



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BIOMARCADORES PRESENTES EN SALIVA
ASOCIADOS A RIESGO CARDIOVASCULAR.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ELÍAS SERRANO CERVANTES

TUTOR: Dr. CÉSAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

ASESORA: C.D. LAURA HERNÁNDEZ BELMONT

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a mis padres **Francisco** y **Patricia** por brindarme su inmenso apoyo y ser mis mejores maestros en este proyecto. A Román, mi amigo de toda la vida. A mis abuelos y padres viejos Sebastián y Eva por su cariño infinito e incondicional. A mis tíos Arturo y Sebastián, su memoria es el ejemplo de hombres respetables. A mis tías Mari y Carolina, mis primos; Violeta, Sócrates, Perla, Rubí, Esmeralda, Esteban. Gracias por acompañarme desde el inicio, y regalarme cimientos valiosos en mi desarrollo que servirán para toda mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ayudarme a conocer en el camino a grandes profesores y amigos que estuvieron presentes en mi formación y me ayudarán a ser un profesionalista responsable.

Agradecimiento Institucional

Por el apoyo institucional para la realización de este trabajo de titulación a través del Proyecto “**Uso de las TIC en la modalidad de interfaz táctil para el aprendizaje de rutas metabólicas del módulo de Fundamentos de Biología Oral**”, apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos Institucionales para el Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM

Clave del Proyecto:

PAPIME PE211516

Fecha de Aprobación del proyecto:

Convocatoria 2016

Nombre del Responsable:

Dr. César Esquivel Chirino

Entidad académica de adscripción del responsable:

Facultad de Odontología de la UNAM

Duración (periodos):

1 año

BIOMARCADORES PRESENTES EN SALIVA ASOCIADOS A RIESGO
CARDIOVASCULAR

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVOS	7
1. ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	8
1.1. Concepto.....	8
1.2. Perfil epidemiológico.....	9
1.2.1. A nivel mundial	9
1.2.2. En México.....	10
1.3. Principales enfermedades cardiovasculares	12
1.3.1. Enfermedad arterial coronaria	12
1.3.2. Accidente cerebrovascular.....	15
1.3.3. Hipertensión.....	17
2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	21
2.1. Etiopatogenia	21
2.1.1. Aterosclerosis	21
2.1.2. Vasculitis	25
2.1.3. Trombosis	25
2.1.4. Aneurismas.....	26
2.2. Factores de riesgo asociados	27
2.2.1. Factores de riesgo modificables	27
2.2.2. Factores de riesgo no modificables	42

3. MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO	45
3.1 Biometría hemática	45
3.2 Química sanguínea	45
3.3 Electrocardiograma	47
3.4 Radiografía	50
3.5 Ecocardiografía	52
3.6 Prueba de esfuerzo (ergometría)	54
3.7 Resonancia magnética cardiovascular	55
3.8 Tomografía computarizada cardiovascular	57
3.9 Imagen nuclear cardíaca	60
3.10 Cateterismo cardíaco	62
4. SALIVA Y BIOMARCADORES ASOCIADOS A	
 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	64
4.1 La saliva como método auxiliar de diagnóstico.....	64
4.2 Biomarcadores presentes en saliva.....	66
4.2.1. Biomarcadores asociados a riesgo cardiovascular	67
4.2.1.1. Reactivos de fase aguda	70
4.2.1.2. Metaloproteinasas de la matriz extracelular	70
4.2.1.3. Citocinas	72
4.2.1.4. Moléculas de adhesión celular	73
4.2.1.5. Troponina cardíaca	74
4.2.1.6. Enzimas	74
4.2.1.7. Otros biomarcadores en saliva asociados a	
riesgo cardiovascular.....	76
4.3. Procedimientos de la obtención de saliva en las clínicas dentales.....	77
CONCLUSIONES	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares corresponden a la primera causa de muerte a nivel mundial, sin embargo la mayoría de estas enfermedades se pueden prevenir si se modifican o disminuyen los factores de riesgo.

Se estimó que en 2012 cerca de 109,000 personas fallecieron a causa de enfermedades cardiovasculares en el país, en este mismo año causaron 31% de las muertes en el mundo.

Con la elaboración de la historia clínica que el cirujano dentista realiza en la práctica clínica diaria, se pueden conocer otros factores de riesgo como: *hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, etc.* Haciendo un análisis de estos factores, será fundamental la orientación y una detección precoz en nuestros pacientes.

Es propósito de la prevención buscar un método de detección temprana y oportuna, que el cirujano dentista presente a los pacientes la importancia de conocer el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular, por medio del análisis de biomarcadores presentes en la saliva.

En este trabajo de tesina se presenta un panorama general acerca de las enfermedades cardiovasculares por ser un concepto que aborda muchas variantes patológicas; sin embargo se describen datos epidemiológicos; nacionales y mundiales, etiología, elementos de diagnóstico recientes y los factores de riesgo más importantes para los tipos de enfermedades cardiovasculares que presentan altas tasas de mortalidad en nuestro país.

OBJETIVOS

El propósito de este trabajo de revisión es identificar y presentar las innovaciones que actualmente se están desarrollando para estudiar los componentes salivales más específicos que podrán contribuir a la detección de padecer alguna enfermedad cardiovascular.

Determinar los avances científicos y tecnológicos de Instituciones de Salud en el país, para el estudio y procesamiento de las muestras de saliva y conocer los biomarcadores que ayuden a identificar riesgos cardiovasculares.

Identificar los avances actuales para poder utilizar una muestra de saliva como un método de diagnóstico eficaz no invasivo para identificar las enfermedades cardiovasculares en etapas tempranas.

Relacionar biomarcadores de patologías orales frecuentes con la presencia de riesgo cardiovascular.

Influir a los futuros cirujanos dentistas para contribuir en la detección temprana, por medio de utilizar la salivar como auxiliar de diagnóstico.

1.- ASPECTOS GENERALES Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

1.1 Concepto

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) la etimología proviene del griego **καρδία** (**kardia = corazón**) y del latín *Vasculum* (pequeño vaso, referido a los conductos sanguíneos). Este tipo de enfermedades corresponden a un grupo de desórdenes en el sistema circulatorio, corazón y vasos sanguíneos, las principales enfermedades que se presenta con mayor frecuencia son:

- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertensión
- Arteriopatías periféricas
- Cardiopatía reumática
- Cardiopatías congénitas
- Trombosis venosas profundas y embolias pulmonares.¹

Las dislipidemias, obesidad y síndrome metabólico así como las enfermedades que se generan como complicaciones de éstas son considerados como de riesgo cardiovascular.² (Fig. 1)

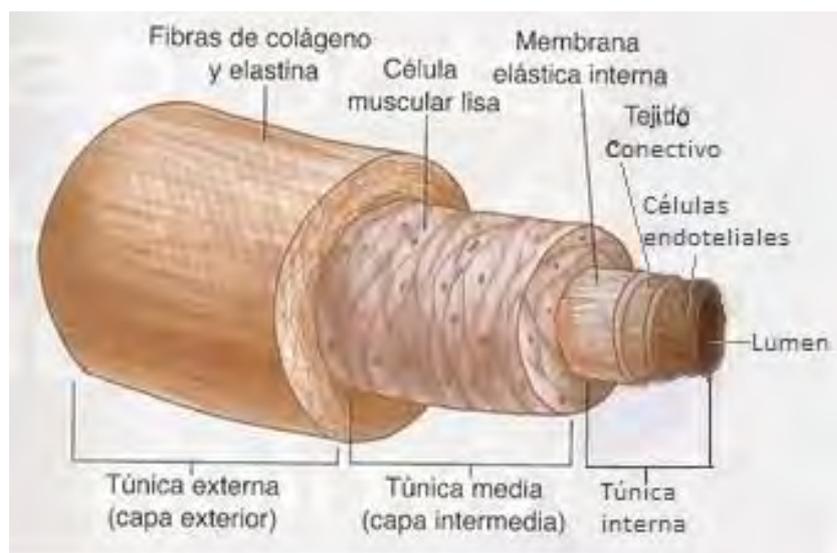


Fig. 1 Fuente Grossman 2014. Estructura de una arteria³

1.2 Perfil Epidemiológico

1.2.1. A nivel mundial

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las causas más importantes de muerte prematura en todo el mundo. En el año 2012 se calculó que murieron 17,5 millones de personas en el mundo por enfermedades cardiovasculares, lo que representa un 31% de todas las muertes registradas. De estas muertes 7,4 millones se debieron a cardiopatía coronaria, y 6,7 millones a los accidentes cerebrovasculares.¹

Se estima que cada cuatro segundos ocurre una cardiopatía isquémica y cada cinco un accidente cerebrovascular.²

Dado que las mujeres viven más que los varones, cada año mueren más mujeres por accidente cerebrovascular, la incidencia en varones es mayor a edades tempranas, pero no en edades posteriores. Los sujetos de etnia negra y algunos hispanos/latinoamericanos tienen mayor incidencia de todos los tipos y mayores índices de mortalidad en comparación con los caucásicos.⁴

La hipertensión es la causa más importante de accidente cerebrovascular y uno de los factores de riesgo más importante para cardiopatía coronaria.⁵

1.2.2. En México

La enfermedad cardiovascular constituye una de las causas más importantes de discapacidad y muerte prematura en México, ocasiona un serio problema de salud pública y contribuye sustancialmente al aumento de los costos de la atención de salud.²

La cardiopatía coronaria, accidentes cerebrovasculares y la hipertensión son segundo, tercer y séptimo lugar respectivamente, como principales causas de muerte en México. La cardiopatía isquémica afecta a hombres de edad mediana y avanzada; la mortalidad por esta causa es 20% más alta que en las mujeres, sin embargo las mujeres muestran mayores porcentajes en la prevalencia de hipertensión arterial y accidente cerebrovascular. La población adulta mayor de 65 años es la más afectada.^{5, 2} (fig. 1)

Orden	Descripción	Defunciones		
		2010	2011	2012
	Total	592,018	590,693	582,127
1	Diabetes mellitus	82,964	80,788	87,678
2	Enfermedades isquémicas del corazón	70,888	71,072	66,060
3	Enfermedad cerebrovascular	32,306	31,235	29,486
4	Cirrosis y enfermedades crónicas del hígado	28,369	28,392	27,104
5	Agresiones (homicidios)	25,757	27,213	20,643
6	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23,797	22,595	20,691
7	Enfermedades hipertensivas	17,695	18,942	20,632
8	Accidentes de transporte	17,098	17,225	15,054
9	Infecciones respiratorias agudas bajas	17,131	16,401	18,873
10	Afecciones originadas en periodo perinatal	14,376	14,825	13,339

Fig. 2 Fuente Secretaría de salud 2013. Las 10 principales causas de mortalidad en México 2010-2012.²

Se estima que para el año 2030 las cardiopatías y los accidentes cerebrovasculares seguirán teniendo una alta incidencia y prevalencia y continuarán siendo la principal causa de muerte en el país. ² (fig. 3)

Causa Básica	2000		2006		2012		2013	
	Defunciones	Tasa*	Defunciones	Tasa*	Defunciones	Tasa*	Defunciones	Tasa*
Enfermedad isquémica del corazón	43,753	43.5	53,823	51.3	69,459	96.1	68,952	93.3
Enfermedad cerebrovascular	25,357	25.2	39,295	37.5	29,161	40.3	27,392	37
Enfermedad hipertensiva	9,747	9.7	24,819	23.7	20,532	28.4	20,462	27.6

Fig. 3 Fuente Secretaría de salud 2013. Mortalidad por enfermedad isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedad hipertensiva en México 2000, 2006, 2012, 2013. ²

1.3. Principales enfermedades cardiovasculares

1.3.1. Enfermedad arterial coronaria

El término enfermedad arterial coronaria (EAC) describe la cardiopatía causada por la alteración del flujo sanguíneo coronario, en la mayoría de los casos, la EAC se debe a aterosclerosis. Las enfermedades de las arterias coronarias pueden causar isquemia de miocardio y angina, infarto de miocardio o ataque cardíaco, arritmias cardíacas, deficiencias en la conducción, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Las personas con diabetes y síndrome metabólico tienen un riesgo alto particular de EAC, con morbilidad sustancial por esta causa.

La enfermedad arterial coronaria a menudo se divide en dos tipos de trastornos: el **síndrome coronario agudo** y la **cardiopatía isquémica crónica**.

El síndrome coronario **agudo** (SCA) incluye enfermedades cardíacas isquémicas agudas que van desde la angina inestable hasta el infarto de miocardio causado por la alteración de una placa aterosclerótica de alto riesgo. La cardiopatía isquémica **crónica** se caracteriza por episodios recurrentes y transitorios de isquemia de miocardio y angina estable causados por el estrechamiento luminal de una arteria coronaria debido a aterosclerosis o espasmo.³

1.3.1.1. Síndrome coronario agudo

El SCA en su cuadro clínico incluye angina inestable, infarto de miocardio en este tipo de patología en un electrocardiograma (ECG) no se observa elevación del segmento ST (sin onda Q) y en el infarto de miocardio donde se observa elevación del segmento ST (con onda Q).

Las personas sin elevación del segmento ST en el ECG, son aquellas en las que la obstrucción coronario trombótica es subtotal o intermitente, mientras que los pacientes con elevación del segmento ST casi siempre tienen oclusión coronaria completa en la angiografía, al final, muchos tienen infarto de miocardio con onda Q anómala.³ (Fig.4)

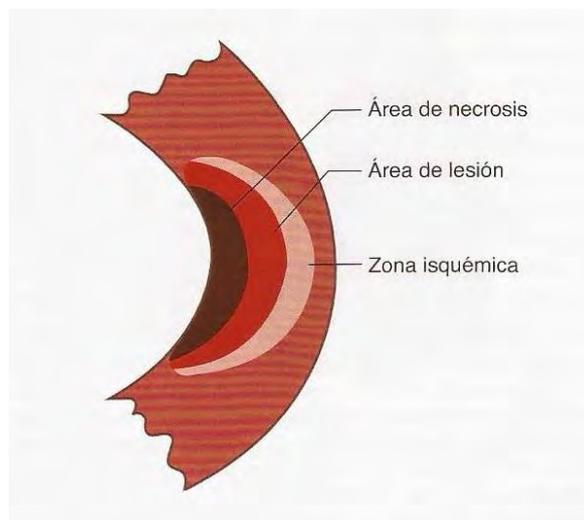


Fig. 4 Fuente Grossman 2014. Áreas de daño tisular después de un infarto de miocardio.³

1.3.1.2. Cardiopatía isquémica crónica

Existen varios tipos principales de enfermedad coronaria isquémica crónica: angina estable, isquemia de miocardio asintomática, angina variante (vasoespástica o de Prinzmetal), dolor precordial con angiografía normal y miocardiopatía isquémica. ³ (Fig.5)

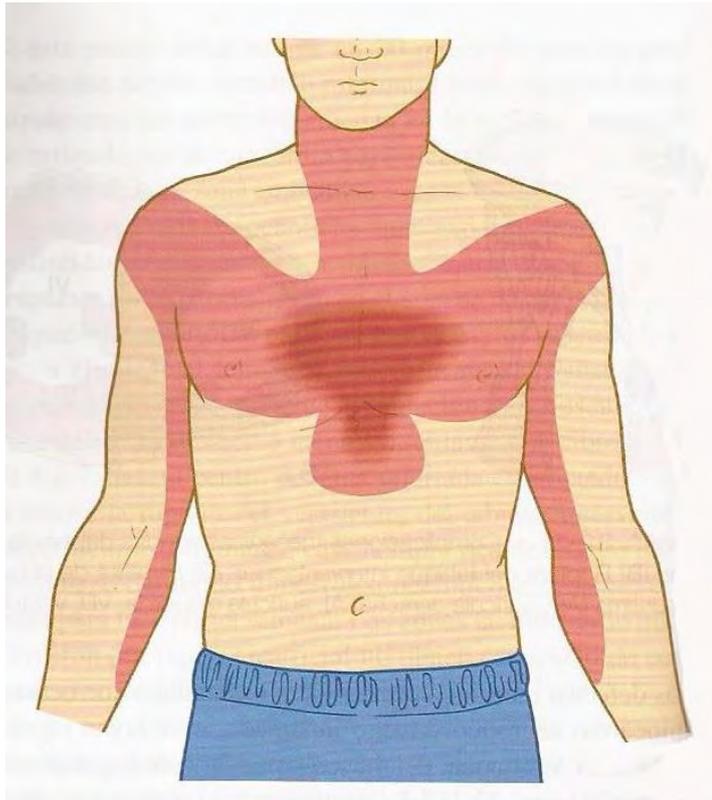


Fig. 5 Fuente Grossman 2014. Áreas de dolor por angina.³

1.3.2. Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es un síndrome con déficit neurológico focal ocasionado por un trastorno vascular que lesiona al tejido cerebral. Hay dos tipos principales de accidente cerebrovascular: **isquémico y el hemorrágico**. Los ataques isquémicos son provocados por una interrupción del flujo sanguíneo en un vaso cerebral por trombosis o émbolos y son el tipo más frecuente. Los trombos son la causa más común de accidente cerebrovascular; por lo general se generan en los vasos sanguíneos ateroscleróticos, y con mayor frecuencia en las bifurcaciones arteriales.

Los sitios más frecuentes de formación de placa incluyen los grandes vasos del cerebro, notablemente los orígenes de la carótida interna y arterias vertebrales, y las uniones de las arterias basilar y vertebral. Por lo general, los ataques trombóticos se observan en personas mayores y con frecuencia se acompañan de datos de enfermedad cardíaca o arterial periférica aterosclerótica.

El accidente cerebrovascular isquémico se puede clasificar en cinco subtipos; trombosis de arteria grande (enfermedad aterosclerótica), trombosis de arteria penetrante pequeña (ataque lagunar), embolismo cardiógeno, ataque criptógeno, y ataque isquémico transitorio.

El accidente cerebrovascular embólico cardiógeno es del tipo isquémico y es provocado por un coágulo sanguíneo en movimiento que viaja desde su origen hasta el cerebro. El sitio más frecuente de los accidentes cerebrovasculares embólicos es la arteria cerebral media, lo que refleja el gran territorio de este vaso y su posición en el extremo de la arteria carótida. Aunque la mayoría de todos los émbolos cerebrales se originan de un trombo en el hemicardio izquierdo, también se originan en la placa aterosclerótica de arterias carótidas. El émbolo viaja rápido al cerebro y se aloja en las arterias más pequeñas, por las cuales no puede pasar.

Varias condiciones cardíacas predisponen a la formación de émbolos que provocan accidentes cerebrovasculares, incluida la fiebre reumática cardíaca, fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente, aneurisma ventricular, ateroma del arco aórtico móvil y endocarditis bacteriana.⁴ (Fig.6)

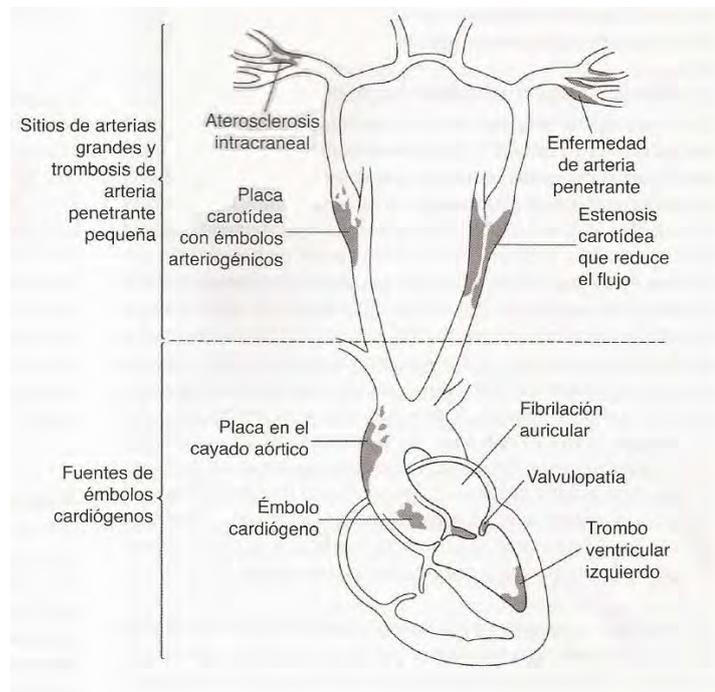


Fig. 6 Fuente Grossman 2014. Los sitios más frecuentes de anomalías que provocan accidente cerebrovascular⁴.

El accidente cerebrovascular hemorrágico (shock hemorrágico) por lo general es resultado de la ruptura espontánea de un vaso cerebral provocada por hipertensión, aneurisma o malformación arteriovenosa y tiene un índice de mortalidad más elevado que los isquémicos.⁴ (fig. 7)

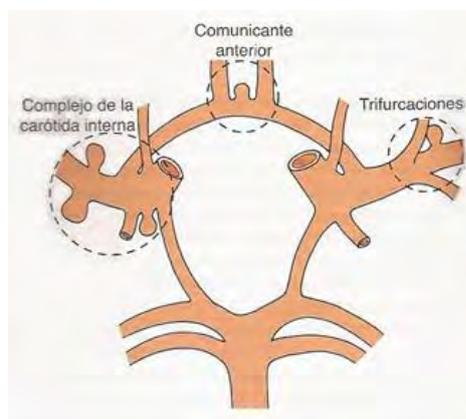


Fig. 7 Fuente Grossman 2014. Sitios comunes de aneurismas en baya.⁴

1.3.3. Hipertensión

La hipertensión es la causa principal de accidente cerebrovascular y uno de los factores de riesgo más importante para la cardiopatía coronaria, estudios han comprobado que el tratamiento de la hipertensión reduce el riesgo de padecer ECV en todas las edades.⁵

Se define por una presión sistólica mayor a 140 mm Hg y diastólica mayor a 90 mm Hg en sujetos que no toman fármacos antihipertensivos. (fig. 8)

CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (MM HG)	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (MM HG)
Normal	<120	y <80
Prehipertenso	120–139	u 80–89
Hipertensión etapa 1	140–159	o 90–99
Hipertensión etapa 2	160	o ≥100

Fig.8 Fuente modificado de Grossman 2014. Clasificación de la presión arterial en adultos.³

La hipertensión es más frecuente en varones jóvenes que en mujeres jóvenes. Los varones tienen cifras más altas de presión arterial en comparación con las mujeres, antes de que lleguen a la menopausia, en este momento pierden la protección hormonal contra la hipertensión.

Es más frecuente en personas de etnia negra que en caucásicas, en grupos socioeconómicos más bajos y en adultos mayores. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad.

La hipertensión se divide en primaria y secundaria. Hipertensión primaria o esencial es el término que se aplica al 95% de los casos, en los que no es posible identificar una causa para la enfermedad y casi siempre es un trastorno asintomático. En la hipertensión secundaria, la elevación de la presión arterial se debe a una causa subyacente identificable, como enfermedad renal o endócrina.

Hipertensión maligna. Una pequeña cantidad de personas con hipertensión desarrolla una forma acelerada que puede ser mortal, por lo general afecta a personas más jóvenes; varones de etnia negra, mujeres con toxemia del embarazo y pacientes con trastornos renales enfermedades del colágeno. Se caracteriza por aumento súbito y marcado de la presión arterial con valores diastólicos mayores de 120 mm Hg, complicaciones por disfunción orgánica aguda; espasmo arterial intenso de arterias cerebrales con encefalopatía hipertensiva, es frecuente el edema cerebral, cefalea, inquietud, confusión, estupor, deficiencias motoras y sensoriales y trastornos visuales. En los casos graves se presentan convulsiones y coma.

Se cree que la contribución genética a la hipertensión es de hasta el 50% y depende también, de factores ambientales y la definición de los antecedentes familiares positivos.

La presión diastólica aumenta hasta los 50 años de edad y luego desciende desde la sexta en adelante, mientras que la presión sistólica continúa en ascenso con la edad.

Se sugieren como posibles vínculos etiológicos con el desarrollo de la hipertensión; el síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico que incluye hiperinsulinemia compensatoria, hiperlipidemia, obesidad, diabetes tipo 2 y tolerancia anómala a la glucosa. Al igual que el consumo elevado de sal, debido a que es posible que la sal provoque un aumento del volumen sanguíneo, lo que eleva la sensibilidad de los mecanismos cardiovasculares o renales a las influencias del Sistema nervioso simpático, o que ejerza un efecto a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (fig.9)

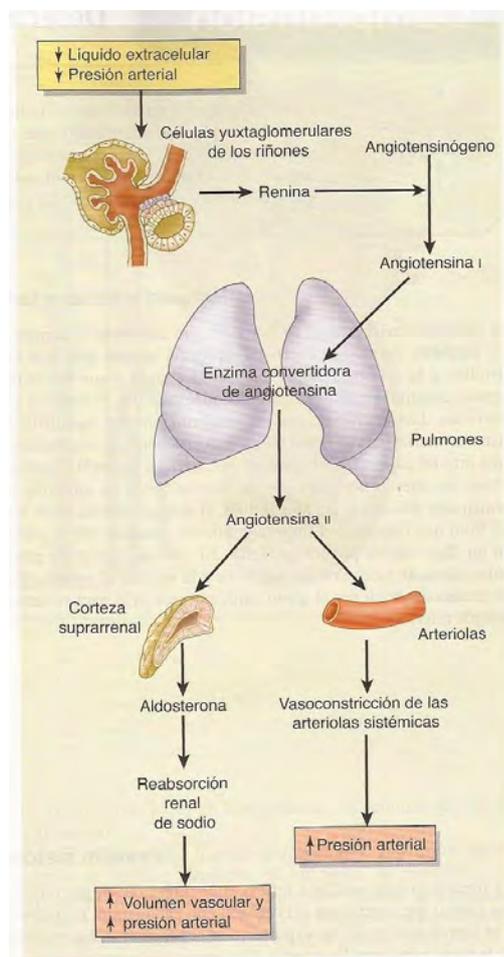


Fig. 9 Fuente Grossman 2014. Control de la presión arterial mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enzima renina convierte la proteína plasmática angiotensinógeno en angiotensina I; en los pulmones la ECA convierte la angiotensina I en angiotensina II que produce vasoconstricción y aumenta la retención de sal y agua por efecto directo en los riñones y por aumento en la secreción de aldosterona en la corteza renal.³

Se utiliza el término **"daño orgánico"** para describir las complicaciones cardíacas, cerebrales, vasculares periféricas, renales y retinianas de la hipertensión, el daño orgánico varía mucho entre personas con niveles semejantes de hipertensión.³ (Fig.10)

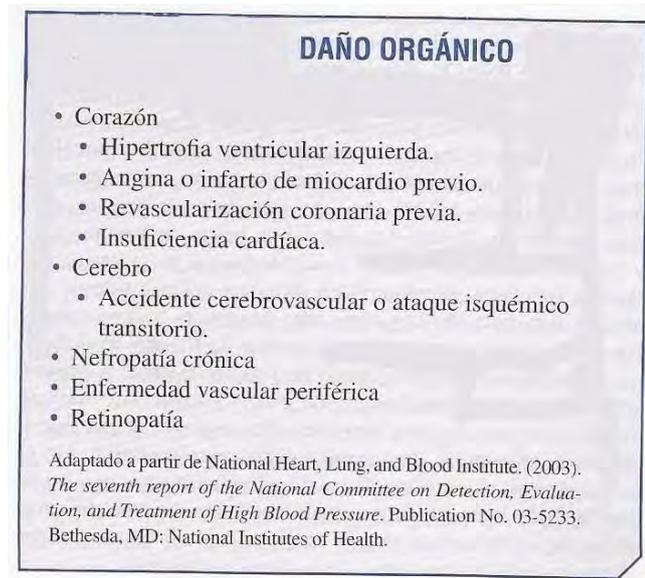


Fig.10 Fuente Modificado de Grossman 2014 Daño orgánico³

2.- ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

2.1. Etiopatogenia

Las enfermedades cardiovasculares en las que se ven afectadas las arterias coronarias, cerebrales o periféricas comparten una misma etiopatogenia que implica aterosclerosis y trombosis, vasculitis y aneurismas.^{3,6}

2.1.1. Aterosclerosis

La aterosclerosis es un tipo de arterioesclerosis o endurecimiento de las arterias. El término deriva del griego *atheros* (avena o pasta) y *sclerosis* (dureza), denota la formación de lesiones fibroadiposas en la capa íntima de arterias.³ Es la causa más común en muertes ligadas las ECV. El primer evento observable en el proceso de la aterosclerosis, es la acumulación de placa (lipoproteínas de baja densidad, calcio y fibrina) en las capas íntima y media de las arterias.⁶ (Fig.11)

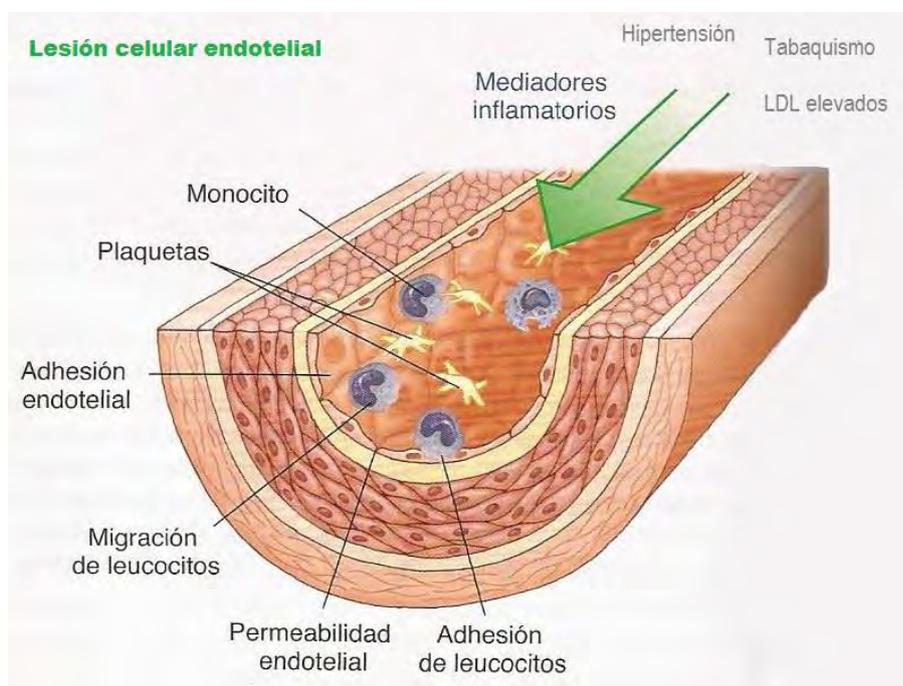


Fig.11 Fuente Modificado de Grossman 2014. Factores como tabaquismo, LDL elevados, estrés mecánico por hipertensión y mecanismos inmunitarios causan lesión endotelial, con adhesión de monocitos y plaquetas.³

Existen dos tipos de lesiones ateroscleróticas:

-Placa fija o estable, que obstruye el flujo sanguíneo y participa en la cardiopatía isquémica crónica como la angina estable.

-Placa inestable, vulnerable o de alto riesgo, que puede desprenderse e inducir adherencia plaquetaria y formación de un trombo. Causante de infarto de miocardio agudo, angina inestable, accidente cerebrovascular y en muchos casos muerte súbita. ³ (Fig.12)

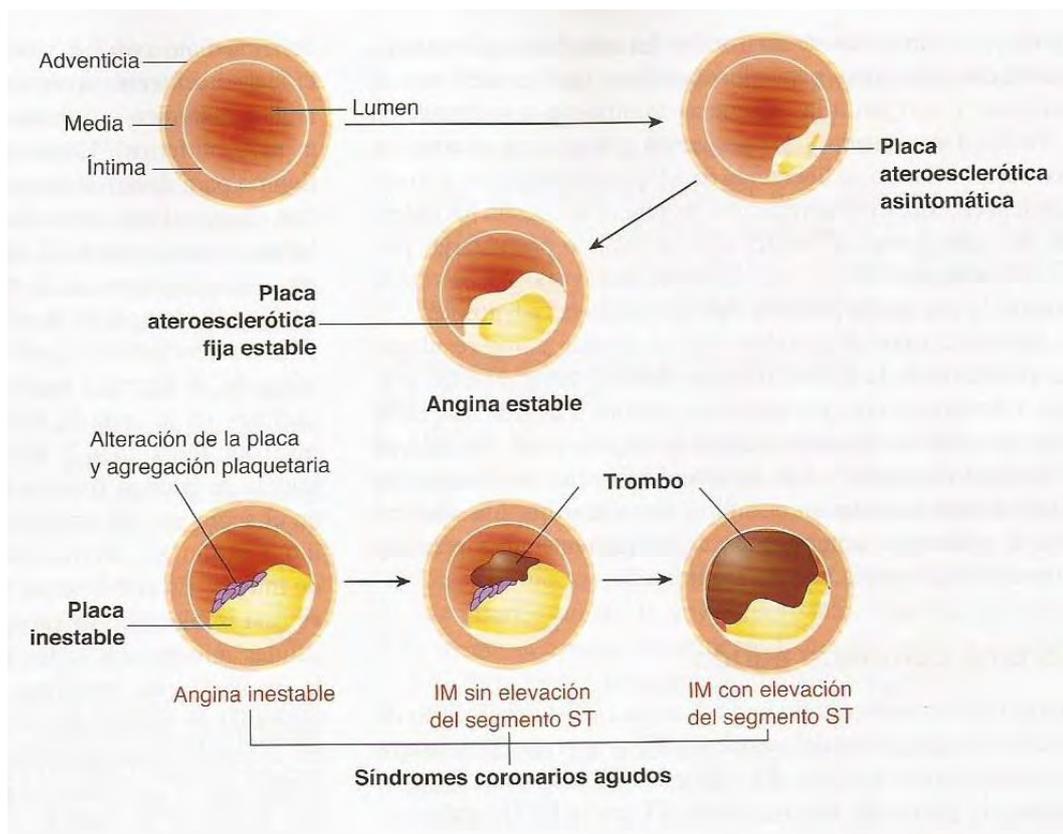


Fig. 12 Fuente Grossman 2014. Tipos de placa aterosclerótica y síndromes coronarios agudos.³

Esta placa podrá crecer y producir isquemia por irrigación insuficiente de sangre; si hay una alta demanda de oxígeno o por ruptura, formar un trombo y ocluir la luz del vaso. Únicamente la placa de alto riesgo forma trombos. Lesiones con placa de alto riesgo tienen una delgada capa de fibrina, pocas células musculares lisas, muchos macrófagos y núcleos lipídicos grandes. El sitio donde la placa realiza aterogénesis es en el endotelio de la pared arterial.

Normalmente el endotelio promueve la dilatación del vaso, y posee células musculares lisas que controlan las respuestas antiinflamatorias.

Previo a la formación del ateroma el endotelio se vuelve disfuncional debido a la menor producción de óxido nítrico, un vital vasodilatador; entonces el vaso sanguíneo se vuelve más estrecho. Si además hay permeabilidad del vaso que será afectado por macrófagos, mismos que se acumularán y formarán células espumosas, eventualmente la lesión temprana surgida son las estrías de grasa. ⁶ (Fig.13 y 14)

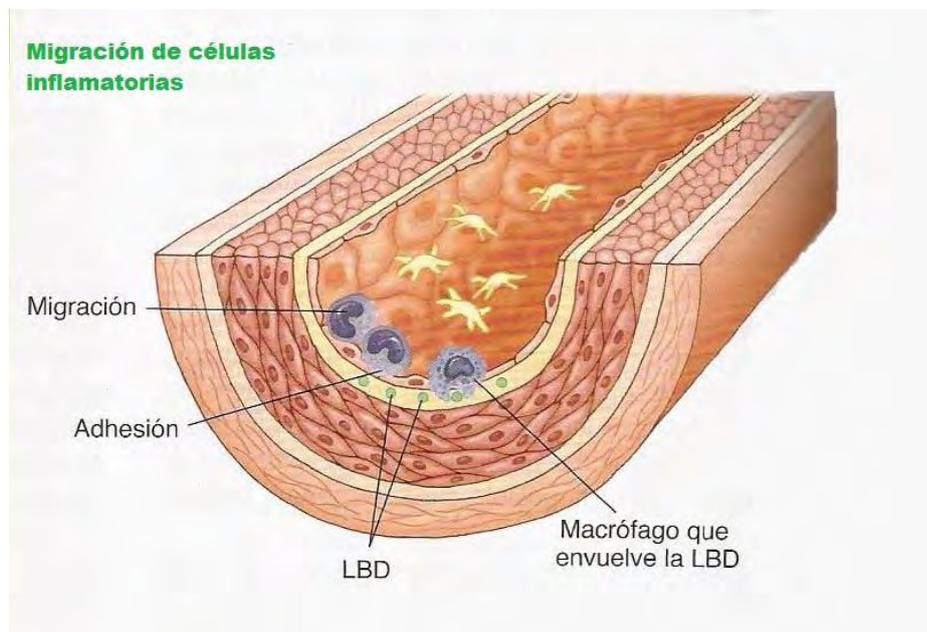


Fig. 13 Fuente modificado de Grossman 2014. Los monocitos se adhieren al endotelio, migran entre las células endoteliales para alojarse en la íntima, transformarse en macrófagos y atrapar lipoproteína LDL.³

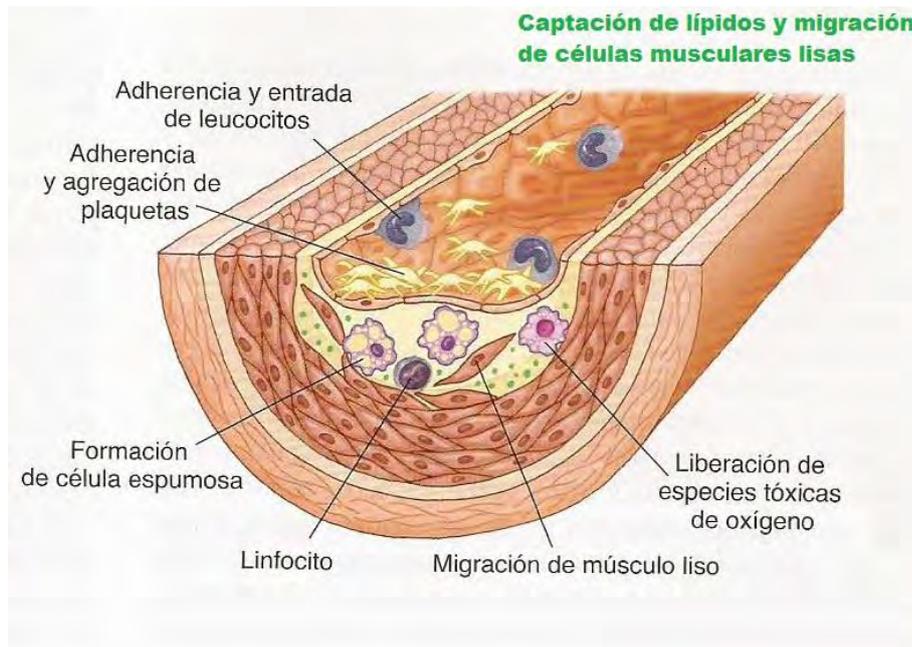


Fig.14 Fuente modificado de Grossman 2014. Captación de lípidos y migración de células musculares lisas.³

Llegaran al interior de la pared células mononucleares y fibroblastos que activados liberarán muchos tipos de citocinas proinflamatorias y toxinas, entre ellas proteasas y metaloproteinasas (por ejemplo colagenasa, elastasa y estromielisina). El evento final derivado de la obstrucción son los sucesos que ocurren en una placa estable o el peligro de una placa inestable; dónde la ruptura de la placa expone al torrente circulatorio componentes de la matriz subendotelial, como colágena, que estimula la agregación plaquetaria, o factor tisular que estimula la vía extrínseca de la coagulación. Así se formará un trombo oclusivo que causa la detención de la irrigación en el territorio del vaso involucrado y conduce a los síndromes coronarios agudos o accidente cerebrovascular embólico.⁷

2.1.2. Vasculitis

Es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos que produce lesión, isquemia y necrosis de éstos. Son una vía común de compromiso tisular y orgánico en muchas enfermedades distintas y se caracterizan por la migración de leucocitos a dicha pared. Afectan a las células endoteliales y células musculares lisas de la pared vascular. Como alteran venas, capilares y arterias, los términos vasculitis, angitis y arteritis a menudo se utilizan de manera indistinta. La vasculitis que se da en el proceso inflamatorio de la aterosclerosis es un daño vascular secundario por el mecanismo inmunitario activado y liberación de sustancias que causan necrosis de los vasos. En la aterosclerosis se ven afectadas arterias de tamaño mediano y grande.³

(Fig. 15)

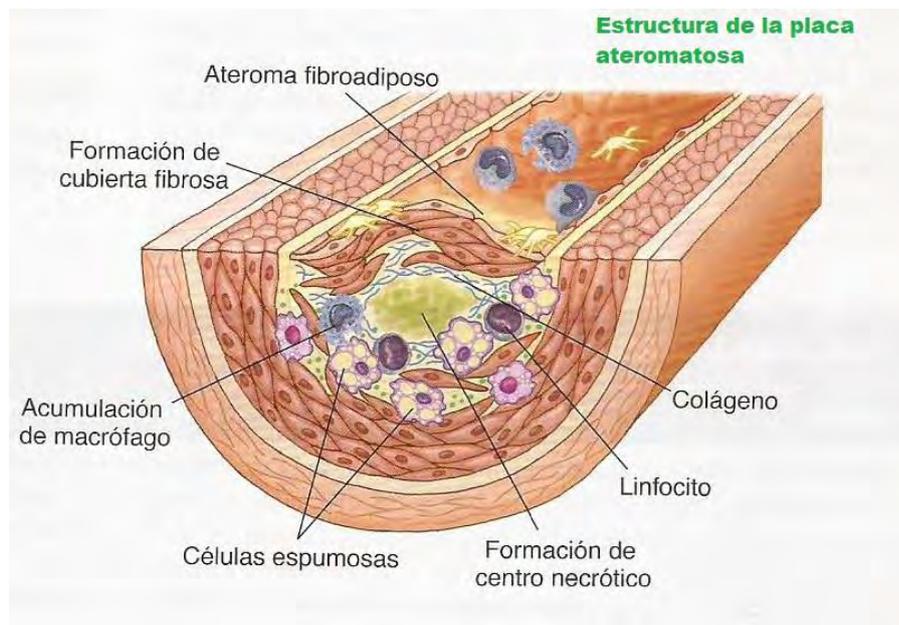


Fig. 15 Fuente modificado de Grossman 2014. Estructura de la placa aterosclerótica.³

2.1.3. Trombosis

La trombosis local que ocurre después de la alteración de la placa se debe a la interacción compleja entre el centro lipídico, las células musculares lisas, macrófagos y colágeno. El centro lipídico representa un estímulo para la agregación plaquetaria y la formación de un trombo. En las placas inestables las células espumosas y las células musculares lisas contribuyen a la

expresión del factor tisular que, expuesto a la sangre inicia la vía de coagulación extrínseca con generación de trombina y depositando fibrina. En respuesta las plaquetas se adhieren al endotelio y liberan sustancias (p. ej., difosfato de adenosina, tromboxano A₂ y trombina) que favorecen la agregación de más plaquetas y la formación de un trombo.³ (Fig. 16)

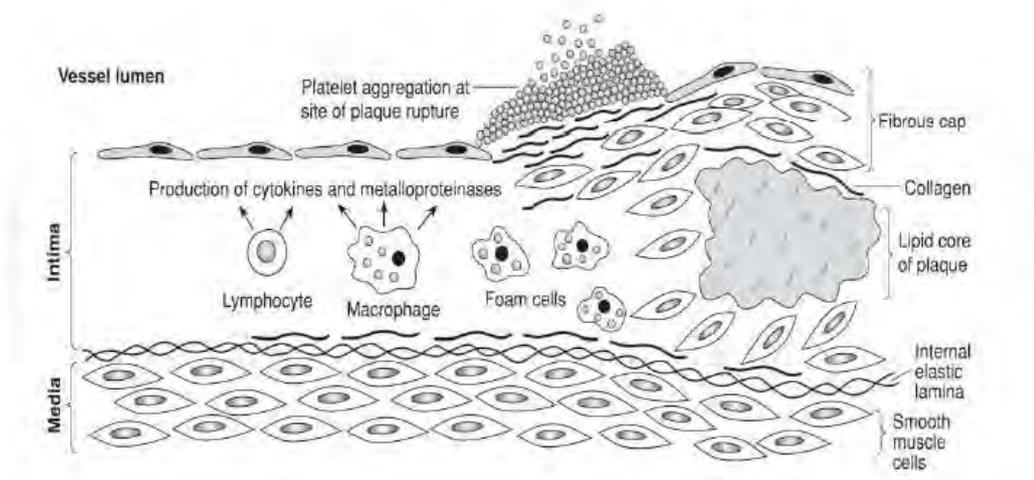


Fig. 16 Fuente Reza 2012. Estructura de la placa inestable

2.1.4. Aneurismas

Un aneurisma es un abultamiento en el sitio de una debilidad localizada en la pared muscular de una arteria. En cuanto a aneurismas cerebrales casi todos son pequeños y saculares conocidos como *aneurismas en baya*, se presentan en las bifurcaciones y otras uniones de vasos como las del polígono de Willis, se piensa que surgen de un defecto congénito de la media de los vasos afectados. Su incidencia es mayor en personas con ciertos trastornos, incluida la nefropatía poliquística, displasia fibromuscular, coartación de la aorta y malformaciones arteriovenosas del cerebro. Otras causas de aneurismas son aterosclerosis, hipertensión e infecciones bacterianas.

La ruptura de un aneurisma cerebral, que ocurre con mayor probabilidad en los que son mayores de 3 mm a 5 mm, provoca hemorragia subaracnoidea aneurismática que es el accidente cerebrovascular hemorrágico.⁴

2.2. Factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular

Se describen los factores de riesgo más importante para la aparición de ECV. Los factores de riesgo se agrupan en modificables y no modificables.

2.2.1. Factores de riesgo cardiovascular modificables

2.2.1.1 Dislipidemia

Dislipidemia es la ausencia de equilibrio en las concentraciones y transportación de los lípidos en el organismo a través de la sangre y en México las dislipidemias más frecuentes son concentraciones bajas (<35 mg/dL) de lipoproteína de alta densidad (HDL), hipertrigliceridemia (>150 mg/ dL) y altas concentraciones (>200 mg/dL) de lipoproteína de baja densidad (LDL).²

Los lípidos se clasifican como triglicéridos o grasa neutra, fosfolípidos y colesterol. Los triglicéridos son combinaciones de ácidos grasos libres condensados en una sola molécula de glicerol y se utilizan en el metabolismo energético. Los fosfolípidos contienen un grupo fosfato y son elementos estructurales importantes de las lipoproteínas, factores de coagulación sanguínea, de la vaina de mielina y la membrana celular. Aunque el colesterol no está compuesto de ácidos grasos su núcleo esteroide se sintetiza a partir de ácidos grasos.³

2.2.1.2. Lipoproteínas

Como el colesterol y los triglicéridos son insolubles en el plasma, están encapsulados por una cubierta de fosfolípidos y apolipoproteína; estas últimas son proteínas hidrosolubles que controlan las interacciones y el destino metabólico final de las lipoproteínas.

Las lipoproteínas transportan colesterol y triglicéridos a varios tejidos para ser utilizados como energía, depósito de lípidos, síntesis de hormonas esteroideas y formación de ácido biliar.³ (Fig.17)

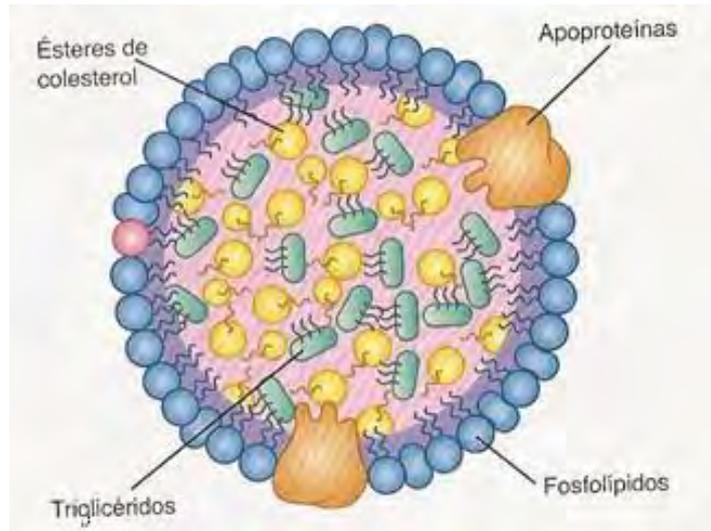


Fig. 17 Fuente Grossman 2014. Estructura general de una lipoproteína.³

Lipoproteína de baja densidad (LDL). La LDL es sintetizada en el hígado, en ocasiones se llama colesterol nocivo y es el principal transportador de colesterol. LA LDL es retirada de la circulación por los receptores para LDL o por células eliminadoras como monocitos o macrófagos.

Estas células eliminadoras tienen receptores que se unen a la LDL y a su forma oxidada (ox-LDL), la LDL oxidada causa pérdida endotelial y exposición de tejido subendotelial a componentes sanguíneos y el posterior desarrollo de trombosis. Cuando la concentración de LDL rebasa la disponibilidad de receptores en el hígado para la reutilización de colesterol; la actividad de monocitos y macrófagos aumenta mucho en la pared arterial lo que ocasiona acumulación de ésteres de colesterol insolubles, formación de células espumosas y el desarrollo de aterosclerosis.³

Las formas oxidadas de LDL tienen una acción aterogénica muy importante, dicha oxidación se debe a la interacción con especies reactivas de oxígeno y la acción de macrófagos que han llegado a la capa íntima, y en el intento de degradar la molécula oxidada de LDL se transforman en células espumosas que dañarán aún más dicha capa de la arteria.

La periodontitis severa se asocia con cambios en biomarcadores lipídicos; pues hay una reducción de lipoproteínas de alta densidad y aumento de triglicéridos y lipoproteína de baja densidad en plasma y suero, aumentando así el riesgo de enfermedad cardiovascular. La terapia periodontal intensiva resulta en la reducción de LDL en el suero. ^{8,9}

Lipoproteína de alta densidad (HDL). La HDL se sintetiza en el hígado y a menudo se conoce como colesterol beneficioso; tiene un volumen mínimo de colesterol y es rico en fosfolípidos superficiales, que facilita la eliminación de colesterol de la periferia, incluidas las placas ateromatosas y lo transporta al hígado donde puede excretarse. ³

La función contra la aterogénesis de la HDL se debe principalmente a la ruta de transporte inverso del colesterol. Dicha ruta se define como la absorción del colesterol de los tejidos de vuelta al hígado por la HDL. ⁶

Las HDL tienen la característica de inhibir la oxidación de LDL y otras especies reactivas de oxígeno; además pueden detener el progreso de la lesión aterosclerótica reduciendo selectivamente la producción de moléculas de adhesión endotelial (CAMs) que facilitan el ingreso de las células al interior de la pared vascular. ⁹

También hay evidencia considerable de otras características protectoras de las HDL en inflamación, apoptosis y coagulación.

Las cantidades moderadas de alcohol pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular pues se incrementa la producción de HDL; la cantidad recomendada de alcohol es una bebida al día para las mujeres y personas de baja estatura y dos al día para los varones. Otros factores que favorecen a esta lipoproteína son los estrógenos exógenos, ejercicio y la pérdida de peso. ^{3,6}

Apolipoproteínas aterogénicas. La proteína apoB, presente por cada molécula de lipoproteína LDL, es la más importante por presentar múltiples sitios de anclaje con proteoglicanos a la matriz subendotelial. Las lipoproteínas sin apoB no son aterogénicas.

Las características psicoquímicas, como la resistencia al estrés oxidativo, serán importantes para la reducción en la modificación de las partículas lipoproteínicas.⁶

Triglicéridos. Normalmente el tejido cardíaco usa los triglicéridos como **fuelle de energía mediante la β -oxidación** y también glucosa pero en menor cantidad.

El exceso en triglicéridos obliga al corazón a usar en su mayoría ácidos grasos para la producción de energía. Los ácidos grasos tienen la capacidad de ingresar al interior de la célula por difusión pasiva y mediante el transportador CD36 hasta su llegada a la matriz mitocondrial donde ocurre la β -oxidación. Si la mitocondria del cardiomiocito está dañada, el exceso de ácidos grasos llevará a la sobreproducción de ROS y acumulación de ácidos grasos que activarán la aparición de moléculas glucolíticas que de alguna forma resultarán en daño cardíaco.⁸ (fig.18)

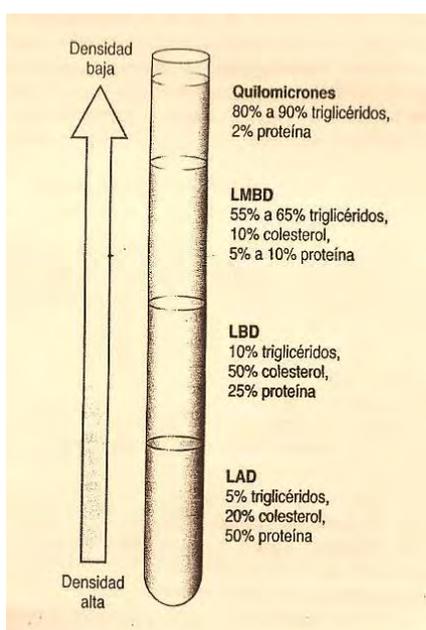


Fig. 18 Fuente Grossman 2014. Las lipoproteínas se nombran con base en su contenido de proteína, que se mide en la densidad.³

2.2.1.3. Factores de riesgo en el estilo de vida

Dieta. Los vínculos entre las enfermedades cardiovasculares y la dieta es uno de los temas más estudiados por la epidemiología y nutrición. El consumo abundante de grasas saturadas tiene mayor efecto sobre el colesterol LDL y colesterol total aumentando el riesgo de ECV, debido a que sus niveles incrementan con el consumo de estas grasas que se encuentran en mayor cantidad en carne y lácteos de origen animal. ⁶

Inactividad física. La inactividad física es el cuarto factor de riesgo de mortalidad más importante en todo el mundo e influye considerablemente en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y en la salud general de la población mundial. ²

Salud mental y riesgo psicosocial. De todos los estresores psicosociales asociados a ECV, la depresión es la mejor documentada. La depresión y los síntomas depresivos están asociados a mayor probabilidad de desarrollar ECV; mayor incidencia de eventos cardiovasculares, resultados pobres en tratamiento, prevención y mortalidad. Los comportamientos en estos pacientes que presentan riesgo cardiovascular son; tabaquismo, dietas nocivas, inactividad física y la no adherencia a los tratamientos médicos y sugerencias en la modificación del estilo de vida. ⁶

Abuso de drogas.

-Alcohol. El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria; además favorece la aparición de factores de riesgo de ECV como obesidad y aumenta triglicéridos en la sangre. El consumo elevado de alcohol afecta directamente al músculo cardíaco y al tejido arterial ^{6, 10}

-Tabaco. El dejar de fumar reduce el riesgo de muerte debido a enfermedades cardiovasculares en un 36%. También el riesgo de reinfarcto cardíaco y muerte súbita en personas con enfermedades cardiovasculares diagnosticadas. ⁶

También es conocido que los fumadores presentan un perfil lipídico más aterogénico comparado con el de los no fumadores; valores más elevados de triglicéridos, colesterol total y LDL y valores más bajos de HDL y apolipoproteína A-1. Finalmente, el tabaco aumenta el estrés oxidativo, en parte al hacer a las LDL más susceptibles a la oxidación, probablemente al inhibir la actividad de la paraoxonasa, enzima que protege a las lipoproteínas de la peroxidación. ¹¹

-Marihuana. Existen datos que sugieren que en población con enfermedad coronaria previa, el empleo de marihuana podría derivar en nuevos eventos cardíacos. Aún no hay evidencia suficiente que respalde la relación del consumo de marihuana con los eventos vasculares transitorios y otras condiciones cardiovasculares. ¹²

-Drogas de abuso como cocaína, anfetaminas y heroína se relacionan con accidente cerebrovascular. La cocaína particularmente, se relaciona con hemorragias que se presentan en zonas subcorticales.⁴

2.2.1.4. Enfermedades y síndromes relacionados

Sobrepeso y obesidad. El sobrepeso y la obesidad han alcanzado cifras epidémicas. La Organización mundial de la salud ha evidenciado que el sobrepeso y la obesidad agregan un riesgo muy elevado para enfermedades cardiovasculares. Los estudios han identificado una relación entre la hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria con el aumento en el índice cintura/cadera (obesidad central).^{3, 6}

Hipertensión. Un estudio reciente acerca de las complicaciones a nivel global por hipertensión encontró que 54% de los casos de accidente cerebrovascular y 47% de los casos de enfermedad arterial coronaria se atribuyen a la hipertensión.⁶

Diabetes. Las personas con diabetes tienen el doble de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y es un hecho que las ECV son la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas diabéticas. Las mujeres y personas jóvenes con diabetes tienen mayor riesgo de desarrollar ECV.⁶

La diabetes está fuertemente relacionada con la hipertensión y por lo tanto con las ECV. Una de las mayores complicaciones de la diabetes es la aparición de microangiopatías debido a la acción de los productos finales de glucosilación avanzada (AGE). Hay varias maneras en que estos productos causan microangiopatía; disminuyendo la elasticidad de los vasos, inhibe óxido nítrico, disminuye vasodilatación y el número de células progenitoras endoteliales, induce estrés oxidativo, modifica e incrementa LDL en plasma y favorece la expresión de moléculas implicadas en aterogénesis.⁸

Síndrome metabólico. El síndrome metabólico es el conjunto de afecciones que consta en hipertensión, diabetes y dislipidemia. De acuerdo a la Asociación americana del corazón, el síndrome metabólico aporta varios factores de riesgo como:

- obesidad abdominal o central.
- dislipidemia aterogénica.
- hipertensión.
- resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa.
- estado protrombótico debido al aumento de fibrinógeno e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) en la sangre.

Los estudios indican que existe una relación directa entre la enfermedad periodontal y la prevalencia de síndrome metabólico; además el síndrome metabólico constituye un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares por los factores de riesgo para aterosclerosis que aporta.⁸

2.2.1.5. Factores relacionados a inflamación

En la aterogénesis, la inflamación desempeña un papel constante, desde la expresión de células endoteliales de las moléculas de adhesión al desarrollo de la estría adiposa, establecimiento de la placa y, por último, rotura de la placa. Se ha postulado que la exposición a infecciones como la enfermedad periodontal perpetúa los efectos en la aterogénesis.¹³

Las biomoléculas o biomarcadores inflamatorios en común para enfermedad periodontal y ECV serán descritos en este apartado, sin embargo pueden presentarse como biomarcadores de riesgo independientes en el desarrollo de la ECV. Las concentraciones de estos biomarcadores han sido estudiados en su mayoría en el plasma y suero sanguíneos, pero algunos que son clave en el desarrollo de ECV se han encontrado también en la saliva con características muy similares a los de la sangre y serán descritos detalladamente en el capítulo 4.

Periodontitis. Hay evidencia de investigaciones científicas que reportan un incremento de factores que relacionan la enfermedad periodontal con las enfermedades sistémicas, como; diabetes, artritis reumatoide, ECV, por lo tanto se busca comprender la forma en que estos factores posiblemente interactúan, ya que esta asociación podría resultar en una progresión y evolución de estas patologías.⁸

La periodontitis es la inflamación de las encías (gingivitis) que termina involucrando en su evolución los tejidos de soporte del diente, causando la pérdida de tejido conectivo y hueso alveolar. Las bacterias de la biopelícula son el principal factor etiológico de la enfermedad, pero también interactúan factores ambientales, hábitos, predisposición genética y las características individuales de la respuesta inmune del hospedero para la progresión de la enfermedad.¹⁴

Los microorganismos de la placa dental liberan sustancias que activan la respuesta inmune de células del huésped. La mayoría de las células expresadas contra la periodontitis son leucocitos; neutrófilos, macrófagos, células mononucleares presentadoras de antígeno, células dendríticas, y linfocitos T y B; en una cascada de eventos activan el estímulo quimiotáctico, cuyo fin es fagocitar y digerir a la bacteria. Se liberan citocinas inflamatorias que buscan prevenir o eliminar la aparición de la enfermedad periodontal. Cuando los neutrófilos son sobrecargados por el exceso de bacterias se degranulan, liberando demasiadas enzimas y citocinas que agravan el proceso inflamatorio de la enfermedad periodontal y es sabido que éstas moléculas (p. ej. ROS, metaloproteinasas) están implicadas en el proceso de destrucción del tejido conectivo.

Hay evidencia de ADN proveniente de patógenos periodontales en las placas de ateroma, lo que sugiere que pueden distribuirse al torrente sanguíneo viajando desde el periodonto. De forma similar la periodontitis puede tener un papel importante en la formación de la placa aterosclerótica liberando biomarcadores de riesgo cardiovascular; afectando de esta forma la salud cardiovascular⁸, (Fig.19) algunos de estos biomarcadores son:

Proteína C-reactiva (CRP). La proteína C-reactiva es considerada una proteína de fase aguda además de ser un indicador de inflamación sistémica que participa en muchas patologías como obesidad, síndrome metabólico, etc. En concentraciones elevadas se asocia con el incremento de riesgo cardiovascular. Recientemente se ha utilizado como biomarcador durante el tratamiento terapéutico y en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. En investigaciones científicas se ha reportado que el consumo de frutas y verduras disminuye los niveles de CRP, también se ha visto que los valores disminuyen con la pérdida de peso. ⁶

Las personas con periodontitis crónica tienen niveles mayores de proteína C-reactiva en plasma y hay evidencia que apoya el efecto positivo de la terapia periodontal disminuyendo los niveles en suero de proteína C-reactiva.⁹ Por ser un biomarcador de riesgo cardiovascular presente en saliva se describe en el capítulo cuatro.

Fibrinógeno. El fibrinógeno es una proteína de fase aguda y el precursor de la fibrina es una molécula que promueve la respuesta inflamatoria y es un factor que desempeña un papel importante en la coagulación sanguínea. Los niveles de fibrinógeno en la sangre cambian durante el daño a los tejidos, infección e inflamación, cuando se eleva el nivel de fibrinógeno es un indicador de la presencia de inflamación y se asocia con el incremento de riesgo cardiovascular. Reportes científicos han demostrado que el aumento en las concentraciones de fibrinógeno afecta a la microcirculación debido a que incrementa la viscosidad del plasma sanguíneo, favoreciendo la acumulación de eritrocitos y agregación plaquetaria causando trombosis y disfunción vascular. Por lo tanto el fibrinógeno es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. ⁶

Hay evidencia que respalda la reducción en la concentración de fibrinógeno en pacientes con enfermedad periodontal y con alguna ECV a 3 meses posteriores de la terapia periodontal. ⁹

Proteína Amiloide A sérica (SAA). Esta proteína de fase aguda es precursora de la apolipoproteína amiloide A sérica (apo SAA). Se encuentra ligada a las apolipoproteínas y tiene una afinidad específica por la lipoproteína de alto peso molecular HDL. La cantidad de HDL disminuye debido a que la apolipoproteína amiloide sérica desplaza a la apolipoproteína (apoA-1) que regula la función normal de HDL. ^{6, 15}

Las investigaciones dicen que los niveles de esta proteína de fase aguda se encuentran elevados en suero de pacientes con periodontitis y otras enfermedades, mas no en pacientes que presentan sólo enfermedad periodontal. Se necesitan más estudios que reporten cambios importantes en los niveles de SAA al haber realizado la terapia periodontal. ⁹

-Moléculas de adhesión celular. La molécula de adhesión cito vascular VCAM-1, la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 y la E-selectina son secretadas en los estímulos inflamatorios por células endoteliales, macrófagos y células musculares lisas.

Son responsables de la trans migración de leucocitos al interior de la pared endotelial, así promueven el crecimiento de la placa de ateroma y son biomarcadores de riesgo cardiovascular.

Muchos estudios indican que las moléculas de adhesión incrementan en las lesiones periodontales al igual que en la circulación de los pacientes con periodontitis diagnosticada.

Hay evidencia que sugiere la disminución en los niveles de E selectina tras el tratamiento periodontal a mediano plazo. ⁹

La forma soluble de ICAM-1 se describe en el capítulo cuatro por ser un biomarcador salival de riesgo cardiovascular.

-Interleucinas. Las interleucinas son citocinas que juegan un papel importante en la comunicación entre leucocitos. Las que se relacionan con ECV son IL-1, IL-6, IL8, IL10 e IL18 y tienen un papel importante en el proceso de aterogénesis. Hay evidencia que muestra la reducción en niveles séricos de IL-6 con tratamiento periodontal. ⁹ **La interleucina 1β e IL-6** serán

mejor descritas en el capítulo cuatro por estar presentes en el análisis de biomarcadores salivales.

-Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Es una citocina que puede predecir la aparición de ECV y está presente en las placas de ateroma. Las personas con periodontitis muestran altas concentraciones de TNF- α en suero. Hay evidencia que sugiere que la terapia periodontal puede reducir la concentración de TNF- α en el suero.⁹

Por ser un biomarcador de riesgo cardiovascular presente en saliva se describe en el capítulo cuatro.

-Proteína 1 quimioatrayente monocítica (MCP-1). Se trata de una quimocina que promueve la aterogénesis por migración de células inflamatorias al endotelio. Las concentraciones de esta proteína están elevadas en suero en pacientes con gingivitis y periodontitis pero no hay evidencia de su reducción con el tratamiento periodontal.⁹

Otras características se describen en el capítulo cuatro por ser un biomarcador de riesgo cardiovascular presente en saliva.

-Metaloproteinasas de la matriz extracelular. Las metaloproteinasas se consideran factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y se asocian al riesgo de muerte en pacientes con diagnóstico de alguna ECV.

Se han detectado altas concentraciones de MMP-8 y MMP-9 en pacientes con periodontitis en comparación con sujetos sanos.

La terapia periodontal ha mostrado reducir los niveles de algunas metaloproteinasas como MMP-9 y el incremento de TIMP-1 que es el inhibidor de metaloproteinasas.⁹Sus funciones se describen en el capítulo cuatro por ser biomarcadores salivales de riesgo cardiovascular.

-Factor de von Willebrand. El factor de von Willebrand es una glucoproteína de la sangre liberada por el endotelio y producida en el hígado. Este elemento hemostático ha sido propuesto como biomarcador de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial, pues se han encontrado niveles en plasma incrementados por lesiones inflamatorias ateroscleróticas. Además se ha confirmado el aumento en la concentración de factor de von Willebrand en personas con periodontitis severa comparado con sujetos sanos.

Hay evidencia que sugiere que a mediano y largo plazo el tratamiento periodontal disminuye ligeramente las concentraciones de factor de von Willebrand.⁹

-Inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). Es otro factor hemostático producido por células endoteliales y hepatocitos en respuesta a citocinas inflamatorias. Sus niveles incrementan en el plasma en personas con sepsis/septicemia severa y en enfermedades inflamatorias agudas y crónicas como la aterosclerosis y periodontitis. Este incremento se correlaciona a riesgo de desarrollar infarto al miocardio, esclerosis coronaria, y trombosis venosa profunda. No se ha demostrado evidencia suficiente de efectos positivos en las concentraciones con el tratamiento periodontal.⁹

-Dímero D. El dímero D es un biomarcador de coagulación y deriva de la degradación de fibrinógeno. En desórdenes de coagulación el dímero-D se sobreexpresa y tiene una importante asociación con enfermedad arterial coronaria al analizar sus niveles en plasma. Hay poca evidencia que soporte los cambios de Dímero D con el tratamiento periodontal.⁹

Fosfolipasa-A2 (LP-PLA2). Es una enzima expresada por células inflamatorias en las placas ateroscleróticas, que es transportada en la circulación, unida preferentemente a la LDL. Ha probado ser un factor de riesgo independiente para ECV, puede hidrolizar ox-LDL en mediadores proinflamatorios contribuyendo al proceso aterogénico. Hay evidencia que

sugiere que el tratamiento de la periodontitis puede modificar la actividad en el suero de Lp-PLA2. ⁹

Especies reactivas de oxígeno (ROS). Las especies reactivas de oxígeno o radicales libres de oxígeno son moléculas que derivan del oxígeno; altamente inestables y reactivas debido a que tienen un electrón impar en su órbita. Son producidas en todo momento por la cadena respiratoria en la mitocondria y existe un balance entre ROS y moléculas antioxidantes, pero cuando el balance se rompe las especies reactivas comienzan su actividad nociva y se activa el estrés oxidativo. Si se encuentra un exceso de radicales libres, causa daño en las biomoléculas como: proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos contribuyendo a la aparición de diversas patologías y desórdenes asociados a la activación de la respuesta inflamatoria; daño a tejidos con oxidación de proteínas y núcleo celular, también la disfunción mitocondrial, ocasionando progresivamente la muerte celular. ^{8,9}

La mitocondria es la fuente principal de radicales libres y cuando las ROS causan daño en el ADN mitocondrial se liberan cantidades aún mayores, esto influye en la aparición de proteínas apoptóticas como el citocromo C o el factor inductor de apoptosis (FAI) que destruirán a la célula. Las personas que padecen aterogénesis tienen un alto grado de daño en ADN mitocondrial.

Las especies reactivas de oxígeno pueden dañar directamente tejido cardíaco y dejarlo susceptible a que suceda otro tipo de daño. Las fuentes de ROS en el tejido cardíaco están involucradas en la aparición de enfermedades cardíacas como fallo cardíaco congestivo, hipertrofia dependiente de angiotensina II, fibrosis cardíaca entre otras.

Se conoce que las ROS pueden dañar el tejido cardíaco después de una lesión de reperfusión por lo que se presentará una mayor producción de ROS atribuida a una sobrecarga proveniente de las fuentes de ROS. Las ROS producidas por estrés oxidativo en el tejido cardíaco provocarán una elevada

infiltración de neutrófilos que en consecuencia liberarán citocinas proinflamatorias que dañarán a los miocitos, entonces la función contráctil se afecta y se favorece al derrame capilar. ⁸

La respuesta inmune a la periodontitis da pauta a que comience un estado de estrés oxidativo y se generan especies reactivas de oxígeno, al mismo tiempo los niveles en plasma de los antioxidantes disminuyen. Esta producción de ROS en el sitio de la periodontitis puede tener efectos sistémicos y se dispersan en el flujo sanguíneo llegando a todo el organismo. Actualmente se conoce que enfermedades graves como la diabetes y enfermedades cardiovasculares se encuentran relacionadas con la presencia de especies reactivas de oxígeno en el organismo.

Las especies reactivas de oxígeno presentes en la periodontitis son:

-Radical hidroxilo (OH), es capaz de dañar ADN proteínas y lípidos; iniciar la cadena de peroxidación de lípidos, llevando a la vasodilatación y resorción ósea. El mecanismo molecular de acción es por la estimulación del factor de transcripción (NF-KB), **que favorece la expresión de citocinas como; β -interferón, IL-2, y otras de importancia cardiovascular como IL-6, IL-8, y el factor necrosis tumoral (TNF); que serán descritos como biomarcadores salivales de riesgo cardiovascular.**

-Peróxido de hidrógeno (H₂O₂), puede atravesar la membrana celular y dañar ADN y se encuentra elevado en tejido con periodontitis.

-Anión superóxido (O₂-), está involucrado en la resorción ósea y muchos estudios han corroborado la presencia de este anión en sitios de resorción ósea. Las especies reactivas de oxígeno están involucradas en la destrucción de tejido en la periodontitis y en la inflamación en general, el estrés oxidativo que causan enfermedades como síndrome metabólico, diabetes, obesidad, y la propia periodontitis entre otras enfermedades, conducen a la producción de más ROS y estarán ligadas en el deterioro de aquellas enfermedades y causar, al final enfermedad cardiovascular. ⁸

Hay evidencia que sugiere una posible reducción en los biomarcadores de oxidación con la terapia periodontal. ⁹

Etapas de la aterogénesis	Expresión endotelial de moléculas de adhesión	Desarrollo de la estria adiposa	Evolución a placa compleja	Rotura de la placa
Cambios celulares y vasculares	<ul style="list-style-type: none"> Permeabilidad endotelial Movimiento y unión de monocitos a células endoteliales 	<ul style="list-style-type: none"> Dilatación y migración de monocitos desde la luz de los vasos hasta la íntima Maduración a macrófagos Acumulación de ésteres de colesterol y transformación a células espumosas 	<ul style="list-style-type: none"> Migración desde el músculo liso de la media a la íntima Producción y acumulación de tejido fibroso en la íntima (lesión fibroelástica) Formación de casquete fibroso y núcleo necrótico 	<ul style="list-style-type: none"> Alteración física de lesión aterosclerótica Engrosamiento y fractura del casquete fibroso Formación de trombos
Señales y efectos inflamatorios	VCAM-1 favorecida por oxidación de lípidos, IL-1, TNF- α alteración del flujo sanguíneo, activación de las rutas del NF- κ B y reducción de óxido nítrico	MCP-1 y MCSF	PDGF, TGF- β , IL-1, IL-6, TNF- α , MCSF, MCP-1 y CD40	MMP-1, MMP-8 y MMP-13 favorecidas por IL-1, ligando CD40 e IFN- γ

IFN- γ : interferón γ ; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimotáctica de monocitos tipo 1; MCSF: factor estimulante de colonias de macrófagos; MMP: metaloproteinasas de la matriz; NF- κ B: factor nuclear κ B; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; TGF- β : factor transformador del crecimiento β ; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; VCAM-1: molécula 1 de adhesión celular vascular

Fig. 19 Fuente Paquette 2008. Resumen de señales inflamatorias y efectos en la aterogénesis. ¹³

2.2.2. Factores de riesgo cardiovascular no modificables.

2.2.2.1. Edad y Género

El riesgo a padecer ECV aumenta conforme se avanza en edad. Los índices de mortalidad crecen en ambos géneros con el incremento de la edad.

Los hombres mayores de 45 años tienen mayor riesgo de desarrollar ECV, pero en las mujeres el factor de riesgo comienza después de los 55 años cuando la mayoría de las mujeres cursa con menopausia y pierden la protección del estrógeno contra ECV pues se piensa que contribuye a tener la presión arterial sistólica baja, niveles altos de HDL, y niveles bajos o normales en triglicéridos y LDL.

Los hombres tienen mayores rangos en incidencia, prevalencia y mortalidad ligados a ECV. También mayor hábito de tabaquismo, mayor dislipidemia, **sobrepeso (IMC \geq 25kg/m²)** e hipertensión que las mujeres.

Las mujeres tienden a ser más sedentarias y tienen mayor prevalencia de obesidad. ⁶ (Fig. 20)

2.2.2.2. Aspectos genéticos

Dislipidemia: Hiperlipidemia familiar y otras variantes genéticas.

-La hiperlipidemia familiar (HF) es una enfermedad bien caracterizada, definida por unas concentraciones séricas elevadas de LBD, que predisponen a la aterosclerosis coronaria. El problema guarda relación con una anomalía en la eliminación del LBD-R. El gen ubicado en 19p13.2, tiene cerca de 1600 mutaciones conocidas, que parecen afectar a muchos aspectos de la función del LBD-R.

-Defecto familiar de la apolipoproteína B. Mutación puntual del componente de apolipoproteína B (apoB) de la molécula de LBD. La sustitución más común de Arg3500Gln en el gen de la apoB origina una incapacidad de las LBD para unirse a su LBD-R.

-Proteína convertasa subtilisina/kexin de tipo 9 (PCSK9). Ubicado en 1p32.3 el gen PCSK9 es responsable de aumentar la degradación del LBD-R. Las mutaciones en este gen favorecen la HF, pero algunas mucho más raras actúan para reducir la concentración sérica de colesterol, protegiendo, por lo tanto, contra la aterosclerosis coronaria.

Genética e inflamación. Los genes ALOX5AP (proteína 5-lipoxigenasa activadora del ácido araquidónico) y LTA4H (leucotrieno 4A hidrolasa) codifican proteínas implicadas en la vía del leucotrieno, particularmente en la síntesis de los mediadores proinflamatorios del leucotrieno B.

Variantes en el haplotipo (Hap A y Hap B) en el gen ALOX5AP se asocian con el aumento del riesgo de enfermedad coronaria (Hap B) e infarto al miocardio (Hap A).

Un haplotipo (Hap K) en el gen LTA4H aumenta el riesgo de IM.

Anomalías del tejido conjuntivo y patología aórtica.

- Miocardiopatías.
- Trastornos arritmógenos.
- Valvulopatías
- Metabolopatías congénitas
- Anomalías cromosómicas. ¹⁶

2.2.2.3. Factores de riesgo de la vida temprana.

Estudios de países desarrollados y en vías de desarrollo muestran que algunas características de crecimiento en la vida temprana son importantes para fomentar enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Hay factores que pueden estar presentes en el periodo fetal, como el hábito del tabaco, obesidad o malnutrición durante la maternidad. Factores cercanos al nacimiento como el amamantamiento, bajo peso al nacer y desnutrición.⁶

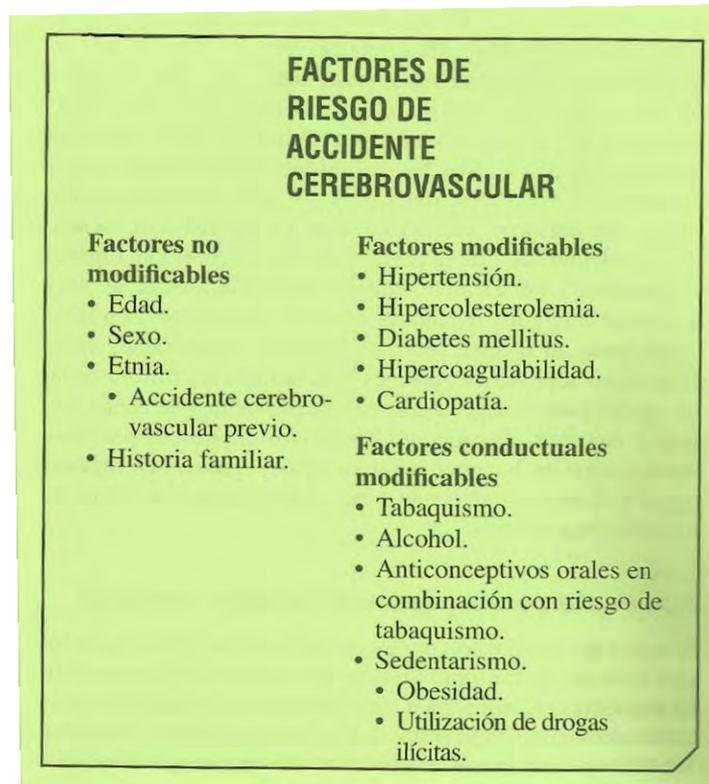


Fig. 20 Fuente Grossman 2014. Factores de riesgo de ACV.⁴

3.- MÉTODOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO

3.1. Biometría hemática

El recuento de glóbulos blancos en la sangre ayuda en la valoración ordinaria del estado inflamatorio del individuo y es usado como biomarcador en el análisis de riesgo para enfermedades cardiovasculares. La necrosis tisular que aparece en el infarto de miocardio se encuentra entre las muchas causas de leucocitosis (mayor a $12 \times 10^9/L$).⁷

3.2. Química sanguínea

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) se basa históricamente en la existencia de al menos dos de los tres criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud, que son: dolor precordial anginoso de al menos treinta minutos de duración, cambios electrocardiográficos y aumento de la actividad de enzimas plasmáticas principalmente creatina-cinasa (CK) total o su isoenzima MB.

Los marcadores miocárdicos CK total, la isoforma CK-MB, mioglobina, troponina I y T son utilizados hoy en día para diagnosticar daño miocárdico.

Mioglobina. Esta proteína hemática es liberada dentro de la circulación a partir de células miocárdicas lesionadas. Es uno de los marcadores de elección para detectar rápidamente necrosis miocárdica y un valor negativo dentro de 4 a 8 horas de iniciados los síntomas es útil para descartar IAM. Por no ser específica del músculo cardíaco, en pacientes no diagnosticados y con dolor torácico debe agregarse un marcador como troponina I, T o CKMB.¹⁷

Creatina-cinasa CK y CK-MB. La creatina-cinasa es una enzima localizada principalmente en el músculo cardíaco y esquelético, además del cerebro por lo tanto su especificidad es relativamente baja. La isoenzima CK-MB será específica del miocardio y por su alta sensibilidad la presencia de esta isoenzima suele ser suficiente para el diagnóstico de lesión miocárdica.⁷

Troponinas. Las troponinas son proteínas reguladoras de la contracción del músculo estriado y están formadas por un complejo de tres subunidades, designadas como troponina C (TnC); troponina I (TnI) y troponina T (TnT). Llevan a cabo diferentes funciones; la TnC activa la contracción al entrar en contacto con el calcio; la TnI desactiva la contracción y la TnT une el complejo a la tropomiosina.

La secuencia de aminoácidos de las troponinas I y T cardíacas tiene suficientes diferencias con la esquelética; esto hace que pruebas de inmunoensayo con anticuerpos monoclonales detecten de manera específica la TnT y TnI cardíacas.

Debido a que la **cTn T** y **cTn I** no son detectables en la sangre de personas sanas, los valores corte son leves elevaciones por encima del límite superior de la población sana normal. Algunos autores llaman daño miocárdico menor o microinfarto a pacientes con troponina detectable y CK-MB no elevada. Ya que estos marcadores pueden detectar pequeños infartos de menos de un gramo de necrosis sin cambios en el ECG y sin anomalías en CK-MB y elevaciones en cTn T y cTn I cardíacas es la identificación de un grupo con alto riesgo de muerte, ya que existe una relación con la cantidad de troponinas cardíacas y el riesgo de muerte entre pacientes con síndromes coronarios agudos. Este mal pronóstico no se debe a la cantidad de células dañadas sino a la placa aterosclerótica de alto riesgo que emboliza fragmentos plaquetarios, causando émbolos distales que dañan la microcirculación y peor flujo coronario en pacientes con troponinas cardíacas positivas.¹⁷

3.3. Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es el procedimiento diagnóstico cardiovascular más usual, emplea electrodos para registrar diferencias en el potencial eléctrico generadas por corrientes iónicas (potenciales de acción) durante el ciclo cardíaco entre sitios determinados del cuerpo. (Fig.21)

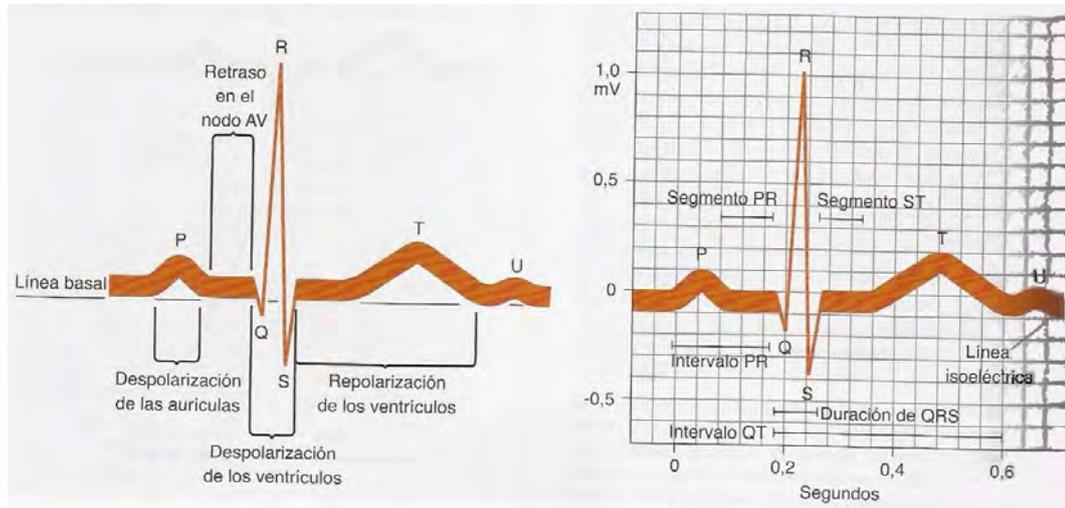


Fig.21 Fuente Grossman 2014. Diagrama de la ECG (derivación II), y despolarización y repolarización representativas de las aurículas y los ventrículos. La onda P representa la despolarización auricular, el complejo QRS la despolarización ventricular y la onda T la repolarización ventricular. La repolarización auricular ocurre durante la despolarización ventricular y queda oculta bajo el complejo QRS.

Los cambios típicos que ocurren en el síndrome coronario agudo (SCA) incluyen inversión de la onda T, elevación del segmento ST y desarrollo de una onda Q anómala, estos cambios casi siempre requieren tiempo para desarrollarse, está indicada la vigilancia en serie.

La fase de repolarización del potencial de acción (onda T y segmento ST en la ECG) casi siempre es la primera en alterarse durante la isquemia y lesión miocárdicas. Conforme se produce la isquemia en el área afectada, se altera la repolarización miocárdica, lo que produce cambios en la onda T. Por lo general, esto se demuestra en la inversión de la onda T, (aunque puede haber una elevación hiperaguda de la onda T como primer signo del infarto).¹⁸

Los cambios en el segmento ST aparecen con la lesión isquémica del miocardio. En condiciones normales el segmento ST es casi isoeléctrico (plano sobre la línea basal) porque todas las células miocárdicas sanas alcanzan el mismo potencial durante la repolarización temprana. La isquemia grave aguda reduce el potencial de membrana en reposo y acorta el potencial de acción en la región isquémica. Estos cambios crean una diferencia de voltaje entre las áreas normales isquémicas del miocardio que producen la llamada corriente de lesión entre estas regiones. Estas corrientes de lesión son representadas como desviación del segmento ST en dirección del epicardio, lo que produce la elevación del segmento ST.¹⁸ (Fig.22)

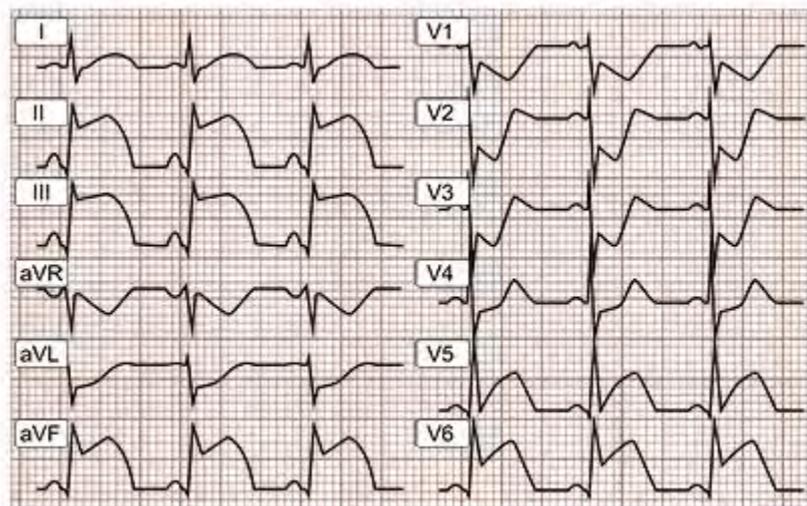


Fig. 22 O'Gara 2013. Electrocardiograma de Infarto con elevación del ST.¹⁹

En el infarto con ondas Q anómalas se pierde la onda R porque no se conduce una corriente de despolarización desde el tejido necrótico. Cuando la lesión se limita sobre todo al subendocardio, el segmento ST total se desvía hacia la capa interna del ventrículo, lo que genera una depresión y no elevación del segmento ST.

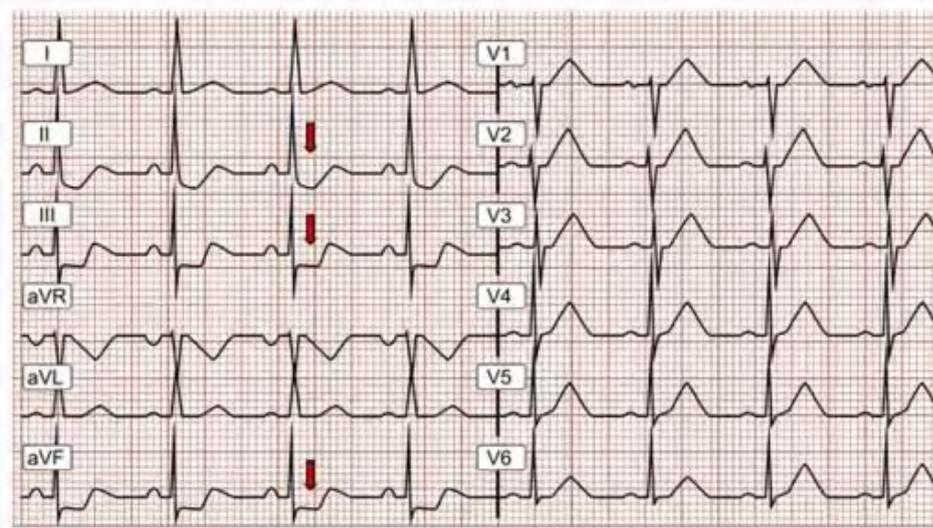


Fig. 23 Fuente Bassand 2012. Electrocardiograma de Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, en rojo se observa descenso del ST.²⁰

La vigilancia ECG ambulatoria se emplea con frecuencia para detectar cambios transitorios en el segmento ST y la onda T que no se acompañan de síntomas (o sea, isquemia asintomática). Otro método, llamado ECG de *señal promediada o de alta resolución*, acentúa el complejo QRS para poder identificar los pospotenciales de baja amplitud, que a veces se relaciona con un riesgo elevado de arritmias ventriculares, y puede detectarse posible muerte súbita.

En el caso de cardiopatía isquémica crónica el ECG a menudo es normal en reposo, por lo que se emplea la prueba de esfuerzo para valorar a estos pacientes.¹⁸

La especificidad diagnóstica de los criterios clínicos y del electrocardiograma (ECG), especialmente en fases iniciales es baja. Este último es muy útil para definir la conducta cuando hay elevación del segmento ST, pero cuando hay cambios no específicos en la onda T, o cuando el ECG es normal o no diagnóstico, son necesarios estudios adicionales.¹⁷

3.4. Radiografía

La radiografía de tórax tiene un gran rendimiento en pacientes con sospecha de patología torácica, ya que la mayor parte de estas enfermedades tienen expresión radiográfica. La exploración habitual del tórax consiste en la realización de dos radiografías con el paciente en bipedestación: una en proyección posteroanterior (PA) y otra lateral izquierda (L) con una distancia foco-película de dos metros. En pacientes en mal estado clínico, se realizan radiografías con equipos portátiles, a la cabecera del paciente y, por tanto, en proyección anteroposterior, con obtención de imágenes de peor calidad técnica.²¹

La mayoría de los autores señalan que es necesario incluir la radiografía lateral de tórax (RL) en los pacientes con síntomas referidos a los sistemas respiratorio o cardiovascular, o con sospecha fundada de afectación torácica.²² (Fig. 24)

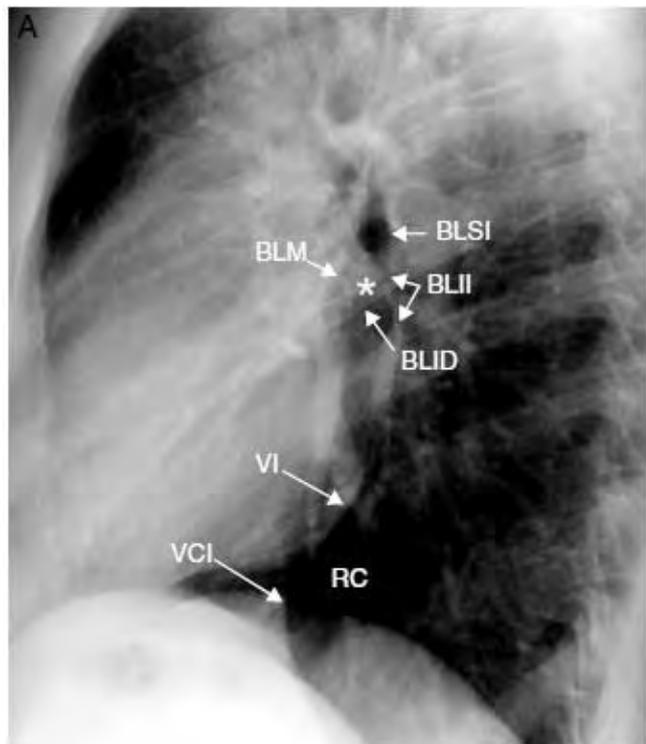


Fig. 24 Fuente Villafañe 2014. Área retrocardíaca. Radiografía lateral (RL) de tórax donde se muestra la ventana hiliar inferior (asterisco) por delante de las paredes anteriores del bronquio del lóbulo inferior derecho (BLID) y del bronquio del lóbulo inferior izquierdo (BLII). El bronquio del lóbulo medio (BLM) se sitúa inmediatamente por debajo de la arteria pulmonar derecha. La parte inferior del área retrocardíaca es radiotransparente (RC), delimitada anteriormente por la pared libre del ventrículo izquierdo (VI) y la pared posterior de la vena cava inferior (VCI) a su entrada en el tórax. Es visible la pared libre del VI. BLSI: bronquio del lóbulo superior izquierdo.²²

Las alteraciones vasculares, principalmente el aumento del tamaño de los grandes vasos, pueden tener en la radiográfica de tórax el aspecto de masas. Las lesiones aneurismáticas pueden presentarse en esta zona compartimental del mediastino, pero también en el mediastino anterior y posterior. Otros métodos de imagen (TAC) serán necesarios para confirmar su diagnóstico.

En la radiografía posteroanterior de tórax podemos identificar las siguientes estructuras vasculares: 1) arteria pulmonar lobar inferior derecha; 2) arteria pulmonar segmentaria del lóbulo inferior derecho; 3) vasos para el lóbulo superior derecho; 4) signo del gemelo; 5) arteria pulmonar izquierda; 6) arco aórtico. 7) vena ácigos; 8) ventana aortopulmonar. ²¹(Fig. 25 y 26)

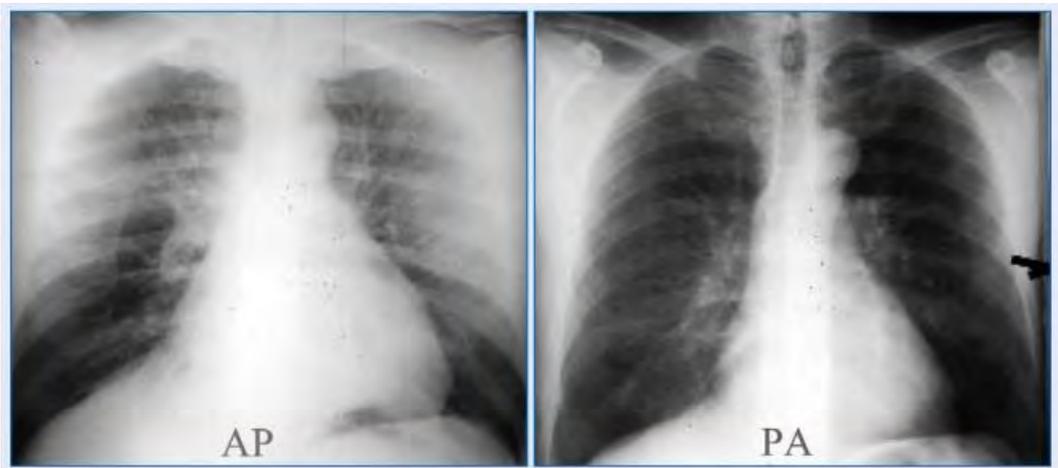


Fig. 25 Fuente Bayo 2005. Proyección anteroposterior donde el corazón se visualiza más grande, en una proyección posteroanterior se normaliza. ²¹



Fig. 26 Fuente Bayo 2005. Radiografía posteroanterior de tórax se puede visualizar área pulmonar retrocardíaca, contornos vasculares, y líneas mediastínicas pleurales y cardíacas.²¹

3.5. Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es una herramienta fiable y versátil para la valoración de la estructura, función y hemodinámica cardíacas.

Presenta ventajas sobre otras modalidades de obtención de imagen cardiovascular, ya que es relativamente económica, no incurre en exposición a radiación del paciente, no es invasiva, muestra imágenes en tiempo real, y se encuentra ampliamente disponible.

Las ondas de sonido consisten en vibraciones mecánicas que producen compresiones alternantes y rarefacciones del medio en el que viajan. El ultrasonido consiste en ondas de sonido en un intervalo de frecuencia más elevado que el audible por los humanos (>20 000 Hz). La velocidad del ultrasonido en el tejido blando (p. ej., miocardio y sangre) es de 1540 m/s.

La imagen tisular armónica se ha convertido en la técnica de imagen estándar en muchos laboratorios. Utiliza el principio de que a medida que las ondas de

ultrasonido se propagan a través del tejido, la forma de la onda se altera por el tejido, con la generación de nuevas formas de onda de mayor frecuencia. ¹⁸ (Fig. 27)

3.5.1. Ecocardiografía transesofágica

La ETE se realiza cuando existen dudas clínicas que no se han podido resolver con la ecocardiografía transtorácica, ya sea para definir específicamente la afección identificada con la ETT, o para obtener mejores imágenes cuando las de ETT son insuficientes. ¹⁸

Este auxiliar de diagnóstico ha implicado el agujero oval persistente como fuente de émbolos venosos paradójicos al sistema arterial cerebral. ⁴

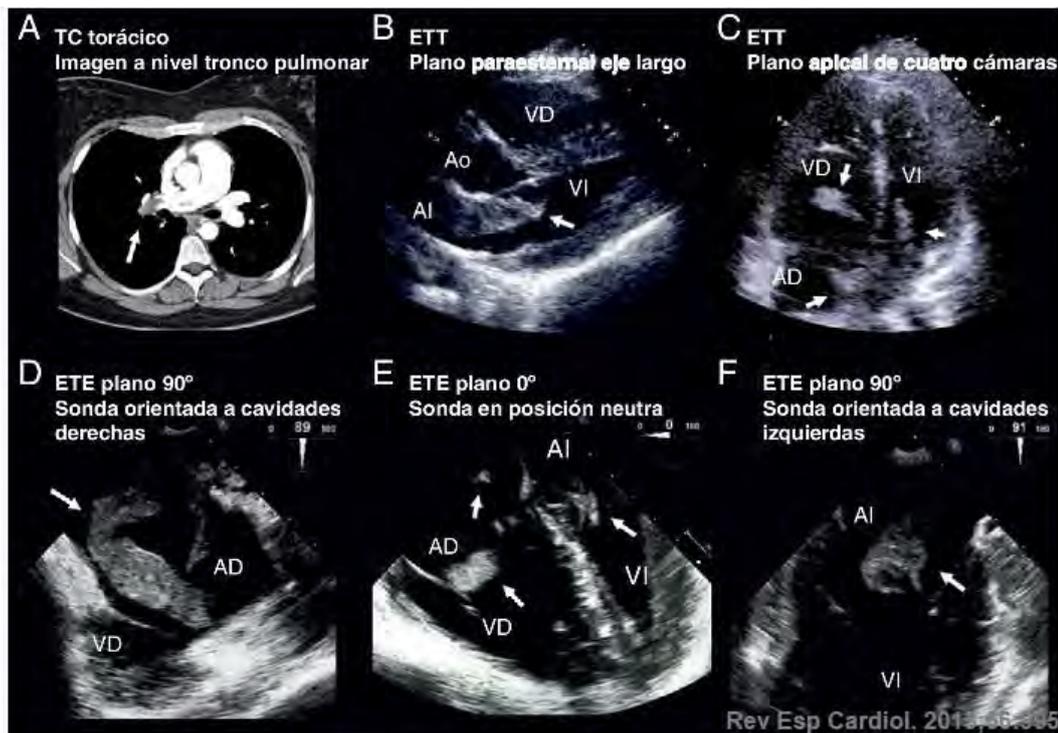


Fig. 27 Fuente Montañes 2013. El ecocardiograma transtorácico (ETT) (B y C) muestra grandes masas (flechas blancas) en ambas aurículas que protruían a través de las dos válvulas auriculoventriculares (Ao: aorta; AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo). Ecocardiograma transesofágico (ETE) 2D (D-F) ²³

Todos los estudios de EE se realizan con el equipo para la prueba de esfuerzo y monitorización hemodinámica estándar. El ecocardiógrafo debe ir provisto con un software de EE para obtener imágenes digitales y permitir la comparación de imágenes pretest con las obtenidas en el ejercicio máximo o después. ²⁴

3.6 Prueba de esfuerzo (ergometría)

Los principales usos de la prueba de esfuerzo deben limitarse a valorar el pronóstico y como acceso previo a otras modalidades de imágenes especialmente en enfermedad coronaria (EC).

Las **ventajas** de la prueba de esfuerzo consisten en su capacidad para valorar marcadores pronósticos, sobre todo la capacidad funcional, que es un potente elemento predictivo de la mortalidad, muy asequible, inocuo, fácil de realizar y cuyo coste es relativamente bajo.

El inconveniente de la prueba de esfuerzo es que no es útil o no está indicada generalmente como prueba de cribado para la enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos. Su sensibilidad y especificidad son escasas, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, de acuerdo a las normas del ACC/AHA.

Las indicaciones para las pruebas electrocardiográficas de esfuerzo se dividen basándose en el grado de probabilidad de la enfermedad o gravedad de la enfermedad diagnosticada, es uso en la valvulopatía, y la utilización en cardiopatía congénita.

La bicicleta estática y la cinta ergométrica son los métodos para realizar la prueba. La bicicleta estática tiene más ventajas para realizar los registros electrocardiográficos y de presión arterial; tomar mediciones directas de la carga de trabajo en vatios, lo que ofrece una relación lineal directa con Vo_2 (consumo de oxígeno). ²⁴

3.7. Resonancia magnética cardiovascular

La RM cardiovascular constituye actualmente una técnica importante para conseguir imágenes del corazón y los vasos grandes. Las ventajas incluyen su gran campo de visión, su alta resolución temporoespacial y su capacidad para distinguir entre los diferentes tipos de tejido. La RM no expone al paciente a radiación ionizante como la gammagrafía y la tomografía computarizada.

La RM cardiovascular permite obtener imágenes con calidad anatómica del corazón y los vasos grandes en múltiples planos, estáticas y en cine, así como medir con precisión el volumen y la función de las cavidades cardíacas, valorar la perfusión y fibrosis miocárdicas, cuantificar la velocidad y el flujo sanguíneos y realizar la angiografía no invasiva por RM. (Fig. 28)

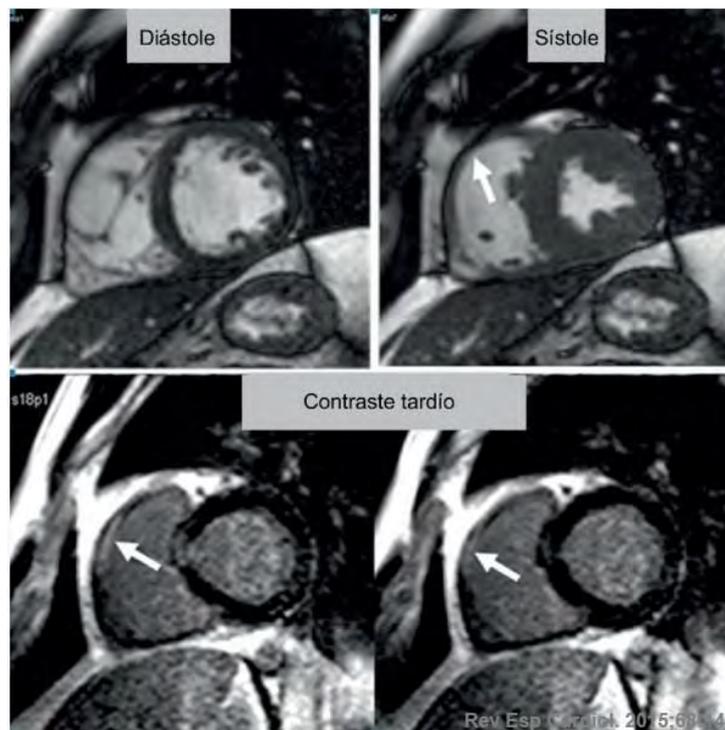


Fig. 28 Fuente Gómez 2015. Cardiorresonancia magnética, que muestra alteración de la contractilidad segmentaria a nivel de cámara de salida del ventrículo derecho (flecha en panel superior), que coincidía con una zona de captación de contraste tardío compatible con necrosis (flechas en el panel inferior).²⁵

La RM es superior para las lesiones isquémicas cerebrales en todos los territorios y para diferenciar otros procesos patológicos que no sean accidente cerebrovascular (p. ej., tumores, contusión, infección).²⁴

Las técnicas de RM como la imagen de perfusión y difusión (IPD) pueden revelar isquemia cerebral inmediatamente después de su inicio e identificar áreas de daño potencialmente reversible.⁴ (Fig. 29)

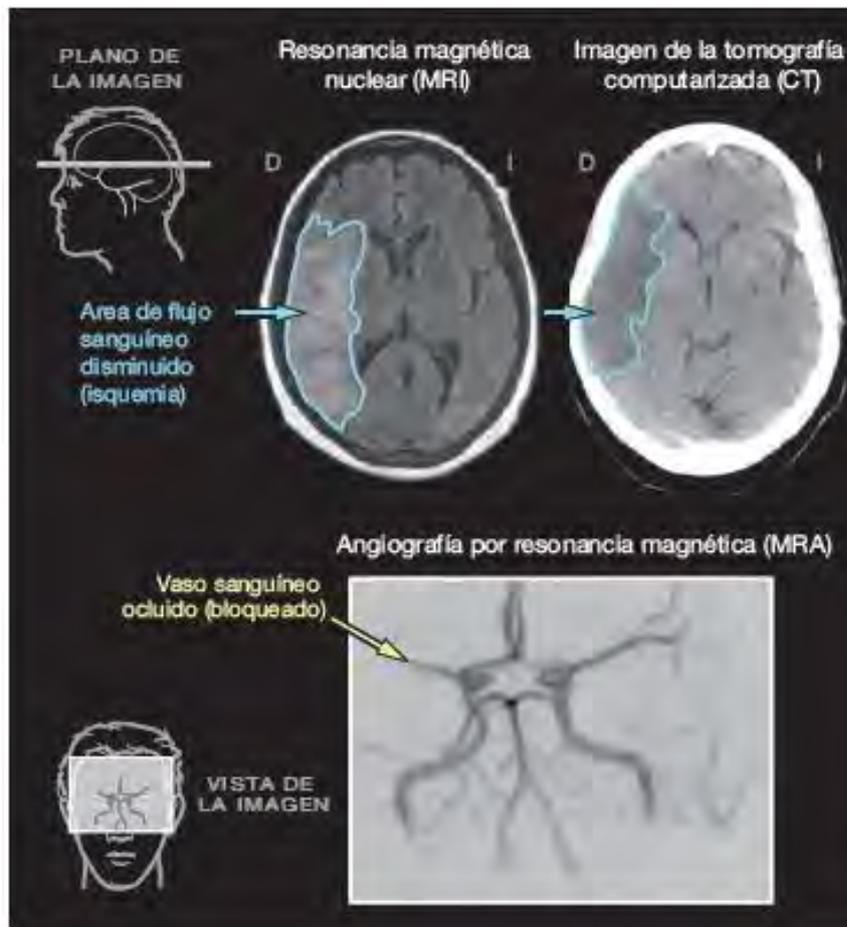


Fig. 29 Fuente Ryszard 2011. Diagnóstico por imágenes de accidente cerebrovascular isquémico.²⁶

Un aparato de RM se compone de un potente imán que crea un campo magnético continuo, y espirales de radiofrecuencia (RF) que transmiten los pulsos de excitación y reciben las radioseñales generadas por los protones excitados. El hidrógeno es el elemento más abundante en el organismo, y es la excitación de los núcleos de hidrógeno, referidos como protones, lo que forma la base para la técnica de la exploración clínica por RM.²⁴

3.7.1 Angiografía por resonancia magnética.

La ARM de los vasos grandes consiste en la obtención de un eco de gradiente rápido en 3D tras la inyección de contraste con gadolinio. La ARM no es invasiva y es fácilmente disponible, pero es menos sensible y específica que la ATC o la angiografía con catéter; por lo que será opción excelente para las arterias de tamaño grande o intermedio, aunque menos óptima para los vasos de calibre más reducido.²⁴ (Fig. 30)



Fig. 30 Fuente Villafañe 2014. Angio-resonancia magnética en reconstrucción sagital que muestra los límites de la VAP. Ao: arco aórtico, VAP: ventana aortopulmonar, API: arteria pulmonar izquierda.²²

3.8. Tomografía computarizada cardiovascular

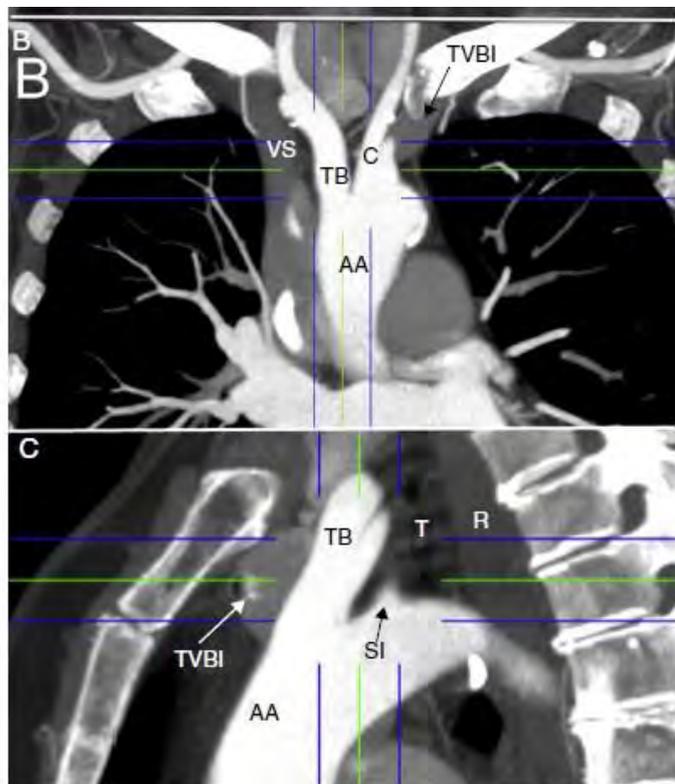
Para crear las imágenes de TC se hace girar una fuente emisora de un haz de rayos X en forma de abanico, que luego atraviesa el organismo. Los rayos se absorben o dispersan, pero otros se transmiten y llegan a los detectores situados directamente enfrente de la fuente de rayos X. Como en la radiografía tradicional, diferentes estructuras atenúan en diversa medida el

haz de rayos X dependiendo de su composición atómica y densidad. Los datos recogidos por los detectores son procesados luego mediante una compleja serie de algoritmos de reconstrucción que crean una serie de imágenes axiales.

En la TC cardíaca, la adquisición de las imágenes toma como referencia el ciclo cardíaco y se sincroniza con él. Esto requiere una alta resolución temporal para evitar la borrosidad o degradación de las imágenes por movimiento.

Es necesaria una alta resolución espacial para recoger las imágenes de vasos relativamente pequeños, como las arterias coronarias. (Fig. 31)

Fig. 31 Fuente Villafañe 2014.
B) Reconstrucción de angio-
tomografía computarizada
coronal y C)
sagital, centradas en los
troncos supraaórticos.
AA: aorta ascendente; Ao:
arco aórtico; C: carótida
izquierda; E: escápula; SI:
salida de la arteria subclavia
izquierda; TB: tronco
braquiocefálico; R: triángulo
de Raider. T: tráquea TVBI:
tronco venoso braquiocefálico
izquierdo; VS: vena cava
superior.²²



La TC cardíaca puede sincronizarse con el ECG del paciente. Habitualmente se programa el disparo para que comience en un determinado punto de la onda R y se adquiere la imagen durante la diástole, o durante todo el ciclo cardíaco según se requiera. Se valora la función cardíaca mediante una reconstrucción de los datos adquiridos. (Fig. 32)

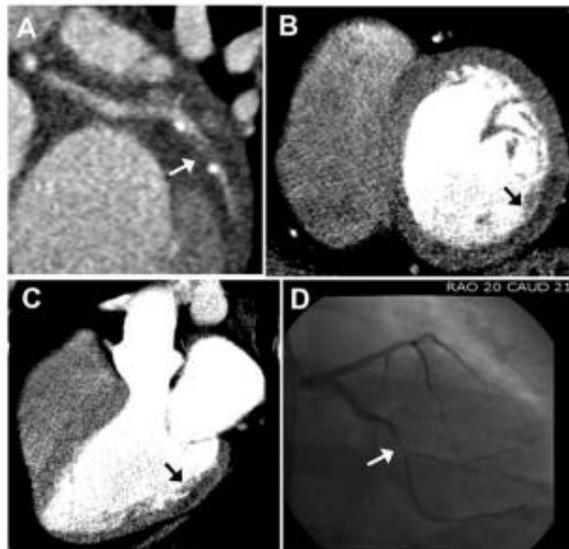


Fig. 32 Fuente Pursnani 2015. Tomografía de perfusión A) angiografía coronaria muestra enfermedad arterial obstructiva con estenosis severa de la arteria circunfleja izquierda. B) defecto de perfusión en subendocardio. C) SPECT de miocardio del mismo paciente muestra lesión isquémica. D) angiografía invasiva que muestra la estenosis de arteria circunfleja izquierda.²⁷

Las TC son un recurso de detección necesario en el caso agudo para la identificación rápida de hemorragia cerebral, pero no son sensibles para los casos de isquemia las primeras 24 h y para ningún infarto del tronco cerebral o infarto pequeño.²⁴

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) es muy detallada para ser una técnica no invasiva pero tiene una disponibilidad limitada y requiere contraste yodado, que es nefrotóxico.⁴ (Fig. 33)

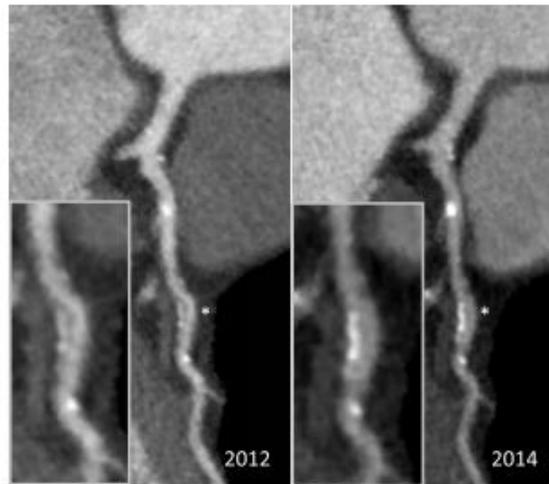


Fig. 33 Fuente Sandfort 2015. Monitorización de placa (*) que en dos años muestra mayor calcificación pero el volumen ha disminuido. ²⁸

3.9. Imagen nuclear cardíaca

La gammagrafía cardíaca tiene un papel esencial en la detección de la enfermedad coronaria (EC), la valoración de la viabilidad miocárdica y la estratificación del riesgo. Se ha descrito que la sensibilidad y especificidad media de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) con tecnecio 99m es del 90% y del 74% respectivamente.

Indicaciones.

- Diagnóstico de la EC. La gammagrafía de perfusión se realiza para establecer de modo incruento el diagnóstico de EC en situaciones como: angina estable; dolor torácico de causa desconocida, resultado anormal de electrocardiograma en prueba de esfuerzo (debido a hipertrofia ventricular izquierda con cambios en la repolarización asociados, depresión del segmento ST > 1mm, patrón de excitación manifiesto en el ECG, utilización de digoxina, bloqueo de rama izquierda o ritmo ventricular estimulado).
- Valoración de la importancia fisiológica de una EC conocida. La gammagrafía de perfusión puede ayudar en la determinación funcional de una estenosis coronaria en el intervalo de moderada a grave en

una valoración angiográfica. Por tanto, puede ser útil para valorar una lesión coronaria específica antes de proceder a una intervención percutánea.

- Valoración después de la intervención terapéutica.
- Estratificación del riesgo. Mediante gammagrafía es posible estratificar el riesgo en pacientes con angina estable o inestable, así como en quienes han sufrido un infarto de miocardio (IM).
- Identificación de un IM previo en los pacientes con arterias angiográficamente normales.

El elemento más importante es la gammacámara, que se utiliza para detectar **los rayos γ** (es decir, los fotones de los rayos X) producidos por el isótopo elegido.

En el caso de la PET, una cámara de positrones es una gammacámara utilizada para detectar los productos fotónicos del aniquilamiento de los positrones. La interacción de un positrón y un electrón causa dicho aniquilamiento, con generación de dos fotones de alta energía que viajan en direcciones opuestas.

Las imágenes de perfusión básicas se pueden obtener mediante las técnicas planar y tomográfica. El método tomográfico SPECT, es el más utilizado en la actualidad. (Fig. 34)

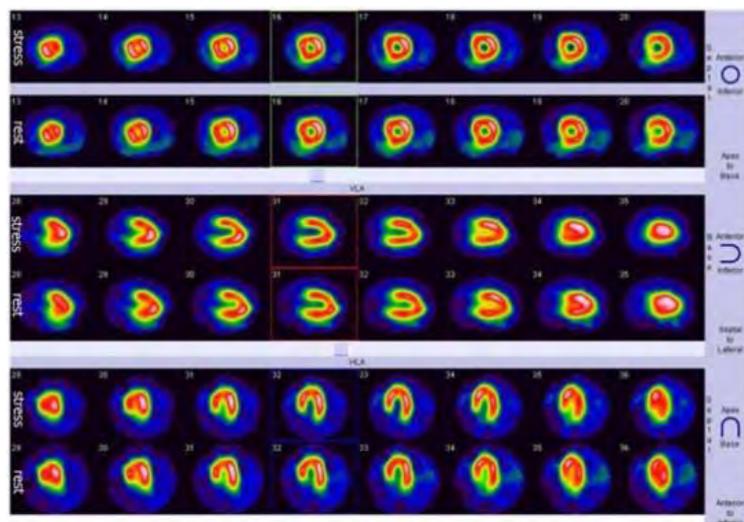


Fig. 34 Fuente Yuan 2015. SPECT con TC99 muestra una distribución normal de la radioactividad en los segmentos miocárdicos y sin defectos de perfusión en estrés y en reposo.²⁹

Los radiofármacos disponibles para la gammagrafía son el talio 201, el tecnecio 99m y diversos agentes para las imágenes de positrones.

Se inyectan dichos radiofármacos durante las pruebas de esfuerzo y se obtienen las imágenes en reposo y en estrés según las características específicas del radiofármaco. ²⁴ (Fig. 35)



Fig. 35 Fuente Diez 1999. Gammagrafía cardíaca con TC99 pirofosfato. Acúmulo patológico en pared inferior ³⁰

3.10 Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco es uno de los procedimientos invasivos más usuales en la valoración de enfermedad arterial coronaria. Este procedimiento implica la introducción de catéteres flexibles hacia los grandes vasos y las cámaras cardíacas. En el cateterismo cardíaco derecho, el catéter se introduce en una vena periférica (casi siempre la femoral) y se avanza hasta el lado derecho del corazón. El catéter para el lado izquierdo del corazón se introduce en forma retrógrada por una arteria periférica (casi siempre la braquial o femoral) hasta la aorta y las cámaras izquierdas.

El laboratorio de cateterismo, está preparado para visualizar y registrar las imágenes fluoroscópicas del corazón y los vasos torácicos, así como para medir las presiones en el corazón y los grandes vasos. También tiene equipo para medir el gasto cardíaco y para obtener muestras de sangre a fin de realizar un análisis de gases. ³

4. -SALIVA Y BIOMARCADORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

4.1 La saliva como método auxiliar de diagnóstico.

La saliva humana es un fluido biológico con diversas funciones importantes para el mantenimiento de la salud oral y del cuerpo en general, es un ultrafiltrado natural del plasma con un pH cercano a 6 o 7 que contiene proteínas sintetizadas ya sea por la sangre o en las glándulas salivales mayores y menores; fluido crevicular, debris celular, secreciones de la vía aérea superior y microorganismos de la cavidad oral. ^{31,32}(Fig.36)



Fig. 36 Fuente Modificado de Narasimhan 2014. Funciones y utilidad clínica de la saliva.³³

Está compuesta también por varios iones inorgánicos como sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, bicarbonato, fósforo, sulfatos, tiocinatos y fluoruro que son responsables de la característica búfer y remineralizante de la saliva. Los componentes orgánicos presentes son inmunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas y compuestos nitrogenados como úrea y amoníaco. Las proteínas amilasa, lipasa, proteasa, nucleasa, mucina y gustina actúan en el proceso digestivo. La lisozima, lactoferrina y lactoperoxidasa tienen

propiedades antibacteriales hidrolizando membranas celulares; las inmunoglobulinas inhibirán la adherencia de microorganismos.³¹

Los cambios en la calidad y cantidad de saliva son indicadores del bienestar general del paciente, la saliva como un espejo de la salud oral y sistémica proporciona información valiosa por contener biomarcadores específicos para los aspectos fisiológicos de enfermedades orales y sistémicas.³²

La saliva se ha utilizado para monitorizar el riesgo para caries dental y enfermedad periodontal. Es objeto de estudio detallado para el diagnóstico de enfermedades sistémicas que afectan el funcionamiento de glándulas salivales y la composición de la saliva, por ejemplo Síndrome de Sjögren, cirrosis alcohólica, fibrosis quística, sarcoidosis, diabetes mellitus y enfermedades de la corteza adrenal.³¹

Como elemento de diagnóstico puede utilizarse la saliva total o la saliva de una glándula específica. La saliva total se usa con mayor frecuencia por su facilidad en la recolección además contiene elementos del suero y locales que con certeza reflejan cambios en el estado general del paciente. Son necesarias las muestras salivales de glándulas específicas como las parótidas, submandibulares, sublinguales y de glándulas menores en caso de obstrucción o enfermedades inflamatorias para obtener un análisis más detallado del estado de la glándula; en estos casos son necesarios dispositivos especiales para tomar las muestras.³⁴

Actualmente hay avances importantes en las técnicas de detección de biomarcadores en los fluidos de la cavidad oral, para la detección de proteínas se utiliza un análisis por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas ELISA y para moléculas ARN y ADN se utiliza un análisis de reacción en cadena de la polimerasa PCR.³¹

Comparado con la sangre, la saliva ha demostrado resultados clínicos convenientes como; rapidez, bajo costo, y facilidad en la recolección y análisis; además el acceso no invasivo vuelve a la saliva una efectiva alternativa a la orina y la sangre en la monitorización de la salud de los pacientes. Todo esto podría convertirse en algo vital cuando las emergencias relacionadas a EVC surjan y una muestra de saliva pueda ser analizada mientras el paciente es transportado al hospital. (Fig.36) ^{32,35}

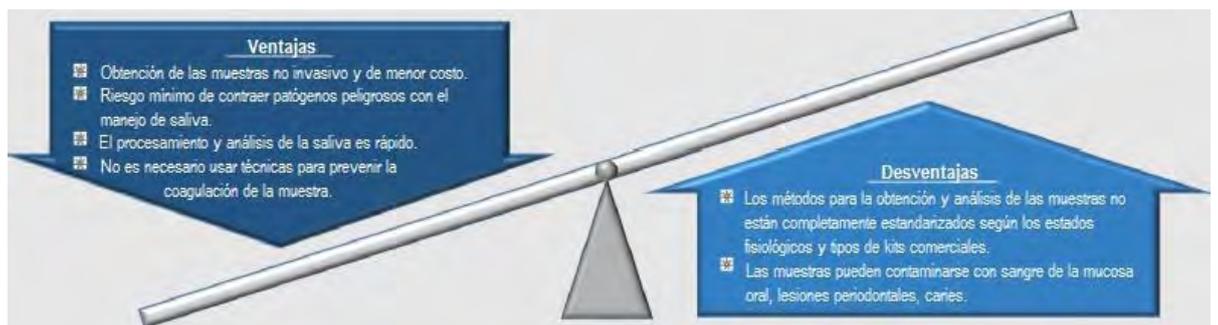


Fig. 36 Fuente Modificado de Rahim 2015. Resumen de las ventajas y desventajas de la saliva como fluido de diagnóstico.³²

4.2 Biomarcadores presentes en saliva

Un biomarcador se define como cualquier alteración medible que se lleva a cabo en la interacción de un sistema biológico y un riesgo potencial, que podrá ser químico, físico y biológico. Las alteraciones celulares, bioquímicas, moleculares o genéticas de un proceso biológico normal o anormal que podrá ser identificado o monitorizado. ³⁶

Los biomarcadores en la saliva derivan del suero, fluido crevicular gingival, y trasudado mucoso.

Con los avances en biotecnología, se ha hecho realidad el uso de la saliva como método auxiliar de diagnóstico en eventos autoinmunes e inflamatorios de enfermedades, desórdenes genéticos y psicológicos, oncología y aspectos legales, estratificación de riesgo, determinar pronósticos en los tratamientos, monitorización de las respuestas a los tratamientos médicos entre otros.³¹ (Fig.37)



Fig. 37 Fuente Modificado de Narasimhan 2014. La saliva como método auxiliar de diagnóstico.³³

Para poder utilizar la saliva como elemento diagnóstico en la práctica clínica, es necesario conocer las características de los biomarcadores en estados patológicos y en condiciones de salud. Las ciencias genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica nos dan las herramientas para caracterizar los biomarcadores salivales y su uso como elementos auxiliares de diagnóstico.

Los biomarcadores en ADN, mRNA, y las proteínas pueden proveer información diagnóstica útil para poder identificar los efectos de los fármacos y la misma enfermedad en los constituyentes de la saliva. Sin embargo no hay una caracterización completa de los biomarcadores de enfermedad en el proteoma salival pues hay cerca de 1000 proteínas descritas, comparadas con las más de cuatro mil identificadas en el plasma sanguíneo.

El transcriptoma salival está constituido por mRNA y mi RNA secretado por células en la matriz extracelular y puede ser hallado también en biofluidos lejanos al origen celular. En un estado de enfermedad la transcripción específica de miRNA y mRNA es modificada, por lo tanto el uso de RNA salival es aceptado como biomarcador diagnóstico. Actualmente los procedimientos para aislar mRNA salival para análisis requieren agentes estabilizantes costosos, medidas de refrigeración y otras aplicaciones de laboratorio muy específicas.

La detección de proteínas para biomarcadores salivales requiere un procesamiento inmediato de las muestras o el uso de congeladores e inhibidores de proteasas; pues las proteínas tienen una vida media corta y en el medio habrá proteasas que las harán inestables. ³¹

Caries y enfermedad periodontal.

Al ser las enfermedades más comunes en la cavidad oral hay protocolos establecidos para detectar biomarcadores asociados a estas condiciones que pueden predecir la aparición de la enfermedad en los pacientes. El recuento de las bacterias presentes en la saliva, por ejemplo un incremento en lactobacilos y *Streptococo mutans* sumado a otros factores como dieta, disminución de los iones que otorgan la capacidad búfer y condiciones sistémicas, pueden facilitar la estimación del riesgo individual a la caries en los pacientes.

En cuanto a la enfermedad periodontal se ha encontrado una asociación con los niveles aumentados de aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). La aspartato aminotransferasa salival puede ser usada como biomarcador de monitoreo en la enfermedad periodontal, además de los niveles reducidos en ácido úrico, albúmina y los biomarcadores de inflamación y enfermedad periodontal mencionados en el capítulo dos.

Con un test PCR de saliva es posible evaluar la presencia de ADN de microorganismos asociados a enfermedad periodontal como *Agregatibacter*

actinomyces comitans, *Porphyromona gingivalis*, *Camphylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, y *Fusobacterium nucleatum*.³¹

4.2.1 Biomarcadores asociados a riesgo cardiovascular

La recolección de saliva para el estudio del proteoma salival en pacientes con factores de riesgo para ECV podría darle el beneficio de conocer puntos de cuidado según los biomarcadores presentes y quizá, predecir y prevenir eventos cardiovasculares.

Los estudios científicos han demostrado similitudes entre los biomarcadores plasmáticos y de la saliva completa o total, que son importantes en la inflamación e inestabilidad de la placa aterosclerótica como; proteína C-reactiva, creatina cinasa, ligando CD40, troponina cardíaca I y T, mioglobina, algunas familias de interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, metaloproteinasas de la matriz extracelular, mieloperoxidasa entre otros.

El análisis de estos biomarcadores salivales pueden ser de gran utilidad clínica en el diagnóstico del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST donde es necesario el uso de biomarcadores; además cada minuto de retraso en el diagnósticos y tratamiento de emergencias cardiovasculares incrementan las tasas de mortalidad, por lo tanto, tomar una muestra de saliva del paciente que presentó alguna crisis en el consultorio dental podría ayudar en su tratamiento cuando esté en camino al hospital, si es el caso.³⁴ Hay muchos avances tecnológicos en el campo del diagnóstico con base en el análisis de la saliva, sin embargo se necesita mayor investigación para estandarizar a los biomarcadores salivales relacionados a ECV y las variantes fisiopatológicas que abarcan; para que en el futuro estos biomarcadores brinden un diagnóstico certero y temprano que ayude a incrementar la supervivencia de los pacientes con enfermedades cardiovasculares o con predisposición a padecerlas.^{32, 35}

4.2.1.1. Reactivos de fase aguda

Proteína C-reactiva. Es un reactivo de fase aguda producido principalmente por el hígado en respuesta a infección o traumatismo. Otros tejidos pueden intervenir en su síntesis, entre ellos, las células musculares lisas de las arterias, adipocitos y en el tejido gingival. Es un biomarcador que contribuye en el desarrollo de aterosclerosis, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, muerte súbita cardíaca, diabetes e hipertensión. Al parecer la proteína C-reactiva participa directamente en el aumento de la respuesta inflamatoria innata mediante la inducción de factores protrombóticos como; inhibidor 1 del activador de plasminógeno, moléculas de adhesión pro inflamatorias y MCP-1, además interfiere con la sintasa de óxido nítrico endotelial. Los niveles elevados de esta proteína pueden contribuir al proceso de vasculitis en arterias coronarias y triplicar el riesgo de infarto de miocardio nuevo.¹³

Se produce en respuesta al aumento de interleucina 6 y factor de crecimiento tumoral alfa (TNF- α). Ha sido detectada en la saliva total de pacientes con enfermedad arterial coronaria, y que sufren infarto agudo al miocardio.^{9, 37}

4.2.1.2. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs).

Las metaloproteinasas de la matriz tienen la capacidad de degradar tejido conectivo remodelando las proteínas de la matriz cuando ocurre una herida y también en la normalidad; cuando hay un desbalance entre las MMPs y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs) comienza la destrucción de la membrana extracelular. Los inhibidores TIMP son liberados por monocitos, células endoteliales y macrófagos además en el periodonto por queratinocitos y fibroblastos. Regulan las actividades las metaloproteinasas transportándolas, estabilizándolas e inhibiendo su actividad, su disminución en los análisis nos habla de un desequilibrio donde puede ocurrir destrucción de la matriz extracelular.

En relación a las ECV el exceso en **MMP-8** o colagenasa-2 de neutrófilos se ha involucrado con la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica probablemente por su capacidad proteolítica que adelgaza la capa fibrosa de colágena que reviste a las coronarias y muchas otras arterias. Esta metaloproteinasa que también se asocia con el comienzo de la degradación del colágeno de tipo I es activada en una cascada de eventos, donde las especies reactivas de oxígeno y la **MMP-14** tienen un papel importante. Estudios reportan que para hallar la forma activa de la MMP-8 salival es necesario emplear un análisis inmunofluorométrico (IFMA) que identifica también los isotipos de neutrófilos y fibroblastos. Al emplear una prueba ELISA en la saliva se detectan MMPs, **TIMP-1** y las formas de MMP-8 latentes; fragmentos y otros complejos. ^{38,39}

La **MMP-9** (gelatinasa B) se ha encontrado con niveles incrementados en la saliva total de pacientes con enfermedad periodontal y estudios referentes a enfermedad arterial coronaria la consideran un biomarcador para ECV. ⁴⁰

La actividad de las metaloproteinasas es controlada por cuatro mecanismos; primero necesitan ser activadas por plasminas, tripsinas y otras proteinasas. En segundo lugar la interleucina 1 (IL-1) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), regulan la producción de metaloproteinasas en tejidos inflamados, después el inhibidor α 2-macroglobulina del suero está disponible para inactivar las metaloproteinasas de la matriz y por último el grupo de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la matriz (TIMP) previenen el surgimiento de precursores de formas activas de las metaloproteinasas. ⁸

Incremento de **MMP-9**, **MMP-14**, **MMP-8**; reducción de **TIMP-1** (inhibidor tisular de metaloproteinasa 1).

4.2.1.3. Citocinas

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas producidas por diversos tipos celulares que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Asimismo, intervienen como factores de crecimiento de distintas células, entre las cuales y de forma destacada, las células hematopoyéticas. Dentro del grupo de las citocinas se incluyen las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral (TNF), los interferones (IFN), los CSF y las quimocinas. ⁴¹

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina proinflamatoria que puede hallarse en las placas de ateroma. Es producido principalmente por los macrófagos y células espumosas en las lesiones ateroscleróticas; también por las células endoteliales, linfocitos T activados y por células musculares lisas. Promueve la activación endotelial facilitando la infiltración de células a la placa de ateroma causando disfunción endotelial. Activa otras moléculas como la metaloproteinasa 9 agregando inestabilidad a la placa. ⁹

Interleucinas (IL-1/ IL1 β e IL-6). Las interleucinas son proteínas que se unen a un receptor específico para mediar la actividad leucocitaria. La técnica más utilizada para analizar la concentración de interleucinas y otras citocinas en los fluidos es el inmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas tipo sándwich (sándwich ELISA).

El efecto proaterogénico de la IL-1 se debe a varios procesos clave en la cascada de inflamación como quimiotaxis leucocitaria y adhesión a la pared vascular, y ruptura de la placa.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria y procoagulante, desencadenante de procesos inflamatorios sistémicos y respuestas hormonales. Incrementa los niveles de fibrinógeno, e inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1); incrementa también la síntesis de proteína C-reactiva hepática. ⁹

Ligando sCD40. Es la forma soluble y circulante del ligando CD40 que es una citocina que pertenece a la superfamilia de los factores de necrosis tumoral (TNF) e interactúa con el receptor CD40. Se encuentran niveles circulantes aumentados en enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad arterial periférica, hipertensión pulmonar, fallos cardíacos agudos y crónicos, y en angina estable e inestable entre otras ECV. Un estudio sugiere que hay mayor concentración del ligando CD40 en suero en los pacientes con periodontitis pero no se han demostrado cambios significantes con el tratamiento periodontal.⁹

Proteína 1 quimioatrayente monocítica (MCP-1). Es una proteína que pertenece a la familia de quimiocinas CC y está involucrada en el proceso de aterogénesis por promover la migración de células inflamatorias al interior de la pared vascular.⁹

En resumen, las concentraciones de citocinas salivales asociadas a riesgo cardiovascular serán; incremento de **IL-1 β** , **MCP-1** (proteína 1 quimioatrayente monocítica), **GRO- α** (oncogén alfa relacionado a crecimiento), **TNF- α** , ligando **sCD40**, **IL-6**.

4.2.1.4. Moléculas de adhesión celular

La molécula de adhesión intercelular-1 soluble (**sICAM-1**) es la forma soluble y circulante de ICAM-1. Es un biomarcador de inflamación vascular en la aterosclerosis y de infarto al miocardio que puede ser hallado en muestras salivales.⁴² Al igual que las otras moléculas de adhesión celular la sICAM es producida en los estímulos inflamatorios por macrófagos, y células musculares lisas.⁹

Incremento de **sICAM-1**.

4.2.1.5. Troponina cardíaca

Las pruebas de troponina son muy específicas para el tejido miocárdico y se han convertido en las principales pruebas de biomarcadores para el diagnóstico de infarto de miocardio. El complejo troponina, que forma parte del filamento de actina, consiste en tres subunidades (troponina C, T e I; TnC, TnT y TnI respectivamente) que regulan el proceso contráctil de actina y miosina mediado por el calcio en el músculo estriado.

La **cTn I** y **cTn T**, comienzan a elevarse en el suero tres horas después del inicio del infarto de miocardio y pueden mantenerse elevados durante siete a diez días después del accidente. ³

El incremento en **cTn I** y **cTnT** salivales han demostrado una correlación adecuada con las concentraciones séricas en pacientes con infarto de miocardio. ³³

4.2.1.6. Enzimas

Creatina-cinasa. La creatina-cinasa es una enzima intracelular de las células musculares. Existen tres isoenzimas de la CK, pero la isoenzima MB es muy específica de la lesión al tejido miocárdico. Las concentraciones séricas de **CK-MB** rebasan los intervalos normales en cuatro a ocho horas después de la lesión miocárdica y disminuyen hacia la normalidad en dos o tres días. ³ Se ha demostrado que los niveles de CK y su isoenzima **CK-MB** salivales pueden ser analizados y usarse como alternativa a los biomarcadores séricos en los pacientes con infarto agudo de miocardio. ⁴³

Lisozima. La lisozima salival es una enzima proteolítica secretada por neutrófilos de la cavidad oral en respuesta a la infección y es capaz de eliminar el enlace glucosídico en la pared celular bacteriana. También contiene un dominio con una fuerte afinidad por los productos finales de glucosilación (AGE), por lo tanto la lisozima ha sido utilizada para remoción de AGE en pacientes diabéticos.

La lisozima y su incremento ha sido asociada con notoriedad en cada proceso de la cascada de inflamación de riesgo cardiovascular que provoca la aterogénesis. Un estudio reporta la asociación de lisozima con la hipertensión, y dislipidemia en pacientes con síndrome metabólico.

Un estudio reporta que la saliva fue inmediatamente centrifugada y analizada con el método modificado lysoplato que utiliza *Micrococcus lysodeikticus* y lisozima de leche humana y albúmina de suero bovina (Sigma chemicals Co.)⁴⁴

Mieloperoxidasa. La enzima peróxido de hidrógeno oxidoreductasa es la enzima más abundante en los neutrófilos; presente en los fagosomas de los neutrófilos y monocitos. Cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno y cloruro a ácido hipocloroso; agentes oxidantes del mecanismo de defensa contra agentes infecciosos. Es por esto que la Mieloperoxidasa se asocia a los procesos inflamatorios agudos y crónicos en curso. La función oxidativa de la MPO también activa a las formas latentes de MMP-9 y especialmente MMP-8 e inactiva a las TIMPs; así la MPO salival se ha asociado al accidente cerebrovascular isquémico y ECV, también se ha demostrado que hay altas concentraciones en pacientes con enfermedad periodontal.⁴⁰

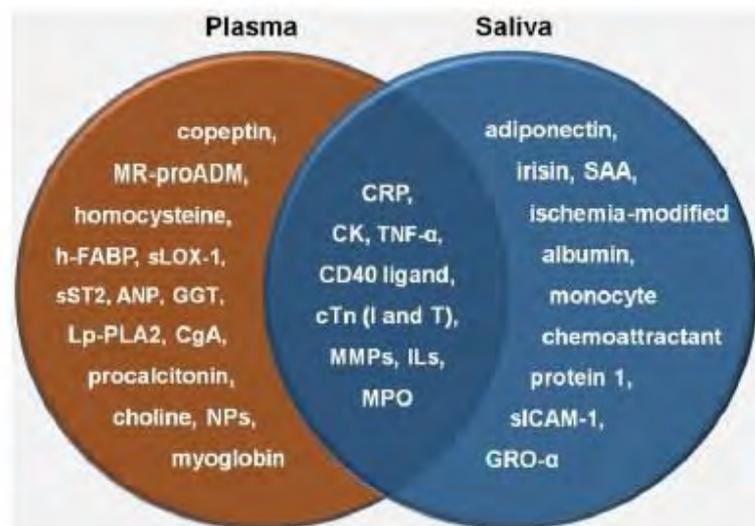


Fig. 38 Fuente Rahim 2015. Comparación de biomarcadores en plasma y saliva asociados a infarto agudo de miocardio.³²

4.2.1.7. Otros biomarcadores en saliva asociados a riesgo cardiovascular

Malondialdehido. La peroxidación de lípidos y la posterior activación a un estado de estrés oxidativo que causa degradación de la membrana celular en enfermedades como la periodontitis o síndrome coronario agudo puede ser medido con la monitorización de los niveles de malondialdehido (MDA), que es un producto de la ruptura de las cadenas largas de carbono de los ácidos grasos. Los niveles de malondialdehido salival son examinados usando espectrofotometría; un estudio reporta que los pacientes con periodontitis crónica y síndrome coronario agudo presentan niveles más altos de malondialdehido salival que aquellos que tienen únicamente periodontitis crónica o síndrome coronario agudo, y estos últimos pacientes tienen mayores niveles de MDA que los pacientes sanos. Los resultados concluyen que los niveles de MDA pueden ser usados como biomarcadores de riesgo cardiovascular y/o enfermedad periodontal pero se necesitan más estudios para conocer los vínculos que tiene este biomarcador con otros tipos de ECV y enfermedades periodontales.¹⁴

Albúmina modificada por isquemia (IMA). La isquemia de miocardio causa cambios en la estructura del extremo N-terminal de la albúmina sérica, lo que reduce su capacidad de unión con algunos metales de transición como el cobalto. Esta alteración puede ser medible con el test de fijación albúmina-cobalto con espectrofotometría y los resultados se miden en unidades de absorción (ABSU). Se ha demostrado que la IMA es un biomarcador sensible para el diagnóstico de episodios de isquemia y está presente en la saliva. Los estudios recientes reportan que los niveles de IMA salival en el primer día del infarto agudo de miocardio pueden ser utilizados como biomarcador diagnóstico de infarto cardíaco.⁴³

4.3. Procedimientos de la obtención de saliva en las clínicas dentales

El mejor momento para tomar las muestras de saliva es entre las 8 y 9 a.m., y deben recolectarse, en caso de monitorizar a los pacientes, a la misma hora del día para obtener mejores resultados. Otras recomendaciones para el día en la toma de la muestra son evitar procedimientos de higiene oral, restringir alimentos, bebidas y fumar, entre otros según el tipo de análisis y objetivos que se quieren llevar a cabo.

El tiempo en la recolección de saliva lleva usualmente de 5 a 15 minutos. La cantidad de saliva necesaria es de 2 a 10 ml de acuerdo al número o tipos de componentes que requieren ser analizados. Las muestras se recolectan en contenedores especiales estériles de plástico o vidrio, los más comunes son de polipropileno pero no se recomienda si es producto del reciclaje.³⁷

4.3.1 Métodos de recolección de saliva

Para los pacientes que presentan secreción de saliva reducido o si es necesario obtener mayor cantidad de saliva en menor tiempo se utiliza la saliva total estimulada con cera de goma dura, bandas de goma o químicamente con gotas de ácido cítrico. La mayoría de los estudios revisados reportan haber usado saliva total no estimulada, sin embargo la saliva estimulada presenta un pH más uniforme cercano a 7.4.

-Escurrimiento. Se indica al paciente que trague saliva previo a la recolección. La saliva se deposita en el contenedor usando un embudo detenido cerca de la boca.

-Escupir. La saliva es almacenada en la boca mientras el paciente tiene los labios cerrados. Al final de cada minuto el paciente deposita la saliva recolectada en el contenedor.

-Succión. El procedimiento comienza cuando el paciente traga para liberar la boca de saliva. Un dispositivo especial es colocado debajo de la lengua y unido a la bomba de succión que drena la saliva. Después el tubo de succión

se deposita en el vestíbulo y el resto de la boca para capturar la saliva secretada.

-Absorción. En este método se utilizan materiales absorbentes similares a tampones, esponjas (0.2 x 0.6 cm); colocados debajo de la lengua cerca a la salida de los conductos salivales sublinguales y submandibulares. Otras esponjas serán colocadas entre la encía y el carrillo, cerca del conducto de la glándula parótida.³⁷

4.3.2 Almacenamiento y análisis de la muestra

Los autores recomiendan congelar la muestra (-20°C) inmediatamente después de haberla obtenido si no será procesada para su análisis en el momento. El siguiente proceso es la centrifugación de la saliva a 15000 G y 4° C por 10 minutos; 500 G y 5° C por 5 minutos, o 10000 G y 4° C por 10 minutos.³⁷

Las concentraciones de algunas sustancias en la saliva se encuentran en menor concentración comparadas con las del plasma sanguíneo, por esto es necesario el uso de pruebas y métodos altamente sensibles diseñados para el estudio de la saliva. Los más comunes son el método ELISA, citometría de flujo, inmunofluorescencia (IFMA), espectrofotometría y los análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).³⁷

CONCLUSIONES

Los estudios demuestran que es factible encontrar biomarcadores asociados a enfermedades cardiovasculares en la saliva, como la creatina-cinasa (CK-MB), troponinas cardíacas y mioglobina que son utilizados para el diagnóstico de daño isquémico y necrótico al miocardio; el resto de los biomarcadores salivales mencionados están asociados a inflamación aterosclerótica y podrían usarse para la prevención y detección de riesgo. Todos los biomarcadores salivales asociados a riesgo cardiovascular pueden considerarse factor de riesgo para padecer accidente cerebrovascular.

La enfermedad periodontal y otras enfermedades que cursan con inflamación aguda o crónica aportan al sistema circulatorio biomoléculas de alto riesgo para enfermedad cardiovascular, por lo tanto, será importante evaluar el estado bucal y general del paciente antes de efectuar un análisis de saliva, para evitar encontrar a los biomarcadores en común alterados y sea difícil distinguir si el origen es por riesgo cardiovascular, entonces es recomendable la monitorización de los biomarcadores salivales de riesgo cardiovascular durante o al término de la terapia periodontal y/o médica a corto, mediano y largo plazo.

Son necesarios estudios que definan cuál es el efecto de los fármacos prescritos a los pacientes y cuáles son los estándares normales y patológicos en las concentraciones de biomarcadores salivales asociados a riesgo cardiovascular. En México deben aparecer proyectos que utilicen el análisis de muestras de saliva para monitorizar y diagnosticar a pacientes que padecen o tienen riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como lo están haciendo algunos países desarrollados.

Con el avance tecnológico acelerado no se puede descartar que todas las biomoléculas o biomarcadores asociados a ECV mencionados en los capítulos de éste trabajo podrían ser aislados, estudiados y estandarizados correctamente en el campo de los biomarcadores salivales.

En el futuro y como medida preventiva, todos los cirujanos dentistas podrían incluir en el mobiliario del consultorio dental equipo y material para muestras salivales, dado el hecho que el diagnóstico temprano y eficaz en urgencias cardiovasculares es cuestión de vida o muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedades cardiovasculares. Organización mundial de la salud.
Hallado en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
18/02/2016 21:05
2. Prevención y control de obesidad y riesgo cardiovascular. Secretaría de salud; 2013; 25-37. Hallado en:
http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PreencionControlObesidadRiesgoCardiovascular2013_2018.pdf.
18/02/2016 23:14
3. Conelius, J. Estructura y función del sistema cardiovascular. En: Grossman, Sheila C. Porth, Carol Mattson. Porth Fisiopatología: Alteraciones de La Salud Conceptos Básicos. 9ª Edición. España: Wolters Kluwer Health; 2014. 726-864.
4. Bautista, C. Trastornos de la función cerebral. En: Grossman, Sheila C. Porth, Carol Mattson. Porth Fisiopatología: Alteraciones de La Salud Conceptos Básicos. 9ª Edición. España: Wolters Kluwer Health; 2014. 506-515
5. Cortés, D E. Lundelin, K J. Picazzo, E. et al. The burden of blood-pressure-related cardiovascular mortality in Mexico. Int J of Hypertension. 2014, 427684, 1-7
6. Reza, A. Nasrin, S. Cardiovascular Disease Risk Factors. En: Gaze, D. The Cardiovascular System - Physiology, Diagnostics and Clinical Implications. (Ed.), ISBN: 978-953-51-0534-3, InTech; (2012). 280-301 Hallado en:
<http://www.intechopen.com/books/the-cardiovascular-system-physiology-diagnostics-and-clinical-implications/cardiovascular-risk-factors>
01/03/2016 11:00
7. Guerrero, P F. Infarto del miocardio. En: Ruiz R, G. Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio. 1ª Edición. México: Editorial médica Panamericana, S.A. de C.V.; 2004. 275-285.
8. Granados, S. El-Azem, N. Quiles, J L. Perez, P. Gonzalez, A. Ramirez, M C. Relationship Between Cardiovascular Risk Factors and Periodontal Disease: Current Knowledge. En: Armen, G. Cardiovascular Risk Factors. (Ed.), ISBN: 978-953-51-0240-3, InTech; (2012). 193-216. Hallado en:
<http://www.intechopen.com/books/cardiovascular-risk-factors/relationship-between-cardiovascular-risk-factors-and-periodontal-disease-current-knowledge>
01/03/2016 11:13

9. **D'Aiuto**, F. Orlandi, M. Gunsolley, JC. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes. J Clin Periodontol 2013; 40 (14): S85–S105.
10. Pearson, T A. Alcohol and Heart Disease. American heart association. Hallado en: <http://circ.ahajournals.org/content/94/11/3023.full>
05/03/2012 10:58
11. Zamora, A. Elosua, R. Marrugat, J. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. Elsevier. Hallado en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-articulo-el-tabaco-como-factor-riesgo-13066780>
05/03/2016 15:33
12. de la Fuente, J R. Marihuana y salud. 1ª Edición. México: Fondo de Cultura Económica; 2015.
13. Paquette, D. Brodala, Nadine. Nichols, T. Enfermedad cardiovascular, inflamación e infección periodontal. Periodontol 2000 (Ed Esp) 2008; 19: 78-85.
14. Nguyen, T T. Ngo, L Q. Promsudthi, A. Surarit, R. Salivary Lipid Peroxidation in Patients With Generalized Chronic Periodontitis and Acute Coronary Syndrome. J Periodontol. 2015; 150353: 1-11.
15. Saile R, Fruchart JC. Serum amyloid A apolipoprotein (apo SAA). Implications in inflammation and in lipoprotein modifications. Pubmed. Hallado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2188533>
06/03/2015 20:13
16. Quinn, M. Anwaruddin, S. Aspectos genéticos de la patología cardiovascular. En: Griffin, Brian P. Manual de medicina cardiovascular. 4ª Edición. España: Wolters Kluwer Health; 2013. 679-691
17. Mendoza, B F. Marcadores séricos. En: Mendoza, B F. et al. Urgencia cardiovascular: manual de diagnóstico y tratamiento. 4ª Edición. Bogotá: Editorial Distribuna; 2006. 61-74.
18. Griffin, B P. Callahan, T D. Menon V. Procedimientos habituales en cardiología. En: Griffin, B P. Manual de medicina cardiovascular. 4ª Edición. España: Wolters Kluwer Health; 2013. 1077-1113
19. O'Gara, P T. Kushner F G. et al. Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. 2013. My-ekg. Hallado en: <http://www.my-ekg.com/infarto-ekg/infarto-ekg.html> 29/03/2016 11:55

20. Bassand, JP. Agewall, S. Bax, J. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. My-ekg. Hallado en: <http://www.my-ekg.com/infarto-ekg/scasest.html> 29/03/2016 11:58
21. Bayo, A. Sánchez I. Melero, C. Guía práctica de radiología de tórax. 1ª Edición. Madrid: Adalia farma; 2005. Pp 3-22.
22. Villafañe, C. Pedrosa, C. Radiografía lateral de tórax . Anatomía radiográfica. Radiología. 2014; 56(6): 548-560
23. Montañés, O. López, T. Mar, Y. Caso inusual de trombo gigante en tránsito: un reto para el eco-3D. Revista española de cardiología. Hallado en: <http://www.revespcardiol.org/es/caso-inusual-trombo-gigante-transito/articulo/90255809/#f0010>. 26/03/2016 12:12
24. Griffin, B P. Estudios no invasivos. En: Griffin, Brian P. Manual de medicina cardiovascular. 4ª Edición. España: Wolters Kluwer Health; 2013. 679-691.
25. Gómez, S. Chi-Hion, L. Pons, G. Síndrome coronario agudo por oclusión de arteria conal. Revista española de cardiología. Hallado en: <http://www.revespcardiol.org/es/sindrome-coronario-agudo-por-occlusion/articulo/90376691/>. 26/03/2016 12:19
26. Ryszard, M. Cassio, L. Robert, G. Imágenes de un accidente cerebrovascular. *JAMA Neurol* 2011. Hallado en: <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/22466/pdfpat092111.pdf> 23/03/2016 12:58
27. Pursnani, A. Lee, A. Mayrhofer, T. Ahmed, W. Uthamalingam, S. Ferencik, M. Puchner, S. et al. Early Resting Myocardial Computed Tomography Perfusion for the Detection of Acute Coronary Syndrome in Patients with Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8: 1-9.
28. Sandfort, V. Lima, J. Bluemke, D. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: Status of coronary computed tomography angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8 (7): 1-13.
29. Jian-Wei, Y. Yue-Tao, W. Cun-Zhi, L. Coronary arteriography in the diagnosis results and prognosis analysis of suspected coronary artery disease in patients with normal SPET myocardial perfusion imaging. Hellenic society of Nuclear medicine. Hallado en: <http://www.nuclmed.web.auth.gr/magazine/eng/sept15/06.pdf>. 26/03/2016 01:22

30. Díez, T B. Lastra, A J. Barreiro, R. García, M. Crespo, H. Miopericarditis imitando infarto de miocardio en un niño. *An Esp Pediatr.* Hallado en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-6-14.pdf>. 26/03/2016 11:12
31. Barbosa, A. Romário, D. de Macedo, S. de Sousa, A. de Jesus, A. Marinho, A. En: Mandeep, V. *Salivary Diagnostics, Current Reality and Future Prospects, Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry.* (Ed.) ISBN: 978-953-51-2024-7, InTech; 2015. 673-683. Hallado en: <http://www.intechopen.com/books/emerging-trends-in-oral-health-sciences-and-dentistry/salivary-diagnostics-current-reality-and-future-prospects> 14/03/2016 16:34
32. Rahim, A. Rahim, H. Ahmad, A. Hashim, H. Can saliva proteins be used to predict the onset of acute myocardial infarction among high-risk patients?. *Int. J. Med. Sci.* 2015; 12: 329-335.
33. Narasimhan, M. Sabesan, M. Hannah V. *Salivary Diagnostics: A Brief Review.* ISRN Dentistry.2014; 2014: 1-8
34. Miller, C S. Foley, J D. Floriano, P N. Utility of Salivary Biomarkers for Demonstrating Acute Myocardial Infarction. *J Dent Res.* 2014; 93: 72-79.
35. Foley, J D. Sneed, J. Steinhubl, S. Kolasa, J. Ebersole, J L. Lin, Y et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2012; 114: 207-214.
36. World Health Organization. *International Programme on Chemical Safety. Biomarkers and risk assessment : concepts and principles.* 1ª Edición. Geneva: World Health Organization; 1993. Pp. 11-22.
37. Krasteva, A. Kisselova, A. *Salivary Acute Phase Proteins as Biomarker in Oral and Systemic Disease.* En: Veas, F. *Acute Phase Proteins as Early Non-Specific Biomarkers of Human and Veterinary Diseases.* (Ed.) ISBN: 978-953-307-873-1. InTech; 2011. 69-88. Hallado en: <http://www.intechopen.com/books/acute-phase-proteins-as-early-non-specific-biomarkers-of-human-and-veterinary-diseases/salivary-acute-phase-proteins-as-biomarker-in-oral-and-systemic-disease> 14/03/2016 15:33
38. Gursoy, U K. Koivunen, E. Pradhan, P. Tervahartiala, T. Pussinen, P J. Suominen, L. Sorsa, T. *Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis.* *J Clin Periodontol* 2010; 37: 487-493.

39. Sorsa, T. Tervahartiala, T. Leppilähti, J. Hernandez, M. Gamonal, J. Tuomainen, A. M. Lauhio, A. Pussinen, P. J. Mäntylä, P. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol Res.* 2011; 63(2): 108-13.
40. Rathnayake, N. Gustafsson, A. Norhammar, A. Kjellström, B. Klinge, B. Rydén, L. et al. Salivary Matrix Metalloproteinase-8 and -9 and Myeloperoxidase in Relation to Coronary Heart and Periodontal Diseases: A Subgroup Report from the PAROKRANK Study (Periodontitis and Its Relation to Coronary Artery Disease). *PLoS ONE* 2015; 10(7): 1-11
41. Filella, X. Molina, R. Ballesta, A. M. Estructura y función de las citocinas. Elsevier. Hallado en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-estructura-funcion-las-citocinas-13026682> 30/03/2016 3:24
- 42- Witkowska, AM. Soluble ICAM-1: a marker of vascular inflammation and lifestyle. PubMed. Hallado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919214> 23/03/2016 6:01
- 43. Toker, A. Aribas, A. Yerlikaya, F. Tasyurek, E. Akbuğa, K. Serum and Saliva Levels of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27: 99-104.**
44. Qvarnstrom, M. Janket, S J. Jones, J A. Jethwani, K. Nuutinen, P. Garcia, R. Baird, A E. Van Dyke, T E. Meurman, J H. Association of salivary lysozyme and C-reactive protein with metabolic syndrome. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 805–811.