

# Los nuevos factores de riesgo cardiovascular

La búsqueda de nuevos factores cuya presencia en un individuo confiera un mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) es uno de los retos de la medicina actual, dado que estas enfermedades tienen una alta prevalencia y son la primera causa de muerte en los países industrializados. No obstante, todos los posibles *nuevos marcadores* deberían suponer no sólo una ventaja sustancial adicional a nuestra capacidad de predecir riesgo cardiovascular en un individuo con factores «tradicionales» de riesgo cardiovascular (FRCV), sino también la posibilidad de su neutralización temprana y la consecuente reducción de la morbilidad y mortalidad. En este artículo se revisarán los nuevos factores que se han asociado con el desarrollo de ECV, así como su mecanismo de riesgo y las posibles repercusiones clínicas.

C. Sierra y A. Coca

Unidad de Hipertensión. Hospital Clínic.  
Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi  
Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. España.

Durante la última mitad del siglo xx, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en la primera causa de muerte en todos los países del mundo industrializado. A pesar de que las modernas terapéuticas surgidas en los últimos 20 años han conseguido reducir el número de muertes por dicha enfermedad, ésta sigue ocupando el liderazgo de mortalidad en la mayoría de los países del mundo actual<sup>1</sup>. En los EE.UU. se estima que las ECV son las responsables de un 40% de las muertes. El análisis exhaustivo de este fenómeno desde el punto de vista epidemiológico ha permitido reconocer, en poblaciones aparentemente sanas, la existencia de unas variables biológicas denominadas factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (FRCV), capaces de influir en la probabilidad del padecimiento de accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Los principales FRCV, detectados en prácticamente todos los estudios<sup>2</sup>, han sido la hipertensión arterial (HTA), la hiperlipemia, la intolerancia hidrocarbonada, el hábito tabáquico, el estilo de vida y la predisposición hereditaria. Cada uno de ellos es capaz de modificar de forma independiente la

Esquema 1

| FRCV CLÁSICOS   | NUEVOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR   |
|---|--|
| Tabaco<br>Hipertensión arterial<br>↑ colesterol total, ↑ cLDL<br>↓ cHDL<br>Diabetes mellitus<br>Edad avanzada | ↑ triglicéridos<br>Partículas pequeñas densas de LDL<br>Homocisteína/polimorfismo del gen <i>MTHFR</i><br>Fibrinógeno<br>tPA<br>PAI-1<br>Proteína C reactiva<br>P-selectina<br>ICAM-1<br>Polimorfismo del gen de la ECA<br>Lipoproteína(a) |

LDL: lipoproteínas baja densidad; HDL: lipoproteínas alta densidad; MTHFR: metileno-tetrahidrofolato reductasa; tPA: activador tisular del plasminógeno; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno; ICAM-1: moléculas de adhesión intercelular; ECA: enzima conversiva de la angiotensina.

## Resumen 1

Para una correcta estratificación del riesgo cardiovascular se debería tener en cuenta no sólo los factores de riesgo cardiovascular *clásicos*, sino también los nuevos marcadores que se han relacionado con el desarrollo posterior de una enfermedad cardiovascular

probabilidad de padecer una ECV. Por otra parte, la interacción de todos ellos entre sí de manera compleja y no totalmente conocida, confiere un mayor riesgo a aquellos individuos portadores de más de uno de los factores. Aunque se ha tratado de identificar el ácido úrico como un FRCV, la evaluación de la incidencia de episodios cardiovasculares en función de la uricemia en la población general de Framingham no ha permitido hallar una asociación significativa entre ácido úrico y morbilidad cardiovascular. Hoy día no existe evidencia sólida sobre la intervención del ácido úrico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Probablemente, la hiperuricemia es más un reflejo de la acción de diversos factores de riesgo y sus interacciones que un FRCV *per se*.

En cualquier caso, muchos pacientes desarrollan aterosclerosis y ECV en ausencia de los FRCV convencionales y se estima que menos de la mitad de los futuros episodios cardiovasculares son predecibles por los FRCV convencionales. En este sentido, existen evidencias consistentes de la existencia de otros factores que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis y, en definitiva, de ECV. El trabajo interdisciplinario de epidemiólogos, estadísticos, investigadores básicos y clínicos ha permitido, según distintos niveles de evidencia científica (tabla 1), la identificación de otros posibles marcadores de riesgo de desarrollo de aterosclerosis. La importancia del conocimiento de la existencia de nuevos marcadores radica en que, por una parte, aumentará la comprensión de la compleja etiología de la aterosclerosis y, por otra, facilitará una mejor estratificación del riesgo en cada individuo para, de este modo, implemen-

**TABLA 1**  
**Fuentes de evidencia en la identificación de factores de riesgo cardiovascular**

- Investigación básica
- Estudios epidemiológicos
- Descriptivos
- Analíticos
  - Observacionales
  - Estudios de casos y controles
  - Estudios de cohortes
  - Ensayos clínicos aleatorios

**TABLA 2**  
**Posibles nuevos marcadores de enfermedad cardiovascular**

| ATEROSCLERÓTICO<br>Y/O TROMBÓTICO        | GENÉTICO              |
|--|-----------------------|
| Homocisteína                             | Arterial              |
| Fibrinógeno                              | Gen de la MTHFR       |
| Factor VII                               | Gen de la ECA         |
| Activador tisular del plasminógeno       | Angiotensinógeno      |
| Inhibidor del activador del plasminógeno | Venoso                |
| Dímero D                                 | Mutación del factor V |
| Lipoproteína(a)                          |                       |

MTHFR: metileno-tetrahidrofolato reductasa; ECA: enzima conversiva de la angiotensina.

tar las medidas adecuadas de intervención en aras a una prevención primaria eficaz.

## Valoración del riesgo cardiovascular

En la revisión sobre FRCV efectuada por Hennekens<sup>3</sup> en 1998, ya se comentaba la existencia potencial de nuevos marcadores de riesgo de ECV, tanto clínicos como genéticos, que estaban bajo investigación básica y clínica (tabla 2). Asimismo, la homocisteína ya se destacaba como marcador aterogénico principal, el fibrinógeno como marcador trombótico y la proteína C reactiva como marcador inflamatorio. La American Heart Association (AHA) y el American College of Cardiology (ACC) publicaron recientemente unas recomendaciones<sup>4</sup> para la valoración del riesgo cardiovascular en pacientes sin antecedentes de ECV y, de esta manera, poder seleccionar las medidas de prevención más adecuadas. En estas recomendaciones se tenían en cuenta no sólo los clásicos FRCV independientes (tabla 3), sino también se valoraba la presencia de factores de riesgo condicionales y factores de riesgo predisponentes. Los factores condicionales (tabla 4) están asociados a un aumento del riesgo de desarrollar ECV, pero tanto su contribución causal desde el punto de vista cuantitativo como su independencia de otros FRCV no está suficientemente documentada. Por otro lado, los

**TABLA 3**  
**Factores de riesgo mayores independientes**

- Tabaco
- Hipertensión arterial
- Valores elevados de colesterol total y de LDL
- Valores bajos de HDL
- Diabetes mellitus
- Edad avanzada

LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

**TABLA 4**  
**Otros factores de riesgo**

|   |
|---|
| Factores de riesgo predisponentes                       |
| Obesidad*   |
| Obesidad abdominal                                      |
| Inactividad física*                                     |
| Historia familiar de enfermedad coronaria prematura     |
| Características étnicas                                 |
| Factores psicosociales                                  |
| Factores de riesgo condicionales                        |
| Elevación de triglicéridos                              |
| Partículas pequeñas de LDL                              |
| Niveles altos de homocisteína                           |
| Niveles altos de lipoproteína                           |
| Factores protrombóticos (p. ej., fibrinógeno)           |
| Marcadores de inflamación (p. ej., proteína C reactiva) |

\*Estos factores están considerados como independientes por la American Heart Association.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

factores de riesgo predisponentes (tabla 4) son aquellos que empeoran los FRCV independientes, sin ser por sí solos capaces de incrementar el riesgo de ECV. Asimismo, el estudio de Framingham<sup>5</sup> también definió la situación de bajo riesgo de desarrollar una ECV a cualquier edad. Ésta se caracteriza fundamentalmente por valores muy bajos de colesterol total, de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de presión arterial, en sujetos que no padecen diabetes y no son fumadores (tabla 5).

## Homocisteína

La homocisteína es un tiol que contiene un aminoácido intermedio y que se forma durante el metabolismo del aminoácido esencial metionina. En personas sanas, los valores de homocisteína plasmática son de 5-15  $\mu\text{mol/l}$ . Los valores de homocisteína se han relacionado con la edad, la menopausia, la insuficiencia renal crónica y los valores bajos de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y folato. Los valores bajos de folato sérico se han asociado con un mayor riesgo de aterosclerosis, probablemente debido a su relación con el metabolismo de la homocisteína. Así, concentraciones bajas de folato se asocian con concentraciones elevadas de homocisteína y, de la misma manera, determinados genotipos de la 5,10-metileno-tetrahidrofolato reductasa podrían ser predictores de valores elevados de homocisteína<sup>6</sup>. En un reciente metaanálisis<sup>7</sup> en el que se incluían 27 estudios, se relacionaron valores altos de homocisteína ( $> 15 \mu\text{mol/l}$ ) con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, ictus, enfermedad arterial periférica y tromboembolia venosa. En seres humanos, el incremento de riesgo que se ha asociado con valores elevados de homocisteína se produce mediante una disfunción endotelial, como primer paso en la patogenia de la aterosclerosis. Se desconoce si una reducción de los valores de homocisteína va acompañada de una dismi-

**TABLA 5**  
**Definición de riesgo cardiovascular bajo**

|  |
|--|
| Valores de colesterol total entre 160-199 mg/dl                                  |
| cLDL entre 100-129 mg/dl   |
| cHDL $\geq 45 \text{ mg/dl}$ en varones y $\geq 55 \text{ mg/dl}$ en mujeres     |
| Presión arterial sistólica $< 120 \text{ mmHg}$ y diastólica $< 80 \text{ mmHg}$ |
| No fumar   |
| No diabetes mellitus   |

\*Según el estudio de Framingham<sup>4</sup>. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

nución del riesgo de ECV y, por tanto, es necesaria la práctica de ensayos clínicos aleatorios para confirmarlo. La medida rutinaria de los valores de homocisteína estaría recomendada en pacientes de alto riesgo (tabla 6) y, si los valores son elevados, es aconsejable la ingestión diaria de ácido fólico, y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> recomendada en la dieta.

## Fibrinógeno

Un metaanálisis de 6 estudios epidemiológicos prospectivos confirmaba la asociación de valores elevados de fibrinógeno plasmático con el riesgo posterior de desarrollo de infarto agudo de miocardio o ictus<sup>8</sup>. El aumento del riesgo cardiovascular asociado con los valores de fibrinógeno podría estar relacionado con el papel que desempeña éste en la agregación plaquetaria, viscosidad plasmática o en la formación de fibrina. De la misma manera, el fibrinógeno también es un reactante de fase aguda que aumenta en los procesos inflamatorios y cada vez resulta más evidente la relación entre la inflamación y el proceso ateroscleroso. Asimismo, la elevación plasmática del fibrinógeno podría ser el mecanismo mediante el cual algunos FRCV clásicos ejercerían su efecto. No obstante, algunos autores todavía discuten si la elevación de los valores de fibrinógeno es una causa o una consecuencia de la aterosclerosis. Los valores de fibrinógeno están, en gran parte, determinados genéticamente de modo que los varones tienen mayores valores de

**TABLA 6**  
**Indicaciones para determinar valores de homocisteína**

|  |
|--|
| Aterosclerosis de inicio precoz (varón $< 55$ años y mujer $< 65$ años)              |
| Aterosclerosis en ausencia de factores de riesgo convencionales                      |
| Trombofilia  |
| Insuficiencia renal crónica  |
| Trasplante de órgano   |
| Uso de fármacos que pueden incrementar niveles de homocisteína (p. ej., metotrexato) |
| Trastornos con alto recambio celular (p. ej., psoriasis, neoplasias)                 |

## Esquema resumen 2

- Dada la complejidad de la determinación de algunos de los nuevos factores, y en espera de que la investigación básica y los estudios clínicos confirmen de una manera definitiva la evidencia actual, sería obligatorio la búsqueda e identificación de los nuevos factores de riesgo en los siguientes pacientes:
1. Aterosclerosis/enfermedad cardiovascular de inicio precoz (varón < 55 años y mujer < 65 años)
  2. Aterosclerosis/enfermedad cardiovascular en ausencia de factores de riesgo cardiovascular convencionales
  3. Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura
  4. Trastornos trombóticos de repetición

fibrinógeno que las mujeres y los individuos de raza negra más que los de raza blanca. También existen factores ambientales que pueden repercutir en las concentraciones de fibrinógeno. Así, los valores aumentan con la edad, el índice de masa corporal, la diabetes, las LDL, el número de leucocitos, la menopausia y, fundamentalmente, el hábito tabáquico. En el estudio de Framingham, casi el 50% del riesgo atribuido al tabaco estaba mediado por un aumento de los valores de fibrinógeno. De momento, no existen datos que sugieran que una disminución de los valores de fibrinógeno mejore el riesgo cardiovascular. Las condiciones que pueden hacer disminuir los valores de fibrinógeno son el abandono del tabaco, el ejercicio físico, el consumo moderado de alcohol y el tratamiento con estrógenos.

## Alteración de la fibrinólisis

Además del fibrinógeno, hay una serie de marcadores trombóticos o factores procoagulantes que también se han relacionado con la ECV. El sistema fibrinolítico se compone del plasminógeno, que se convierte en su forma activa, plasmina, mediante los llamados activadores del plasminógeno, que incluiría el activador tisular del plasminógeno (tPA), así como de un sistema de inhibición compuesto por el inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) e inhibidores de la plasmina. En diferentes estudios observacionales se ha objetivado una relación entre los valores plasmáticos de tPA y PAI-1 con el desarrollo de ECV<sup>9,10</sup>. La elevación del tPA es indicador de la activación del sistema fibrinolítico y constituye un marcador de trombosis. Por contra, una alteración de la fibrinólisis contribuiría al proceso aterogénico mediante un aumento de los depósitos de fibrina. Asimismo, se ha observado una relación entre los valores de PAI-1 y la resistencia a la insulina y tam-

bién con la hipertrigliceridemia. En relación a las implicaciones clínicas, la actividad fibrinolítica está directamente relacionada con la actividad física e inversamente relacionada con el tabaco y la obesidad. Estos cambios del estilo de vida se deben recomendar en aquellos pacientes jóvenes en los que se hayan identificado marcadores de una fibrinólisis alterada. En cuanto al tratamiento farmacológico, los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), estrógenos y gemfibrozilo se han relacionado con una mejoría del sistema fibrinolítico.

## Actividad plaquetaria

El tamaño, número y función plaquetaria se han relacionado con el riesgo de desarrollar aterosclerosis y, en definitiva, de presentar una ECV<sup>11,12</sup>. Es bien conocido el beneficio del tratamiento con aspirina, antiagregante plaquetario, en la prevención secundaria de la ECV y, en pacientes de alto riesgo, también en prevención primaria. No obstante, la valoración de la función plaquetaria es difícil en la práctica clínica y, en la actualidad, se utilizan medidas indirectas de incremento de agregabilidad plaquetaria, como puede ser la medida de valores plasmáticos de P-selectina. En referencia a las implicaciones clínicas, a los pacientes en los que se detecte un aumento de la actividad plaquetaria se les debe recomendar no sólo un antiagregante plaquetario, sino también todas aquellas medidas que en varios estudios han mejorado la función plaquetaria, como son una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados (en vez de saturados), ácidos grasos omega-3 y vitamina E, así como el abandono del hábito tabáquico y el consumo moderado de alcohol.

## Hipertrigliceridemia

La hipertrigliceridemia se relaciona con la presencia de otros FRCV (diabetes, obesidad, hipercolesterolemia) y es difícil establecer su posible asociación independiente con la patogenia de la aterosclerosis. Sin embargo, existen estudios que han demostrado una reducción del riesgo de ECV en pacientes con hipertrigliceridemia tratados con fármacos que específicamente reducen los valores plasmáticos de triglicéridos.

## Lipoproteína(a)

Los mecanismos mediante los cuales niveles altos de lipoproteína(a) están asociados con un incremento del riesgo de ECV prematura no están suficientemente aclarados. Se cree que el efecto aterogénico es multifactorial y estaría relacionado no sólo con su capacidad de depósito de colesterol en lesiones vasculares, sino también con un cierto efecto trombogénico (fibrinólisis

### Esquema resumen 3

En la actualidad para prevenir la enfermedad cardiovascular se debería recomendar a toda la población el seguimiento de medidas higienicodietéticas. Los cambios del estilo de vida no sólo mejoran los factores de riesgo cardiovascular clásicos, sino que también, en la actualidad, son las medidas disponibles para la mejoría de los nuevos factores de riesgo, en espera de que finalicen diversos estudios de intervención farmacológica.

#### **Medidas higienicodietéticas recomendables a toda la población**

- Abandono del hábito tabáquico
- Ejercicio físico
- Dieta equilibrada (ingestión de grasas poliinsaturadas, ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>)
- Consumo moderado de alcohol (inferior a 30 g/día en varones e inferior a 20 g/día en mujeres)
- Reducción de peso (mantenerse en un peso ideal)

alterada por inhibición del tPA, aumento de la expresión de PAI-1) y el incremento de la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1) en células endoteliales. Ello quedaría explicado por la compleja estructura de la lipoproteína(a), en la que se identifican dos componentes: una partícula de LDL, que sería la responsable del efecto aterogénico lipídico, y una apolipoproteína(a), que al poseer una secuencia homóloga con el plasminógeno competiría con sus receptores, con el fibrinógeno y con la fibrina.

En cuanto a la utilidad clínica, los valores plasmáticos de lipoproteína(a) se deberían determinar en aquellos pacientes con una ECV prematura o con la historia familiar de ECV prematura, y en aquellos que presentan una ECV en ausencia de FRCV convencionales que lo justifiquen. Valores de lipoproteína(a) > 20 mg/dl son los que ejercen un efecto nocivo. No obstante, en la actualidad, no existe un tratamiento farmacológico específico para la reducción de los valores de lipoproteína(a). Se aconseja el tratamiento farmacológico para disminuir los valores de cLDL, puesto que se podría reducir la patogenicidad de los valores altos de lipoproteína(a). Los estrógenos sí disminuyen los valores de lipoproteína(a) pero no existen estudios aleatorios suficientes para la recomendación de su uso.

### **Partículas pequeñas de cLDL**

El cLDL difiere en tamaño y densidad y se divide en dos fenotipos distintos: el patrón A, con mayor propor-

ción de partículas grandes de LDL, y el patrón B, con predominio de partículas pequeñas densas de LDL. El fenotipo B tiende a presentarse junto con valores plasmáticos de triglicéridos elevados y valores bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), combinación que se ha denominado *dislipemia aterogénica*. La mayor capacidad aterogénica de estas partículas parece residir en una mayor habilidad para atravesar la capa subintima vascular, así como una mayor susceptibilidad para su oxidación. La determinación rutinaria de estas partículas no es posible, puesto que precisa de laboratorios especializados. No obstante, los valores de triglicéridos pueden servir como marcadores, al asociarse valores elevados de triglicéridos con el fenotipo B de LDL. En cuanto al posible tratamiento, se ha objetivado un incremento del tamaño de las partículas de LDL después de un programa de ejercicio físico intenso. Los estudios de intervención farmacológica han objetivado una modificación del tamaño de las partículas pequeñas de LDL con fibratos y niacina, pero no así con estatinas.

### **Polimorfismo del gen de la enzima conversiva de la angiotensina**

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel muy importante en la regulación de la presión arterial y durante la última década diversos estudios han investigado una posible relación entre determinados polimorfismos de los genes relacionados con esta cascada enzimática y la hipertensión o sus complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, los resultados hasta la fecha son contradictorios. En este sentido, en un metaanálisis<sup>13</sup> se encontró una asociación entre el alelo D del gen de la ECA y las complicaciones cardiovasculares (ictus y enfermedad coronaria) pero no así con la hipertensión arterial. Por el contrario, el alelo T del gen del angiotensinógeno se relacionó con la hipertensión arterial, pero no con las complicaciones ateroscleróticas. Asimismo, de forma reciente también se ha encontrado una asociación entre el genotipo DD del gen de la ECA y la presencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral (importante marcador de desarrollo posterior de ictus y deterioro cognitivo) en pacientes con hipertensión arterial esencial, pero no así con el gen del angiotensinógeno, ni con el gen del receptor AT1 de la angiotensina II<sup>14</sup>.

### **Marcadores de inflamación**

#### **Proteína C reactiva**

Es un reactante de fase aguda y un marcador de inflamación sistémica. Varios estudios transversales han

asociado los valores plasmáticos de esta proteína con la presencia de otros FRCV (tabaco, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes y obesidad). También existen estudios prospectivos que han relacionado la proteína C reactiva con el riesgo de desarrollar un infarto de miocardio o un ictus<sup>15</sup>, con independencia de la presencia de FRCV, y otros estudios en los que esta asociación sólo se daba en los pacientes fumadores<sup>16</sup>. El mecanismo fisiopatológico mediante el cual la proteína C reactiva se relaciona con la gravedad de la aterosclerosis no está aclarado. Se cree que posee efectos protrombóticos y también puede activar el complemento, que se relacionaría con los valores de interleucina-6, citocina capaz de promover la adhesión leucocitaria vascular. En cuanto a la posible utilidad clínica, es difícil, con los estudios disponibles hasta la fecha, separar los valores plasmáticos de proteína C reactiva de su posible asociación con la presencia de otros FRCV, que se pueden determinar de una manera más fácil y, de esta manera, estratificar el riesgo con los FRCV convencionales disponibles. No obstante, se ha observado una relación directa entre los valores de proteína C reactiva y el uso de aspirina, y la reducción del riesgo de primer infarto de miocardio<sup>15</sup>, con lo que la determinación de los valores de esta proteína tendría utilidad para saber qué individuos se podrían beneficiar de un tratamiento con aspirina (o quizás otro antiinflamatorio) como medida de prevención primaria de infarto de miocardio.

### Moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1)

Se han asociado con el fibrinógeno, el colesterol unido a HDL (cHDL), la homocisteína, los triglicéridos, la tPA y la proteína C reactiva. Asimismo, los valores de ICAM-1 se han relacionado con un mayor riesgo de padecer un infarto de miocardio, con independencia de la existencia de esos factores, así como del tabaco e hipercolesterolemia<sup>17</sup>. Estas moléculas median en la adhesión y migración monocitaria hacia las paredes vasculares. Por ello, es probable que una elevación de los valores de ICAM-1 indique una activación de la célula endotelial e inflamación.

En el futuro, el bloqueo de los efectos de las moléculas de adhesión puede ser una nueva aproximación terapéutica en la inhibición de la aterogénesis.

### Agentes infecciosos

En los últimos años se ha especulado con la posible contribución que las infecciones pueden tener en el desarrollo de aterosclerosis. En este sentido, son varios los gérmenes que se han relacionado con el proceso aterosclerótico: *Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Herpesvirus hominis* y *citomegalovirus*<sup>18</sup>. Se han postulado varios mecanismos fisiopatológicos que relacionan

los agentes infecciosos con la aterosclerosis: producción de citocinas, estimulación de la proliferación de células musculares lisas, proliferación de linfocitos T y células mononucleares y disfunción endotelial. La *teoría infecciosa* de la patogenia de la aterosclerosis queda pendiente de confirmar y, por tanto, pendiente de establecer un posible tratamiento. No obstante, existe un estudio en el que se seleccionaron de forma aleatoria 202 pacientes con angor inestable o infarto de miocardio no Q para recibir roxitromicina o placebo durante 30 días y los resultados, al mes de seguimiento, demostraron que el grupo tratado con antibiótico presentó un menor número de episodios isquémicos miocárdicos<sup>19</sup>.

### Conclusión

Con los estudios disponibles hasta la fecha, para la correcta valoración global del riesgo cardiovascular no es suficiente la detección de los FRCV convencionales, sino que se debería considerar la existencia de los nuevos factores de riesgo, particularmente en población joven y de mediana edad, si se quiere evitar la más que probable pandemia de ECV que se observará en las próximas décadas. Aunque no todos los nuevos marcadores tienen una aproximación terapéutica avalada por ensayos clínicos, su detección también serviría para ser más *agresivos* en el tratamiento de los FRCV convencionales.

En la actualidad, se debería recomendar a toda la población general las medidas higienicodietéticas clásicas como el abandono del tabaco, el ejercicio físico aeróbico, moderar el consumo de alcohol, una dieta equilibrada (ingestión adecuada de grasas poliinsaturadas, ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) o la reducción de peso, puesto que la mayoría de estas medidas se han relacionado no sólo con una reducción del riesgo cardiovascular global, sino también con una mejoría en la incidencia de los nuevos factores de riesgo.

### Bibliografía

- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- Kannel WB, Wilson WF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79:951-71.
- Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-102.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the american heart association and the american college of cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-92.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism plasma

- folate, homocysteine, and risk factor of myocardial infarction in US physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
7. Boushey CJ, Beresford SA, 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;274:1049-57.
  8. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
  9. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342:1076-9.
  10. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG, for the ECAT Study Group. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996;94:2057-63.
  11. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW. Ischemic heart disease and platelet aggregation: the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991;83:38-44.
  12. Thaulow E, Eriksson J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation* 1991;84:613-7.
  13. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-92.
  14. Sierra C, Coca A, Gómez-Angelats E, Poch E, Sobrino J, De la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension* 2002;39:343-7.
  15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
  16. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
  17. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
  18. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
  19. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, ROXIS Study Group. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. *Lancet* 1997;350:404-7.