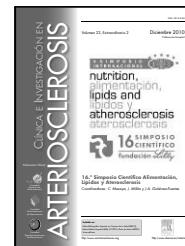


# CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



## 16.º SIMPOSIO CIENTÍFICO ALIMENTACIÓN, LÍPIDOS Y ATROSCLEROSIS

### Factores de riesgo emergentes

#### Emergent risk factors

Juan A. Gómez Gerique

Área de Conocimiento de Dislipemias y Riesgo Vascular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

#### Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y de consumo de recursos sanitarios en la mayoría de países desarrollados, y como causa subyacente de ésta solemos encontrar el proceso conocido como arteriosclerosis. La arteriosclerosis es un proceso insidioso que se desarrolla durante años, partiendo muchas veces desde la misma infancia, y en el que la velocidad de su progresión es lo que determina la prematuridad de la aparición de los episodios cardiovasculares agudos. En cualquier caso, cuando aparecen los síntomas de ésta puede considerarse que el proceso ya tiene un grado de desarrollo importante y es más difícil de controlar que si actuamos más precozmente, retrasando su progresión y, en consecuencia, la aparición de los síntomas cardiovasculares asociados a la misma.

De esta manera, y teniendo en cuenta que el riesgo cardiovascular está parcialmente relacionado con los hábitos de vida (parcialmente modificables) y su interacción con factores genéticos, parece razonable el intento de encontrar marcadores de éste (factores de riesgo cardiovascular) que nos permitan actuar sobre ellos para reducir su impacto, tanto en fases precoces como en fases relativamente avanzadas.

#### Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Los principales factores de riesgo de ECV han sido establecidos en diversos consensos como el ATP III<sup>1,2</sup> (tabla 1). Su

presencia (considerando que un colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 40 mg/dl es un factor de riesgo positivo, mientras que un cHDL > 60 mg/dl es un factor de riesgo negativo, o sea que descuenta un factor de riesgo positivo), junto con el cálculo de riesgo mediante la

**Tabla 1** ATP III. Criterios para estratificar el riesgo en prevención primaria (National Cholesterol Education Program III [ATP III])

##### Factores de riesgo positivos

Edad	Varón > 45 años
	Mujer > 55 años o con menopausia sin tratamiento hormonal sustitutivo
	Historia familiar de enfermedad coronaria (IAM o muerte súbita) antes de los 55 años en un varón familiar en primer grado o antes de los 65 en una mujer familiar en primer grado
Fumador	
	HTA (PA > 140/ 90 mmHg) o en tratamiento con hipotensores
	cHDL < 40 mg/dl <sup>a</sup>

##### Factor de riesgo negativo<sup>b</sup>

cHDL ≥ 60 mg/dl

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial.

<sup>a</sup>Confirmado en varias ocasiones.

<sup>b</sup>En este caso se debe restar de los factores de riesgo positivos.

Correo electrónico: [jagomezg@meditex.es](mailto:jagomezg@meditex.es)

**Tabla 2** ATP III. Objetivos para colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y puntos de corte para cambios de estilos de vida e inicio del tratamiento con fármacos en diferentes categorías de riesgo

Categoría de riesgo	LDL objetivo (mg/dl)	Valor de LDL para el inicio de cambios en estilos de vida (mg/dl)	Valor de LDL para considerarse el tratamiento con fármacos (mg/dl)
EIC o riesgo equivalente (riesgo a 10 años > 10%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: fármacos opcionales)
2 o + factores de riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	< 130	≥ 130	Riesgo a 10 años 10-20% ≥ 130 Riesgo a 10 años < 10% ≥ 160
0-1 factor de riesgo	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189 fármacos opcionales)

Tomada de JAMA. 2001;19:2486-97.

utilización de las tablas de Framingham, ha servido para establecer el nivel de riesgo cardiovascular, la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) que recomienda el inicio de la intervención (en general con fármacos) y el cLDL considerado como objetivo del tratamiento hipolipemiante (tabla 2).

Posteriormente, se ha establecido la categoría de muy alto riesgo, en la que se integran los pacientes de alto riesgo que siguen presentando factores de riesgo mayores a pesar de la intervención, y en los que se considera que es conveniente intensificar el tratamiento con el fin de conseguir que el cLDL se sitúe por debajo de 70 mg/dl.

Por otra parte, en un reciente consenso de la American Diabetes Association y la American College of Cardiology Foundation sobre el síndrome cardiometabólico<sup>3</sup>, en el que es frecuente la elevación de triglicéridos que puede hacer difícil la estimación del cLDL mediante la fórmula de Friedewald, se recomienda el uso de la medida de colesterol no-HDL (es deseable que se sitúe por debajo de 130 o 100 mg/dl en pacientes con alto o muy alto riesgo, respectivamente) como objetivo terapéutico, o de la concentración de apoB (es deseable que se sitúe por debajo de 90 u 80 mg/dl en pacientes de alto o muy alto riesgo, respectivamente).

Con el uso de los factores de riesgo tradicionales (los indicados en la tabla 1) sigue sin detectarse a un elevado número de individuos que desarrollan ECV prematura, por lo que desde hace tiempo se están dedicando importantes esfuerzos a encontrar nuevos marcadores que permitan mejorar la capacidad predictiva de la prevención cardiovascular; entre estos nuevos marcadores se encuentran los conocidos como factores de riesgo emergentes.

## Factores de riesgo emergentes

Hay una serie de marcadores que han demostrado que pueden añadir valor en la estimación individual del riesgo cardiovascular<sup>4</sup>; si bien la lista es relativamente extensa, sólo unos pocos han sido validados e incorporados en alguna recomendación científica sobre su uso (factores de riesgo emergentes consolidados). Este es el caso de la lipoproteína (a) (valor de decisión > 30 mg/dl); homocisteína (valor de decisión > 12 µg/l), y cPCR (valor de decisión > 3 mg/l). Si 2 de estos marcadores son “positivos” (magnitud superior al

**Tabla 3** Recomendaciones IAS. Factores de riesgo emergentes

Factores de riesgo emergentes consolidados

hs-PCR

Lp(a)

Homocisteína

Factores genéticos

Calcium-score

Nuevos factores de riesgo emergentes (consolidados)

Cistatina C

Lp-LPA2 → consolidación progresiva

HDL disfuncional (proinflamatoria)

PTX3

HDL: lipoproteínas de alta densidad; hs-PCR: proteína C reactiva determinada con técnicas de alta sensibilidad; Lp(a): lipoproteína (a); PTX3: pentraxina larga.

valor de decisión), se considera que el nivel de riesgo estimado debe aumentarse un escalón sobre el obtenido con los factores de riesgo convencionales. En general, no se aconseja la cuantificación universal de estos marcadores, sino que sólo en poblaciones de riesgo intermedio (por la posibilidad de aumentar a alto riesgo) o de alto riesgo (por la posibilidad de aumentar a muy alto riesgo) se considera que el valor añadido de la cuantificación de los factores de riesgo emergente que aporta es significativo.

En la tabla 3 se indican cuáles son los factores de riesgo emergentes consolidados, y una lista de nuevos factores de riesgo emergentes candidatos (aún no consolidados como tales, pero de los que se dispone de evidencias de su relación con la ECV).

## Factores de riesgo emergentes consolidados

### Proteína C reactiva<sup>5-11</sup>

La proteína C reactiva (PCR) forma parte de la subfamilia de pentraxinas cortas y es un integrante característico de las proteínas de “fase aguda”, cuya síntesis aumenta ex-

traordinariamente en los procesos inflamatorios. En los últimos años, además de su papel como reactante de fase aguda, se ha detectado que la PCR es un potente predictor de ECV, y ha surgido una gran cantidad de estudios que han demostrado una asociación directa entre las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de PCR y la aparición de accidentes cardiovasculares, tanto en sujetos sin ECV previa (prevención primaria) como en sujetos con ángor inestable o ECV previa (prevención secundaria). Además, la elevación de la concentración plasmática de PCR también ha sido un signo de mal pronóstico en reestenosis tras angioplastia y otras manifestaciones de ECV, incluso con mayor potencia que las alteraciones del perfil lipoproteico (elevación de la concentración de cLDL). No obstante todo lo anterior, la contribución de la PCR en la patogénesis del proceso arteriosclerótico no se ha podido demostrar de forma inequívoca. Probablemente por sus diferencias de comportamiento en diferentes escenarios clínicos, puede adoptar características protectoras en muchas circunstancias, pero puede implicarse en una amplificación de la lesión cuando ya existe un sustrato para ello (como es el caso de células necrosadas, apoptóticas o isquémicas tras un infarto agudo de miocardio u otros tipos de agresión severa); por otra parte, las diferencias de las técnicas utilizadas para su determinación (sólo la denominada como cPCR, una variante de la PCR de alta sensibilidad, es utilizable como marcador de riesgo cardiovascular) también pueden haber contribuido a que no todos los estudios den resultados predictivos coincidentes. En cualquier caso, se considera como factor de riesgo cuando su concentración plasmática es superior a los 3 mg/l.

### Lipoproteína (a)<sup>12-15</sup>

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una partícula que consiste en la unión de una LDL con una molécula de apo(a) a través de un puente disulfuro entre apo-B y apo(a). No obstante, la Lp(a) es altamente heterogénea debido a que el tamaño de la apo(a) está definido genéticamente en función del número de copias de la región del gen del Kringle IV de la misma: cuanto mayor es el número de copias de esta región genética, mayor es el número de replicaciones del Kringle IV y mayor es el tamaño de la apo(a), y en consecuencia de la Lp(a).

La relación de la magnitud de la concentración de la Lp(a) con el riesgo cardiovascular ha sido aceptada y confirmada recientemente por un metaanálisis con un elevado tamaño muestral, pero en general se acepta que el mayor riesgo aterogénico es el representado por la combinación de Lp(a) de pequeño tamaño y elevada concentración. Un factor de confusión puede ser la coexistencia de Lp(a) de alto peso molecular y elevada concentración, situación que es posible encontrar en situaciones de fase aguda, pero que no suele ser persistente (en general Lp(a) de alto peso molecular se asocia con concentraciones bajas de esta partícula y viceversa). Se considera como marcador de riesgo cuando su concentración plasmática es > 30 mg/dl.

### Homocisteína<sup>16,17</sup>

La homocisteína es un intermediario metabólico que procede de la desmetilación de la metionina, en un proceso que

pasa por la formación de Sadenosil metionina. Por su parte, la homocisteína puede ser metabolizada a través de diversas vías, entre las que se encuentra la remetilación a metionina, vía en la que participan el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub>. Un acúmulo de homocisteína, además de su efecto directo sobre el endotelio a causa del aumento de los radicales libres que se producen por su oxidación, también supone una menor disponibilidad de metionina para la metilación y regulación del ADN. Ambos efectos parecen estar relacionados con el aumento de riesgo cardiovascular asociado al aumento de la concentración plasmática de homocisteína por encima de los 12 µmol/l.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
- Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Huntinghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2004;44:720-32.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1512-24.
- Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, et al; International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005; 15:373-81.
- Szalai AJ. The biological functions of C-reactive protein. Vascul Pharmacol. 2002;39:105-7.
- Jialal I, Devaraj S, Venugopal S. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? Hypertension. 2004;44:6-11.
- Sepúlveda JL, Mehta JL. C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. Curr Opin Cardiol. 2005;20:407-16.
- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. Circulation. 2004;109 Suppl IV: IV-6-19.
- Singh SK, Suresh MV, Voleti B, Agrawal A. The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. Ann Med. 2008; 40:110-20.
- Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherosclerosis. Clin Chem. 2009;55:229-38.
- Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY, Gluckman TJ, et al. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5:621-35.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA. 2009;302:412-23.

13. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;353:46-57.
14. Kamstrup PR, Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117:176-84.
15. Kronenberg F, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33:495-543.
16. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1203-12.
17. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-22.