



Volumen 3, Número 2, Febrero 2004

---

## Resúmenes SIIC

---

### ● IDENTIFICAN MARCADORES DE ATEROSCLEROSIS

Uppsala, Suecia

Varios marcadores de inflamación, como proteína C reactiva, fibrinógeno sérico y niveles elevados de leucocitos, se asocian con enfermedad aterosclerótica.

[**Atherosclerosis** 169:203-214, 2003]

*Autores:*

Lind L

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medical Sciences, University Hospital, Uppsala, Suecia

*Título original:*

[Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis]

*Título en castellano:*

Marcadores Circulantes de Inflamación y Aterosclerosis

### Introducción

Durante los últimos años se vio que la inflamación tiene un papel en la aparición de aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas. Hace tiempo se reconoció que las células inmunocompetentes están involucradas en el proceso aterosclerótico. Los eventos isquémicos agudos de las arterias coronarias son una complicación no necesariamente de lesiones muy estenóticas, sino de la disrupción de placas que tienen cápsulas fibrosas muy infiltradas por macrófagos. Estos macrófagos se activan y son capaces de degradar la matriz extracelular, lo que debilita la cápsula fibrosa y predispone la placa a la rotura. En el proceso también se pueden detectar linfocitos T y mastocitos, que secretarán enzimas proteolíticas. La rotura de la placa predispone a la formación de trombos y a síndromes coronarios agudos. Con un catéter termogénico se comprobó que las placas con tendencia a la ruptura tienen mayor heterogeneidad térmica, lo que apoya la noción de que hay actividad inflamatoria. En el estudio de los marcadores de inflamación, habría que formularse dos preguntas: ¿estos marcadores pueden diferenciar personas con enfermedad aterosclerótica de las que no la poseen?, y ¿pueden diferenciar entre sujetos con enfermedad aterosclerótica estable de los propensos a enfermedad inestable?

## **Descripción de los marcadores de inflamación evaluados**

### ***Proteína C reactiva***

Es una proteína que activa el complemento. El principal estímulo para su secreción son las interleuquinas (IL) 1 y 6, e indirectamente el factor de necrosis tumoral ALFA (TNF-ALFA). Los niveles circulantes de proteína C reactiva (PCR) se relacionan con varios factores de riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo, fibrinógeno, HDLc, etc). También se asocian con aumento de la temperatura en las placas inestables evaluadas por cateterismo termogénico.

### ***Fibrinógeno***

Esta proteína es elaborada por el hígado. Interviene en la hemostasia, aumenta la viscosidad sanguínea y la adhesión leucocitaria y, al igual que la PCR, se relaciona con varios factores de riesgo cardiovascular. Sus valores están aumentados en sujetos sanos con predisposición genética a infarto miocárdico.

### ***Leucocitos***

Sintetizan anticuerpos y citoquinas, y actúan contra los microorganismos. Su recuento se asoció a diferentes factores de riesgo cardiovascular.

### ***Citoquinas***

Las principales citoquinas proinflamatorias son IL-1, IL-6 y TNF-ALFA. Este último deriva de las células endoteliales y del músculo liso, así como de los macrófagos, y a su vez estimula la secreción de otras citoquinas. También IL-1 e IL-6 son citoquinas pleiotrópicas con amplio espectro de acciones inmunes en relación con inflamación, defensa del huésped y daño tisular. La IL-6 es mediador de la respuesta de fase aguda y el determinante primario de la producción de PCR.

### ***Moléculas de adhesión***

La adherencia de leucocitos al endotelio con posterior migración a la pared arterial es uno de los primeros pasos en la aterosclerosis. Esto depende de una cascada de eventos mediados por una familia de moléculas de adhesión que se expresan en la superficie de las células vasculares endoteliales (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1, E selectina). Ellas permiten la acumulación de monocitos y linfocitos, así como su adherencia firme y migración transendotelial.

### ***Inmunoglobulinas***

Son secretadas por linfocitos B activados y son parte de la respuesta humoral a diversos microorganismos. Las inmunoglobulinas (Ig) G, A y M son secretadas por linfocitos y tienen funciones en la memoria inmune, mientras que la IgE es secretada por mastocitos y se asocia con reacciones alérgicas y parásitos.

### ***Antígenos de superficie de los leucocitos y otros marcadores de activación leucocitaria***

Al observar la expresión de diferentes antígenos de superficie de linfocitos T es posible determinar si las células están activadas. Otras sustancias secretadas por los leucocitos (elastasa, mieloperoxidasa, neopterin) pueden ser usados como marcadores de activación, así como la agregación leucocitaria y la resistencia al flujo de leucocitos.

## **Evidencias de estudios prospectivos**

Se ha demostrado que altos niveles de PCR, aumento del número de leucocitos en sangre periférica, y altos valores de fibrinógeno están presentes en sujetos que presentarán enfermedad aterosclerótica, especialmente enfermedad coronaria. También el principal estimulador de la PCR, la IL-6, es capaz de predecir eventos cardiovasculares futuros. Respecto de la IgE, los resultados son divergentes. El complemento C3 parece ser un predictor más certero que el C4. Se investigaron otros marcadores biológicos de inflamación (IL-6, TNF-ALFA, receptores solubles de IL-1, ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1, E selectina, etc.).

## **Evidencias de estudios de casos y controles**

También en este tipo de estudios que comparan pacientes con enfermedad coronaria (EC) y controles sanos se vieron aumentos en los niveles de PCR, en el número de leucocitos y en los niveles de fibrinógeno, en asociación con enfermedad coronaria. Las citoquinas, moléculas de adhesión, IgE, SAA, PLA-2, C3 y C4 estaban elevados en los pacientes con EC, pero los resultados

no fueron parejos en todos los estudios realizados. Varios antígenos de superficie leucocitarios y marcadores de activación leucocitaria están aumentados en pacientes con EC, y no en los controles. Diversos estudios muestran que el aumento de los niveles de PCR se asocian con EC inestable. Los resultados son inconsistentes en cuanto a IL-6, TNF-ALFA, IL-2 e ICAM-1 y su asociación con EC inestable. En estudios transversales, varios antígenos de superficie leucocitarios estuvieron regulados positivamente y se encontraron marcadores de activación leucocitaria en pacientes con síndromes coronarios agudos. En el caso de los estudios de casos y controles surge un cuadro más heterogéneo que en los prospectivos, pero se debe recordar que todos los biomarcadores de inflamación medidos cambian en el curso de la angina inestable o luego del infarto miocárdico.

### **Marcadores de la inflamación como predictores de accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica**

Tanto valores elevados de PCR como de fibrinógeno mostraron ser predictores de accidente cerebrovascular (ACV) en dos estudios poblacionales prospectivos. Los niveles de PCR también estaban elevados en ancianos que posteriormente fallecieron por ACV. En personas que tuvieron ACV, la PCR no fue capaz de predecir grado de daño neurológico luego de 2 semanas de seguimiento, pero sí predijo resultado a 3 años. Los niveles de fibrinógeno en personas que tuvieron ACV son predictores de otro evento similar en un período de 1 año. La PCR también fue capaz de predecir enfermedad arterial periférica (EAP) en un período de 5 años. En estudios transversales, la PCR se relacionó con espesor de la íntima y media en las carótidas, y los pacientes con placas carotídeas tenían valores superiores de PCR que los que no tenían placas. En un estudio de casos y controles, los valores de PCR estaban elevados en las personas que tuvieron ACV. También niveles elevados de fibrinógeno, ICAM-1, IgE y marcadores de activación de neutrófilos se asociaron con ACV y EAP.

### **Comentarios de los resultados de los estudios**

Los estudios epidemiológicos prospectivos en que los eventos de enfermedad coronaria se registraron por años luego de la recolección de marcadores de inflamación deberían ser menos propensos a sesgo que los de casos y controles. Sin embargo, se justifica la realización de estos últimos porque muchos marcadores de activación leucocitaria y la expresión de antígenos de superficie son difíciles de evaluar, y en estos trabajos se incluyen pocos pacientes. A partir de hallazgos positivos se deberían iniciar estudios prospectivos. En los estudios transversales se evalúan los niveles de marcadores de la inflamación en sangre de la aorta y de venas coronarias, con el fin de medir la producción cardíaca específica de ciertos biomarcadores. Así se demostró que la expresión de antígeno CD11b/CD18 estaba aumentada en pacientes con angina de pecho inestable.

### **Los marcadores de inflamación, ¿son sólo marcadores?**

Los marcadores de inflamación se asocian con enfermedad aterosclerótica y síndromes coronarios agudos, indicativos de rotura de placa, por lo que cabe preguntarse si podrían estar involucrados activamente en el proceso aterosclerótico. Se detectó PCR en placas ateroscleróticas y se la relacionó con espesor de la íntima y media de las carótidas. El fibrinógeno es la principal proteína de la coagulación en el plasma y actúa como cofactor para la agregación plaquetaria. Por lo tanto es de importancia en la formación del trombo luego de la rotura de la placa. En las lesiones ateroscleróticas se expresan transcripciones del gen IL-6 y moléculas de adhesión.

### **Efecto de drogas cardiovasculares en marcadores de la inflamación**

Se demostró que la administración de estatinas por 5 años reduce los niveles de PCR, IL-6 y TNF-ALFA. El uso de aspirina se asoció con disminución de los infartos miocárdicos en hombres en los percentilos superiores de PCR. Además disminuye los valores de PCR e IL-6 en pacientes con enfermedad coronaria. Al investigar la relación entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis, se observó que el tratamiento por 3 meses con azitromicina reduce los niveles de PCR. La inhibición

de enzima convertidora de angiotensina y el bloqueo de receptores de angiotensina II pueden influir en los mecanismos inmunológicos involucrados en el proceso de aterosclerosis.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuáles son los principales estímulos para la producción de proteína C reactiva (PCR)?**

- A. Interleuquinas 1 y 6.
- B. Leucocitos activados.
- C. Interleuquina 2.
- D. Fibrinógeno.

**Respuesta Correcta**

---

## ● LA DISFUNCION ERECTIL PUEDE SER EL SINTOMA INICIAL DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Bruselas, Bélgica

Los hombres con disfunción eréctil suelen presentar hiperlipidemia; ello obligaría a considerar el cuadro urológico como un síntoma o lesión centinela para la enfermedad coronaria.

[**European Urology** 44:355-359, 2003]

*Autores:*

Roumegure T, Wespes E, Carpentier Y y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Urology, Erasme Hospital, University Clinics of Brussels; and Department of Cardiovascular Diseases, Erasme Hospital, University Clinics of Brussels, Bélgica

*Título original:*

[Erectile dysfunction is associated with a high prevalence of hyperlipidemia and coronary heart disease risk]

*Título en castellano:*

La Disfunción Eréctil Está Asociada con Alta Prevalencia de Hiperlipidemia y Riesgo de Enfermedad Coronaria

### Introducción

La disfunción eréctil afecta a millones de hombres, pero no queda claro cuál debe ser la intervención para la prevención primaria adecuada de la enfermedad. Es predominantemente de origen vascular, y existen factores de riesgo modificables bien reconocidos asociados con las afecciones cardiovasculares, tales como la hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, hiperlipidemia, tabaquismo, alcohol y sedentarismo. Estudios anteriores habían señalado asociaciones entre la enfermedad cardíaca isquémica y la disfunción eréctil (DE). El papel de los niveles séricos de lípidos ha sido bien establecido en la enfermedad coronaria (EC) pero no su

relación con la DE. La asociación de hiperlipidemia y DE se atribuyó al deterioro de la relajación dependiente del endotelio en las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia de dislipidemia no diagnosticada en una población de pacientes con DE, y su capacidad predictora de EC. El grupo control estaba integrado por individuos sin DE. Se estimó y comparó la probabilidad de adquirir EC, en ambos grupos, sobre la base de los factores de riesgo comúnmente aceptados.

### **Materiales y métodos**

La experiencia tuvo carácter prospectivo. Participaron 315 hombres de entre 35 y 75 años, con DE o sin ella, en un servicio de urología durante un período de 2 años. El instrumento para medir la función eréctil fue el *International Index of Erectile Function* (IIEF). Se investigaron factores de riesgo asociados para DE y EC, como diabetes mellitus, presión arterial alta, tabaquismo, obesidad. Para evaluar el riesgo de enfermedad coronaria se utilizó un índice que estima el riesgo de presentar la enfermedad en los próximos 10 años y lo compara con el riesgo estándar de una persona de la misma edad y sexo, sobre la base de las variables provenientes del estudio de Framingham. Se consideró riesgo estándar el de un no fumador con colesterol total (CT) de 180 mg/ml, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) de 45 mg/dl, presión arterial sistólica de 120 mm de mercurio y ausencia de hipertrofia ventricular izquierda y diabetes mellitus. Se excluyeron los pacientes menores de 40 y mayores de 70 años.

### **Resultados**

De los 315 participantes, 215 (68.3%) padecían diversos grados de DE; los restantes 100 sexualmente activos (31.7%) no presentaban DE de acuerdo con el IIEF. En comparación con el reciente estudio de prevalencia de la DE entre belgas, se encontró incidencia más elevada de DE severa. La duración media del cuadro antes de la consulta fue de  $1.6 \pm 1.5$  años, y más del 80% jamás había recibido tratamiento alguno. No se registraron diferencias entre los dos grupos respecto de diferentes fármacos recibidos para tratar los factores de riesgo mayores (antihipertensivos, hipolipemiantes, etc.). Los valores de hipertensión arterial, diabetes y enfermedades cardiovasculares fueron significativamente más altos en la DE que en el grupo control ( $p < 0.05$ ). El hábito de fumar también resultó similar en ambos grupos. El CT superior a 200 mg/dl estuvo presente en 152 pacientes (70.7%) del grupo de DE en comparación con 52 (52%) en el grupo control ( $p = 0.06$ ). El cociente CT/HDLc fue significativamente diferente en los dos grupos ( $4.72 \pm 1.95$  vs.  $3.49 \pm 0.96$ , para DE y no DE, respectivamente;  $p < 0.05$ ) El análisis de regresión simple mostró asociación positiva con la DE entre la edad, HDLc, LDLc y el cociente CT/HDLc, pero no para el CT y triglicéridos. Luego de la exclusión de los factores de confusión, la edad, el HDLc y el CT/HDLc fueron predictores significativos de DE. Las áreas bajo la curva ROC fueron más amplias para HDLc y CT/HDLc que para el resto de los parámetros ( $p < 0.05$ ). Se halló riesgo de enfermedad cardíaca coronaria a 10 años aumentado en 102/180 pacientes (56.6%) del grupo de DE y en 30/92 (32.6%) de los controles. El 60% de los pacientes del grupo DE tuvo riesgo similar al de los controles 5 años mayores; y el 35%, al de los controles que los superaban en 10 años. Considerando los grupos de edad, el riesgo a 10 años aumentado también fue significativamente más frecuente entre los individuos con DE.

### **Discusión**

Los hombres que padecen enfermedad cardíaca isquémica tienen alta prevalencia de DE. La asociación entre la disfunción eréctil y la cardiopatía isquémica ha sido sugerida como consecuencia de lesiones vasculares de las arterias peneanas. Los autores no observaron asociación con el CT pero confirmaron la importancia del HDLc como predictor de DE. El cociente CT/HDLc se asoció significativamente con el riesgo de DE. Feldman y col. informaron que la probabilidad de DE variaba inversamente con el HDLc. La menor producción de óxido nítrico puede ser una explicación para el desarrollo de DE. Los mecanismos involucrados en la DE relacionada con la edad parecen ser esencialmente lesiones ateroscleróticas. Para la detección de enfermedad cardíaca isquémica asintomática, la selección de quienes deberían realizar la prueba de esfuerzo se

decidió a partir de la evaluación de la velocidad sistólica pico (VSP) en las arterias cavernosas de pacientes con DE; esto es aún tema de debate porque el VSP tiene buena sensibilidad (92.9%) pero escasa especificidad (59.1%). Diversos informes han sugerido que las funciones del endotelio pueden recuperarse luego de la corrección del perfil lipídico. La disminución de los lípidos séricos podría considerarse como potencial estrategia terapéutica para mejorar la tumescencia del pene. No obstante, este punto permanece en el campo de la investigación dado que las estatinas son capaces también de inducir algún grado de DE. Muchos pacientes presentan enfermedad cardiovascular sistémica subyacente y es posible que su primer síntoma sea la disfunción eréctil; de este modo, la DE podría ser considerada marcador centinela de la cardiopatía coronaria.

### **Conclusión**

El presente estudio mostró que la hiperlipidemia acompañaba con frecuencia a la DE, por lo que en estos pacientes debería considerarse un enfoque global. El cuadro debería ser interpretado como síntoma o lesión centinela para enfermedad cardíaca coronaria en las estrategias de prevención para pacientes con DE. La presentación urológica podría significar una buena oportunidad para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardíaca.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de las siguientes condiciones se ha asociado con la disfunción eréctil?**

- A. La hipertrofia benigna de próstata.**
- B. El infarto agudo de miocardio.**
- C. La abstinencia sexual prolongada.**
- D. La disfunción del endotelio vascular del corpus cavernosum.**

**Respuesta Correcta**

## ● ESTUDIAN LA RELACION ENTRE TABAQUISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

San Diego, EE.UU.

El riesgo cardiovascular atribuible al tabaco aumenta en relación directa con la cantidad de cigarrillos que se fuma por día y con la duración del hábito. El riesgo no parece reducirse en sujetos que fuman cigarrillos "menos" tóxicos.

[**Progress in Cardiovascular Disease** 46(1):11-29, Jul 2003]

*Autores:*

Burns DM

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, EE.UU.

*Título original:*

Epidemiology of Smoking-Induced Cardiovascular Disease

*Título en castellano:*

Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular Inducida por el Tabaquismo

### **Introducción**

El tabaquismo es una causa importante de enfermedad cardiovascular (ECV) y se considera que cada año ocasiona aproximadamente unas 140.674 sujetos de 65 a 74 años también mostró que los fumadores que dejan de fumar tienen índice de mortalidad por ECV más bajo respecto de los que siguen fumando.

#### **Cese del hábito**

El riesgo de infarto de miocardio y de muerte por ECV es más bajo en los que fumaban previamente en comparación con los que continúan fumando aun después del ajuste según otros factores de riesgo. El riesgo parece mantenerse alto durante más de una década después de su cesación. En pacientes con antecedente de infarto de miocardio o con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, los que dejan de fumar tienen un índice significativamente más bajo de reinfarto y el descenso del riesgo ya es evidente en el primer año de no fumar. El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* fue una investigación de 7 años destinada a mejorar el nivel de colesterol, disminuir la presión arterial y promover el cese del tabaquismo. La mortalidad por ECV fue 11.4% más baja en el grupo asignado a intervención especial, con lo cual se demostró la importancia de abandonar el hábito.

#### **Mujeres**

Las mujeres tienen menor incidencia de ECV pero el tabaquismo se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio y de muerte por ECV. El aumento absoluto del riesgo es semejante al de hombres que fuman. Por su parte, el *Nurses Health Study* mostró que el tabaquismo es una causa independiente de ECV y que el riesgo ajustado por edad aumenta en relación con el número de CPD. El exceso absoluto -aunque no el RR- fue mayor en las fumadoras de más edad y en enfermas con mayor número de factores de riesgo de ECV. Aunque el riesgo desciende al dejar el hábito, se necesitan entre 10 y 14 años para que llegue al nivel que se registra en las personas que nunca fumaron.

### **Raza**

Las personas afroamericanas tienen menor incidencia y prevalencia de ECV que las de raza blanca pero la mortalidad luego de la aparición de ECV es mayor, particularmente en jóvenes. El riesgo en afroamericanos fumadores es particularmente elevado respecto del de otros grupos. De hecho, el tabaquismo es un factor establecido de riesgo tanto en hombres como en mujeres afroamericanos y aumenta en la medida que se eleva el número de CPD hasta 25. En poblaciones hispánicas y asiáticas, el cigarrillo también representa un factor de riesgo importante de ECV.

### **Tendencias en el tiempo**

El índice de muerte por ECV ha declinado desde 1960 hasta la fecha y la información del estudio Framingham sugiere que más de la mitad de dicha reducción es atribuible a modificaciones favorables en los factores de riesgo, incluso en el hábito de fumar. Los dos estudios prospectivos de mortalidad (CPS I, 1959-1965, y CPS II, 1982-1988) mostraron una disminución sustancial en el índice nacional de mortalidad por ECV en fumadores y no fumadores, lo cual indica que otros factores han contribuido con el efecto observado. En otras palabras, los hallazgos de ambos estudios sugieren que el riesgo absoluto de morir por ECV descendió en las últimas décadas aun en quienes siguieron fumando, probablemente como consecuencia de la modificación favorable de otros tantos factores de riesgo.

### **Seudoeffecto en la reducción de la mortalidad**

Varias investigaciones parecieron revelar una mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio paradójicamente más baja entre fumadores. Sin embargo, el efecto puede ser atribuible a diferencias en las características de riesgo entre ambas poblaciones, esencialmente a la edad en el momento del infarto. De hecho, los fumadores pueden tener el primer infarto de miocardio una década antes que los que no fuman. Asimismo, una investigación en 999 sujetos con infarto de miocardio no reveló diferencias en la mortalidad a 30 días en fumadores y no fumadores al tener en cuenta la edad, las características basales, la frecuencia de terapia trombolítica y los procedimientos coronarios invasivos. Otro estudio en Australia confirmó la ausencia del efecto presuntamente paradójico del tabaquismo. En conjunto, la evidencia indica que los sujetos que fuman tienen mayor mortalidad por ECV, expresada en infarto o en muerte súbita.

### **Cigarrillos con bajo contenido de alquitrán**

Los estudios epidemiológicos que evaluaron el impacto de los cigarrillos con filtro o con bajo contenido de nicotina han dado resultados contradictorios. La interpretación de los hallazgos es difícil porque los fumadores que optan por ciertos tipos de cigarrillos también suelen adoptar conductas más saludables en otros aspectos. Sin embargo, también es posible que los sujetos que eligen cigarrillos "menos tóxicos" fumen más CPD para mantener constante el nivel de nicotina. En forma global, la información disponible indica que no se ha registrado una disminución considerable en el riesgo de enfermedad, atribuible a la introducción de estos cigarrillos.

### **Muerte súbita**

Varias investigaciones epidemiológicas revelaron que el RR de muerte súbita es mayor en fumadores que en no fumadores. El cese del tabaquismo se asoció con reducción de la muerte por arritmia en sujetos con disfunción ventricular izquierda luego del infarto de miocardio.

### **Evolución posquirúrgica**

El tabaquismo en el momento de la cirugía predice menor sobrevida a largo plazo en sujetos sometidos a procesos de revascularización coronaria, incluso en personas de 75 años en el momento de la intervención. El fumar luego de la cirugía de derivación también se correlaciona con mayor riesgo de infarto de miocardio, angioplastia y angina. Dejar el hábito atenúa este aumento del riesgo.

### **ACV**

Los fumadores tienen mayor riesgo de ACV y de mortalidad por enfermedad cerebrovascular aun después del control según otros factores de confusión. En un estudio de seguimiento a 20 años se constató mayor riesgo de mortalidad por ACV en pacientes fumadores y mayor riesgo aun en relación con la cantidad de CPD. Un metaanálisis de 32 estudios encontró un RR global de ACV de 1.5 con diferencias según el tipo de ACV (infarto cerebral, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea con RR de 1.9, 0.7 y 2.9, respectivamente). El RR también se modificó con la edad:

2.9 en personas de menos de 55 años, 1.8 en pacientes de 55 a 74 años y 1.1 en enfermos de 75 años o más. El riesgo desciende luego de los dos años de abandonado el hábito y a los 5 años se aproxima al de los fumadores. El espesor de la capa íntima y media de carótida se asocia con ACV y parece representar un marcador subclínico de enfermedad cerebrovascular. El tabaquismo se asocia con aumento de dicho parámetro; en varios estudios se observó una relación directa con la cantidad de CPD en enfermos con hipertensión o sin ella, en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con hiperlipemia.

### **Aneurisma de aorta**

Los estudios de mortalidad mostraron categóricamente un aumento de la mortalidad por aneurisma de aorta (AA) entre fumadores. El riesgo aumenta según el número de CPD. Aun después del ajuste según diversos factores de riesgo, los estudios mostraron asociación entre el tabaquismo y la prevalencia de AA según ecografía, en hombres y mujeres. Asimismo, el seguimiento de enfermos con la patología mostró que el cigarrillo se acompaña de mayor expansión de la lesión vascular. En una investigación hubo relación con el nivel de cotinina en sangre aunque no con la cantidad de CPD, lo cual indica que éste no es el mejor parámetro de evaluación.

### **Enfermedad vascular periférica**

El tabaquismo y la diabetes son factores conocidos de riesgo de enfermedad vascular periférica con una fuerte relación entre dosis y respuesta, aun después del ajuste según otros factores de riesgo. En un estudio en 8β000 varones sin ECV ni síntomas de claudicación intermitente, el tabaquismo duplicó el riesgo de la patología al cabo de 5 años de observación. El estudio Framingham también reveló mayor riesgo de patología vascular periférica en hombres y mujeres fumadores. Un estudio transversal de Australia mostró que el tabaquismo es el responsable del 32% de los casos de enfermedad vascular periférica. El hábito complica aun más la evolución de la vasculopatía en pacientes diabéticos y se asocia con mayor riesgo de oclusión arterial tardía en sujetos que siguen fumando después de la cirugía.

### **Pipas y cigarros**

Los sujetos que sólo han fumado pipa y cigarros tienen menos riesgo de enfermedades asociadas con el tabaquismo. Sin embargo, ambos tienen las mismas sustancias tóxicas presentes en el cigarrillo. El menor riesgo puede atribuirse a que las personas que fuman pipa y cigarros tienden a no inhalar el humo, con lo cual se reduce la exposición a las sustancias tóxicas, comenta por último el experto.

---

## ● NUEVOS FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLEROTICA

Hamilton, Canadá

Aunque se ha observado una asociación entre proteína C reactiva, lipoproteína (a), fibrinógeno y homocisteína y los factores de riesgo cardiovascular, su utilización en la pesquise de rutina y la estratificación del riesgo deben ser determinados.

[**JAMA** 290 (7):932-940, Ago 2003]

*Autores:*

Hackam DG y Anand SS

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Population Health Research Institute and Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Canadá

*Título original:*

[Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease. A Critical Review of the Evidence]

*Título en castellano:*

Factores de Riesgo Emergentes para Enfermedad Aterosclerótica Vascular. Reseña Crítica de la Evidencia Disponible

### Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad e incapacidad en los países desarrollados y se encuentra en ascenso en las naciones subdesarrolladas. La enfermedad vascular aterosclerótica (EVA) que engloba las patologías coronaria, cerebrovascular y arterial periférica, es responsable de la mayoría de los casos de ECV tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En las últimas tres décadas se realizaron avances trascendentales en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la aterosclerosis; uno de los más importantes fue la identificación de factores de riesgo para ECV mediante estudios prospectivos grandes. Los factores de riesgo modificables incluyen: hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y diabetes mellitus. Las evidencias indican que su reducción se asocia con una disminución en la morbimortalidad asociada con EVA. Sin embargo, hay una proporción sustancial de eventos cardiovasculares en individuos sin estos factores de riesgo. Recientemente se han propuesto nuevos factores o marcadores de riesgo capaces de predecir EVA y sus complicaciones. Entre éstos se mencionan marcadores inflamatorios (como la proteína C reactiva) o de hemostasis/trombosis (como el fibrinógeno), factores relacionados con las plaquetas o con los lípidos -como la lipoproteína (a)- y otros como homocisteína, lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, microalbuminuria, resistencia a la insulina, agentes infecciosos y factores psicosociales. Esta reseña analizó cuatro de estos factores: proteína C reactiva (PCR), lipoproteína(a) [Lp(a)], fibrinógeno y homocisteína. Se seleccionaron debido a las amplias evidencias acerca de su capacidad predictiva, la base genética para enfermedad precoz, los tratamientos disponibles y a que fueron objeto de ensayos clínicos completos.

### Métodos

Los autores realizaron una extensa búsqueda mediante la base de datos Medline desde enero de 1990 a enero de 2003 y la revisión manual de actas o publicaciones de congresos, resúmenes de

folletos, bibliografías de artículos o libros y archivos personales. Se seleccionaron las investigaciones originales y las reseñas efectuadas sobre la epidemiología de la aterosclerosis y la asociación con los factores de riesgo nuevos y convencionales. Los estudios examinados incluyeron ensayos controlados aleatorizados, prospectivos de cohorte, de casos y controles, transversales, mecanicistas y reseñas. Con esta estrategia se identificaron 373 estudios relevantes.

## Resultados

### **Proteína C reactiva**

La PCR es un reactante circulante de fase aguda que aumenta en varias veces durante la respuesta inflamatoria a la lesión tisular o a la infección. Se sintetiza principalmente en el hígado y su liberación es estimulada por la interleuquina 6 (Il-6) y otras citoquinas inflamatorias. No está aclarado si es un marcador o un mediador de la inflamación. Hay evidencias acerca de que la PCR cumple una función directa en la patogénesis de la aterosclerosis desde la iniciación a la progresión de la placa ateromatosa. En efecto, esta proteína presenta una regulación positiva en las placas, donde promueve la captación de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) por los macrófagos, un paso clave en la aterogénesis. También puede inducir la expresión de moléculas de adhesión intercelular por las células endoteliales (que facilita el reclutamiento de monocitos circulantes hacia la placa) y puede ligarse y activar el complemento. En particular, el proceso inflamatorio local es capaz de desencadenar la aparición de eventos vasculares mediante la inestabilidad de la placa ateromatosa. Diversos estudios sugirieron que aun pequeños incrementos en los valores de PCR dentro del espectro normal son factores predictivos de incidentes cardiovasculares en sujetos asintomáticos y aparentemente sanos. Según varios ensayos prospectivos, estas capacidades predictivas se extienden a pacientes con enfermedad vascular preexistente, ya que es posible anticipar la aparición de eventos recurrentes o de aumento en la mortalidad en patología isquémica, síndromes coronarios agudos, angina crónica estable y enfermedad vascular periférica. También presagia mal pronóstico una elevación de los niveles de PCR antes de la implantación de una prótesis endovascular (*stent*) o de la realización de un puente aortocoronario. La PCR se correlaciona con la presencia de obesidad abdominal y su ascenso podría indicar la aparición de diabetes tipo 2. Su valor predictivo es aditivo a diversos marcadores secundarios de aterosclerosis tales como el engrosamiento de la íntima y media carotídeas, el puntaje de calcio coronario cuantitativo y el síndrome metabólico. Además, la PCR se correlaciona fuertemente con otros factores de riesgo cardiovasculares como el fibrinógeno, aunque diversos estudios no han podido demostrar su independencia. La utilidad de la PCR tiene limitaciones, como la baja especificidad en presencia de estados inflamatorios coexistentes y la escasa información acerca de las poblaciones de raza no blanca. Por último, varios análisis retrospectivos sugirieron la posibilidad de que las estatinas y la aspirina pueden reducir los eventos cardiovasculares en pacientes sin hiperlipidemia evidente al disminuir los niveles de PCR. Sin embargo, hasta la fecha no hay ensayos clínicos que hayan demostrado en forma prospectiva estas hipótesis.

### **Lipoproteína (a)**

La Lp(a) es una partícula tipo LDL, sintetizada en el hígado, en la cual una molécula de apolipoproteína(a) [apo(a)] se une por medio de un puente disulfuro a la apoB-100. Las concentraciones de Lp(a) están bajo control genético y varían sustancialmente entre los individuos de acuerdo con el tamaño de la isoforma presente de apo(a); por el contrario, varía escasamente con la dieta o el ejercicio, a diferencia de otras lipoproteínas como LDL y HDL. La amplia variación en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) dentro de una población se debe en gran parte al número variable de repeticiones *kringle* IV tipo plasminógeno y existe una correlación inversa entre el número de repeticiones *kringle* tipo 2 en el gen apo(a) y las concentraciones plasmáticas. La función biológica de Lp(a) aún no se ha aclarado, pero hay evidencias de que sus funciones filogenéticas pudieron haber sido la respuesta a las lesiones tisular y vascular, evitar que los patógenos infecciosos invadan las células y promover la curación de las heridas. La Lp(a) es un reactante de fase aguda, que duplica sus concentraciones en más del doble en respuesta a la citoquina proinflamatoria Il-6. La Lp(a) se liga ávidamente a las células endoteliales, macrófagos,

fibroblastos, plaquetas y a la matriz subendotelial, donde promueve la proliferación de las células del músculo liso vascular y la quimiotaxis de monocitos. Sin embargo, su función presunta más importante en la aterotrombosis parece ser la inhibición de la fibrinólisis del coágulo en los sitios de lesión tisular. Debido a su homología estructural única con el plasminógeno, se cree que puede competir con este último por los receptores de plasminógeno, fibrinógeno y fibrina. Además, la Lp(a) es capaz de inducir la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (el principal inhibidor del sistema fibrinolítico) y suprimir la secreción de activador del plasminógeno tisular por las células endoteliales. Sobre la base de estas propiedades y de su capacidad para liberar colesterol en los sitios de lesión vascular se ha postulado que la Lp(a) es una lipoproteína altamente aterotrombótica. Las evidencias epidemiológicas avalan esta hipótesis aunque hay algunas excepciones. Además, un nivel elevado de Lp(a) puede ser particularmente perjudicial en presencia de aumento de los valores de LDL, diabetes, bajos niveles de HDL, hipertensión, hiperhomocisteinemia o concentraciones elevadas de fibrinógeno. Sin embargo, la utilización de Lp(a) como herramienta de pesquisa tiene algunas limitaciones ya que no hay un método estandarizado, universalmente aceptado para su determinación. Las concentraciones de Lp(a) no son afectadas por las terapias hipolipemiantes existentes, con excepción de altas dosis de ácido nicotínico que a menudo no son toleradas. Esto hace dificultosa la demostración del papel directo de la Lp(a) en la enfermedad vascular, debido a que no se han realizado estudios controlados de intervención a gran escala que evidencien que su reducción disminuye el riesgo cardiovascular. Tampoco se ha estudiado si el valor predictivo de la medición de Lp(a) es aditivo a los métodos de pesquisa tradicionales.

### **Fibrinógeno**

El fibrinógeno es una glicoproteína circulante que actúa en el paso final de la coagulación en respuesta a la lesión vascular y tisular. Además, posee otras funciones que tornan plausible su participación en la enfermedad vascular, como la regulación de las células de adhesión, quimiotaxis y proliferación, vasoconstricción en los sitios de lesión de la pared de los vasos, estimulación de la agregación plaquetaria y viscosidad sanguínea. El fibrinógeno, al igual que la PCR, es un reactante de fase aguda y su síntesis hepática puede aumentar hasta en 4 veces en respuesta a desencadenantes inflamatorios o infecciosos. Los datos epidemiológicos avalan una asociación independiente entre los niveles elevados de fibrinógeno y la morbimortalidad cardiovascular. Diversos factores además de la inflamación son capaces de modular las concentraciones de fibrinógeno. El hábito de fumar y su abandono se asociaron con el incremento y la disminución, respectivamente, de aproximadamente 0.15 g/l en los niveles de fibrinógeno plasmático. Es más, hay una relación dosis respuesta entre el número de cigarrillos fumados y las concentraciones de fibrinógeno. Los valores de fibrinógeno tienden a ser más elevados en los pacientes con diabetes, hipertensión, obesidad y estilo de vida sedentario. Los fibratos y la niacina disminuyen los niveles de fibrinógeno mientras que no lo hacen ni la aspirina ni las estatinas. Un ensayo reciente aleatorizado y controlado examinó los efectos del bezafibrato (400 mg/día) sobre las tasas de incidentes cardiovasculares en 1β568 individuos con enfermedad vascular periférica. A pesar de una reducción del 13% en los valores de fibrinógeno, no hubo una disminución en la incidencia de eventos coronarios o infartos. Se necesitan más estudios antes de determinar si el fibrinógeno tiene un papel causal en la aterotrombosis o es meramente un marcador del grado de daño vascular.

### **Homocisteína**

La homocisteína es un aminoácido muy reactivo que contiene sulfuro y es producto del metabolismo del aminoácido esencial metionina. Las células remetabolizan la homocisteína mediante numerosas vías que involucran diferentes enzimas que utilizan vitaminas del complejo B como sustratos o cofactores, principalmente folato, cobalamina (vitamina B12) y piridoxina (vitamina B6). Se ha postulado que elevaciones leves a moderadas de homocisteína en la población general predisponen a aterosclerosis en una manera semejante a los factores de riesgo clásico. Los estudios mecanicistas demostraron que la homocisteína puede provocar daño vascular al promover activación plaquetaria, estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, proliferación de las células del músculo liso vascular y estrés del retículo endoplásmico. Numerosos

estudios de observación informaron una asociación entre los niveles de homocisteína y el riesgo vascular, tanto en la población general como en aquellas con patología vascular preexistente. En general, los ensayos prospectivos longitudinales en individuos sanos proveyeron un apoyo débil al vínculo entre las concentraciones de homocisteína y EVA con respecto a los estudios de casos y controles y transversales. Sin embargo, los metaanálisis más recientes, que recogieron un número mayor de ensayos prospectivos y se corrigieron por el sesgo que implican las variaciones intraindividuales en los niveles de homocisteína durante el seguimiento, demostraron una asociación significativa. La determinación de si la homocisteína ejerce un papel causal en la patogénesis de la aterosclerosis se relaciona con otros factores de riesgo cardiovascular o si es un marcador de patología vascular existente requiere la culminación de diversos ensayos grandes, aleatorizados y controlados que estudian el efecto de las vitaminas sobre la disminución de homocisteína y los criterios de valoración cardiovasculares.

### **Conclusión**

Comentan los autores que lo que motivó la investigación de estos nuevos cuatro factores de riesgo para ECV se basó en las siguientes situaciones: la presencia de individuos asintomáticos con antecedentes familiares importantes de enfermedad vascular o pacientes con patología vascular precoz sin aparentes factores de riesgo y sujetos con enfermedad vascular recurrente o grave a pesar del tratamiento óptimo (modificación del estilo de vida y terapia farmacológica) para los factores de riesgo convencionales. Las evidencias disponibles provenientes de estudios científicos y epidemiológicos avalan en grado variable las asociaciones independientes entre estos 4 nuevos factores de riesgo y la EVA. Sin embargo, hay relativamente pocos datos acerca de su utilidad para la pesquisa en comparación con las estrategias validadas de evaluación del riesgo global actualmente en uso. Además, son escasos los ensayos de intervención controlados que trataron de disminuir estos factores con las terapias existentes. Por otro lado, el poder de los factores de riesgo de ECV clásicos (que oscila entre un 75% a 77%) ha sido subestimado en forma sistemática y probablemente sea mucho mayor. Debido a esta subestimación es posible que la detección y control de los factores de riesgo clásicos haya sido subóptima en la mayoría de las poblaciones. De este modo, es necesario mayor investigación sobre las mediciones de PCR, Lp(a), fibrinógeno y homocisteína antes de que puedan recomendarse para el empleo masivo en el ámbito de la prevención primaria o secundaria.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué papel tendría la lipoproteína(a) en la aterotrombosis?**

- A. Promoción de la captación de colesterol asociado a LDL.***
- B. Vasoconstricción en los sitios de lesión vascular.***
- C. Inhibición de la fibrinólisis del coágulo en los sitios de lesión tisular.***
- D. Promoción de la actividad plaquetaria.***

### **Respuesta Correcta**