

Los nuevos factores de riesgo cardiovascular

J Abellán Alemán¹, F. Hernández Menárguez², J. A. García-Galbis Marín³,
J. B. Gómez Castaño⁴, J Madrid Conesa⁵, A. Martínez Pastor⁶
y M. Leal Hernández⁷

¹ Centro de Salud Docente de Murcia San Andrés. Murcia. ² Centro de Salud Vista Alegre. Murcia.
³ Centro de Salud Docente de Santa María de Gracia. Murcia. ⁴ Centro de Salud Docente de Cieza. Murcia.
⁵ Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen de Arrixaca. Murcia.
⁶ Centro de Salud Docente de Torre Pacheco. Murcia. ⁷ Centro de Salud de Benijan. Murcia

En esta revisión se definen las características y criterios epidemiológicos de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), su clasificación según su importancia y la posibilidad de intervención, su tendencia a asociarse entre sí y la multiplicación del riesgo que ello entraña. De entre los llamados "nuevos FRCV", se analizan la reactividad cardiovascular, el fibrinógeno, la microalbuminuria, la homocisteína y la lipoproteína (a). En el estudio de la reactividad cardiovascular se definen los tipos de estresores y la respuesta hemodinámica al estrés. Se detalla la relación de la reactividad cardiovascular como factor desencadenante de hipertensión arterial (HTA). Respecto del fibrinógeno, se analizan las evidencias científicas y epidemiológicas que lo avalan como FRCV y se detallan los factores que modifican su tasa. Sobre la microalbuminuria se definen y pormenorizan los métodos de su determinación, así como su importante relación con la diabetes y la HTA. Se expone la fisiopatología de la hiperhomocisteinemia, así como sus causas y correlación con la enfermedad cardiovascular, su detección y posible tratamiento y control. Referido a la lipoproteína (a), se analiza su metabolismo y los factores que influyen sobre su concentración. Se repasan sus funciones fisiológicas y su relación con la cardiopatía coronaria.

Palabras clave: factores de riesgo cardiovascular, reactividad cardiovascular, fibrinógeno, microalbuminuria, homocisteína, lipoproteína (a).

El riesgo cardiovascular y los factores que lo determinan

El riesgo se define como la posibilidad de que un individuo sano desarrolle la enfermedad. La arteriosclerosis es una enfermedad de origen multicausal. Los estudios epidemiológicos han

The new cardiovascular risk factors

In this review, the characteristics and epidemiologic criteria of cardiovascular risk factors (CVRF), their classification according to their relevance and possibility of intervention, their trend to associate with one another and the multiplication of risk entailed are defined. Out of the so called "new CVRF", cardiovascular reactivity, fibrinogen, microalbuminuria, homocysteine and lipoprotein (a) are analyzed. In the study of cardiovascular reactivity the types of stressors are defined and the hemodynamic response to stress. The relationship of cardiovascular reactivity as triggering factor of arterial hypertension is detailed. Regarding fibrinogen, the scientific and epidemiologic evidence pointing it as CVRF and factors modifying fibrinogen rate are analyzed. As for microalbuminuria, a definition is given and methods for its measurement are detailed, as well as its relevant association with diabetes and arterial hypertension. Pathophysiology of hyperhomocystinuria is explained as well as its causes and correlation with cardiovascular disease, its detection and possible treatment and control. Regarding lipoprotein (a), its metabolism and factors influencing its concentration are analyzed. Its physiologic functions and its relationship with coronary heart disease are reviewed.

Key words: Cardiovascular risk factors, cardiovascular reactivity, fibrinogen, microalbuminuria, homocysteine, lipoprotein (a).

puesto de manifiesto una serie de rasgos comunes a aquellos individuos que la padecen. A estas características se las llama factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se define un FRCV como un predictor estadístico de enfermedad. Podríamos conceptualizarlo como aquella circunstancia, hallazgo personal o ambiental que se relaciona estadísticamente con la enfermedad. Se han señalado las características que deben cumplir los FRCV para poder considerarse como tales, entre ellas destaca la asociación estadística con la enfermedad tal y como ya se ha mencionado, la presencia previa del factor a la enfermedad y su asociación consistente con la

Correspondencia:
J Abellán Alemán.
Centro de Salud Docente de Murcia San Andrés.
C/Escultor Sánchez Lozano, 7.
30005 Murcia.

TABLA 1
Criterios epidemiológicos de los factores de riesgo cardiovascular

Fuerza de la asociación (el factor de riesgo incrementa el riesgo en individuos expuestos frente a los no expuestos)
Gradiente biológico (relación dosis/respuesta entre el factor de riesgo y la enfermedad)
Relación temporal (la causa precede a la enfermedad)
Coherencia de los resultados
Ausencia de distorsiones (ausencia de sesgos metodológicos en su estudio)
Ausencia de explicaciones alternativas
Verosimilitud biológica (concordancia con los conocimientos científicos)
Disminución del riesgo al disminuir la exposición

enfermedad. La **tabla 1** resume los criterios epidemiológicos que deben cumplir los FRCV¹⁻⁴.

Se han descrito más de 246 factores distintos que cumplen las condiciones expuestas. Se les ha clasificado de muy diversas maneras, y ya que obviamente no todos representan la misma amenaza de riesgo para quien los posee, la clasificación según su agresividad es muy práctica a la hora de sistematizar en la clínica la importancia de los FRCV (**tabla 2**). Otra forma de clasificarlos reside en valorar la posibilidad de actuar sobre ellos modificándolos y por ello reduciendo su potencial riesgo (**tabla 3**)¹⁻⁴.

Los FRCV tienen tendencia a asociarse entre ellos, por lo que es relativamente frecuente hallar varios en un mismo paciente. Esta asociación se produce a veces en una proporción su-

TABLA 2
Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular según su importancia

Principales
Hipertensión arterial
Tabaquismo
Dislipidemia
Diabetes mellitus
Edad > 60 años
Historia familiar de enfermedad cardiovascular (varón < 55 años; mujer < 65 años)
Otros FRCV
Obesidad
Climaterio
Hipertrofia ventricular izquierda
Microalbuminuria
Hiperfibrinogenemia
Sedentarismo
Estrés
Etc.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

TABLA 3
Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular según la posibilidad de intervención

No modificables
Edad
Sexo (varón)
Herencia
Historia familiar de enfermedad cardiovascular
Modificables
Dislipidemia
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Tabaquismo
Obesidad
Climaterio
Hipertrofia ventricular izquierda
Microalbuminuria
Sedentarismo
Etc.

perior de la que podría esperarse por la mera asociación estadística, lo cual hizo pensar en la posibilidad de que existieran entre ellos nexos comunes de relación que explicaran la tendencia a tal asocianismo. Se han venido describiendo mecanismos fisiopatológicos que se ligan unos a otros como es el caso del hiperinsulinismo común a la obesidad, hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia o alteraciones comunes en las membranas de las células que facilitan la expresividad de la HTA y la hipercolesterolemia a la vez. Cuando existen varios FRCV en un mismo paciente el riesgo global que afronta el individuo no es la resultante de la sumación de los riesgos aislados de cada uno de ellos, sino que es exponencial^{1,4}.

Se ha prestado suficiente atención a los FRCV clásicos, pero existen otros FRCV más olvidados, cuyo papel es preciso tener presente a la hora de la evaluación de los pacientes cardiovasculares. Es por ello por lo que esta revisión pretende repasar y valorar en su justa medida la importancia que otros FRCV, denominados como "nuevos FRCV", tienen. Sin agotar todas las posibilidades vamos a afrontar el estudio de la reactividad cardiovascular, el fibrinógeno, la microalbuminuria, la homocisteína y la lipoproteína a.

Reactividad cardiovascular

Reactividad cardiovascular y estrés

Se ha estudiado la importancia que el incremento de la reactividad cardiovascular, puesta de manifiesto por los cambios de la presión arterial (PA) y/o de la frecuencia cardíaca (FC) tienen ante un estímulo de tipo físico o mental, como factor patogénico de la HTA y su implica-

ción como FRCV. La reactividad de la PA se mide generalmente como la diferencia aritmética entre la PA basal y el pico de la reacción al estrés. Debe diferenciarse de la variabilidad, que sería la tendencia a variar la PA a lo largo del tiempo (minuto a minuto, diariamente, semanalmente, etc.). Se considera al estrés como un estado del organismo en el que éste se sitúa en alerta con respecto a una amenaza a su integridad (física o psicológica), provocando un gasto suplementario de energía. El estrés constituye uno de los componentes más habituales de la reacción emocional normal del hombre frente a diferentes situaciones ambientales ante las que reacciona e intenta adaptarse. Cuando se responde de manera adecuada en intensidad y duración, el estrés representa un mecanismo normal y fundamental de vigilancia del organismo, determinante de una mejor respuesta a los estímulos externos. Sin embargo, en muchas ocasiones, cuando el estrés se presenta de una forma repetitiva, se produce una respuesta inadecuada con características patológicas de enfermedad. El estrés puede presentarse con intensidades diferentes, desde niveles mínimos o moderados hasta niveles cada vez más intensos que, progresivamente, desarrollan características patológicas⁵. El estrés como estímulo es una exigencia que el medio ambiente impone a un organismo. El individuo se encuentra frente a un situación amenazante y adversa, ante la cual ha de utilizar sus recursos adaptativos con el fin de evitar un deterioro de su salud física y mental. El organismo responde ante el estrés con cambios o reacciones adaptativas, ya sean psicológicas o fisiológicas⁶.

Tipos de estrés

Los estresores, o agentes causantes de estrés, pueden ser físicos o psicológicos (**tabla 4**). Ejemplos de estresores físicos son el ruido intenso, las temperaturas extremas o los cambios bruscos en el medio. Los estresores psicológicos se denominan también sociales y son muy importantes en el ser humano. Ejemplos de estos

estresores sociales son el hablar en público, atravesar situaciones sociales comprometidas o pasar un examen. La valoración positiva o negativa que realiza el individuo de estas situaciones sociales es muy importante. Aunque todas ellas suscitan, en mayor o menor medida, reacciones de miedo o ansiedad, lo que las convierte en estresores es su carácter crónico y reiterativo. Existen, sin embargo, estresores cuyo carácter amenazante es común a muchas personas⁷.

Cambios hemodinámicos en la reactividad cardiovascular

Dos arcos nerviosos reflejos principales participan en la regulación de la PA: barorreceptores de alta presión del seno carotídeo y cayado aórtico y barorreceptores cardiopulmonares de baja presión. Una vez que señales aferentes alcanzan el centro vasomotor del tronco encefálico, impulsos eferentes viajan a través de los nervios parasimpáticos y simpáticos hacia el corazón y el árbol vascular⁸.

Los reflejos de los barorreceptores pueden ser activados por un aumento de la PA o de la presión venosa central, produciendo una disminución de la FC y de la PA por estimulación vagal e inhibición simpática. En caso de HTA mantenida ante un aumento de la PA, los reflejos barorreceptores provocan menor reducción de la FC y un aumento de la variabilidad de la PA. La menor sensibilidad de los barorreceptores de los hipertensos es el principal determinante de la mayor variación de su PA⁹.

La menor inhibición del centro vasomotor resultante del reajuste de los barorreceptores arteriales (mecanorreceptores) puede ser responsable de la mayor descarga simpática y de la perpetuación de la HTA. El reajuste se podría deber a alteraciones genéticas del revestimiento endotelial del seno carotídeo y el cayado aórtico y/o los centros vasomotores. La mayor descarga simpática puede ser aumentada aún más por el estrés. Como consecuencia de esta estimulación neuromural aumenta la resistencia vascular sistémica. Además, las células endoteliales de los vasos sanguíneos de resistencia pueden secretar menos sustancias vasodilatadoras y más sustancias vasoconstrictoras, lo que contribuye a la vasoconstricción. Asimismo, mitógenos producidos por las células endoteliales y liberados también por las plaquetas, junto con la noradrenalina, pueden provocar proliferación del músculo liso vascular con agravamiento adicional de la vasoconstricción sistémica¹⁰.

La hiperactividad del sistema nervioso simpático (SNS) puede influir en la PA controlando el volumen extracelular, ya que interviene en la secreción de renina y aldosterona. También se estimula la secreción de hormona antidiurética

TABLA 4
Tipos de estresores

Físicos
Exposición al frío
Ejercicio dinámico
Ejercicio isométrico
Psíquicos
Inespecíficos: pruebas aritméticas, vídeo, puzzle, dibujos, etc.
Específicos: entrevista estructurada
Exposición a estímulos sensoriales

(ADH) como resultado de la actividad de los barorreceptores de la aurícula izquierda.

Desde el punto de vista fisiológico, el estado de estrés implica una activación a nivel del sistema nervioso central (SNC) de los mecanismos de control corticosubcortical y, a nivel periférico, una estimulación del SNS y del sistema endocrino implicando la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Se produce un aumento de la FC, el volumen sanguíneo es desviado hacia el tejido muscular, mientras disminuye el volumen periférico circulante y se produce una hiperactividad de las glándulas sudoríparas. Se elevan los niveles de cortisol producido en la corteza suprarrenal, de adrenalina sintetizada en la médula suprarrenal y, en menor grado, de noradrenalina, que se produce principalmente en las terminaciones nerviosas de los nervios alfaadrenérgicos.

El gasto cardíaco elevado en hipertensos límite se debe a una influencia simpática betaadrenérgica o, lo que es lo mismo, a una hiperreactividad simpática. Un acontecimiento conductual puede suscitar un efecto betaadrenérgico que afecta a la presión arterial sistólica (PAS) (fig. 1). Otro subgrupo de individuos son aquellos con antecedentes familiares de HTA esencial que pueden ser sensibles a los efectos del estrés, occasionándose un aumento en la actividad de renina plasmática y una disminución en el flujo sanguíneo renal. Se ha documentado una relación directa entre los antecedentes familiares de HTA y la hipertensión límite provocada por agentes estimulantes a través de la reactividad betaadrenérgica¹¹.

Durante las pruebas de estrés mental se produce un aumento del gasto cardíaco, FC y de la PA, tanto en normotensos como en hipertensos, y se observa vasoconstricción renal con una va-

sodilatación muscular. La resistencia periférica depende del balance entre la vasodilatación muscular y la vasoconstricción visceral. La respuesta hemodinámica persiste más tiempo durante el período de recuperación en los hipertensos que en los normotensos. Los cambios hemodinámicos que se producen ante distintos estresores son debidos a estimulación del SNS¹². Los cambios hemodinámicos pueden valorar el riesgo futuro de desarrollar HTA. Los individuos que presentan una hiperreactividad tienen un incremento del riesgo para desarrollar HTA.

Reactividad cardiovascular como factor desencadenante de hipertensión arterial

La idea central de las investigaciones en este campo se centra en estudiar si factores psicológicos, entre ellos el estrés, se encuentran asociados a la HTA y, en general, a las enfermedades cardiovasculares.

Los datos que enlazan el estrés con la HTA son variados, fundamentalmente epidemiológicos, aunque también surgen de observaciones de la vida cotidiana. Las personas que han sobrevivido a catástrofes naturales, accidentes muy graves y explosiones o a situaciones de peligro extremo, como el combate, muestran una PA elevada que se prolonga hasta semanas después de haber sufrido estas experiencias. Igualmente, los individuos que desempeñan profesiones altamente estresantes, como la de controlador aéreo, muestran lecturas de PA más elevadas. También se ha asociado la aparición de la HTA a la exposición continuada a ruidos intensos, como los propios de una planta industrial.

Por tanto, se puede llegar a la conclusión de que las situaciones vitales y el estrés desempe-

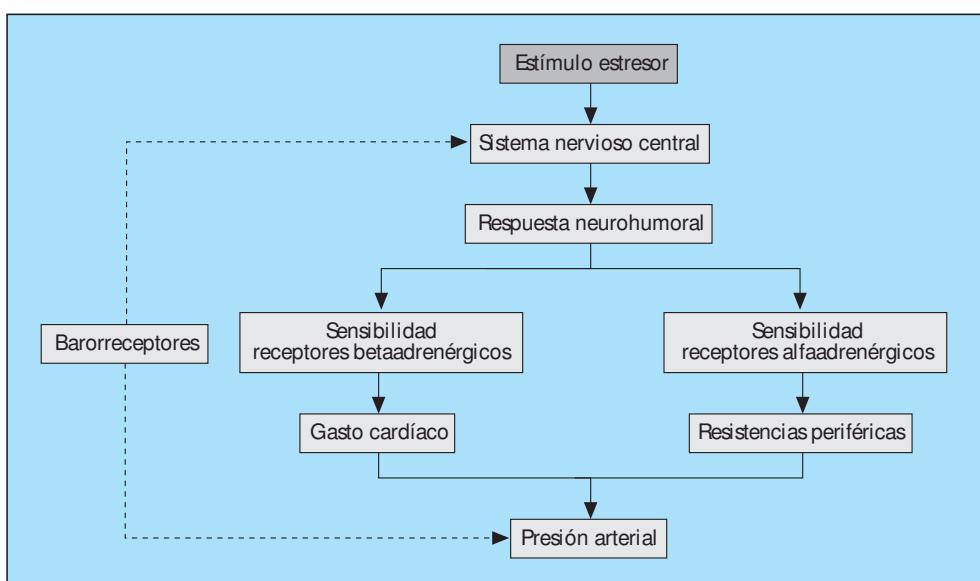


Fig. 1. Respuesta tensional ante un estímulo estresor.

ñan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la HTA. Estos factores psicológicos podrían actuar por sí solos o conjuntamente con otros factores, bien constitucionales o ambientales.

Individuos normotensos con una historia familiar de HTA responden al estrés con un mayor aumento de catecolaminas y PA; muchos de ellos presentarán HTA en el futuro, mientras que no la desarrollarán los individuos normotensos sin historia familiar de HTA¹³.

Parece estar claro que las situaciones de estrés son desencadenantes por sí mismas de elevaciones tensionales. Estos ascensos son transitorios, aunque en las personas genéticamente predispuestas a padecer HTA pueden ser aceleradores en la aparición de su HTA, especialmente en situaciones prolongadas de estrés. Esto puede verse a través del estudio de la intensidad en las respuestas cardiovasculares que pudieran presentar distintos grupos de individuos de hipertensos en tratamiento farmacológico, e incluso con el fin de valorar el posible comportamiento distinto que muestre cada uno de ellos¹⁴.

Mediante la medición directa de la actividad simpática de la circulación del músculo esquelético con un microelectrodo insertado en el nervio peroneo o braquial, se ha observado que dicha actividad simpática era progresivamente mayor desde los normotensos hasta los hipertensos moderados y severos. Sin embargo, en los hipertensos secundarios la actividad simpática era similar a los normotensos¹⁵.

Los aumentos intermitentes de la PA por el estrés pueden producir los siguientes cambios:

1) Aumento del gasto cardíaco por aumento de la contractilidad miocárdica, de la FC y por fenómenos de redistribución del volumen sanguíneo hacia el territorio cardiopulmonar.

2) Modificaciones estructurales de las paredes vasculares, que podrían aumentar las resistencias vasculares, sobre todo en el ámbito renal.

La adrenalina liberada por las suprarrenales es recaptada por las terminaciones simpáticas para posteriormente liberarse, junto con la noradrenalina, con un efecto más prolongado sobre la PA que la adrenalina plasmática y que el tiempo de duración del estrés¹⁶.

El estrés agudo se asocia a una activación simpática, con liberación de forma predominante de noradrenalina durante el estrés físico y de adrenalina durante el estrés psicológico.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la hiperreactividad del SNS puede desencadenar complicaciones coronarias agudas, habiéndose puesto de manifiesto una actividad simpática anormal mediante electrocardiograma en relación a los intervalos R-R¹⁷.

En la insuficiencia cardíaca el anormal funcionamiento del ventrículo izquierdo es el responsa-

ble de la activación, vía barorrefleja, del SNS con el objeto de compensar la deficiente perfusión sanguínea de los órganos vitales. Esta hiperreactividad simpática es beneficiosa en las fases iniciales de la insuficiencia, aunque se vuelve nociva en fases más avanzadas.

■ fibrinógeno

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble, de síntesis fundamentalmente hepática, con un peso molecular de 340.000 dalton, que circula en la sangre a una concentración media de 200 a 400 mg/100 ml de plasma (el suero, por definición, no contiene fibrinógeno, ya que precisamente es el plasma desfibrinado). El fibrinógeno (factor I) es esencial en el mecanismo de la coagulación sanguínea, ya que se convierte en fibrina por la acción de la trombina durante el proceso de la coagulación. Sus funciones fundamentales son: mantener la viscosidad sanguínea, mediar en la agregación plaquetaria e intervenir en la reparación hemostática continua del endotelio vascular y en las roturas traumáticas puntuales.

Puede determinarse por un método directo o coagulométrico según la técnica descrita por Von Clauss o calcularlo por un método indirecto a partir del tiempo de protrombina: fibrinógeno derivado. También es un reactante de fase aguda, aumentando de forma brusca si existen focos inflamatorios en actividad: infecciones, necrosis tisular, inflamaciones reumáticas, tumorales, etc. Se modifica muy fácilmente por distintas situaciones fisiológicas como, por ejemplo, la menstruación. Por todo lo expuesto se debe ser muy riguroso en las condiciones de selección de la población diana, en la extracción y en la manipulación de las muestras.

Es en los últimos años cuando el fibrinógeno ha ido confirmándose como un interesante marcador de riesgo cardiovascular¹⁸⁻²⁵. Para algunos autores puede llegar a ser o es ya un potente e independiente factor predictivo de riesgo cardiovascular comparable al colesterol total.

El estudio Framingham comienza a incluir el fibrinógeno en el perfil de valoración del riesgo cardiovascular en 1968, cuando ya se había perfeccionado un método adecuado de medición. Tras un período de seguimiento de 17 años, los resultados fueron los siguientes: en los varones, los niveles previos de fibrinógeno constituyeron factores predictivos de coronariopatía, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica; en las mujeres, el nivel de fibrinógeno se correlacionó con coronariopatía, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca. Los niveles basales de fibrinógeno se relacionan en ambos sexos con la mortalidad de origen cardiovascular y de origen coronario. Los datos obtenidos en el estu-

dio Framingham demuestran que los niveles elevados de fibrinógeno se asocian con HTA, consumo de cigarrillos y diabetes. Se cree que la mitad del exceso de coronariopatía asociado con el consumo de cigarrillos refleja aparentemente el incremento en los niveles de fibrinógeno^{19, 22, 26}.

En 1980 se publica el *Northwick Park Heart Study*, primer estudio epidemiológico longitudinal que incluye el fibrinógeno como posible FRCV. Durante el último decenio se han obtenido pruebas considerables que indican que el fibrinógeno es un importante factor de riesgo para la cardiopatía coronaria²⁶.

Un metaanálisis reciente de la literatura reveló que el fibrinógeno tiene fuerte potencia predictiva tanto para infarto de miocardio como para accidente cerebrovascular²².

El fibrinógeno elevado puede ser un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, hallándose además asociado a tabaquismo^{18, 20-22, 26-29}. El tabaquismo provoca daño vascular, aumentando el fibrinógeno; este aumento es mayor según el número de cigarrillos consumidos y los años de hábito tabáquico³⁰. Algunos estudios han constatado aumentos del fibrinógeno en los fumadores frente a los no fumadores y ex fumadores. Los ex fumadores suelen normalizar sus valores en unas 8 semanas.

Existe relación positiva continua entre anomalías de lípidos y aumento de la fibrinogémina^{18, 21, 29}. Tanto las concentraciones de fibrinógeno como la viscosidad plasmática, que está fuertemente influida por la concentración de fibrinógeno, muestran correlación positiva con el colesterol total, concentraciones de c-LDL y los triglicéridos, y negativa con las concentraciones de c-HDL^{22, 28, 29}. Para estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes hipercolesterolemicos con y sin cardiopatía coronaria establecida pueden utilizarse los valores de fibrinógeno y la viscosidad plasmática.

El fibrinógeno también se encuentra alto en diabéticos²⁹; datos del estudio Framingham revelaron correlación entre la glucemia y el fibrinógeno^{18, 20}. Los pacientes con afección microvascular y aquellos con albuminuria tienen concentraciones más altas de fibrinógeno que los diabéticos sin esas complicaciones. De hecho se ha demostrado que el fibrinógeno es un factor predictivo independiente de complicaciones vasculares ante diabetes tipo 2.

La asociación entre HTA y elevación de fibrinógeno también está ampliamente documentada tanto por el estudio Framingham como por otros estudios^{18, 31}. Yarnell en 1991 encuentra esta elevación de fibrinógeno en hipertensos con resistencia a la insulina y demuestra que es un factor de riesgo importante de enfermedad

coronaria³¹. Las concentraciones de fibrinógeno son más altas en las personas con HTA esencial que en las normotensas, incluso cuando la HTA es leve las concentraciones de fibrinógeno son más altas que en individuos normotensos.

En los últimos años se han propuesto factores de riesgo coronario nuevos, como la infección crónica por citomegalovirus, *Helicobacter pylori* y sobre todo *Chlamydia pneumoniae*. Algunos estudios muestran una asociación entre niveles elevados de FRCV séricos (fibrinógeno, leucocitos, proteína C reactiva, etc.) y elevaciones de los títulos de anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae*. Esto sugiere que los efectos lesivos de la infección en la arteriosclerosis podrían estar mediados por procesos inflamatorios y procoagulantes. Estudios posteriores consolidan estas afirmaciones al encontrar que la infección persistente por *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con síndromes coronarios agudos estaba asociada de manera independiente con un aumento de los niveles de fibrinógeno³².

En 1998 se publica un segundo metaanálisis sobre la asociación entre fibrinógeno y cardiopatía isquémica. Si en el primer metaanálisis de Ernst (1993) se incluían 6 estudios prospectivos con un total de 645 casos de cardiopatía isquémica, en este segundo metaanálisis se valoran 18 estudios prospectivos que suponen un total de 4.018 casos de cardiopatía isquémica. De modo global, la comparación de individuos con concentraciones de fibrinógeno en el tercio superior (0,35 g/dl) frente a aquellos con concentraciones en el tercio inferior (0,25 g/dl) dio como resultado un cociente de riesgo combinado para la cardiopatía isquémica de 1,8 (IC del 95 %, 1,6-2,0). Este cociente de riesgo de 1,8 es similar al primer metaanálisis, aunque es más fiable puesto que se ha estimado sobre una población más amplia³³.

Son frecuentes los estudios que relacionan factores de la hemostasia con el desarrollo de enfermedad coronaria. En uno de ellos se incluyan 2.960 pacientes con angina previa que fueron controlados durante 2 años, sobre todo aquellos con manifestaciones graves de enfermedad coronaria: infarto de miocardio fatal o no fatal o muerte súbita de origen coronario. Los datos de laboratorio que más se correlacionaban con estas complicaciones fueron: la concentración de fibrinógeno, el factor von Willebrand (FvW) y el activador tisular del plasminógeno (t-PA). Es más, del análisis de la relación existente entre la concentración de colesterol y la de fibrinógeno, los autores sacan la conclusión de que el factor predictivo más importante es el aumento del fibrinógeno³⁴.

Son de reciente actualidad los estudios que encuentran los marcadores inflamatorios (fibrinógeno, proteína C reactiva y recuento de leucocitos) como fuertes predictores de riesgo de eventos coronarios³⁵.

Por último, también se relacionan las concentraciones de fibrinógeno directamente con la edad, índice de masa corporal, índice cintura-cadera e inversamente con el consumo de alcohol³⁶. En algún estudio, el consumo de alcohol (sobre todo en forma de vino) era fuertemente asociado con la concentración de fibrinógeno, siendo los niveles de éste más altos en no bebedores y bebedores de más de 60 g de alcohol por día. Esta relación en forma de "U" era más fuerte entre los hombres que en las mujeres. Se concluye en el estudio que beber moderadamente disminuye las concentraciones de fibrinógeno³⁷.

Las **tablas 5 y 6** recogen los posibles determinantes de los niveles de fibrinógeno³⁸.

Microalbuminuria

En los últimos años la microalbuminuria se ha considerado como un marcador de riesgo cardiovascular y renal, de tal forma que la evidencia científica sugiere que la microalbuminuria es un FRCV global, de modo que los pacientes

TABLA 5
Factores asociados con fibrinógeno alto

Constitución genética
Sexo masculino (¿?)
Raza negra
Edad avanzada
Menopausia
Hipertensión
Diabetes
Dislipidemia
Obesidad
Fumar
Inactividad física
Estrés
Embarazo
Menstruación
Leucocitos
Dieta rica en carbohidratos
Fármacos
Anticonceptivos orales
Gemfibrozil
Corticoides
Diuréticos
Insulina
Hepatitis
Neumonía
Glomerulonefritis
Síndrome nefrótico
Artritis reumatoide
Mieloma múltiple
Infecciones agudas
Infarto agudo de miocardio
Períodos posthemorrágicos
Uremia. Quemaduras. ↑ hematocrito.

¿?: evidencias contradictorias; ↑: aumento.

TABLA 6
Factores asociados con fibrinógeno bajo

Constitución genética
Raza blanca
Sexo femenino (¿?)
Dejar de fumar
Consumo regular de alcohol
Actividad física regular
Normalización del peso
S aumenta c-HDL
Dieta baja en grasas
Insuficiencia hepática (cirrosis avanzada)
Cánceres, leucemias y estados caquéticos
Infecciones por virus
Coagulación intravascular diseminada
Traumatismo reciente
Fiebre tifoidea
Malnutrición y diarreas
Fármacos
Estrógenos (THS)
Fibratos
Sulodexida
Raloxifeno
Anabolizantes
Andrógenos
Fenobarbital
Metformina

¿?: evidencias contradictorias; THS: tratamiento hormonal sustitutorio.

en los que se detecta presentan una supervivencia inferior a los que no la tienen³⁹. El término microalbuminuria hace referencia a la existencia de una excreción urinaria de albúmina elevada en ausencia de proteinuria detectada por los métodos de laboratorio habituales.

La microalbuminuria es un marcador de daño orgánico comprobado y su relación con FRCV, tales como la HTA o la diabetes, está plenamente establecida. Su detección tiene importancia en la diabetes e HTA por implicar afectación glomerular incipiente³⁹. Se puede considerar como un factor de predicción del riesgo cardiovascular.

La determinación de la creatinina o del nitrógeno ureico son los principales marcadores de daño renal, pero su elevación se produce en fases avanzadas, con un filtrado glomerular sensiblemente disminuido. La microalbuminuria se eleva en fases iniciales de disminución del filtrado glomerular y su determinación resulta útil como marcador muy precoz de daño renal.

La presencia o ausencia de microalbuminuria se debe incluir en la valoración del riesgo cardiovascular global y existen datos en la literatura que indican que este parámetro puede ser un predictor de riesgo incluso mejor que los niveles de colesterol. Estudios prospectivos relacionados con la enfermedad cardiovascular deben confirmar estos hechos.

Microalbuminuria y riesgo cardiovascular

El estudio Framingham demostró que los pacientes con proteinuria tenían un riesgo más elevado de padecer enfermedad cardiovascular. En 1974, Parvin et al demostraron que los pacientes hipertensos presentaban una excreción urinaria de albúmina elevada por debajo de la sensibilidad de los métodos tradicionales (300 mg/24 horas). A partir de este momento nació el concepto de microalbuminuria.

La microalbuminuria se define por la presencia de una excreción urinaria de albúmina superior a 30 mg/24 h e inferior a 300 mg/24 h en orina de 24 horas (20-200 µg/min). Se considera una eliminación normal de albúmina entre 5 y 30 mg/24 h. Está comprobado que entre un 5% y un 10% de la población no diabética presenta microalbuminuria⁴⁰ y estos individuos presentarán un riesgo significativamente elevado de padecer eventos cardiovasculares.

Se debe tener en cuenta que la fiebre, el ejercicio, el mal control glucémico y la insuficiencia cardíaca pueden causar microalbuminuria transitoria.

Lo ideal es determinar la medición en orina de 24 horas por radioinmunoanálisis (RIA), ELISA o nefelometría.

La dificultad técnica que en ocasiones conlleva conocer la presencia de microalbuminuria mediante la determinación en orina de 24 horas ha motivado que aparezcan pruebas indirectas que permiten el cribaje a amplios grupos de población. Existen tiras reactivas específicas de valoración semicuantitativa para la albúmina (*Micral-test* o *Nyocard U-albumin*), aunque los casos positivos deben ser confirmados en orina de 24 horas⁴¹.

A nivel fisiológico las características de la pared del capilar glomerular, tanto la carga eléctrica como el tamaño del poro, constituyen una barrera limitante al paso de proteínas cargadas negativamente y a las de tamaño molecular grande. Así, aunque grandes concentraciones de albúmina, globulina y otras proteínas plasmáticas de peso molecular elevado pasan por los glomérulos, sólo una pequeña fracción aparece en la orina³⁹. Parece que el aumento de permeabilidad endotelial sería un factor facilitador del desarrollo de arteriosclerosis y del paso de albúmina a través del glomérulo. En los hipertensos y diabéticos el daño endotelial es mayor y progresiva con más rapidez la microalbuminuria⁴².

La microalbuminuria se correlaciona con los FRCV importantes, como niveles de PA, el crecimiento ventricular izquierdo, la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial^{42, 43}.

Microalbuminuria e hipertensión arterial

La mayoría de los estudios y estadísticas demuestran que la HTA es una de las principales

causas que conllevan la aparición de insuficiencia renal terminal, por encima de las enfermedades renales primarias y sólo superada por la diabetes mellitus³⁹.

La importancia de la existencia de microalbuminuria en la HTA se encuentra más controvertida que en la diabetes. Existen además discrepancias en la prevalencia de microalbuminuria en la HTA, su relación con las cifras de PA, su papel como predictor de lesión renal, su asociación con afectación en los órganos diana y el papel que el tratamiento antihipertensivo tiene en la reducción de las cifras de excreción urinaria de albúmina. La prevalencia de microalbuminuria en población hipertensa es muy variable según los diferentes estudios, y en numerosas ocasiones influyen factores como que el paciente esté o no bajo tratamiento antihipertensivo o el tiempo que hace que éste ha sido suspendido. Estudios epidemiológicos establecen una prevalencia que oscila entre un 5% y un 20% y su presencia indica que el riesgo cardiovascular está elevado en ellos.

En cuanto al efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la microalbuminuria, existen controversias no despejadas. Así, mientras hay estudios que no encuentran diferencias significativas entre grupos terapéuticos de antihipertensivos, otros otorgan un papel fundamental a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Es probable que la reducción de la microalbuminuria por el tratamiento antihipertensivo tenga 2 facetas. De una parte es de esperar que la reducción de la microalbuminuria ocurra con cualquier fármaco antihipertensivo consecuencia de la reducción tensinal obtenida. Por otro lado, es de esperar que una vasodilatación selectiva de la arteriola eferente glomerular, en relación con una inhibición del eje renina-angiotensina a dicho nivel como ocurre con el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y con antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II), promueva una mayor reducción de la lesión renal manifestada en forma de microalbuminuria.

En definitiva, en los pacientes hipertensos la microalbuminuria, además de ser un marcador precoz de afectación renal, se correlaciona con el daño orgánico global y con el desarrollo futuro de complicaciones cardiovasculares⁴⁴.

La determinación de microalbuminuria se debería realizar en la evaluación inicial del paciente hipertenso, determinándose en orina de 24 horas, fundamentalmente en los pacientes en los que se detecta positividad al examen cualitativo o semicuantitativo (tiras reactivas).

Microalbuminuria y diabetes

Entre las complicaciones microvasculares del diabético destaca la nefropatía diabética, des-

rrollada en un tercio de los diabéticos tipo 1 y un quinto de los diabéticos tipo 2.

En individuos diabéticos la microalbuminuria es un marcador muy precoz de daño renal^{45, 46}. Su prevalencia alcanza hasta un 40 % en los diabéticos tipo 1 y hasta un 30 % en la tipo 2, indicando no sólo un mayor riesgo cardiovascular, sino también renal⁴⁶.

La nefropatía diabética es una complicación microvascular de la diabetes que afecta tanto a formas insulinodependientes como no insulinodependientes, y se define como proteinuria persistente acompañada de retinopatía, HTA y descenso del filtrado glomerular, en ausencia de otra enfermedad renal, infección urinaria o insuficiencia cardíaca. La prevalencia de esta nefropatía aumenta con los años de exposición a la enfermedad, por tanto es una complicación crónica evolutiva que, dejada a su evolución natural, progresará desde cambios hemodinámicos renales inaparentes para el clínico hasta la insuficiencia renal crónica terminal (**tabla 7**)³⁹.

La nefropatía incipiente en la diabetes viene definida por la presencia de microalbuminuria, que es la excreción urinaria de albúmina medida entre 20 y 200 µg/min en ausencia de infección urinaria o enfermedad cardiovascular asociada, y comprobada en 3 determinaciones en un período de 6 meses, exigiéndose 2 positividades. En la diabetes tipo 1 la aparición de microalbuminuria se relaciona con tasas de hemoglobina glucosilada mayores del 8 %, con cifras de PA elevadas, ausencia de control glucémico y con una tasa basal de excreción de albúmina alterada. La presencia de microalbuminuria tiene un valor predictivo de desarrollo de proteinuria posterior 20 veces mayor, y en la diabetes tipo 2 es un FRCV independiente, siendo más estrecha esa asociación que la progresión a proteinuria. En los diabéticos se aconseja detección de microalbuminuria de forma anual, y si es positiva la primera determinación se debe confirmar repitiéndola a los 3 y 6 meses⁴⁷.

El control glucémico eficaz en el diabético es la principal medida para evitar la aparición de nefropatía diabética³⁹. No obstante, cuando la nefro-

patía ya se ha manifestado, la medida más trascendente para evitar la progresión de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular es el control de las cifras de PA. Por ello, el tratamiento farmacológico se iniciará con cifras inferiores al resto de la población⁴⁸ (135/85 mmHg) y se fijará como objetivo reducir la PA a < 120/80 mmHg³⁹.

El tratamiento de elección son los IECA y/o ARA-II^{39, 46}, puesto que reducen la microalbuminuria de forma más eficaz, probablemente por la acción vasodilatadora de la arteriola eferente, lo que disminuye la presión intraglomerular y la hiperfiltración. Como alternativa se pueden emplear antagonistas del calcio no dihidropiridínicos.

La homocisteína

¿Es la hiperhomocisteinemia un marcador eficiente de riesgo cardiovascular?

La comunidad científica internacional, a raíz de la alta mortalidad que sufren los pacientes hiperhomocisteinémicos homocigotos (50 % antes de los 30 años) por graves procesos oclusivos arteriales y venosos debido a la deficiencia de la cistationina β-sintetasa (xbS)⁴⁹, consideró interesante el estudio de la relación entre niveles altos de homocisteína (H) y eventos cardiovasculares. Un número creciente de estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que la elevación moderada de la concentración de H plasmática constituye un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad vascular⁵⁰, con la correspondiente afectación del SNC, el sistema vascular periférico, el coronario y el cerebral, así como un aumento del riesgo de trombosis venosas y la aceleración del proceso arterioesclerótico.

La H es un aminoácido resultado de la acción de la homocisteína-metil-transferasa sobre la metionina de la dieta. La H se metaboliza por una doble vía catabólica: la transulfuración y la transmetilación. En la transulfuración, mediada por la cistationina β-sintetasa (xbS), es preciso el concurso de la vitamina B₆. La transmetilación se lleva a cabo por 2 enzimas, la metilen-tetrahidro-folato reductasa (MTHFR), que necesita folato como dadores de grupos metilo y metilcobalamina como cofactor, y la betaina-homocisteína-metil transferasa, que necesita betaina como fuente de grupos metilo. El 70 % de la H está ligada a proteínas y el otro 30 % libre^{51, 52}.

Las concentraciones en plasma que consideran normales diversos autores oscilan entre 5 y 16 mmol/l. En el grupo control seleccionado por el grupo de Córdoba, con una edad de 50 ± 9,8 años, sin signos ni síntomas de enfermedad vascular, las concentraciones de H basal fueron de

TABLA 7
Evolución de la nefropatía y su correlación clínica

FASES DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA	SÍGNOS CLÍNICOS
Nefropatía silente	Ninguno
Nefropatía incipiente	Microalbuminuria
HTA. Nefropatía evidente	Proteinuria
HTA. Insuficiencia renal	Descenso del filtrado glomerular Síndrome urémico
Insuficiencia renal terminal	

TABLA 8
Hiperhomocisteinemias

NO GENÉTICAS				GENÉTICAS
METABÓLICAS	ENFERMEDADES CRÓNICAS	FACTORES HIGIÉNICOS Y CONSTITUCIONALES	YATROGENIA	ALTERACIONES ENZIMÁTICAS
Diabetes	Lupus eritematoso	Tabaco	Metotrexate	Cistationina-b sintetasa
Hipotiroidismo	Artritis reumatoide	Sedentarismo	Ciclosporina	Metionina-sintetasa
Déficit vitaminas	Soriasis	Ancianidad	Óxido nítrico	MetiltetraOH-folato-sintetasa
Déficit folatos	Disfunción renal y hepática	Varones	Tiazidas	Folato-sintetasa
Déficit vitamina B ₁₂	Trasplantados	Postmenopausia	Anticonvulsivantes	Mutaciones de la cobalamina
Déficit vitamina B ₆	Cáncer		colestiramina	Otras mutaciones
Catabolismo alto metionina				Déficit enzimáticos

7,1 ± 2,3 mmol/l⁵³. Se emplea también en clínica la prueba de sobrecarga oral de metionina, considerándose una respuesta anormal cuando el aumento de la concentración de homocisteína es superior a la media más 2 desviaciones estándar del comportamiento observado en los controles. Las cifras recogidas en diversos estudios muestran gran variabilidad en sus cifras debido a circunstancias demográficas, toma de fármacos, tipo de dieta, tabaquismo, etc.

La hiperhomocisteinemia se clasifica en *moderada* (entre 15 y 30 mmol/l), *intermedia* (entre 30 y 100 mmol/l) y *severa* si es > de 100 mmol/l. La disminución de actividad de las enzimas que participan en el catabolismo de la H está en relación directa con bajas concentraciones de ácido fólico o vitaminas B₁₂ o B₆. Al contrario, el tratamiento con suplementos de dichas vitaminas disminuye la homocisteinemia hasta su normalización en un corto período de tiempo.

Fisiopatología de la hiperhomocisteinemia

El aumento de la H en plasma produce alteraciones vasculares por inhibir la vasodilatación mediada por el óxido nítrico (NO) y otras sustancias vasodilatadoras segregadas por el endotelio⁵⁰, provocando una peroxidación lipídica y

dañando el endotelio por acción directa. Estimula, asimismo, la proliferación de células musculares lisas y de fibroblastos en el vaso. Activa algunos factores de la coagulación y estimula la síntesis de tromboxanos B₂ por las plaquetas, lo que favorece los episodios trombóticos y arterioscleróticos.

Causas de hiperhomocisteinemia

Unos dos tercios de las hiperhomocisteinemias no congénitas se deben a un déficit de vitaminas B₁₂, B₆ o ácido fólico, por tanto las hiperhomocisteinemias secundarias son todas aquellas situaciones o enfermedades que predispongan al déficit de dichas vitaminas que tan importantes son para el metabolismo de la H, como ya vimos antes (**tabla 8**).

Correlación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular

Boushey⁵⁴ evidenció la relación entre aumento de H en el plasma de pacientes con enfermedades cardiovasculares y abogó por el aporte de ácido fólico para su prevención. La hiperhomocisteinemia se considera como un FRCV independiente del tabaquismo, la HTA, la hiperlipidemia o la diabetes⁵⁰ (**tabla 9**). La mayor

TABLA 9
Concentración de homocisteína en diversos estudios en relación con diferentes patologías

	ACVA	INSUFICIENCIA CORONARIA	EVP	TROMBOSIS VENOSA
Relación entre pacientes/controles	1,1 a 1,6 p < 0,05	1,13 a 1,32 p < 0,05	1,21-1,70 p < 0,05	ns*
Porcentaje aumento H tras sobrecarga oral de metionina	20%-42 %	10%-30 %	20%-37 %	18 %

*No había diferencias significativas en estudios flebográficos entre pacientes y controles. ACVA: accidente cerebrovascular agudo; EVP: enfermedad vascular periférica. Tomada de Córdoba A, et al⁵⁰.

correlación entre aumento de homocisteinemia y enfermedad cardiovascular es con la enfermedad vascular periférica y la cerebrovascular y, en menor grado, con la insuficiencia coronaria.

Enfermedad coronaria e hiperhomocisteinemia

Las concentraciones de H, en sus diferentes formas, en pacientes que sufren patología coronaria es de 1,13 y 1,32 veces superior a los controles ($p < 0,05$). Un aumento de 5 mmol/l de H aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en 1,6-1,8 veces. Entre un 10% y un 30% de los pacientes coronarios tienen hiperhomocisteinemia tras sobrecarga oral de metionina. En el estudio que Stampfer⁵⁵ realizó a 14.916 médicos de EE UU., se constató una mayor concentración de H en los que habían sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) frente al grupo sin infarto ($p < 0,05$), que se traducía en porcentaje al 11% en el grupo de infartados, frente al 4,8% en el grupo control. Los resultados del metaanálisis de Boushey⁵⁴ indican una *odds ratio* de 1,8 para cardiopatía isquémica en los individuos con hiperhomocisteinemia. En el mismo metaanálisis los individuos con enfermedad coronaria tenían un riesgo atribuible a la H del 10%.

Trombosis venosa e hiperhomocisteinemia

Un 18% de pacientes con trombosis venosa presentan H alta en sangre, con una historia familiar de trombosis venosa en muchos de ellos⁵⁶. El aumento de H incrementa el riesgo de trombosis en 2-3 veces y es independiente de otros factores de riesgo. La explicación es el poder protrombótico de la H por interferir los mecanismos anticoagulantes naturales de la proteína C y la antitrombina III y por su acción agresiva sobre el endotelio a concentraciones altas, ya que disminuye la producción de NO, favorece la acción de las células espumosas por la captación de c-LDL y por formación de radicales libres que lesionan directamente la célula endotelial. Harker demostró que la perfusión de H sobre aorta provocó desprendimiento de células endoteliales con engrosamiento de la íntima y proliferación de células musculares lisas.

Insuficiencia vascular periférica e hiperhomocisteinemia

Las concentraciones de H plasmática en pacientes con insuficiencia vascular periférica son entre 1,21 y 1,70 veces más elevadas que en los grupos control; entre el 20% y el 37% de estos individuos tenían un aumento patológico de H tras sobrecarga oral con metionina. Un 28% de pacientes con arteriografía patológica y en ausencia de otros factores de riesgo tenían concentraciones altas de H. Se estudiaron 1.041 ha-

bitantes de Framingham mediante ultrasonografía de sus carótidas externas⁵⁷, encontrándose una relación directa entre estenosis y H e inversa con la ingesta de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂, demostrando que la hiperhomocisteinemia es causa y no consecuencia de enfermedad vascular, ya que el estudio se hizo en individuos asintomáticos (estudios preclínicos).

Se considera que el aumento de H plasmática total o libre podría contribuir a la lesión arteriosclerótica de arterias periféricas en un 28%-50% de los casos, siendo el riesgo de EVP en los pacientes con hiperhomocisteinemia de 6,8 veces respecto a los controles.

Accidente cerebrovascular agudo e hiperhomocisteinemia

La homocisteinemia está aumentada entre 1,1 y 1,6 veces en los pacientes con accidente cerebrovascular agudo (ACVA) en relación a controles ($p < 0,05$). Entre un 20% y un 40% de estos pacientes tienen alteraciones de la H tras sobrecarga oral de metionina. El aumento de H es independiente del tipo de ACVA sufrido por los pacientes⁵⁸.

En un metaanálisis se demostró la relación entre niveles de H y ACVA asignándosele una *odds ratio* de 2,3 a la hiperhomocisteinemia. Perry et al⁵⁹, en un estudio prospectivo, siguieron a 5.661 individuos varones durante cerca de 13 años, encontrando un aumento significativo de la H ($p < 0,005$) en los pacientes con ACVA frente al grupo control, estableciendo una evidencia clara de que la H es un factor de riesgo importante para la enfermedad cerebrovascular y sentando la causalidad de la H en esta patología. Hay en marcha un estudio prospectivo de cohortes, multicéntrico, dirigido por Medrano, del Instituto de Salud Carlos III, cuyo objetivo principal es ver la asociación H-recidiva de ACVA/enfermedad cardiovascular y niveles de vitaminas grupo B.

Hiperhomocisteinemia y otras patologías

Se ha asociado fuertemente la relación entre bajos de ácido fólico, elevados de H y demencia tipo Alzheimer, como se demostró en el estudio de Oxford con 164 pacientes (55 con Alzheimer y 108 controles pareados).

Está también plenamente documentada la relación entre déficit de folato e hiperhomocisteinemia, con abortos de repetición y alteraciones del tubo neural en el feto.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

Sería útil recomendar a nuestros pacientes en general y a los que sufren o pueden sufrir eventos

cardiovasculares en particular una dieta rica en las 3 vitaminas del grupo B que hemos mencionado repetidamente en esta revisión. Por ejemplo, la B₆ está muy presente en carnes, pescado, aves, frutas y vegetales. La B₁₂ también en carnes, pescado, aves, leche y derivados lácteos, y el ácido fólico, por último, en el germen de trigo, espinacas, espárragos, garbanzos, habichuelas pintas y salsa de soja. Si no es suficiente la mejora de la dieta del paciente y tal como hemos revisado al hablar del metabolismo de la H y vista la importancia del ácido fólico y las vitaminas B₆ y B₁₂ en su catabolismo, es obvio pensar en la administración de suplementos de dichas sustancias, para disminuir las cifras plasmáticas de este aminoácido. Por ello, la base del tratamiento del paciente homocistinúrico se basa en las dosis masivas de vitamina B₁₂ por vía intramuscular. Están en marcha estudios de prevención que nos den la evidencia del mejor tratamiento, la mejor dosificación, durante cuánto tiempo hay que mantenerlo y qué monitorización de H se requiere.

Recientemente se ha comercializado un preparado en EEUU., especialmente indicado en la hiperhomocisteinemia moderada, que combina 2,5 mg de ácido fólico con 1 mg de cobalamina y 25 mg de piridoxina. En nuestro país se dispone desde fechas muy recientes de un preparado que asocia ácido fólico y cianocobalamina en dosis más bajas que el anterior y sin vitamina B₆. Winklund et al⁶⁰ han demostrado la reducción de H en un 45% tras administrar 4 g de N-acetilcisteína durante 15 días, pudiendo ser una alternativa a los pacientes con alergia a las vitaminas del grupo B, siendo también favorecidos por el poder antioxidante de dicha molécula.

En resumen, hay suficientes evidencias para atribuir a la H un lugar importante en el numeroso grupo de los llamados comúnmente FRCV. Probablemente deberíamos determinar este aminoácido a más pacientes de lo que lo hacemos en la actualidad, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares o personales de enfermedad cardiovascular sin justificación plausible, ya que carecen de los llamados factores de riesgo mayores, como el tabaquismo, la HTA o la hipercolesterolemia. Por último, no sería de extrañar que, una vez concluidos los estudios de prevención primaria y secundaria en curso, hubiera que volver a incluir en la financiación del Sistema Nacional de Salud un “complejo vitamínico” que incluyera el ácido fólico y las vitaminas B₆ y B₁₂ en la proporción más adecuada para su uso en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular en su más amplia acepción, así como otros procesos crónicos, como la demencia, abortos espontáneos, cáncer, etc.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) [Lp (a)] es una partícula formada por la unión de una LDL a una proteína, la apo(a); la unión se establece mediante un puente disulfuro entre la apo B 100 de la LDL y la apo(a).

La apo(a)

Es una glucoproteína. El tamaño de la apo(a) es muy variable de unas personas a otras y esto hace que la partícula Lp(a) presente una gran variabilidad de masa y peso molecular⁶¹. La apo(a) la podríamos considerar como una cadena formada por la unión de varios Kringles; el Kringle es el nombre de una pasta muy popular en Dinamarca y que tiene forma de lazo o roseta. El número de Kringles de la apo(a) viene determinado genéticamente y varía en la población entre 13 y 40⁶².

Síntesis de la Lp(a)

Todos los componentes de la Lp(a) son sintetizados en el hígado⁶³, pero no se sabe si la unión de la LDL y la apo(a) se produce en el hepatocito o en el plasma.

Catabolismo de la Lp(a)

No conocemos las principales vías metabólicas de la Lp(a). Si sabemos que no tiene importancia en su catabolismo plasmático el receptor LDL, como lo demuestra el hecho de que familias portadoras de genes para receptores de LDL defectuosos presentan elevaciones importantes de LDL en plasma, sin influir prácticamente en las concentraciones plasmáticas de Lp(a)⁶⁴. Los fármacos que aumentan la actividad de los receptores LDL, tales como las resinas de intercambio iónico o las estatinas, no afectan prácticamente a los niveles de Lp(a).

Concentración de Lp(a) en plasma

Es muy variable, desde menos de 0,1 a más de 200 mg/dl. El componente apo(a) es el factor más importante de la concentración plasmática de Lp(a). La concentración de Lp(a) en plasma depende mucho más de la síntesis de apo(a) que de un catabolismo⁶⁵. Los niveles de Lp(a) en la población vienen determinados genéticamente por un lado por los genes implicados en la síntesis de apo(a) y también por el número de dominios Kringle codificados por el gen.

Influencias ambientales y/o hormonales sobre la concentración de Lp(a)

Se acepta que los niveles de Lp(a) se mantienen constantes a lo largo de la vida; sin embargo,

unos autores⁶⁶ han confirmado un aumento de Lp(a) después de un IAM, o de una intervención quirúrgica, pero otros autores no lo han podido confirmar. Otros estudios ponen de manifiesto un aumento de Lp(a) en mujeres jóvenes después de una cesárea.

En resumen, podríamos decir que algunas personas presentan una débil respuesta de fase aguda de la Lp(a) plasmática, pero mucho menos importante que otros reactantes de fase aguda. Los estrógenos y la progesterona disminuyen la Lp(a) un 50%⁶⁷. Por este motivo, en la menopausia, al disminuir los estrógenos aumentan los niveles de Lp(a). La hormona de crecimiento aumenta los niveles de Lp(a) plasmática. La insuficiencia renal aumenta la Lp(a).

Funciones fisiológicas de la Lp(a)

No sabemos cuál es la función normal de la Lp(a). Hay personas que no tienen ninguna o casi ninguna Lp(a) y no tienen por este motivo ninguna enfermedad.

Asociación entre la Lp(a) y cardiopatía coronaria

En 1974, Berg, Dahlen y Frick⁶⁸ comunicaron una asociación entre niveles altos de Lp(a) plasmática y cardiopatía coronaria. Esta asociación se ha confirmado posteriormente en otros muchos estudios^{69, 70}.

Mecanismos por los que la Lp(a) puede favorecer la arteriosclerosis

La secuencia de aminoácidos de la apo(a) es en un 80% semejante al plasminógeno. El plasminógeno se activa y se transforma en plasmina y ésta desdobra la fibrina para disolver los coágulos sanguíneos. La Lp(a) actuaría como un inhibidor competitivo de los procesos de generación de plasmina y lisis del coágulo favoreciendo un estado protrombótico. Esta hipótesis, aunque atractiva, no ha sido confirmada en otros estudios. Esta discordancia en los estudios puede ser debida a que no se ha tomado en cuenta el polimorfismo de tamaño de la apo(a).

La acción trombogénica de la Lp(a) sería más tópica que generalizada. La Lp(a) favorecería la formación de trombos y a nivel local inhibiría la lisis de esos trombos acelerando el proceso arteriosclerótico, sobre todo si hay otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes, HTA, tabaco, etc.

Otras acciones de la Lp(a) serían las siguientes:

- 1) Estimula la proliferación de las células musculares lisas de los vasos.

- 2) Estimula la motilidad de las células musculares lisas.

La Lp(a) es captada por los macrófagos dando lugar a células espumosas.

Tratamiento

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, los niveles elevados de Lp(a) favorecerían la arteriosclerosis. Nos faltan por definir todavía cuáles serían los niveles de Lp(a) que habría que tratar y cuáles serían los valores deseables. Las estatinas y los fibratos en principio no son efectivos. La niacina puede disminuir un 30% los niveles de Lp(a), pero no en todos los casos, y hay que hacer una valoración muy precisa del riesgo/beneficio. Los estrógenos disminuyen la Lp(a), pero no se ha probado en seguridad en tratamientos a largo plazo, lo que sí está claro es que en personas con niveles elevados de Lp(a) debemos de tratar más energicamente el resto de los FRCV. En determinados centros especializados se pueden disminuir los niveles de Lp(a) plasmática y de LDL mediante la técnica de la LDL-aféresis.

Bibliografía

1. Kannel WB. Factores de riesgo cardiovascular y tratamiento preventivo. Hospital Practice (ed. esp.) 1991; 6:36-45.
2. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Arteriosclerosis 1994; 6:62-102.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo. Factores de riesgo cardiovascular en la población española. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1992.
4. Merino J. Factores de riesgo vascular. Clínicas españolas en Medicina Interna. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, 1993.
5. Hinkle LE. The concept of "stress" in the biological and social sciences. En: Liponski ZJ, Lipsitt DR, Whybrow PC, eds. Psychosomatic medicine. Current trends and clinical applications. New York: Oxford University Press, 1977; 27-49.
6. Molina F. Stress: la fisiología córtico-visceral. En: Puerto A, ed. Psicofisiología. Madrid: Uned, 1981; 197-214.
7. Valdés M, De Flores T. Psicobiología del estrés. Barcelona: Martínez-Roca, 1986.
8. Rea RF. Cardiopulmonary baroreflexes and central blood volume. En: Izzo JL, Black HR, Taubert KA, eds. Hypertension primer. The essentials of high blood pressure. Dallas: American Heart Association, 1993; 71-72.
9. Floras JS, Hassan MO, Junes JM. Consequences of impaired arterial baroreflexes in essential hypertension: effects on pressor responses, plasma noradrenaline and blood pressure variability. J Hypertens 1988; 6:525-535.
10. Shepherd JF. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complexity. J Hypertens 1990; 8 (suppl 7):S15-S27.
11. Light KC, Koepke JP, Obrist PA, Willis PW. Psychological stress induces sodium and fluid retention in men at high risk for hypertension. Science 1983; 220:429-431.
12. Pickering TG. Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension: a critical review. Ann Behav Med 1990; 12:3-16.
13. Julius S, Junes K, Schork NJ, Johnson E, Krause L, Nazzaro P. Independence of pressure reactivity from pressure levels in Tecumseh, Michigan. Hypertension 1991; 17 (suppl III):12-21.
14. Abellán J, García-Sánchez FA, Martínez-Selva JM, Menárguez FH, Navarro N, Saavedra T. Antihypertensive monotherapy and stress-induced changes in physiological activity. J Cardiovasc Pharmacol 1993; 21:105-111.
15. Mancia G. Björn folkow award lecture. The sympathetic

- nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1.553-1.565.
16. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. *Hypertension* 1992; 19:1-18.
 17. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 59:256-262.
 18. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1987; 258:1.183-1.186.
 19. Kannel WB. Factores de riesgo de coronariopatía: actualización del estudio de Framingham. *Hospital Practice* (ed. esp.) 1991; 6:45-55.
 20. Stec J, Silberschatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 102: 1.634-1.638.
 21. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. *The Scottish Heart Health Study*. *Eur Heart J* 1998; 19 (1):55-62.
 22. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118:956-963.
 23. Ernst E. Plasma fibrinogen - an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 1990; 227:365-372.
 24. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993; 100:1-12.
 25. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14 (1):54-59.
 26. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *The Lancet* 1986; 6:533-537.
 27. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtsen K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction (estudio Gothenburg). *N Engl J Med* 1984; 311 (8):501-505.
 28. Koenig W, Sund M, Ernst E. Association between rheology and components of lipoproteins in human blood: results from the MONICA project. *Circulation* 1992; 85:2.197-2.204.
 29. Folsom A. Fibrinogen and cardiovascular risk in the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. En: Ernst E, ed. *Fibrinogen, a "new" cardiovascular risk factor*. Oxford: Blackwell, 1992; 124-129.
 30. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1988; 115:242-249.
 31. Yarnell JWG. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83:836-844.
 32. Toss H, Gnarpe J, Siegbahn A. Increased fibrinogen levels are associated with persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19:570-577.
 33. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1.477-1.482.
 34. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332:635-641.
 35. Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, McMahon AD, Docherty G, Ford I, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1.148-1.155.
 36. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12:780-788.
 37. Mennen LI, Balkau B, Vol S, Cacès E, Eschwège E, for the DESIR Study Group. Fibrinogen ¿a possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology* 1999; 19:887-892.
 38. Villaverde CA. Fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors* (ed. esp.) 1994; 2 (3):30-40.
 39. Molina Núñez M, Rabadán Rubio JA. *Manual básico de nefrología para Atención Primaria*. Murcia: Ed. La Gráfica, 2000.
 40. Yudkin JS. Microalbuminuria in vascular disease. En: Mogensen CE, ed. *Microalbuminuria: a marker for organ damage*. London: Science Press Ltd., 1993; 10-19.
 41. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962-967.
 42. Pedrinelli R, Giampetro O, Carmassi F. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344:14-18.
 43. Metcalf P, Baker J, Scott A. Albuminuria in people at least 40 years old: effect of obesity, hypertension and hyperlipidemia. *Clin Chem* 1992; 38:1.802-1.808.
 44. Agewal S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fageberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? Risk factor intervention study group. *Am J Hypertens* 1995; 8:337-342.
 45. Viberti GC, Jarret RJ, Mahmud U. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:1.430-1.432.
 46. Coca A, De la Serra A. *Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso*. Barcelona: Ed. Médica JMS, 1998.
 47. Documento de Consenso sobre Pautas de Detección y Tratamiento de la Nefropatía Diabética en España. Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología* 1997; 467-474.
 48. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2.413-2.446.
 49. McKusick VA. Homocystinuria. En: *Heritable disorders of connective tissue* (4.^a ed.). St. Louis: CV Mosby, 1972; 224-281.
 50. Córdoba A, Blanco F, González F. Hiperhomocisteinemia: un nuevo marcador de riesgo cardiovascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clín* 1997; 109:715-725.
 51. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985; 31:624-628.
 52. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1.149-1.155.
 53. Córdoba A, Cirera S, Carrascosa C, Arcelus R, Castellvi A, Rodes M. Thermolabile genotype of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and hyperhomocysteinemia in patients with nonhemorrhagic cerebrovascular disease. The Society for Inborn Errors of Metabolism (SSEM). Cardiff 34th Annual Symposium. 10th-13th September. *J Inherited Metabolic Disease* 1996; 19 (suppl 1):23.
 54. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1.049-1.057.
 55. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992; 268:877-881.

56. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thrombosis* 1994; 14:1.080-1.083.
57. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332:286-291.
58. Vila N, Deulofeu R, Chamorro A, Piera C. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en pacientes con infarto cerebral isquémico. *Med Clín* 1998; 110:605-608.
59. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1.395-1.398.
60. Winklund O, Fager G, Andersson A, Lundstam U, Masson P, Hultberg B. N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis* 1996; 119:99-106.
61. Fless GM, Rolih CA, Scanu AM. Heterogeneity of human plasma lipoprotein(a) isolation and characterization of lipoprotein subspecies and their apoproteins. *J Biol Chem* 1984; 259:11.470-11.478.
62. Scanu A. Structural basis for the presumptive athero-thrombogenic action of lipoprotein(a): facts and speculation. *Biochem Pharmacol* 1993; 1.675-1.680.
63. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. Apolipoprotein(a): cDNA sequence of an apolipoprotein homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330:132-137.
64. Soutar AK, McCarthy SN, Seed M, Knight BL. Relationship between apolipoprotein(a) phenotype, lipoprotein(a) concentration in plasma, and low density lipoprotein receptor function in a large kindred with familial hypercholesterolemia due to the pro-leu mutation in the LDL receptor gene. *J Clin Invest* 1991; 88:483-492.
65. Knight BL, Perombelon MF, Soutar AK, Wade DP, Seed M. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia subjects. *Atherosclerosis* 1991; 87:227-237.
66. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989; 78:145-150.
67. Henriksson P, Angelin B, Berglund L. Hormonal regulation of serum Lp(a) levels: opposite effects after estrogen treatment and orchidectomy in males with prostatic carcinoma. *J Clin Invest* 1992; 89:1.166-1.171.
68. Berg K, Dahlen G, Frick MH. Lp(a) lipoprotein and pre-B-lipoprotein in patients with coronary heart disease. *Clin Genet* 1974; 230-235.
69. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton BN, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor of myocardial infarction. *JAMA* 1986; 256:2.540-2.544.
70. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Widell H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a population sample of middle aged men. *Br Med J* 1990; 301:1.248-1.251.