *Current Pharmaceutical Design* 17:3662-3668.
- Rizzo M, Cappello F, Marfil R, Nibali L, Gammazza AM, Rappa F et al. (2012). Heat-shock protein 60 kDa and atherogenic dyslipidemia in patients with untreated mild periodontitis: a pilot study. *Cell Stress Chaperones* 17:399-407.
- Robertson AKL, Rudlin M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. (2003). Disruption of TGF-beta signalling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* 112: 1342-1350.
- Rompen EH, Geerts SO, Charpentier J. (2001) Systemic repercussions of periodontal infection: Definition of a new periodontal index (in French). *Actualités Dentaires de l'Université de Liège* 29:3-8.
- Ross R, Glomset JA. (1973). Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesion of atherosclerosis. *Science* 180:1332-1339.

- Ross R, Harker L. (1976). Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 193:1094-1100.
- Ross R. (1999). Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-126.
- Roth GA, Ankersmit HJ, Brown VB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. (2007). *Porphyromonas gingivalis* infection and cell death in human aortic endothelial cells. *FEMS Microbiol Lett* 272:106-113.
- Roth GA, Aumayr K, Giacona MB, Papapanou PN, Schmidt AM, Lalla E. (2009). *Porphyromonas gingivalis* infection and prothrombotic effects in human aortic smooth muscle cells. *Thromb Res* 123:780-784.
- Roth GA, Moser B, Huang SJ, Brandt JS, Huang Y, Papapanou PN et al. (2006). Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. *J Thromb Haemost* 4:2256-2261.
- Roth GA, Moser B, Roth-Walter F, Giacona MB, Harja E, Papapanou PN et al. (2007). Infection with a periodontal pathogen increases mononuclear cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 190:271-281.
- Rozlog LA, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Sheridan J, Glaser R. (1999). Stress and immunity: Implications for viral disease and wound healing. *J Periodontol* 70:786-792.
- Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, Barbour SE, Tew JG, van Antwerpen R. (2007). Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 42:495-502.
- Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, Huttunen JK, Leinonen M, Ekman MR et al. (1988). Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 2:983-986.
- Sánchez-Recalde A, Kaski JC. (2001). Diabetes Mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol* 54:751-763.
- Sanchis J, Boda V, Yacer A, Facila L, Nuñez J, Bertomeu V et al. (2003). Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as a biochemical marker of mortality in non-st-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 91:448-451.
- Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R et al. (2005). Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J* 149:1050-1054.

- Sheedy FJ, O'Neill LA. (2007). The Troll in Toll: Mal and Tram as bridges for TRL2 and TRL4 signaling. *J Leukoc Biol* 82:196-203.
- Sheiham A, Netuveli G. (2002). Periodontal diseases in Europe. *Periodontol 2000* 29:104-121.
- Shi D, Meng H, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X. (2008). Systemic inflammation markers in patients with aggressive periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 79:2340-2346.
- Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL et al. (2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417:750-754.
- Socransky SS, Haffajee AD. (1992). The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 63:322-31.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 25:134-144.
- Socransky SS, Haffajee AD. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000* 28:12-55.
- Song Y, Song Z, Zhang L, McLain CJ, Kang YL, Cai L. (2003). Diabetes enhances lipopolysaccharides-induced cardiac toxicity in the mouse model. *Cardiovasc Toxicol* 3:363-372.
- Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M et al. (2006). Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med* 166:554-559.
- Strydom HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesion of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 89:2462-2478.
- Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. (1995). A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92:1355-1374.

- Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. (2006). Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *J Am Coll Cardiol* 48:2192-2194.
- Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hasson GK. (1995). T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3893-3897.
- Stypulkowska J, Lyszczarz R, Blazowska K. (2002). The role of chronic dental bacterial infections in the aetiopathogenesis of ischaemic heart disease. *Wiad Lek* 55:922-926.
- Suárez Fernández C. (2003). Integración de los factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 20:34-39.
- Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC et al. (1999). Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 99:2503-2509.
- Syrjanen J. (1990). Vascular diseases and oral infections. *J Clin Periodontol* 17:497-500.
- Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. (2003). Molecular mechanisms regulatin Th-1 immune responses. *Ann Rev Immunol* 21:713-758.
- Taganda SD, Califano IV, Nakashima K, Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC et al. (1997). The effect of smoking on serum IgG2 reactive with *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in early-onset periodontitis patients. *J Periodontol* 68:842-850.
- Takahashi Y, Davey M, Yumoto H, Gibson FC III, Genco CA. (2006). Fimbria-dependent activation of pro-inflammatory molecules in *Porphyromonas gingivalis* infecte human aortic endotelial cells. *Cell Microbiol* 8:738-757.
- Taylor BA, Tofler GH, Carey HM, Morel-Kopp MC, Philcox S, Carter TR et al. (2006). Full-mouth tooth extraction lowers systemic inflammatory and thrombotic markers of cardiovascular risk. *J Dent Res* 85:74-78.
- Taylor GW. (2001). Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 6:99-112.
- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M. (1998). Glycemic control and alveolar bone loss progression in type 2 diabetes. *Ann Periodontol* 3:30-39.

- Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC et al. (1996). Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 67:1085-1093.
- Tedgui A, Mallat Z. (2006). Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 86:515-581.
- Tello-Monteliu A, Marín F, Roldán V, Mainar L, Lopez MT, Soqorb F et al. (2007). A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 262:651-658.
- Teng YT. (2003). The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Springer Semin Immunopathol* 26:257-271.
- Tervonen T, Oliver RC. (1993). Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. *J Clin Periodontol* 20:431-435.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P et al. (2010). Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 31:2197-2206.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M et al. (2007). Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 356:911-920.
- Topper JN, Gimbrone MA Jr. (1999). Blood flow and vascular gene expression: fluid shear stress and a modulator of endothelial phenotype. *Mol Med Today* 5:40-46.
- Tuomainen AM, Jauhiainen M, Kovanen PT, Metso J, Paju S, Pussinen PJ. (2008). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induces MMP-9 expression and proatherogenic lipoprotein profile in apoE-deficient mice. *Microb Pathog* 44:111-117.
- Tverdal A, Thelle D, Stensvold I, Leren P, Bjartveit K. (1993). Mortality in relation to smoking history: 13 years' follow-up of 68.000 Norwegian men and women 35-49 years. *J Clin Epidemiol* 46:475-487.
- Vabulas RM, Wagner H, Schild H. (2002). Heat shock proteins as ligands of Toll-like receptor. *Curr Top Microbial Immuno* 270:169-184.
- Vasile VC, Babuin L, Giannitsis E, Katus HA, Jaffe AS. (2008). Relationship of MRI-determined infarct size and cTnI measurements in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 54:617-619.

- Van der Velden U. (1984). Effect of age on the periodontium. *J Clin Periodontol* 11:281-294.
- Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. (2009). Periodontal therapy reduces plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, and fibrinogen in patients with severe periodontitis and refractory arterial hypertension. *J Periodontol* 80:786-791.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. (2002). Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44:349-356.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tufenko TN et al. (2005). Atherosclerosis plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2054-2061.
- Wick G, Xu Q. (1999). Atherosclerosis-an autoimmune disease. *Exp Gerontol* 34:559-566.
- Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. (1989). Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2839-2843.
- Williams CA, Winkler JR, Grassi M, Murray PA. (1990). HIV-associated periodontitis complicated by necrotizing stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69:351-355.
- Winkler JR, Robertson PB. (1992). Periodontal disease associated with HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73:145-150.
- Xiao Q, Mandal K, Schett G, Mayr M, Wick G, Oberhollenzer F et al. (2005). Association of serum-soluble heat shock protein 60 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Stroke* 36:2571-2576.
- Xu Q. (2002). Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1547-1559.
- Xu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberhollenzer F et al. (2000). Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 102:14-20.
- Xu Q, Willeit J, Marosi M, Kleindienst R, Oberhollenzer F, Kiechl S et al. (1993). Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 341:255-259.

- Yamazaki K, Tabeta T, Nakayima T. (2011). Periodontitis as a risk factor for atherosclerosis. *J Oral Biosci* 53:221-232.
- Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T et al. (1999). Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 100:903-909.
- Yoshii S, Tsuboi S, Morita I, Takami Y, Adachi K, Inukai J et al. (2009). Temporal association of elevated c-reactive protein and periodontal disease in men. *J Periodontol* 80:734-739.
- Yu L, Wang L, Chen S. (2010). Endogenous Toll-like receptors ligands and their biological significance. *J Cell Mol Med* 14:2592-2603.
- Yumoto H, Chou HH, Takahashi Y, Davey M, Gibson FC III, Genco CA. (2005). Sensitization of human aortic endothelial cells to lipopolysaccharide via regulation of Toll-like receptor 4 by bacterial fimbria-dependent invasion. *Infect Immune* 73:8050-8059.
- Zairis MN, Adamapoulou EN, Manousakis SJ, Lyras AG, Bibis GP, Ampartzidou OS et al. (2007). The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 194:397-402.
- Zhang T, Kurita-Ochiai T, Hashizume T, Du Y, Oguchi S, Yamamoto M. (2010). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* accelerates atherosclerosis with an increase in atherogenic factors in spontaneously hyperlipidemic mice. *FEMS Immunol Med Microbiol* 59:143-151.
- Zhang X, He M, Cheng L, Chen Y, Zhou L, Zeng H et al. (2008). Elevated heat shock protein 60 levels are associated with higher risk of coronary heart disease in Chinese. *Circulation* 118:2687-2693.
- Zhang Y, Lundgren T, Renvert S, Tatakis DN, Firatli E, Uygur C et al. (2001). Evidence of a founder effect for four cathepsin C gene mutations in Papillon-Lefevre syndrome patients. *J Med Genet* 38:96-101.



ANEXOS

ANEXOS

Anexo I: Hoja de Información al Paciente (H.I.P.) y Consentimiento por escrito del Paciente

Estimado/a paciente:

Su médico le ha planteado la posibilidad de participar en el estudio: “INFLUENCIA DE LA PERIODONTITIS EN LA EXTENSIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (IAM)”

La causa principal e inmediata de la enfermedad coronaria y de sus manifestaciones clínicas es la aterosclerosis. Conocemos relativamente bien el impacto que algunos factores llamados de riesgo (por ejemplo, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la elevación de las cifras de colesterol y/o la diabetes) tienen en el desarrollo de esta enfermedad, pero, es imprescindible estudiar con mayor precisión la influencia que ejercen otros factores relacionados con las enfermedades infecciosas crónicas, como es la periodontitis.

El objetivo de este estudio es determinar el grado en que la periodontitis podría influir, en parte, en la extensión del IAM y por tanto en su gravedad. Asimismo, pretendemos determinar cuál podría ser la vía de acción de esta enfermedad infecciosa crónica en el desarrollo y evolución de la enfermedad cardiovascular.

Durante la fase de hospitalización evaluaremos mediante entrevista personal, datos antropométricos, de filiación, hábitos y antecedentes personales. Se realizará una exploración bucal con espejo y sonda periodontal, mediante la cual obtendremos datos referentes a la enfermedad periodontal: índice de placa, índice de sangrado, índice de Arbes e índice PRIM. Por otro lado se tendrá en cuenta la analítica general

que se realiza en el Servicio de Cardiología para obtener los resultados referentes a las variables bioquímicas y las exploraciones de ecocardiografía y coronariografía.

Su participación en el estudio es VOLUNTARIA. Tiene derecho a retirar su consentimiento en cualquier momento, sin estar obligado a explicar los motivos, y sin que por ello surja ningún tipo de perjuicio en la atención sanitaria recibida.

De acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. Firmando este consentimiento usted acepta que sus datos personales sean utilizados única y exclusivamente a efectos de poder llevar a cabo el estudio citado y para ningún otro fin.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Por favor, trate con su médico cualquier duda o motivo de preocupación que pueda tener con respecto a su participación en este estudio. Si usted tiene alguna pregunta, le rogamos que se ponga en contacto con:

Prof./Dr. (Teléfono:.....).

Su consentimiento no exime a los responsables del estudio de sus obligaciones y sus derechos legales no se verán afectados.

Consentimiento por escrito del Paciente

Título del estudio:

Yo, (nombre y apellidos)

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 el Dr.....

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha

Firma del paciente

Fecha

Firma del Investigador

Anexo II: Entrevista Personal

ID:.....

Fecha:.....

Nombre y Apellidos:

Domicilio:

Teléfono:

Edad (fecha de nacimiento): Sexo:

Estado Civil: Soltero/a Casado/a Separado/a Viudo/a

Nivel de Estudios: Estudios Básicos Estudios Intermedios Estudios
Universitarios

Peso (Kgr): Talla (m): Índice de Masa Corporal (Kgr/m²):

Tabaquismo: si no Cantidad diaria Exfumador: si no

Padece algún tipo de Neoplasia: si no Es VIH positivo: si no

Sufre algún tipo de enfermedad infecciosa o autoinmune: si no

Presenta algún tipo de afectación renal o insuficiencia Renal: si no

Ingesta previa (48-72h) de AINES , corticosteroides o antibióticos: si no

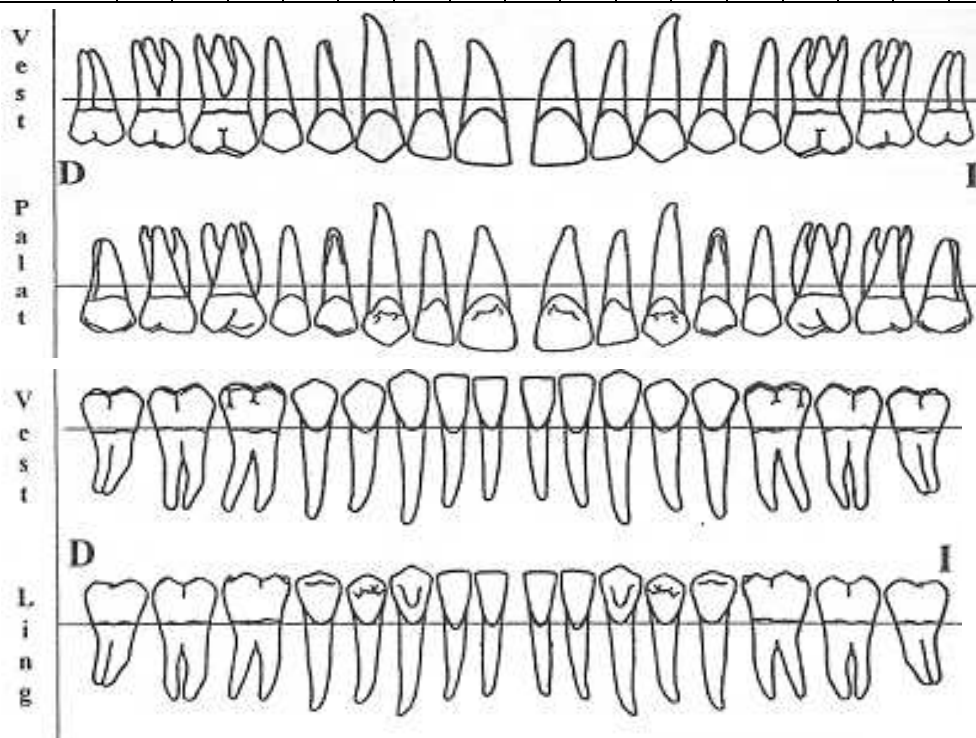
¿Cuál?.....

Antecedente de traumatismo previo al ingreso hospitalario: si no

Recibe Tratamiento Periodontal o se encuentra en fase de mantenimiento: si no

Anexo III: Periodontograma

	1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
Profundidad de sondaje																
Nivel de inserción																
Sangrado																
Placa																



	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8
Profundidad de sondaje																
Nivel de inserción																
Sangrado																
Placa																

Índice de Placa (O'Leary) = (Nº superficies teñidas/Nº dientes x 4) x 100

Índice de Sangrado (Animao y Bay) = (Nº dientes sangrantes / Nº dientes) x 100

Índice de Arbes (Perdida de Inserción Epitelial) = (Nº sitios con PIE > 3mm/ Nº dientes x 6) x 100

PIRIM (Índice Periodontal de Riesgo de Infecciosidad Modificado): $PIRIM = \sum_{i=1}^m d_i n_i$

