

Biomarcadores cardiacos de aterotrombosis y su implicación en la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular

Cardiac biomarkers of atherothrombosis and their implication in estimating the risk of cardiovascular disease

José Miguel Rodríguez Perón^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4824-8713>

¹Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba.

*Correspondencia. Correo electrónico: jmperon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las innovadoras estrategias para la estimación del riesgo cardiovascular que apelan al empleo de biomarcadores cardiacos de aterotrombosis, han evidenciado ser superiores en la estratificación del riesgo cardiovascular por encima de aquellas predicciones basadas exclusivamente en la evaluación de factores de riesgo tradicionales de manera aislada. Se realizó una revisión bibliográfica, análisis y categorización de diferentes artículos en las bases de datos Cumed, Lilacs, SciELO, Medline, los términos clave para la búsqueda fueron: “homocisteína”, “lipoproteína (a)” y “riesgo cardiovascular”, en español, inglés y portugués. Se consideraron artículos originales, de revisión, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores al año 2000.

Objetivo: Analizar los biomarcadores cardiacos de aterotrombosis, involucrados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas.

Desarrollo: La evidencia acumulada sustenta que biomarcadores cardiacos como la hiperhomocisteinemia, la hiperlipoproteinemia (a), el incremento de los niveles plasmáticos del fibrinógeno, el factor VII coagulante, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 y la proteína C reactiva, son herramientas de gran utilidad para estratificar el riesgo cardiovascular en

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

individuos de riesgo intermedio, o con riesgo inusual o de riesgo indefinido, esencialmente en el ámbito de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular .

Conclusiones: La identificación de biomarcadores emergentes de aterotrombosis predictivos adicionales, es trascendental para una prevención y terapéutica más eficaz de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Palabras clave: factor de riesgo cardiovascular; riesgo cardiovascular; biomarcadores; predicción; homocisteína;

ABSTRACT

Introduction: Innovative cardiovascular risk estimation strategies that use cardiac biomarkers of atherothrombosis have been shown to be superior in cardiovascular risk stratification that those predictions based exclusively on the evaluation of traditional risk factors in isolation. A bibliographic review, analysis and categorization of different articles was performed in the databases Cumed, Lilacs, Scielo, Medline, the key terms for the search were: "homocysteine", "lipoprotein (a)" and "cardiovascular risk", in Spanish, English and Portuguese languages. Original review articles were considered, including systematic reviews and published meta-analyzes after 2000.

Objective: To analyze some of the cardiac biomarkers of atherothrombosis that may be involved in the development of atherosclerotic cardiovascular disease and its thrombotic complications.

Development: Accumulated evidence supports that cardiac biomarkers such as: hyperhomocysteinemia, hyperlipoproteinemia (a), increased plasma fibrinogen levels, coagulant factor VII, Plasminogen Tissue Activator Inhibitor type 1 and C-reactive protein are tools of Very useful for stratifying cardiovascular risk in those individuals with intermediate risk, or with unusual or undefined risk, essentially in the field of primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

Conclusions: The identification of additional predictive emergent atherothrombosis biomarkers is crucial for a more effective prevention and therapy of atherosclerotic cardiovascular disease.

Keywords: cardiovascular risk factor; cardiovascular risk; biomarkers; prediction; homocysteine.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Recibido: 17/06/2020

Aprobado: 13/11/2020

INTRODUCCIÓN

Las evidencias científicas disponibles sostienen, que un 5 % a un 15 % de los eventos cardiovasculares aterotrombóticos acontece en las personas que no exhiben los factores de riesgo aterogénicos (FRA) convencionalmente identificados y que en la predicción del riesgo cardiovascular global, con las tablas de estimación universalmente validadas, muestran un riesgo bajo o intermedio.^(1,2)

En los últimos años, nuevos FRA o biomarcadores de riesgo cardiovascular, han sido propuestos como predictores de aterosclerosis y sus complicaciones, los cuales podrían agregar un valor adicional a la estratificación del riesgo cardiovascular global en la población.^(1,3,4)

Los biomarcadores cardiovasculares son péptidos, proteínas o enzimas medibles en el plasma, que proporcionan un valor diagnóstico y pronóstico independiente, como reflejo de un proceso patológico subyacente.^(5,6)

En las últimas tres décadas se han identificados otros factores de riesgo (denominados emergentes y/o biomarcadores cardiacos) con alcances clínicos trascendentes para la prevención cardiovascular, ya sea a través del perfeccionamiento en la predicción del riesgo o para tratar las enfermedades cardiovasculares. Este interés viene dado porque los factores de riesgo clásicos, no explican la variación interindividual del riesgo cardiovascular. Por ejemplo, una proporción no desdeñable de pacientes (un 10 – 15 %) que padecen enfermedad cardiovascular, no tiene ningún factor de riesgo cardiovascular clásico.^(7,8)

Son numerosos y variados los factores de riesgo emergentes y su aparición se amplía continuamente. Los que tiene una mayor evidencia son: biomarcadores lipídicos (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, lipoproteína (a), apolipoproteína A1 y B, lipoproteína asociada a fosfolipasa A2); biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible (PCRus), interleucinas

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

1, 6 y 18, factor de necrosis tumoral α , homocisteína, glucohemoglobina (HbA1c), glucosa alterada en ayunas, leptina y adiponectina); biomarcadores protrombóticos (fibrinógeno, factores de coagulación II, V y VIII, antígeno del factor von Willebrand, activador de plasminógeno tisular, inhibidor del activador del plasminógeno 1, dímero D); biomarcadores cardíacos (troponina de alta sensibilidad, péptido natriurético tipo B); biomarcadores renales (creatinina, microalbuminuria, cistatina C, calcio, fosfato/factor de crecimiento fibroblástico, ácido úrico); otros factores (historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, factores psicosociales, técnicas de imagen).⁽⁸⁾

Para algunos de estos biomarcadores cardíacos la relación causal con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, no está bien establecida.

Una revisión de la literatura se llevó a cabo, en las bases de datos LILACS, CUMED, SciELO, Medline vía PubMed, Web of Science y Scopus, con los términos “homocisteína”, “lipoproteína (a)” y “riesgo cardiovascular”, en los idiomas español, inglés y portugués. Se consideraron artículos originales, de revisión, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados posteriores al año 2000.

La revisión se efectuó con el objetivo de realizar un análisis de algunos de los factores de riesgo emergentes o biomarcadores cardíacos de aterotrombosis que pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas.

DESARROLLO

En las últimas décadas, se ha producido un trascendental progreso en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica. Se han instituido postulados básicos como: la disfunción endotelial inducida por los factores de riesgo como estadio precoz y potencialmente reversible de la aterogénesis; los marcadores de inflamación que erosionan, fisuran o rompen la placa aterosclerótica y la formación del trombo; y la consecuencia más deletérea de la aterosclerosis, que es la aterotrombosis.^(1,5,6) Estos conceptos acarrearán contribuciones sustanciales para el diagnóstico, la prevención, el tratamiento de la aterosclerosis y la estratificación del riesgo.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

La estimación del riesgo cardiovascular global es el primer paso para establecer medidas de prevención primaria. El cálculo del riesgo cardiovascular es una tarea relativamente simple en ciertos subgrupos de pacientes y en aquellos con múltiples factores de riesgo. No obstante, existen diferencias poblacionales en la susceptibilidad a los factores de riesgo y en consecuencia, en la exactitud en la predicción del riesgo cardiovascular.⁽⁹⁾

Según *Vega Abascal* "...para el cálculo del riesgo la inmensa mayoría no considera a los factores de riesgo emergentes, y es probable que estos ejerzan una mayor influencia en el riesgo global individual que los factores de riesgo tradicionales o clásicos". Del mismo modo asevera que, "... la predicción del riesgo cardiovascular es un proceso muy dinámico, porque, a medida que se analizan nuevos resultados, tendremos que ir incorporando otros factores de riesgo, con el objetivo de acercarnos más a la realidad multifactorial de las enfermedades cardiovasculares y su prevención".⁽²⁾

Se define a un biomarcador como una particularidad que es posible medir objetivamente y que representa un proceso fisiológico o patológico, o bien la respuesta a una intervención terapéutica farmacológica o de otra índole.

En la estimación del riesgo cardiovascular, los biomarcadores son un complemento, nunca sustituto de los factores de riesgos clásicos.⁽⁹⁾

Por tanto, coincido con lo referido por *Ruiz Morique*, "...dado que métodos como *Framingham*, iniciado en 1961 por *William Kannel*, validado y perfeccionado a lo largo de 50 años y tres generaciones, han sido la piedra angular en la predicción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, los nuevos biomarcadores, bioimágenes y/o métodos de predicción tienen que demostrar superioridad o al menos optimización sobre el desempeño de los métodos clásicos".⁽¹⁰⁾

Para cumplir lo anterior los biomarcadores propuestos deben reunir los siguientes requisitos: asociación etiopatogénica o prueba de concepto; asociación epidemiológica o validación prospectiva; valor incremental basado en su poder de discriminación, calibración y reclasificación e idealmente demostración de modificar favorablemente el curso clínico - terapéutico así como el balance costo/eficiencia en el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad.⁽¹¹⁾

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

De las características previas, aquellas que definen el valor incremental: discriminación, calibración y reclasificación son las más importantes.

La discriminación se refiere a la capacidad de un biomarcador para predecir dentro de una población con niveles de riesgo diferentes, quienes desarrollarán una enfermedad cardiovascular (sensibilidad) y quienes no lo harán (especificidad). Un nuevo biomarcador al menos debe tener una discriminación de 0,75 o bien incrementar significativamente ($> 0,05$) la discriminación del método de referencia.

La calibración se refiere a la capacidad de un biomarcador para comprobar que el número de casos observados de una enfermedad en una población con diferentes niveles de riesgo, es igual al número de casos pronosticados. Una calibración es adecuada cuando el valor de la p en el modelo estadístico de Hosmer - Lomeshow es $> 0,05$. Este valor implica que no existe una diferencia significativa entre los casos de la enfermedad pronosticados y los casos observados.

Un modelo de predicción puede ser recalibrado para una población diferente a la que le dio origen; para ello es necesario conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares y de enfermedad cardiovascular en la población índice.

La reclasificación se refiere a la capacidad de un biomarcador para mover a un individuo o una población de un nivel de riesgo dado hacia otro nivel, la reclasificación puede ser hacia arriba o hacia abajo, es decir hacia niveles de riesgo superior o inferior que el originalmente establecido.

Se propone analizar los factores de riesgo emergentes de importancia en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones aterotrombóticas que podrían ser de gran ayuda para la estratificación del riesgo y la mejora de los tratamientos como: la hiperhomocisteinemia, la hiperlipoproteinemia (a), la hiperfibrinogenemia, el incremento de los niveles plasmáticos del factor VII coagulante, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI) y la proteína C reactiva.

La hiperhomocisteinemia

La homocisteína fue descrita por primera vez en 1932 por *Lewis W. Butz* y *Vincent Du Vigneaud*. Es un aminoácido sulfurado sintetizado exclusivamente como un producto intermedio del metabolismo intracelular del aminoácido esencial metionina. Sus concentraciones normales en ayunas en el plasma

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

se encuentran entre 5 - 15 $\mu\text{mol/L}$. Se considera hiperhomocisteinemia leve niveles de 16 – 30 $\mu\text{mol/L}$, intermedia entre 30 - 100 $\mu\text{mol/L}$ y grave mayores de 100 $\mu\text{mol/L}$.⁽¹²⁾

El mecanismo fisiopatológico a través del cual los niveles elevados de homocisteína en el plasma están relacionados con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica aún no se ha dilucidado. Estudios experimentales han demostrado que la hiperhomocisteinemia puede inducir la proliferación de células de músculo liso vascular, estrés oxidativo, disfunción endotelial al disminuir la biodisponibilidad del óxido nítrico, aumento de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, activación y producción de mediadores inflamatorios, reactividad plaquetaria y alteración de la fibrinólisis entre otras alteraciones hemostáticas.

La hiperhomocisteinemia puede inhibir la síntesis de colágeno produciendo pérdida de la elasticidad y capacidad de dilatación arterial, lo cual favorece la formación de las placas de ateroma.⁽³⁾

Estudios epidemiológicos han demostrado que la progresión de las placas de aterosclerosis se correlaciona con un aumento de homocisteína circulante debido a un aumento de la disfunción endotelial, la trombogenicidad, el estado de estrés oxidativo, el aumento de la permeabilidad de las células lipídicas e inflamatorias, oxidación de lipoproteínas, inflamación vascular, proliferación del músculo liso, activación de plaquetas y anomalías en la cascada de coagulación.⁽¹³⁾

La elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína está asociada con la adiposidad, el aumento de la presión arterial, la alteración de los niveles de lípidos séricos y la resistencia a la insulina.

La asociación lineal entre los valores plasmáticos de homocisteína y la morbilidad y mortalidad cardiovascular, fue referida por *McCully* desde 1969, y se ha descrito repetidamente en varias poblaciones.^(12,13)

Estudios de cohortes realizados en personas mayores de la población general han evidenciado que la hiperhomocisteinemia, a diferencia de los factores de riesgo clásicos cuyo valor predictivo disminuye con la edad, es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular independiente en personas de edad avanzada y mujeres de mediana edad.⁽¹⁴⁾ Su poder predictivo como biomarcador cardiaco va más allá del estimado con la ecuación de predicción de riesgo clásica de Framingham y otros modelos o

sistemas de estimación del riesgo cardiovascular basados en los factores de riesgos tradicionales de que se dispone en la actualidad.

En comparación con el puntaje de riesgo de Framingham, la clasificación del riesgo sobre la base de las concentraciones de homocisteína resultó en un aumento del 23 % en la identificación de individuos de edad avanzada con alto riesgo de mortalidad cardiovascular de 3,4 veces (intervalo de confianza del 95 % 1,4 a 8,1) ($p = 0,045$), en comparación con la categoría de bajo riesgo.⁽⁴⁾ *Veeranna* y otros, citados por *Loukianos*⁽¹⁵⁾ revelan que la adición de los niveles plasmáticos de homocisteína al *Framingham Risk Score* mejoraba significativamente su capacidad de predecir eventos cardiovasculares en individuos con riesgo cardiovascular intermedio.

La aterosclerosis comienza a manifestarse en la tercera o la cuarta década de la vida en los pacientes con elevaciones moderadas de homocisteína, con la presencia de enfermedad coronaria prematura y episodios de trombosis venosa o arterial recurrente. En aquellos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica sintomática, la prevalencia de hiperhomocisteinemia oscila del 13 % al 47 %.⁽¹⁶⁾

Un metaanálisis, que incluyó 27 investigaciones epidemiológicas con diseños caso-control y de cohorte, que involucraron más de 4 000 pacientes, se evidenció que la hiperhomocisteinemia (definida como niveles plasmáticos superiores a 15 $\mu\text{mol/L}$) se asociaba con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal o no fatal. Se observaron los siguientes *odds ratios* (OR): para compromiso de los vasos coronarios: 1,7 (IC 95 %, 1,5 a 1,9), del territorio cerebral: 2,5 (IC 95 %, 2,0 a 3,0) y arteriopatía periférica: 6,8 (IC 95 %, 2,9 a 15,8).⁽¹⁷⁾

Un aumento en 5 $\mu\text{mol/L}$ de la homocisteinemia basal se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (60 % en los hombres y 80 % en las mujeres) y de enfermedad cerebrovascular (50 %). Sobre la base de estos resultados, *Boushey* y otros en 22 estudios epidemiológicos estimaron que una reducción de 5 $\mu\text{mol/L}$ de la homocisteinemia podría generar una reducción del riesgo vascular cercano al 33 % y que un aumento en 5 $\mu\text{mol/L}$ podría elevar el riesgo de enfermedad coronaria de manera equivalente a un incremento de 19 mg/dl en los niveles de colesterol. Un 10 % de la prevalencia de enfermedad coronaria podría atribuirse a la hiperhomocisteinemia.⁽¹⁸⁾

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

Clarke y otros, citados por Escosa Royo⁽¹²⁾ en su investigación realizada en pacientes varones con enfermedad vascular prematura comparando con controles normales, demostraron que el 42 % de los pacientes con enfermedad cerebrovascular, el 28 % de los casos con vasculopatía periférica y el 30 % con enfermedad coronaria, tenían hiperhomocisteinemia. Concluyeron que el riesgo relativo de enfermedad coronaria en pacientes con hiperhomocisteinemia, era aproximadamente 24 veces mayor que los controles.

En metaanálisis que incluyó 12 estudios prospectivos y 18 retrospectivos que involucran un total de 5073 eventos de cardiopatía isquémica y 1113 eventos de accidente cerebrovascular realizado por *Homocysteine Studies Collaboration* en la segunda mitad del siglo XX señalan, posterior al ajuste del resto de los factores de riesgo cardiovasculares en su casuística estudiada, una significativa asociación entre la elevación de homocisteína plasmática y la incidencia de oclusión vascular aterotrombótica en la población general, del mismo modo, aseveran que su disminución con suplementos vitamínicos conseguiría una declinación importante de la mortalidad cardiovascular.^(12,18)

Estudios prospectivos de Woo y otros citados por Sontakke,⁽¹⁹⁾ han demostrado el incremento del riesgo de la enfermedad arterial coronaria en pacientes con hiperhomocisteinemia, por ende se reconoce como un factor de riesgo protrombótico debido a sus implicaciones cardiovasculares y biomarcador medible de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica.

La elevación moderada de homocisteína en la sangre puede ser a consecuencia de uno o más factores modificables en el estilo de vida, como el hábito de fumar, una ingesta alimenticia con carencias del complejo vitamínico B y folatos, un consumo alto de alcohol o de café y una actividad física escasa.⁽¹²⁾

Al igual que se comenta con otros factores de riesgo, por ahora, se puede decir que aunque no se recomienda el rastreo en la población general, en pacientes con aterosclerosis prematura o con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz, este factor de riesgo podría ser tenido en cuenta.

Su terapia preventiva presenta la ventaja de ser sencilla, barata y segura y se recomienda la administración diaria de un complejo vitamínico B que contenga: 1 mg de ácido fólico, 10 mg de vitamina B6 y 0,4 mg de vitamina B12. La dosis de ácido fólico se puede incrementar progresivamente hasta llegar a los 5 mg/día para alcanzar niveles de homocisteína < 15 µmol/L.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

La hiperlipoproteinemia (a)

La lipoproteína a (Lp (a)) es una molécula que fue descrita por primera vez hace 40 años. Tiene homología estructural con la molécula de una lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL). La principal diferencia estructural entre ambas es que la Lp (a) tiene una segunda proteína llamada apolipoproteína (a).⁽²⁰⁾

La lipoproteína (a) participa en el metabolismo de los lípidos, la coagulación y los sistemas fibrinolíticos.

Las propiedades protrombóticas/ antifibrinolíticas, proinflamatorias y proaterogénicas de la Lp (a) tienen implicación en la génesis y progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica a través de variados mecanismos.

La Lp (a) tiene una estructura análoga al plasminógeno, por lo que compite por los sitios de unión del mismo e interfiere en la fibrinólisis. Origina la aterosclerosis a través de su oxidación que facilita su unión a los macrófagos, ocasionando la formación de células espumosas y acúmulo de colesterol en las placas ateroscleróticas.

Revisiones sistemáticas de artículos publicados entre 1998 y 2019 han evidenciado que la hiperlipoproteinemia (a) es un marcador independiente de riesgo para rupturas de placa y eventos aterotrombóticos en la población general y en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Se puede medir para refinar la evaluación de pacientes con alto riesgo de recurrencia de un evento cardiovascular, pero por su alto costo, sigue siendo un marcador de segunda línea.⁽²¹⁾

La elevación de los niveles plasmáticos de Lp (a) está asociado con un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas, independiente al ajuste de los factores de riesgo convencionales. En la mayoría de los estudios prospectivos realizados, niveles superiores a 30 mg/dl incrementaron aproximadamente 1,6 veces este riesgo.

La asociación entre la concentración de Lp (a) y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica es de forma continua sin umbral y no depende de altos niveles de colesterol LDL, ni de los niveles o la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

En metaanálisis realizado por Wang,⁽²²⁾ que evaluó el valor pronóstico del nivel elevado de Lp (a) en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria (que reclutó un total de 283 328 pacientes con una duración del seguimiento que varió de 1,0 a 9,9 años), reveló que la hiperlipoproteinemia (a) se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de eventos cardíacos (RR 1,78; IC del 95 %: 1,31 a 2,42) y eventos cardiovasculares (RR 1,29; IC del 95 %: 1,17 a 1,42) en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Demostró que el nivel elevado de lipoproteína (a) se correlaciona con una mayor tasa de mortalidad no solo en sujetos con riesgo alto e intermedio, sino también en mujeres jóvenes con un perfil de riesgo cardiovascular bajo.

Expertos consideran que individuos con valores de Lp (a) extremadamente elevados (> 180 mg/dl) tienen un riesgo de tres a cuatro veces superior que la población general de desarrollar enfermedad cardiovascular.⁽²³⁾

La medición del nivel de lipoproteína (a) tiene el potencial de mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes con CAD, pues es poco influida por el estilo de vida, la dieta y la terapia médica.

La Lp (a) acelera la progresión de la calcificación de las lesiones vasculares ateroscleróticas, por lo que se recomienda su determinación en casos de sujetos con antecedentes familiares de enfermedad vascular aterotrombótica coronaria o arterial periférica prematura, riesgo intermedio o alto de enfermedad cardiovascular/ enfermedad coronaria precoz, hipercolesterolemia familiar y cuando se presentan enfermedad cardiovascular recurrente a pesar del tratamiento óptimo con estatinas y/o niacina.

La Lp (a) elevada es un factor de riesgo que reclasifica modestamente a los individuos en un nivel de riesgo superior al determinado por los modelos de predicción de riesgo validados, del mismo modo, sus niveles elevados establecen la necesidad de una evaluación temprana del riesgo cardiovascular.

Incremento de los niveles plasmáticos del fibrinógeno, factor VII y el PAI. La hiperfibrinogenemia

La evolución del conocimiento fisiopatológico de aterogénesis, ha conferido al componente inflamatorio y prooxidativo una importancia equivalente a la acumulación de lípidos en la pared

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

vascular. Este proceso origina radicales libres y productos específicos sintetizados como vía final común de factores de riesgo cardiovasculares (FRC).

La hiperfibrinogenemia (HF), considerada como un factor de riesgo emergente e independiente para aquellos pacientes con FRC clásicos controlados y que padecen eventos cardiovasculares agudos.^(17,24)

En la actualidad se considera que la hiperfibrinogenemia refleja el fenómeno inflamatorio y prooxidativo que acompaña a la aterosclerosis subclínica, mediado por citoquinas, LDL-oxidadas y radicales libres de oxígeno.

La HF afecta el delicado equilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores, genera disfunción endotelial, uno de los eventos primarios en aterogénesis. El endotelio activado por HF y mediado por citoquinas del tipo el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) secreta intermediarios reactivos del oxígeno especialmente óxido nítrico cuya función es modular el tono vascular, se sintetiza en el interior de la célula endotelial y en la matriz mitocondrial de las células musculares lisas.

Cuando incrementa el estrés oxidativo por estímulos proaterogénicos, como sería la HF, la molécula de óxido nítrico podría modificar su síntesis y seguir una vía fisiopatológica, transformarse en peroxinitritos al reaccionar con el anión superóxido, induce a nivel del músculo liso vascular alteraciones morfológicas mitocondriales, último blanco del estrés oxidativo, reproduce la lesión isquémica patonogmónica de la aterosclerosis.

La HF persistente generaría la progresión de las lesiones a nivel endotelial, provoca cambios en su estructura e impactaría directamente a nivel mitocondrial, lo cual perpetúa el proceso aterogénico.

La implicación del fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se explica por su participación en la última etapa de la cascada de coagulación y su contribución en la agregación plaquetaria y en la formación de un trombo rico en plaquetas y/o fibrina. Además obstaculiza la unión del plasminógeno con su receptor, lo que modifica desfavorablemente la fibrinólisis endógena y estimula una menor remodelación del trombo.

Los estudios epidemiológicos, como *Prospective Epidemiological Study of Myocardial infarction: PRIME Study*,⁽²⁵⁾ *AtheroGene study*,⁽²⁶⁾ *Edinburgh Artery Study*⁽²⁷⁾ y el metaanálisis realizado por

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

Fibrinogen Studies Collaboration⁽²⁸⁾ revelaron que los niveles de fibrinógeno pronosticaban el riesgo cardiovascular futuro, independientemente de los factores de riesgo tradicionales.

Un estudio de cohorte realizado por *Jiang*⁽²⁹⁾ evidenció que los niveles de fibrinógeno en plasma, se asociaron significativamente con la mortalidad por todas las causas, de acuerdo con la regresión multivariada de Cox (cociente de riesgo 1.339, IC del 95 %: 1,109 – 1,763, p = 0,005) y la mortalidad cardíaca (cociente de riesgo 1,439, IC del 95 %: 1,112–1,864, p = 0,006) a los 2 años de seguimiento, independientemente al ajuste de los factores de riesgo tradicionales del modelo básico que incluye edad, sexo, diabetes mellitus, fracción de eyección ventricular izquierda, aclaramiento de creatinina y colesterol de lipoproteínas de baja densidad. La inclusión de fibrinógeno optimizó modestamente el valor predictivo del modelo básico, con un aumento en la curva operativa del receptor de 0,776 (IC 95 %: 0,725 – 0,827) a 0,787 (IC 95 %: 0,736 – 0,838; IDI = 0,003, z = 0,140, p = 0,889).

El análisis de los estudios revisados sugiere que el fibrinógeno por su activa contribución en la función endotelial, trombosis e inflamación ha confirmado ser un prometedor, sensible e independiente biomarcador sérico o factor de riesgo cardiovascular.

Factor VII coagulante

El factor VII coagulante (VIIc), es una serinoproteasa de la coagulación, vitamina K dependiente, el cual forma un complejo con el factor tisular expresado tras el daño endotelial, que en presencia de calcio se activa, convierte al factor X en Xa (mecanismo extrínseco).

El 99 % del VIIc plasmático de un individuo normal, se encuentra en forma de zimógeno, en tanto que solamente un 1 % circula en la forma activa.

De la evidencia obtenida en estudios prospectivos (*Northwick* en hombres y el *PROCAM* para ambos sexos) se puede concluir que existe asociación de los niveles de VIIc con un aumento del riesgo de enfermedad coronaria en comparación con los controles, no obstante, en el análisis de regresión logística múltiple se observó que el VIIc no es un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, desaparece el peso de este factor al considerar al colesterol total, LDL-colesterol y a los triglicéridos.⁽³⁰⁾

Inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1

El inhibidor tipo 1 de la molécula del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) es un polipéptido glicosilado lábil de 54 k pertenecientes a familia de los inhibidores de serinaproteasas, sintetizado por las células endoteliales vasculares, los cardiomiocitos, las musculares lisas, plaquetas, los fibroblastos y hepatocitos.

Estudios epidemiológicos han mostrado una correlación estadística entre los niveles plasmáticos de PAI -1 activo y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (definidos como muerte cardiaca, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) comparados con controles, relacionados con el incremento de los niveles plasmáticos de este factor emergente, que inhibe la fibrinólisis e induce un estado de hipercoagulabilidad. Igualmente se asocia con el síndrome metabólico, la obesidad y la hiperinsulinemia/ resistencia a la insulina.⁽¹⁷⁾

Un metaanálisis que evaluó 38 artículos publicados entre 1991 y 2016 que examinaron el papel potencial de PAI-1 como marcador de eventos cardiovasculares adversos mayores en 11 557 pacientes, evidenció que los niveles altos de actividad del PAI-1 se asociaron con un riesgo 58 % mayor de eventos cardiovasculares adversos mayores en comparación con los niveles bajos de antígeno PAI-1 (RR 1,58, IC 95 %: 1,42 – 1,76, $p < 0,0001$).⁽³¹⁾

La evidencia disponible confirma que al agregar los niveles de actividad del PAI-1 a los factores de riesgo convencionales, arrojó como resultado pequeños aumentos en la discriminación y una reclasificación moderada del riesgo cardiovascular (4,8 %, $p = 0,113$).⁽³⁰⁾

El incremento de los niveles plasmáticos del PAI-1 es un biomarcador predictivo adicional para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular, después del ajuste de los factores de riesgo convencionales.

Proteína C reactiva

Hay estudios recientes que sugieren que la proteína C reactiva (PCR), además de reflejar la extensión del daño tisular postinfarto y de servir como un marcador serológico para la predicción de eventos coronarios agudos, contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de manera directa.^(27,28)

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

Los efectos proinflamatorios y proaterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂ e incrementan la secreción de interleucina-6, la secreción de citocinas de bajo peso molecular con capacidad quimiotáctica y moléculas de adhesión en la superficie endotelial.

La PCR se une a estas lipoproteínas oxidadas y facilita su fagocitosis e internalización por los macrófagos en la íntima arterial, promueve la formación y acumulación de células espumosas (macrófagos con grandes cantidades de lípidos oxidados en su interior) contribuye a la erosión y posterior ruptura de la placa ateromatosa y subsecuente liberación de su contenido trombogénico.

La propiedad protrombótica está mediada por inducir la producción de factor tisular (iniciador de la cascada de coagulación) por los macrófagos activados.

La PCR también induce un incremento en la síntesis de metaloproteasas, enzimas críticas que aceleran la degradación de diversos componentes de la matriz extracelular y causa debilitamiento de la capa fibrosa de las placas.

Actualmente no hay evidencia definitiva de que al disminuir los niveles de PCR se reduzca el riesgo cardiovascular. Sin embargo, muchas intervenciones reconocidas para disminuir el riesgo cardiovascular (pérdida de peso, dieta, ejercicio y suspensión de tabaquismo) se asocian con reducciones en las concentraciones séricas de PCR.

La alta sensibilidad de este biomarcador está vagamente definida como la capacidad, aun en bajas concentraciones, de tener la suficiente precisión para determinar la estratificación del riesgo cardiovascular en sujetos aparentemente sanos.

Su ventaja como marcador del estado inflamatorio es que se trata de una proteína estable y que existen muchos métodos comercialmente disponibles para su determinación. Su evaluación ha recibido recientemente una gran atención ya que se ha sugerido que puede ser usada como marcador de riesgo del estado aterosclerótico tanto en pacientes con síndrome metabólico como en diabéticos tipo 2.

Se concluye como aporte de la revisión que los factores de riesgo emergentes o biomarcadores cardiacos de aterotrombosis pueden abrir una nueva oportunidad para mejorar las estimaciones de

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

riesgo actuales. Añadir nuevos datos que ayuden a estimar el riesgo en los pacientes, mejor incluso que con los factores de riesgo clásicos, tiene una considerable y positiva relevancia clínica. Su valor adicional es limitado y solo tendrían importancia para refinar el riesgo en aquellos individuos de riesgo intermedio, o con riesgo inusual o de riesgo indefinido, especialmente en el ambiente de la prevención primaria y secundaria. La identificación de biomarcadores emergentes de aterotrombosis predictivos adicionales, es trascendental para una prevención y terapéutica más eficaz de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toros Xavier H, Castellanos R, Fernández-Britto JE. Fibrinógeno y riesgo trombótico cardiovascular: algunas reflexiones. Rev Cubana Invest Biomed. 2005[acceso: 19/01/2020];24(3):[aprox. 15p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v24n3/ibi04305.pdf>
2. Vega Abascal J, Guimará Mosqueda M, Vega Abascal L. Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Rev Cubana Med Gen Integr. 2011 [acceso: 19/01/2020]; 27(1):91-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000100010
3. Tamayo Salazar E, Sánchez Soto JM, Estévez Ramos RA, Basset Machado I. Evaluación del riesgo cardiovascular mediante la aplicación de la tabla de Framingham. Rev Cubana Enfermer. 2017 [acceso: 16/01/2020]; 33(1):149-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192017000100017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. de Ruijter W, Westendorp R, Assendelft WJJ, den Elzen W PJ, de Craen AJM, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. BMJ. 2009 [acceso: 11/01/2020]; 338:3083. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.a3083>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

5. Pandey A, Patel KV, Vongpatanasin W, Ayers C, Berry JD, Mentz RJ, et al. Incorporation of Biomarkers Into Risk Assessment for Allocation of Antihypertensive Medication According to the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline: A Pooled Cohort Analysis. *Circulation*. 2019[acceso: 08/01/2020]; 17;140(25):2076-2088. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31707797>
6. Leite LO, Faria Costa PR, Pereira da Conceição-Machado ME, Dias Pitanguieira JC. Homocisteína y cisteína: marcadores de riesgo cardiovascular en adolescentes. *Revista Adolescência e Saúde*. 2018[acceso: 06/01/2020]; 15(4):104-113. Disponible en: http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=751&idioma=Espanhol
7. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Ascaso JF, Valdivielso P. Estándares SEA 2019 para el control global del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2019[acceso: 26/01/2020];31(S1):1-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/clinica-e-investigacion-en-arteriosclerosis/vol/31/suppl/S1>
8. Achiong Alemañ M, Achiong Estupiñán F, Afonso de León JA, Álvarez Escobar MC, Suárez Merino M. Riesgo cardiovascular global y edad vascular: herramientas claves en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev. Med. Electrón*. 2016 [acceso: 12/02/2020]; 38(2):211-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242016000200010
9. Ruiz Mori E, Segura Vega L, Agusti Campos R. Uso del Score de Framingham como indicador de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en la población peruana. *Revista Peruana de Cardiología*. 2012[acceso: 25/02/2020]; XXXVIII(3):1-19. Disponible en: https://www.revespcardiol.org/contenidos/static/premio_cardio/revista-peruana-cardiologia.pdf
10. Ruiz Mori E. *Riesgo y Prevención Cardiovascular*. Lima: Edición Lima; 2014.
11. Ruiz Mori E, Ruiz M H, Guevara Gonzales L, Ortecho Arias H, Salazar Rojas R, Torres Mallma C, et al. Factores de riesgo cardiovascular en mayores de 80 años. *Horiz Med*. 2015[acceso: 24/02/2020]; 15(3):26-33. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3716/371642259005.pdf>
12. Escosa Royo L, Galache Osuna JG, Monzón Lomas F, Moreno Esteban E, Salazar González JJ, Sánchez-Rubio Lezcano J, et al. ¿es la homocisteína un factor de riesgo coronario?. *Cardioaragon*. 2003[acceso: 23/02/2020]; 7(1):[aprox. 15p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

<https://www.cardioaragon.com/revistas/volumen-7-numero-1/es-la-homocisteina-un-factor-de-riesgo-coronario/>

13. Woo Kwon S, Kim JY, Ju Suh Y, Hyung Lee D, Won Yoo Y, Kwon Lee B. Prognostic Value of Elevated Homocysteine Levels in Korean Patients with Coronary Artery Disease: A Propensity Score Matched Analysis. Korean Circ J. 2016 [acceso: 23/02/2020];46(2):154–160. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805559/>

14. Edin Zylberstein D, Bengtsson C, Björkelund C, Landaas S, Sundh V, Thelle D, Lissner L. Serum Homocysteine in Relation to Mortality and Morbidity From Coronary Heart Disease. A 24-Year Follow-Up of the Population Study of Women in Gothenburg. Circulation. 2004[acceso: 13/02/2020]; 109(5):601-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14769681>

15. Loukianos S R, Nikolaos K, Taxiarchoula R, Georgios P, Estela K, Maria Z. Homocysteine is an independent predictor of long-term cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease in the era of statins. Coronary Artery Disease Journal. 2020[acceso: 05/01/2020];31(2):152-6. Disponible en: https://journals.lww.com/coronary-artery/Fulltext/2020/03000/Homocysteine_is_an_independent_predictor_of.8.aspx

16. Gupta S, Gudapati R, Gaurav K, Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context. Indian J Endocr Metab. 2013[acceso: 03/02/2020]; 17:806-14. Disponible en:

<http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210;year=2013;volume=17;issue=5;spage=806;epage=814;aulast=Gupta>

17. Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Vasan RS, Sutherland PA, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. Thromb Res. 2016[acceso: 23/02/2020]; 140:30-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26896607>

18. Santiso Ramos M, López Santiso P, Robert Companini L, Cabrera Espinosa O. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. MediCiego. 2016[acceso: 07/02/2020];22(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/564/1065>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

19. Sontakke AN, Tilak MA, Dhat VV, More UM, Shinde SA, Phalak P, et al. Prevalence of Elevated Serum Homocysteine and Serum Lipoprotein "a" in Women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*. 2014[acceso: 23/02/2020]; 8(10):13-5. Disponible en: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9607.4995>
20. Machado F, Reyes X. ¿Qué debe saber el cardiólogo clínico sobre la lipoproteína (a)? *Rev. Urug. Cardiol*. 2019[acceso: 23/02/2020]; 34 (3): 333-340. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-260.pdf>
21. Saeedi R, Frohlich J. Lipoprotein (a), an independent cardiovascular risk marker. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016[acceso: 21/02/2020]; 2:7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471681/>
22. Wang Z, Zhai X, Xue M, Cheng W, Hu H. Prognostic value of lipoprotein (a) level in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019[acceso: 23/02/2020]; 18:150. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615167/>
23. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, Koschinsky ML, McNeal CJ, Nordestgaard BG, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019[acceso:23/02/2020];13(3):374-392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31147269>
24. Canseco-Ávila LM, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Guzmán-Ramírez D. Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Arch. Cardiol. Méx*. 2006[acceso: 23/02/2020]; 76(supl.4):158-172. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2006/acs064o.pdf>
25. Luc G, Bard J, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003[acceso: 22/02/2020]; 23(7):1255-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775578>
26. Ndrepepa G, Braun S, Tada T, King L, Cassese S, Fusaro M, et al. Comparative prognostic value of C-reactive protein & fibrinogen in patients with coronary artery disease. *Indian J Med Res*.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

2014[acceso: 13/02/2020]; 140(3): 392–400. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4248386/>

27. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2007;115(16):2119–27. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404162>

28. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005[acceso: 23/02/2020];294(14):1799–1809. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16219884>

29. Jiang P, Gao Z, Zhao W, Song Y, Tang XF, Xu JJ, et al. Relationship between fibrinogen levels and cardiovascular events in patients receiving percutaneous coronary intervention: a large single-center study. *Chin Med J (Engl)*. 2019[acceso: 23/02/2020];132(8):914–21. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6595753/>

30. Comisión de Nuevos factores de riesgo. *Revista Argentina de Cardiología*. 2001 [acceso: 23/02/2020]; 69 (suplemento 1): 1-14. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/nuevosfactores.pdf>

31. Jung RG, Motazedian P, Daniel Ramírez FD, Simard T, Di Santo P, Visintini S, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018[acceso: 19/02/2020]; 16:12. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987541/>

Conflictos de interés

El autor declara que no existen conflictos de interés.

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons