

## 2. Marcadores de riesgo cardiovascular

### CARDIOVASCULAR RISK MARKERS

#### Carmen Rodríguez Chacón

Graduada en Farmacia por la Universidad de Sevilla.

#### Marta Jiménez Barragán

Licenciada en Farmacia por la Universidad de Barcelona.

#### Sandra Fuentes Canter

Licenciada en farmacia por la Universidad de Granada.

### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte, siendo la enfermedad cardiovascular aterosclerótica la principal causa de muerte en el mundo. Por ello se requiere el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que la producen, así como los factores de riesgo asociados a su desarrollo. Esto puede permitir tanto la prevención del desarrollo de aterosclerosis como un mejor control del paciente con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. El conocimiento del riesgo cardiovascular individual que presenta una persona puede establecerse en base a tablas de estimación de riesgo, en la que se estudian diversos factores tales como edad, sexo, hábito tabáquico, presión arterial sistólica y colesterol total. Por último, resulta de vital importancia para el manejo de estos pacientes el empleo de marcadores de riesgo cardiovascular (lípidos séricos, triglicéridos, apolipoproteínas, lipoproteína A, proteína C reactiva, homocisteína, óxido nítrico o dimetilarginina asimétrica), que permiten identificar individuos o población de riesgo para estas patologías, ya que se asocian a un aumento en la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo, riesgo cardiovascular, marcadores de riesgo.

### ABSTRACT

*Cardiovascular diseases are one of the main causes of death, with atherosclerotic cardiovascular disease being the leading cause of death in the world. This requires knowledge of the pathophysiological mechanisms that produce it, as well as the risk factors associated with its development. This can allow both the prevention of the development of atherosclerosis and better control of the patient with established atherosclerotic cardiovascular disease. Knowledge of the individual cardiovascular risk presented by a person can be established on the basis of risk estimation tables, which study various fac-*

*tors such as age, sex, smoking habit, systolic blood pressure and total cholesterol. Finally, the use of cardiovascular risk markers (serum lipids, triglycerides, apolipoproteins, lipoprotein A, C-reactive protein, homocysteine, nitric oxide or asymmetric dimethylarginine) is of vital importance for the management of these patients, which allow to identify individuals or population at risk for these pathologies, since they are associated with an increase in the probability of suffering cardiovascular diseases.*

**Keywords:** Cardiovascular disease, risk factors, cardiovascular risk, risk markers.

### ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), constituyen la primera causa de muerte en el mundo. Más de 17 millones de personas murieron por distintas enfermedades cardiovasculares en 2015; un 31% de todas las muertes a nivel mundial. Más del 75% de todas estas muertes se producen en países con ingresos bajos o medios, debido principalmente a la falta de acceso a servicios sanitarios eficaces, lo que supone una limitación para estos pacientes ya que supone un retraso en la detección y diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares, lo que conlleva a un aumento de la mortalidad (Libby et al., 2019). Entre las enfermedades cardiovasculares se incluyen:

- La cardiopatía coronaria o cardiopatía isquémica: representa aproximadamente la mitad de los casos de ECV, siendo así la forma más frecuente. Se incluyen el infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca o muerte de origen cardíaco (Sarre-Álvarez et al., 2018).
- Enfermedad cerebrovascular: puede ser un evento isquémico transitorio o un evento vascular cerebral (Sarre-Álvarez et al., 2018).
- Enfermedad arterial periférica: cuya manifestación más frecuente es la claudicación. Se produce por aterosclerosis en arterias periféricas (Sarre-Álvarez et al., 2018).
- Aterosclerosis aórtica: relacionada con la aparición de aneurismas torácicos y abdominales (Sarre-Álvarez et al., 2018).

### Aterosclerosis

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica está presente en aproximadamente el 50% de las personas de 30 o más años sin enfermedad conocida, y la incidencia de esta patología va en aumento sobre todo en países industrializados (Sarre-Álvarez et al., 2018). La aterosclerosis se puede definir como la acumulación de material graso y/o fibroso en la capa más interna de las arterias, la íntima. Con el tiempo, la placa aterosclerótica puede volverse más fibrosa y acumular mineral de calcio. Las placas ateroscleróticas avanzadas pueden invadir la luz arterial, impidiendo el flujo sanguíneo y provocando una isquemia tisular. Los ateromas que no producen una obstrucción limita-

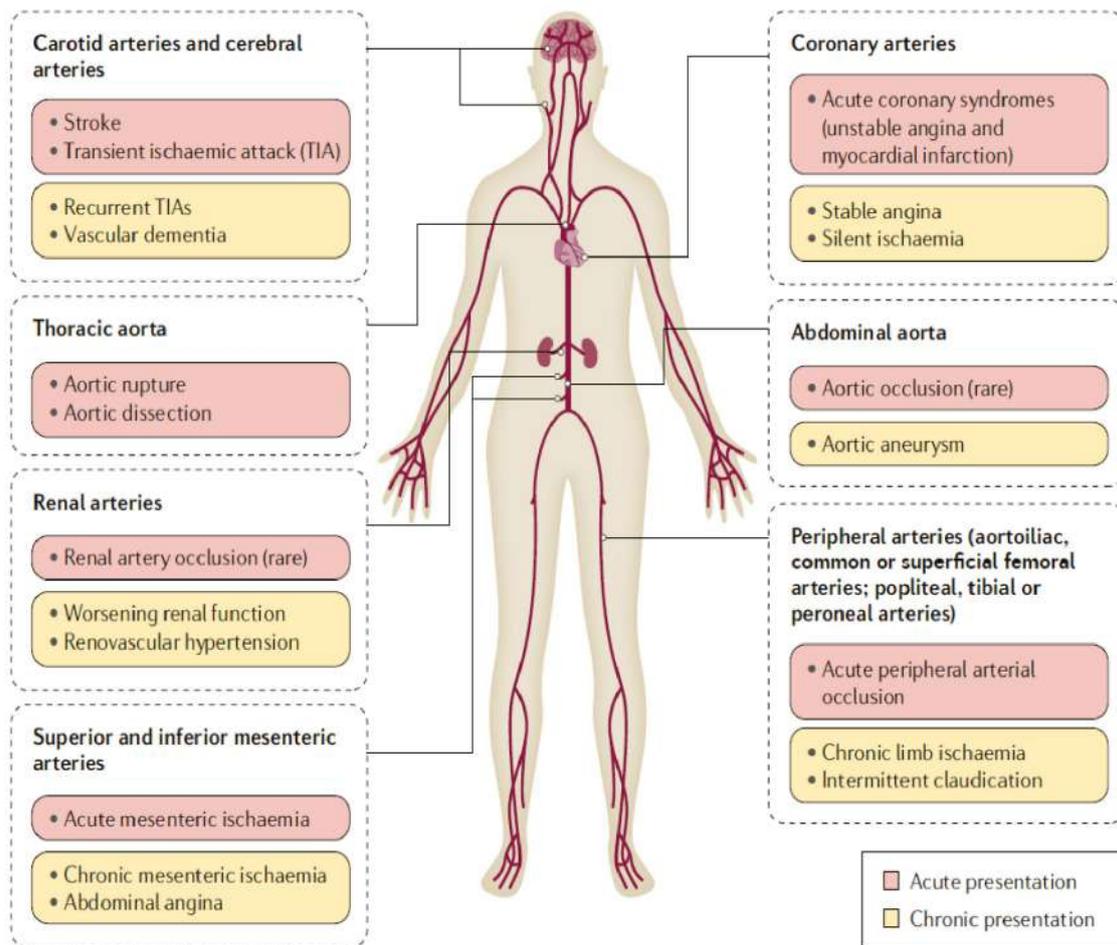


Figura 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (Libby et al., 2019).

dora del flujo pueden interrumpir y provocar la formación de un trombo que puede ocluir la luz proporcionando una segunda vía, normalmente más aguda, para la isquemia. La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica sigue siendo la principal causa de enfermedad vascular en todo el mundo. Cuando afecta a la propia circulación del corazón, puede provocar síndromes coronarios agudos, como el infarto de miocardio, o afecciones crónicas como la angina de pecho estable (dolor o malestar torácico causado por una perfusión insuficiente del músculo cardíaco). La aterosclerosis provoca muchos accidentes cerebrovasculares isquémicos y ataques isquémicos cerebrales transitorios. Puede provocar la formación de aneurismas, incluidos los que se forman en la aorta abdominal. Cuando afecta a las arterias periféricas, puede causar claudicación intermitente, ulceración y gangrena que pueden poner en peligro la viabilidad de las extremidades. La aterosclerosis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad, y actualmente se ha extendido por todo el mundo (Libby et al., 2019).

Esta enfermedad es el resultado de un desequilibrio entre la entrada y la salida del colesterol en la pared arterial. La principal responsable de la entrada de colesterol en la pared arterial es la lipoproteína de baja densidad o LDL, mientras que la implicada en su salida es la lipoproteína de alta densidad o HDL. Por tanto, tanto las concentraciones altas de LDL como las concentraciones bajas de HDL se han relacionado con el desarrollo de aterosclerosis (Ponce et al., 2013).

La aterosclerosis es una enfermedad que progresa de manera lenta, debido a ello la mayoría de las personas que la padecen no muestran sintomatología durante años. Cuando los síntomas aparecen suelen estar relacionados con una disminución del flujo sanguíneo, debido a un estrechamiento de la luz arterial o por la aparición de una obstrucción por un trombo, esta última suele aparecer por la rotura de las placas ateroscleróticas. Debido a la disminución del flujo sanguíneo, en situaciones de máxima demanda de oxígeno por el miocardio como, por ejemplo, durante la realización de ejercicio físico, puede producir síntomas de angina de pecho (Libby et al., 2019).

La presentación clínica de esta enfermedad puede ser aguda o crónica y puede ser muy variable según la zona vascular que se vea afectada. En las arterias renales, la clínica más común es un síndrome crónico de larga evolución caracterizado por hipertensión renovascular y un empeoramiento de la función renal secundaria a la estenosis de la arteria renal. A nivel cerebral, la aterosclerosis se manifiesta con mayor frecuencia con presentaciones agudas como el ictus isquémico. En las arterias coronarias, se producen tanto síndromes coronarios agudos como crónicos (Libby et al., 2019).

### Fisiopatología

Se puede dividir en 3 fases: iniciación, progresión y aparición de complicaciones.

*Iniciación de la aterosclerosis*

La pared arterial normal presenta una estructura dividida en 3 partes o capas:

- La capa más externa, denominada capa adventicia, contiene terminaciones nerviosas, mastocitos y los vasa vasorum (microvasos que irrigan esta capa externa, cuya función principal es aportar nutrientes y oxígeno).
- La capa intermedia la conforman una matriz extracelular bien organizada que se compone de elastina, colágeno y otras macromoléculas. Además, también contiene células musculares lisas.
- La capa más interna o capa íntima. Es donde se forma la placa aterosclerótica. Para que este proceso ocurra, en la fase inicial las lipoproteínas de baja densidad o LDL se van acumulando en la capa íntima, donde pueden sufrir modificaciones oxidativas. Esta oxidación de las LDL las convierte en moléculas proinflamatorias e inmunogénicas.

A continuación, los monocitos entran en la capa íntima, estos monocitos circulan por el torrente sanguíneo y pueden unirse a moléculas de adhesión que se expresan en las células endoteliales de la capa íntima. Además, las quimiocinas promueven la migración de los monocitos que están unidos a la pared arterial hacia el interior. Una vez en la capa íntima, los monocitos maduran hasta macrófagos, que expresan receptores scavengers que les permiten su unión a lipoproteínas, convirtiéndose así en células espumosas. Por otro lado, los linfocitos T también pueden acceder a la íntima regulando las funciones de las células del sistema inmune innato, de las células endoteliales y del músculo liso (Libby et al., 2019).

Todas las lipoproteínas que contienen ApoB < 70 nm de diámetro, como las LDL, pueden atravesar la barrera endotelial, especialmente en presencia de una disfunción endotelial,

donde pueden quedar atrapadas tras la interacción con estructuras extracelulares como los proteoglicanos. Las lipoproteínas que contienen ApoB retenidas en la pared arterial provocan un complejo proceso que conduce al depósito de lípidos y al inicio de un ateroma. La exposición continuada a las lipoproteínas que contienen ApoB hace que, con el tiempo, se retengan más partículas en la pared arterial, y se produzca el crecimiento y la progresión de las placas ateroscleróticas. Por término medio las personas con mayores concentraciones de lipoproteínas plasmáticas que contienen ApoB retienen más partículas y acumulan lípidos más rápidamente, lo que provoca un crecimiento más rápido y la progresión de las placas ateroscleróticas. Dado que las placas ateroscleróticas crecen con el tiempo a medida que las partículas de lipoproteínas que contienen ApoB, el tamaño de la placa aterosclerótica total es probable que esté determinada por la concentración de colesterol LDL circulante y de otras lipoproteínas que contienen ApoB, y por la duración total de la exposición a estas lipoproteínas. Por lo tanto, es probable que la carga total de placa aterosclerótica de una persona sea proporcional a la exposición acumulada a estas lipoproteínas (Mach et al., 2019).

*Progresión de la aterosclerosis*

Una vez establecidas, las placas ateroscleróticas progresan por la acumulación de lípidos. Las células musculares lisas producen moléculas de matriz extracelular, como colágeno intersticial, elastina, proteoglicanos y glucosaminoglicanos, que contribuyen al engrosamiento de la capa íntima arterial al atrapar lipoproteínas y promover la acumulación de lípidos. Los macrófagos y las células musculares lisas pueden sufrir muerte celular programada formando un núcleo necrótico rico en lípidos. Además, la eliminación defectuosa de estas células muertas también contribuye a la formación del núcleo necrótico del ateroma.

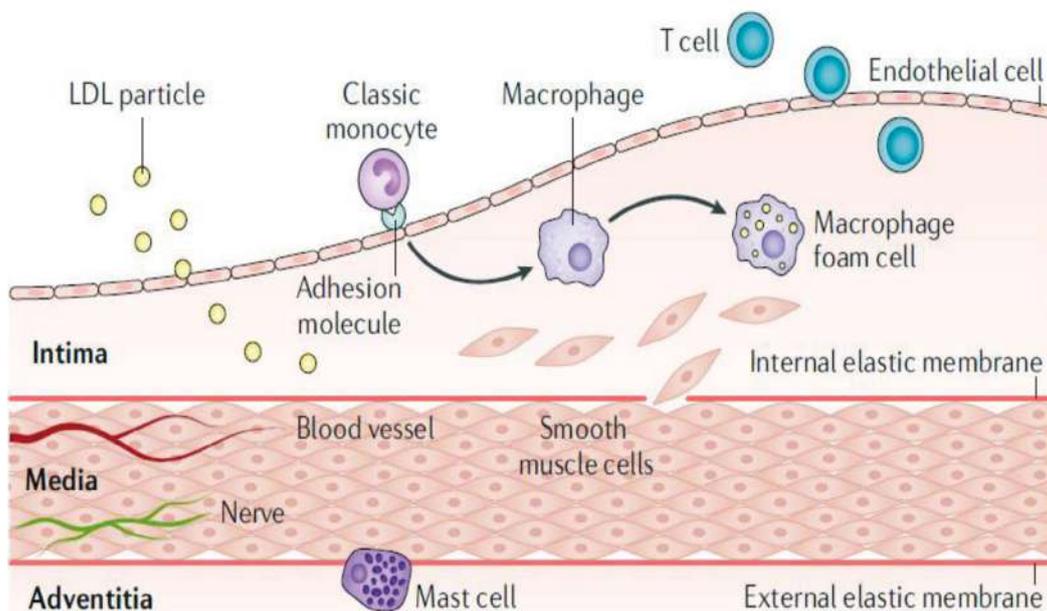


Figura 2. Inicio de la aterosclerosis (Libby et al., 2019).

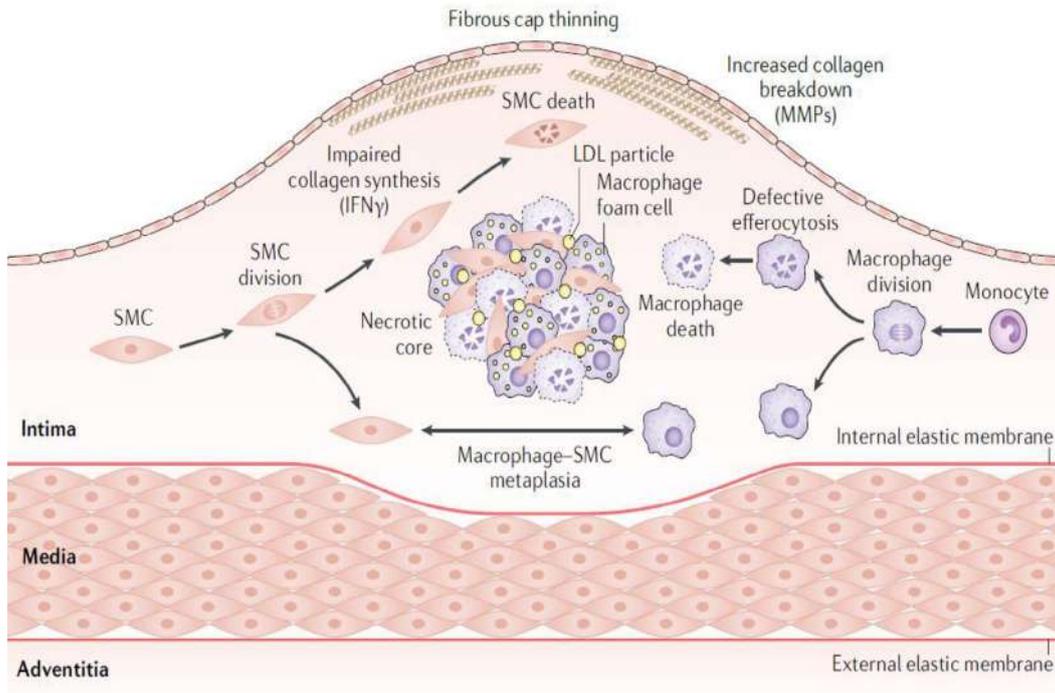


Figura 3. Progresión del proceso de aterosclerosis (Libby et al., 2019).

Durante su evolución, se pueden desarrollar regiones calcificadas en las placas de ateroma. Esta acumulación de calcio en las placas se debe a la desregulación del depósito y la

eliminación. La calcificación de la placa puede promover su rotura y provocar fenómenos trombóticos (Libby et al., 2019).

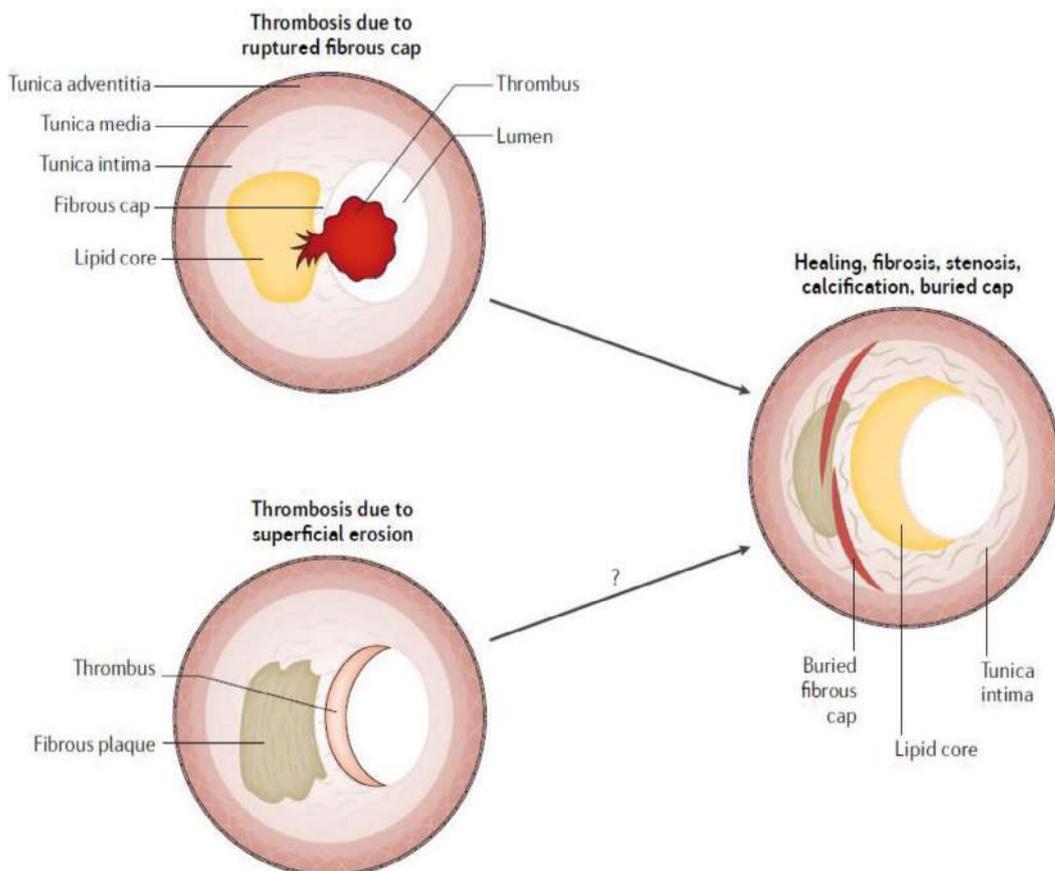


Figura 4. Complicaciones de la aterosclerosis (Libby et al., 2019).

### Complicaciones de la aterosclerosis

La rotura de la cubierta de la placa aterosclerótica permite que los componentes de la coagulación sanguínea penetren al núcleo de la placa. Estas sustancias procoagulantes, como el factor tisular, pueden desencadenar procesos de trombosis, que podrían producir la oclusión del vaso, provocando así un episodio isquémico agudo. Las placas ateroscleróticas que se han roto suelen estar formadas por núcleos lipídicos de gran tamaño cubiertos por una capa fibrosa muy fina, estas placas se denominan placas vulnerables a la rotura; en cambio, aquellas placas con capas fibrosas más gruesas y una acumulación de lípidos en el núcleo limitada se denominan placas estables.

Con el tiempo, la placa aterosclerótica invade la luz arterial dando lugar a la formación de lesiones que limitan el flujo sanguíneo normal. Es este deterioro de la perfusión sanguínea lo que, en caso de alta demanda de oxígeno del miocardio, puede producir isquemia y sintomatología compatible con angina de pecho (Libby et al., 2019).

### Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico definitivo de los síntomas causados por la aterosclerosis se emplean normalmente técnicas de imagen para la visualización directa de la placa de ateroma o mediante el estudio de la isquemia en el órgano diana. Se pueden emplear métodos invasivos o métodos no invasivos.

- Métodos no invasivos, como la ultrasonografía o la angiografía por TC. Se emplean en el estudio no invasivo de aterosclerosis.
- Métodos invasivos, como la angiografía invasiva, la ultrasonografía intravascular o la tomografía de coherencia óptica se emplean principalmente para guiar las terapias intervencionistas.

Una vez se ha llegado al diagnóstico definitivo de aterosclerosis con significación clínica, se procede a estratificar el riesgo de la enfermedad aterosclerótica, que servirá de base para la elección del tratamiento adecuado. Los pacientes requerirán distintos tratamientos en relación con la afectación, estos tratamientos pueden ser farmacológicos con mediación hipolipemiente (por ejemplo, las estatinas), junto a la reducción o eliminación de los factores de riesgo. Las características concretas de la placa aterosclerótica (extensión, gravedad y localización de esta) determinará la necesidad de emplear otras medidas médicas o quirúrgicas que reduzcan la probabilidad de que el paciente sufra eventos agudos en relación a esta placa (Libby et al., 2019).

### Prevención de la aterosclerosis

El grave problema a nivel mundial que suponen las enfermedades cardiovasculares ha provocado que se preste especial atención a su prevención. Resulta imprescindible la gestión del riesgo cardiovascular, poniendo especial atención en los grupos de edad más jóvenes, siendo necesario centrarse en mantener el estado de salud y no solo abordar el tratamiento de la enfermedad una vez ya está establecida (Libby et al., 2019).

La importancia de adoptar un estilo de vida saludable radica en la notable reducción de la aparición de aterosclerosis y sus complicaciones cuando esto se lleva a cabo. La exposición a los factores de riesgo durante los primeros años de vida se relaciona con la aparición de futuros eventos cardiovasculares. Además, los hábitos adquiridos durante la infancia suelen persistir en la vida adulta (Libby et al., 2019).

Aunque toda la población puede beneficiarse de la reducción de los factores de riesgo cardiovascular que se consigue mediante cambios en el estilo de vida, aún existen ciertos subgrupos de pacientes, como individuos con hipercolesterolemia familiar, diabetes mellitus tipo 1 o 2, enfermedades renales o enfermedades inflamatorias crónicas, que presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el futuro y que, por tanto, pueden beneficiarse de un tratamiento adicional (Libby et al., 2019).

Para la prevención primaria lo ideal es adoptar un estilo de vida saludable desde la infancia, aunque la modificación de los distintos factores de riesgo puede prevenir la progresión del proceso aterosclerótico en cualquier fase de la enfermedad (Libby et al., 2019).

### Manejo y tratamiento de la aterosclerosis

#### Estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida constituyen la base del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ya que tienen la gran ventaja de estar dirigidas a múltiples factores de riesgo y son de gran importancia en cualquier fase de la enfermedad aterosclerótica. Se requiere enfatizar la importancia de la dieta, actividad física y la abstinencia de tabaco. Una dieta saludable influye en el perfil lipídico, disminuye la obesidad y afecta a la microbiota intestinal (Libby et al., 2019).

#### Tratamiento farmacológico hipolipemiente

El colesterol LDL actúa como un factor de riesgo causal, por lo tanto, controlar precozmente su concentración es de gran importancia. La disminución de su concentración reduce el riesgo de aparición de eventos relacionados con enfermedades cardiovasculares, siendo proporcional su descenso independientemente de la existencia de otros factores de riesgo. Los tratamientos hipolipemiantes podemos clasificarlos en:

- *Estatinas*: Las estatinas inhiben la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilCoA reductasa, enzima que limita la síntesis de colesterol. Una reducción del colesterol LDL con estatinas muestra una reducción de la aparición de eventos de enfermedades cardiovasculares. Se debe emplear la dosis más alta recomendada o tolerada para lograr el objetivo terapéutico. Dependiendo del tipo, la potencia y la dosis de la estatina empleada se puede conseguir una reducción del 30-50% en los valores de colesterol LDL. En caso de no alcanzarse el objetivo terapéutico con el empleo de estatinas se puede emplear un tratamiento combinado de estatinas y otros fármacos hipolipemiantes (Libby et al., 2019).

- *Otros fármacos hipolipemiantes:*

- Los fármacos secuestrantes de ácido biliares reducen el colesterol LDL y reducen los eventos de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, producen efectos adversos gastrointestinales, interacciones farmacológicas y una elevación en la concentración de triglicéridos, lo que reduce su uso como fármacos hipolipemiantes (Libby et al., 2019).
- La ezetimiba inhibe la absorción de colesterol en los enterocitos y aumenta la expresión de los receptores hepáticos de LDL, este fármaco en combinación con estatinas reduce la concentración de colesterol LDL entre un 15 y un 20% más que de manera aislada (Libby et al., 2019).
- PCSK9 se une a los receptores de LDL y promueve su degradación intracelular, por lo que los inhibidores de PCSK9 reduce sustancialmente la concentración de LDL, pueden emplearse en combinación con estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Además, el tratamiento con estos fármacos es el indicado en el caso de pacientes con intolerancia a las estatinas (Libby et al., 2019).

#### *Tratamiento farmacológico no hipolipemiante*

- *Fármacos antiplaquetarios:* Las plaquetas desempeñan un papel esencial en los procesos trombóticos asociados a aterosclerosis. El tratamiento con fármacos antiplaquetarios (por ejemplo, la aspirina) se emplea en la prevención secundaria, ya que los beneficios obtenidos por el empleo de aspirina en estos pacientes supera el riesgo de hemorragia (Libby et al., 2019).
- *Fármacos antiinflamatorios:* Especialmente interesantes los fármacos antiinflamatorios que inhiben las vías reguladoras de la IL-1, IL6 y el TNF- alfa. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano anti IL-1 que ya ha sido asociado a una disminución en las concentraciones de la IL-6, la proteína C reactiva y el fibrinógeno en pacientes que presenta un alto riesgo cardiovascular. El anticuerpo anti TNF- alfa infliximab mejora la función endotelial y produce una disminución en incidencias de eventos cardiovasculares (Golia et al., 2014).

## **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Los factores de riesgo son aquellos rasgos o características de un individuo que producen un aumento en la probabilidad de sufrir un evento concreto. En referencia a los factores de riesgo cardiovascular, se pueden dividir en factores de riesgo modificables y factores de riesgo no modificables (Sarre-Álvarez et al., 2018).

### **Factores de riesgo cardiovascular modificables**

La modificación de estos factores de riesgo resulta de gran importancia para reducir la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

## **Hipertensión arterial**

El control de la presión arterial, interviniendo en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico si fuera necesario, es de vital importancia, dependiendo del nivel de presión arterial y del perfil de riesgo del paciente (Libby et al., 2019).

La relación entre la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares es aplicable tanto a la presión arterial sistólica como a la diastólica, aunque la evidencia es más sólida para la presión arterial sistólica en adultos. Esta relación es observable en ambos sexos y todas las edades en relación con las principales manifestaciones de enfermedad cardiovascular como el ictus, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica. La relación es independiente de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Aproximadamente dos tercios de los adultos que padecen hipertensión a los 30 años de edad presentan un 40% más de riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular que aquellos de la misma edad y sexo, pero con unos valores de presión arterial inferiores. Además, los eventos cardiovasculares en individuos con hipertensión se manifiestan unos 5 años antes que en individuos con valores normales de presión arterial (Oparil et al., 2018).

## **Obesidad**

La epidemia mundial de obesidad afecta enormemente a la salud de la población. Una reducción de peso mejora la función de la pared vascular y puede reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Libby et al., 2019).

En las últimas tres décadas, se han estudiado muchos de los procesos que relacionan la obesidad y el desarrollo de aterosclerosis. Anteriormente, ambas enfermedades estaban consideradas como trastornos lipídicos, sin embargo, en la actualidad ambas patologías se consideran condiciones inflamatorias crónicas en las que los procesos inmunitarios juegan un papel muy importante. Estas patologías presentan varios factores en común ya que, en ambos casos, los lípidos, las partículas de LDL y los ácidos grasos libres activan el proceso inflamatorio y desencadenan la enfermedad. Por un lado, la presencia del proceso inflamatorio es responsable desde la disfunción endotelial temprana hasta la formación de placas ateroscleróticas que pueden causar complicaciones y que se pueden relacionar con la obesidad. Por otro lado, el tejido graso libera adipocitoquinas, que inducen la resistencia a la insulina, hipercoagulabilidad, inflamación sistémica y disfunción endotelial, facilitando con ello el proceso aterosclerótico (Csige et al., 2018).

La reducción del peso corporal mejora las anomalías lipídicas y afecta favorablemente a los demás factores de riesgo cardiovascular que suelen estar presentes en individuos dislipémicos (Mach et al., 2019).

## **Diabetes**

La mayoría de las muertes en pacientes diabéticos se deben a enfermedades cardiovasculares. La tasa de enfer-

medades cardiovasculares en adultos diabéticos es de dos a tres veces mayor que en adultos no diabéticos. Los pacientes con diabetes sin antecedentes de infarto de miocardio presentan el mismo riesgo de sufrir un síndrome coronario agudo que aquellos pacientes no diabéticos que si tengan antecedentes personales de infartos de miocardio. Además, la tasa de mortalidad a los 5 años de los pacientes diabéticos tras haber sufrido un infarto de miocardio es el doble que la de los individuos no diabéticos (Henning RJ., 2018). El control de la diabetes mellitus reduce el riesgo de presentar complicaciones microvasculares y macrovasculares (Libby et al., 2019).

### **Sedentarismo**

El sedentarismo y la inactividad física son factores de riesgo en todo el mundo para enfermedades cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa. Las personas que permanecen inactivas de forma crónica durante largos periodos de tiempo tienen una expresión reducida de reguladores metabólicos clave (Lavie et al., 2019).

La intervención debe combinar dieta y ejercicio, ya que es el enfoque que permite una mejora en el rendimiento físico y en la calidad de vida, mitigando la reducción de la masa muscular y ósea, sobre todo en las personas mayores. Se aconseja la realización de ejercicio físico regular de una intensidad moderada durante al menos 30 minutos al día, independientemente de que el paciente presente o no sobrepeso (Mach et al., 2019).

### **Dislipemia**

La dislipemia se define como una concentración anormalmente elevada de lípidos en sangre. Está asociada al estilo de vida y a algunos trastornos genéticos como la hipercolesterolemia familiar. Se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Stein et al., 2019). El tratamiento de la dislipemia es el principal objetivo terapéutico para la prevención primaria y secundaria (Sandesara et al., 2019).

### **Tabaquismo**

El número de cigarrillos fumados diariamente muestra una relación dosis-respuesta con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, aunque esta relación no es lineal (Kondo et al., 2019).

El abandono del hábito tabáquico es la estrategia más eficaz clínicamente y más rentable para la prevención de la enfermedad aterosclerótica (Libby et al., 2019).

La exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo de rotura de la placa aterosclerótica, lo que favorece la formación de trombos en la lesión pudiendo desencadenar la aparición de un síndrome coronario agudo. Por un lado, el consumo de tabaco provoca espasmos en las arterias coronarias que pueden producir un estrechamiento coronario significativo. Por otro lado, también es factor de riesgo de accidentes cerebrovasculares tanto en hombres como en mujeres, aumenta el riesgo de desarrollar aneurismas cerebrales y hemorragia subaracnoidea. La rotura de las placas

ateroscleróticas junta a la posible aparición de aneurismas cerebrales explica el aumento de muertes súbitas en personas fumadoras (Kondo et al., 2019).

## **Factores de riesgo cardiovascular no modificables**

### **Edad**

La edad es uno de los principales factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares. Debido a los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se ha prolongado la esperanza de vida media y, se calcula que aproximadamente un quinto de la población mundial tendrá más de 65 años en el año 2030, con un aumento exponencial de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Además, la prevalencia de las alteraciones metabólicas, en concreto el síndrome metabólico y la diabetes, aumentan significativamente en la población de edad avanzada, contribuyendo así a un aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular (Costantino et al., 2016).

### **Sexo**

Las diferencias por sexo en las enfermedades cardiovasculares se clasifican como aquellas que son específicas de un solo sexo y las que difieren en incidencia, prevalencia, etiología, sintomatología, respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad en un sexo en comparación con el otro. Todas las diferencias descritas entre un sexo y el otro tienen su base en las diferencias genéticas y hormonales entre hombres y mujeres (Shufelt et al., 2018).

En las mujeres la enfermedad cardiovascular suele presentarse más tarde, aunque con una mayor morbilidad y mortalidad asociadas. Aunque suelen presentar síntomas similares, hay algunas diferencias claras. Por un lado, las mujeres suelen presentar un mayor número de síntomas que los hombres y se identifican con menor frecuencia ya que no suelen presentar los síntomas anginosos típicos, descartándose la patología y alterando así las pautas de diagnóstico y tratamiento (Leonard EA and Marshall BJ., 2018).

## **RIESGO CARDIOVASCULAR**

En la década de 1930, se describió por primera vez la relación existente entre la dieta y la enfermedad coronaria, posteriormente también se asoció la mortalidad por enfermedad cardiovascular con los valores de colesterol sérico. Esta asociación entre los factores de riesgo y las enfermedades cardiovasculares condujo a la realización de diversos estudios epidemiológicos con el fin de conocer y poder calcular el riesgo de enfermedad cardiovascular en función de los distintos factores de riesgo (Sarre-Álvarez et al., 2018).

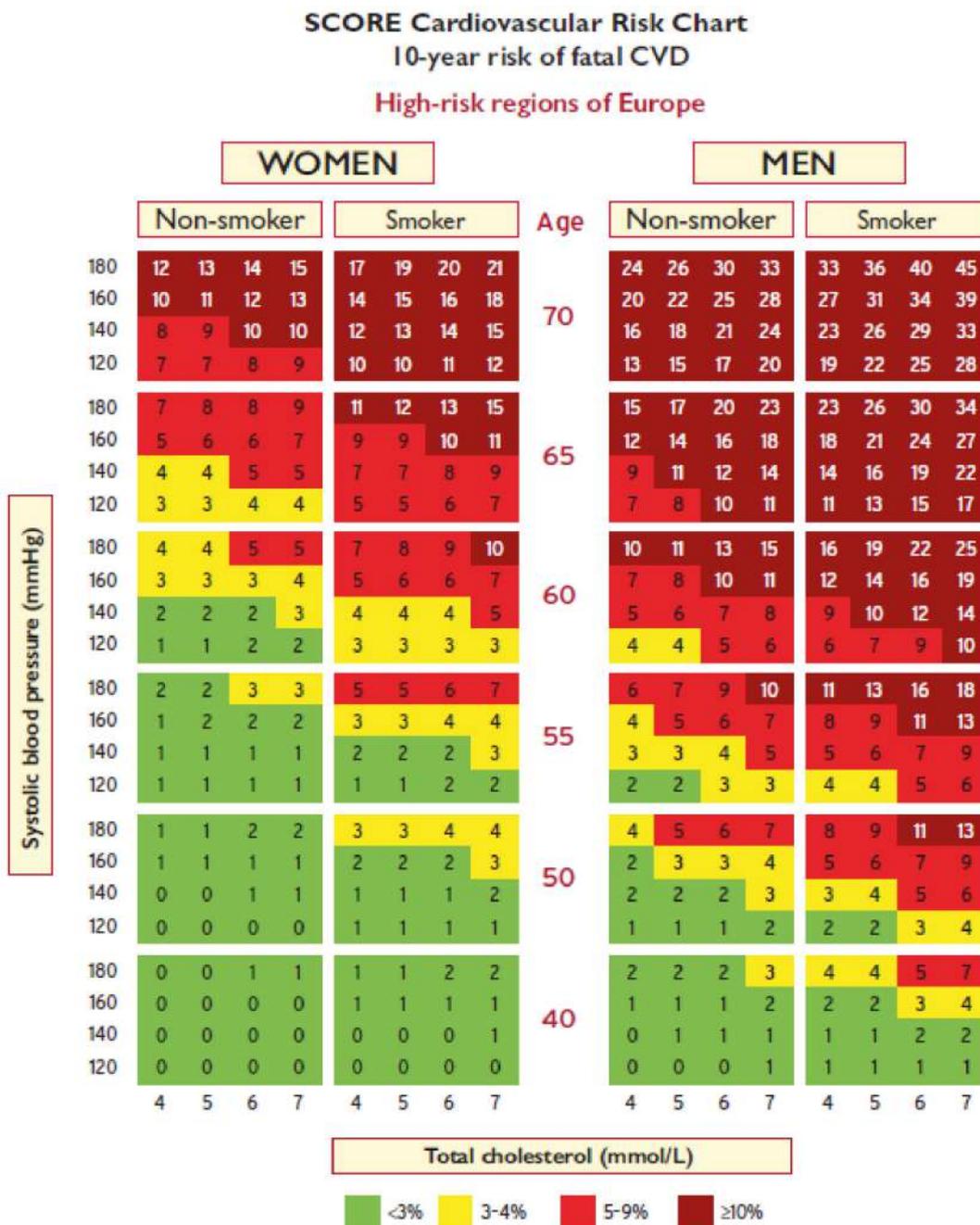
El riesgo cardiovascular se define como la probabilidad de que una persona desarrolle un evento cardiovascular aterosclerótico en un periodo de tiempo definido, expresa el efecto combinado de una serie de factores de riesgo. La prevención de la enfermedad cardiovascular en una persona determinada va a estar relacionada con su riesgo

cardiovascular total ya que cuanto mayor sea el riesgo, más intensas deben ser las medidas implementadas (Mach et al., 2019).

Para el cálculo del riesgo cardiovascular, históricamente se han utilizado, y todavía se utilizan, las estimaciones que provienen del estudio de Framingham. En España se han realizado diferentes calibraciones de las ecuaciones de Framingham, como la del REGICOR a partir de datos poblacionales de Cataluña o las del RICORNA a partir de los datos poblacionales de Navarra. Además, las tablas del REGICOR se han validado a partir de datos provenientes de diferentes centros de salud de España. A partir del análisis de estudios de cohortes europeo, se publicó el proyecto SCORE, del que se han elaborado unas tablas para países de alto riesgo y bajo riesgo (entre los que se incluye España) (Lobos JM y Brotons C., 2011).

El uso de los gráficos SCORE de bajo o alto riesgo dependerá de la experiencia de mortalidad por enfermedad cardiovascular en cada país. Aunque cualquier punto de corte es arbitrario y está abierto al debate, en estas directrices, el punto de corte para calificar a un país de "bajo riesgo de enfermedad cardiovascular" se basa en los datos de la OMS derivados del Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad. Los países se clasifican como de bajo riesgo si su tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustada por edad en 2016 fue menos de 150 por cada cien mil personas (para hombres y mujeres juntos). Los países con una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular de más de 150 por cada cien mil personas o más se consideran de alto riesgo. Las Guías Europeas de Enfermedad Cardiovascular recomiendan el uso del sistema de estimación sistemática del riesgo coronario o SCORE ya que está basado en grandes conjuntos de da-

Tabla 1. Tabla de estimación sistemática del riesgo cardiovascular para poblaciones europeas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (Mach et al., 2019).



tos de cohortes europeos, ya que son representativos y se pueden recalibrar para cada país de manera sencilla (Mach et al., 2019).

**Tablas SCORE (estimación sistemática del riesgo coronario)**

En la Tabla 1 se muestra la estimación de riesgo coronario para poblaciones europeas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Se estudia en relación a determinados factores de riesgo (edad, sexo, hábito tabáquico, presión arterial sistólica y colesterol total). Estas tablas se emplean para estimar el riesgo coronario en personas sin enfermedad cardiovascular manifiesta, diabetes tipo 1 o 2, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o niveles muy

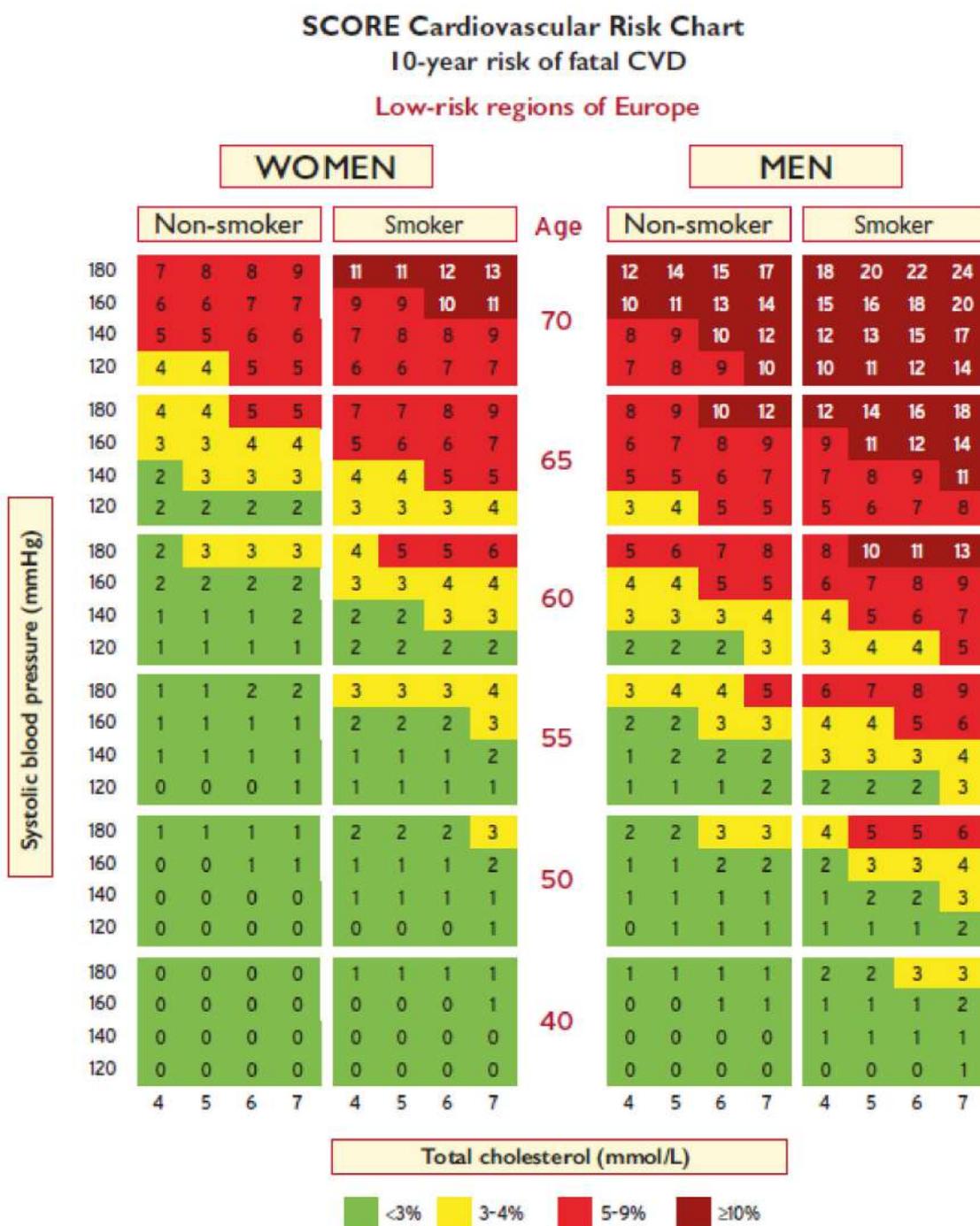
elevados de factores de riesgo individuales, ya que estas personas requieren un tratamiento intensivo debido a que ya presentan un alto riesgo (Mach et al., 2019).

En la Tabla 2 se muestra la estimación del riesgo coronario para poblaciones europeas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, como España ((Mach et al., 2019).

**MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

El Consorcio del Instituto Nacional de Salud definió un biomarcador como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. Los biomarcadores cumplen

**Tabla 2.** Tabla de estimación sistemática del riesgo cardiovascular para poblaciones europeas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular (Mach et al., 2019).



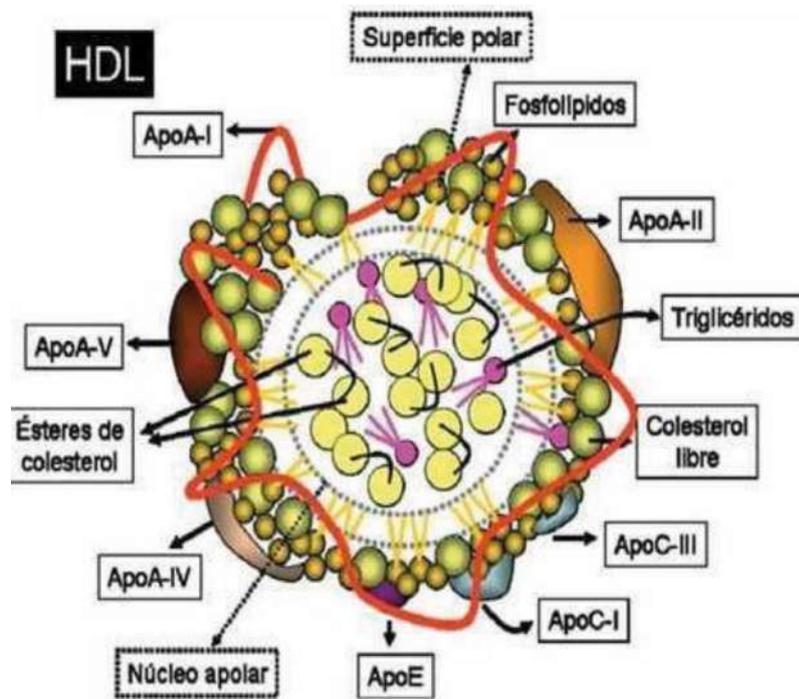


Figura 5. Esquema de una partícula de HDL (Badimón et al., 2009).

un papel fundamental en la evaluación de enfermedades. Se puede considerar un biomarcador ideal aquel que es exacto, preciso, presenta una alta sensibilidad y una alta especificidad (Dhingra y Vasan., 2017). Se pueden clasificar en:

- **Biomarcador pronóstico:** va a proporcionar información sobre el curso probable de una enfermedad en un individuo que no recibe tratamiento (Dhingra y Vasan., 2017).
- **Biomarcador predictivo:** permite la identificación de aquellos individuos que presentan mayor probabilidad de responder a una determinada intervención terapéutica, ayudando así a adaptar la terapia a las características individuales de cada paciente (Dhingra y Vasan., 2017).

En relación a las enfermedades cardiovasculares, existen numerosos biomarcadores que se emplean en la clínica como biomarcadores de diagnóstico, pronóstico o predicción (Dhingra y Vasan., 2017).

**Lípidos séricos**

Desde hace varias décadas se ha utilizado el perfil lipídico como marcador de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Este perfil abarca la determinación de colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL), colesterol de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Estos parámetros bioquímicos no proveen información sobre la heteroge-

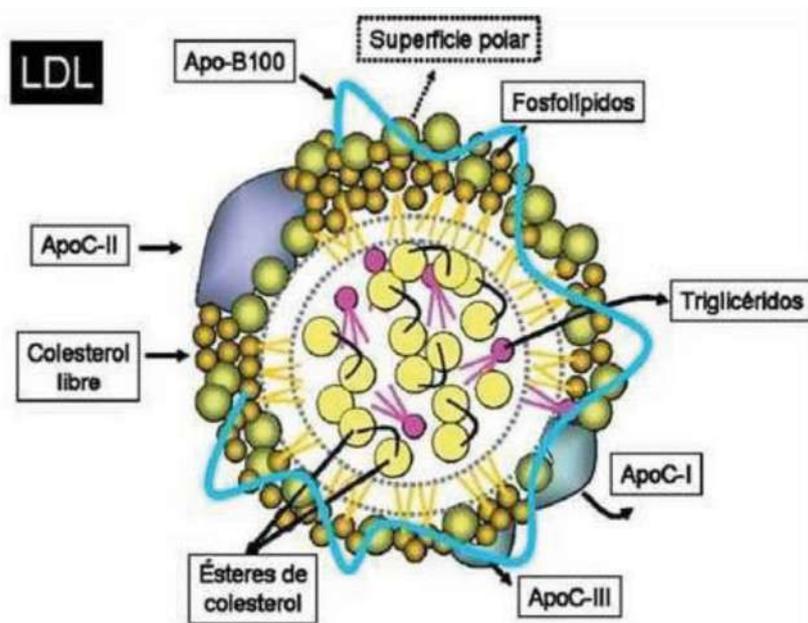


Figura 6. Esquema de una partícula de LDL (Badimón et al., 2009).

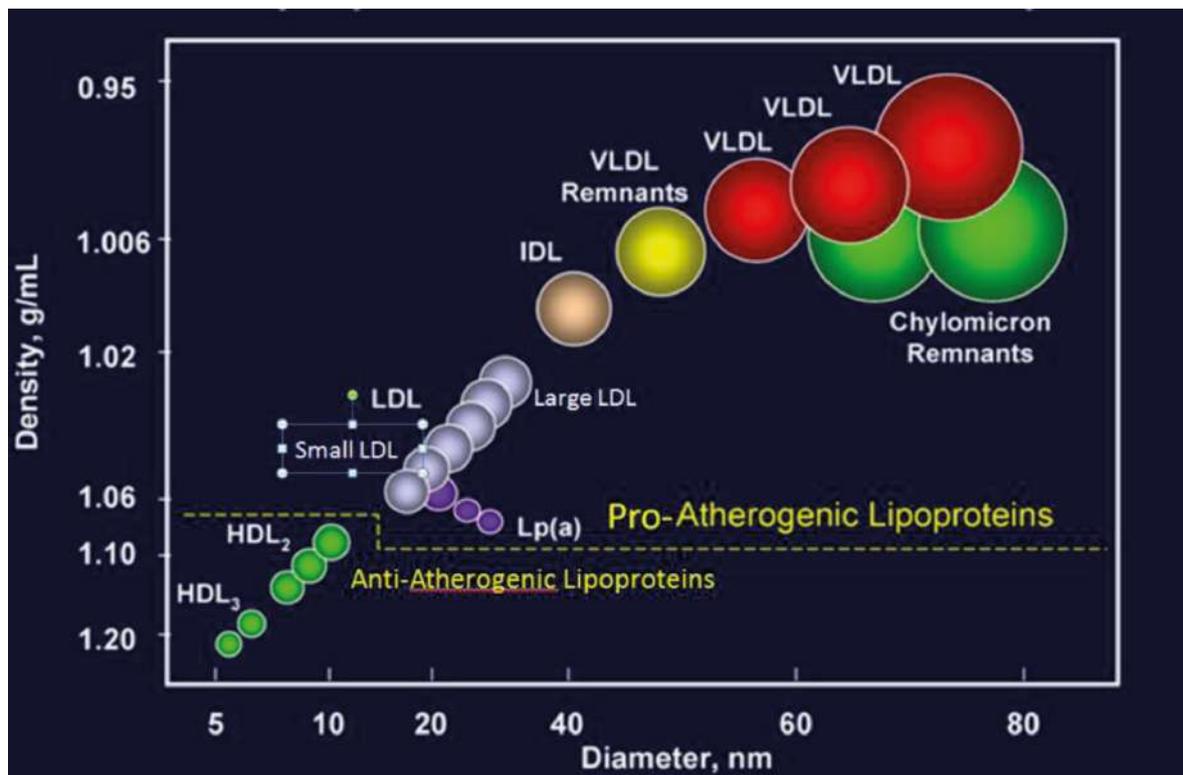


Figura 7. Tipos de lipoproteínas clasificadas en función de su tamaño y densidad (Feingold., 2021).

neidad y aterogenicidad de las partículas que transportan colesterol.

Las lipoproteínas circulantes pueden clasificarse en función de parámetros tanto físicos como químicos ya que varían en su tamaño, densidad y composición de lípidos y apolipoproteínas. Las lipoproteínas de baja densidad o LDL son la principal fuente de almacenamiento de lípidos ateroescleróticos mientras que las lipoproteínas de alta densidad o HDL no son aterogénicas y su concentración se correlaciona inversamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aunque el colesterol LDL-C es un factor de riesgo bien estudiado, cada vez hay más pruebas que cuestionan la opinión convencional de que el colesterol-LDL es el biomarcador más relevante de la cardiopatía isquémica. En primer lugar, se ha observado que los individuos con un colesterol LDL de rango normal siguen desarrollando cardiopatía isquémica y, en segundo lugar, varios estudios observacionales han descubierto que el ajuste por otras lipoproteínas atenúa sustancialmente la asociación del colesterol LDL, lo que sugiere que el análisis de las subfracciones de lipoproteínas establece una mejor información para evaluar el riesgo cardiovascular que la determinación de la concentración de colesterol presente en las lipoproteínas plasmáticas (Liou and Kaptoge., 2020).

Las LDL consisten en un grupo de partículas casi esféricas, heterogéneas en cuanto a densidad, peso molecular, composición química, carga superficial y tamaño, y su distribución se ve afectada por factores genéticos y factores ambientales. Su densidad hidratada oscila entre 1,019 y 1,063 g/mL. Cada partícula de LDL está compuesta típicamente por un núcleo hidrofóbico de lípidos neutros, principalmente ésteres de colesterol y triglicéridos, está rodeado por una cubierta hidrofílica de lípidos polares como fosfolípidos y colesterol libre, y una única molécula de apolipoproteína B-100. El diámetro de la partícula y su densidad están asociados de forma inversa y comprenden distintas subclases de partículas que se diferencian en su tamaño, densidad, composición, función metabólica y capacidad aterogénica. Se han identificado cuatro subclases de LDL según su tamaño de partícula y densidad, LDL-I ( $\delta$ : 1,019-1,023 g/ml, diámetro: 26,0–28,5 nm), LDL-II ( $\delta$ : 1,024-1,034 g/ml, diámetro: 25,5–26,4 nm), LDL-III (pequeñas y densas,  $\delta$ : 1,034-1,044 g/ml, diámetro: 24,2–25,5 nm), y LDL-IV (muy pequeñas y densas 1,044-1,060 g/ml, diámetro: 22,0–24,1 nm) (Liou and Kaptoge., 2020).

El tamaño de las LDL humanas presenta una distribución bimodal que da lugar a dos fenotipos de perfil lipídico; el

Tabla 3. Clasificación de las subclases de LDL (Modificado de Nikolic et al., 2013).

Subclase de LDL	Densidad (d/mL)	Patrón	Tipo de LDL
I	1.025-1.032	A	Grande
II	1.032-1.038	A	Grande
III	1.038-1.050	B	Pequeña
IV	1.050-1.063	B	Pequeña

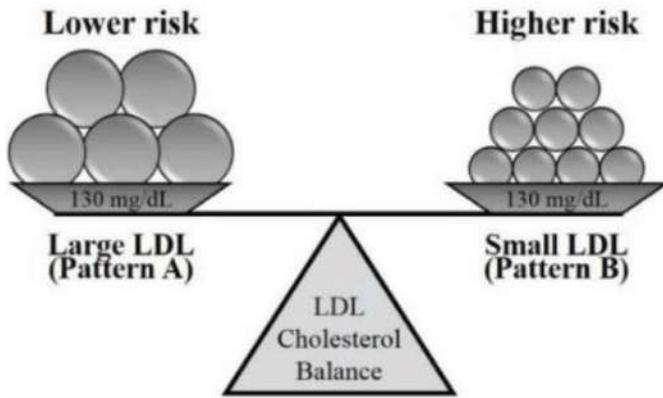


Figura 8. Fenotipos de perfil lipídico (Daoud et al., 2014).

fenotipo A, en el cual predominan las subclases de LDL I y II y el fenotipo B en el que predominan las subclases III y IV (Ivanova et al., 2017).

En cuanto a las sdLDL, su formación se promueve cuando el nivel de triglicéridos en plasma es elevado, mientras que la de las LDL más grandes se observan con niveles de triglicéridos más bajos. La hipertrigliceridemia da lugar a la generación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos, que se ven sometidas a una hidrólisis por la lipoprotein lipasa, seguida de intercambio mediado por la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) entre los triglicéridos de las VLDL y los ésteres de colesterol de las LDL y de las partículas de lipoproteínas de alta densidad (HDL), dando lugar a LDL ricas en triglicéridos. Estas últimas son delipidadas por la lipasa hepática y convertidas en formas más pequeñas y densas (Hirano et al., 2018).

En relación al desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, dependerá tanto de la cantidad como de las propiedades específicas de las lipoproteínas circulantes. En comparación con las LDL grandes y menos densas, las LDL pequeñas y

densas (LDLpd) tienen mayor potencial aterogénico, que está relacionado con sus propiedades bioquímicas y biofísicas concretas. Los factores que hacen que esto ocurra menor afinidad por el receptor de LDL, mayor susceptibilidad a la oxidación y una mayor afinidad por los proteoglicanos (Qi et al., 2020):

En primer lugar, el tiempo de circulación de las sdLDL es mayor que el de las partículas grandes de LDL, que se eliminan del torrente sanguíneo mediante la interacción con el receptor de LDL, ya que las partículas LDL pequeñas y densas tienen menor afinidad por el receptor de LDL, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan modificaciones aterogénicas de las partículas en el plasma. Una explicación de este hecho es que la conformación de ApoB100 ubicada en la superficie de la LDL, y esencial para la unión de las partículas de LDL a su receptor celular, y degradación, depende del tamaño de la LDL. Cuando la LDL es pequeña y densa, apoB posee una conformación, que disminuye su afinidad por el receptor de LDL celular con respecto a las LDL más grandes. Por ende, las LDLpd permanecen en el plasma un mayor periodo de tiempo, teniendo así mayor oportunidad de infiltrar el endotelio vascular y modificarse por oxidación (Ivanova et al., 2017).

Además, la mayor susceptibilidad de oxidación que presentan las LDL pequeñas y densas respecto a las grandes y menos densas es consecuencia de su mayor concentración de ácido araquidónico que es un ácido graso sensible al ataque de los radicales libres. Además, poseen una menor concentración de antioxidantes, ya que estos disminuyen con el tamaño de la LDL, lo que las hace menos resistentes a la oxidación. Otra posible causa de la mayor susceptibilidad es, como he comentado anteriormente, la diferencia en la conformación de ApoB, lo cual posiblemente provoca diferencias en la exposición de los antioxidantes (Ivanova et al., 2017).

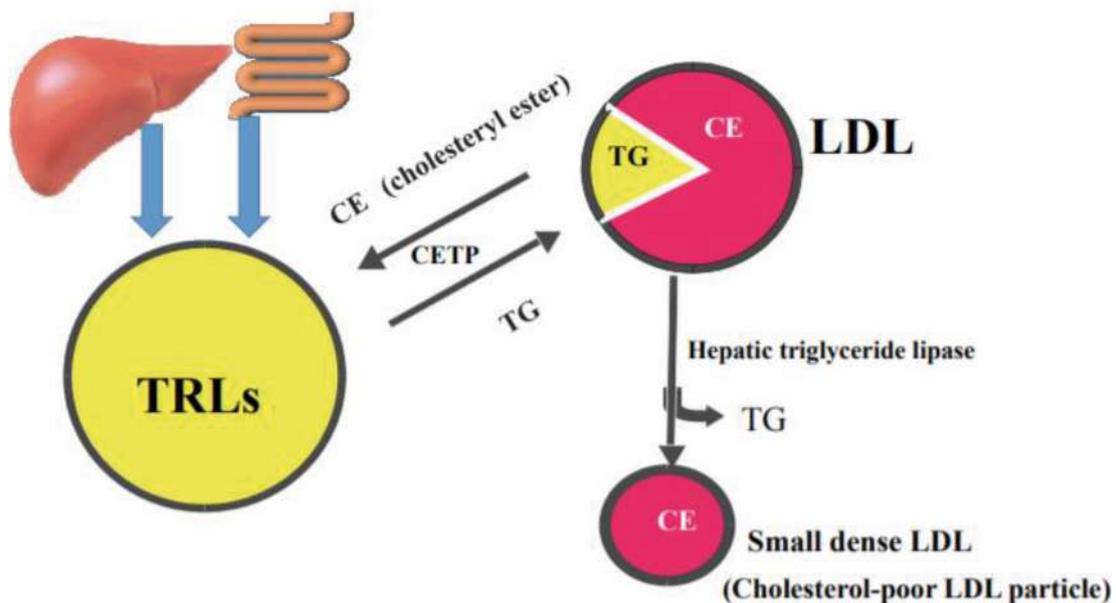


Figura 9. Formación de partículas de LDL pequeñas y densas (Hirano., 2018).

Por otro lado, su pequeño tamaño favorece su penetración en la pared arterial, donde servirán como almacenamiento de colesterol y lípidos (Ivanova et al., 2017)

Actualmente, el desarrollo de métodos de determinación de estas partículas baratos y fiables sigue siendo un objetivo difícil. Actualmente se dispone de una serie de métodos para el análisis de las subfracciones de las LDL y la medición de tamaño de las partículas de sdLDL, el número y la concentración de colesterol. La ultracentrifugación, la electroforesis en gel de gradiente, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía líquida de alta resolución y el análisis de movilidad iónica son los más frecuentes. Hasta la fecha, no existe un "gold standard" (Hirayama y Miida., 2012).

La ultracentrifugación y la electroforesis en gel de gradiente son las técnicas más consolidadas, aunque significativamente sofisticadas. En la mayoría de los estudios que utilizan estos métodos, las partículas de LDL se clasifican en 3 o 4 subclases, incluyendo las grandes, las intermedias, las pequeñas y, en algunos estudios, las muy pequeñas. Sin embargo, la clasificación de las LDL basada en diferentes métodos analíticos carece de uniformidad, y debe tenerse cuidado al comparar los resultados de los resultados de los estudios clínicos que emplean diferentes métodos (Hirayama y Miida., 2012) (Kanonidou., 2021).

Históricamente, el primer método que permitió la separación de diferentes fracciones de LDL fue la ultracentrifugación analítica. En este método, las partículas de LDL son separadas en base a su tasa de flotación (Hirayama y Miida., 2012).

Otro método ampliamente utilizado para el análisis de subfracciones de LDL es la electroforesis en gel de gradiente en condiciones no saturantes. En este método, subclases de LDL se separan por su movilidad electroforética, que está determinada por el tamaño y la forma de la lipoproteína (Hirayama y Miida., 2012).

Aunque existe una fuerte correlación entre el tamaño y la densidad de las partículas de LDL analizadas por ultracentrifugación y electroforesis, estos parámetros no son idénticos (Hirayama y Miida., 2012).

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede emplearse para estudiar las clases de lipoproteínas en el plasma sanguíneo, incluidas las subclases de LDL. Sin embargo, los resultados de la medición del tamaño de las partículas por RMN difieren significativamente de los datos de la medición por electroforesis en los mismos pacientes y no pueden compararse directamente (Hirayama y Miida., 2012) (Kanonidou., 2021).

La resonancia magnética nuclear y el ensayo homogéneo son opciones con un potencial uso clínico, ya que producen resultados rápidamente y pueden ser de alto rendimiento. Estas técnicas tienen la desventaja de tener un alto coste y ser difíciles de estandarizar, además son poco accesibles a laboratorios de baja y mediana complejidad. Es por ello que se han buscado alternativas más simples de estimar las distintas subfracciones de LDL mediante cocientes de riesgo (Kanonidou., 2021).

Se debe tener en cuenta que cada partícula de LDL está compuesta por una única molécula de apolipoproteína B100 (ApoB) que envuelve un núcleo lipídico compuesto mayormente por colesterol. De esta manera la medición de ApoB en suero refleja, de forma estimada, el número de partículas de LDL, mientras que la medición de colesterol LDL indica de cantidad absoluta de colesterol que es transportado por dichas partículas. Por lo tanto, la relación colesterol LDL/ApoB estima la cantidad de colesterol que es transportado por una partícula individual. De esta forma, una relación colesterol LDL/ApoB baja indica que el colesterol es transportado en un número elevado de partículas de LDL y el contenido lipídico de cada partícula es bajo, convirtiéndola en una partícula pequeña y densa, contrariamente, una relación colesterol LDL/ApoB alta indica que el colesterol es transportado por pocas partículas de LDL y por lo tanto las mismas contienen mayor contenido lipídico. Una relación c-LDL/ApoB de 1,20 corresponde a una media de diámetro de partículas de 25,5 nm, por lo que una relación menor a 1,20 se corresponde con fenotipo B, y una relación superior a dicho valor se corresponde con un fenotipo A. Esta relación es sencilla de medir e interpretar, además aporta información muy útil para la valoración del potencial aterogénico de las partículas de LDL de los pacientes. Se ha demostrado que en pacientes con un tamaño de partículas de LDL de 25,5 nm o menor, la incidencia de ECV se incrementa significativamente a medida que la concentración sérica de c-LDL aumenta, mientras que en pacientes con un tamaño de partícula de LDL superior no se observan diferencias significativas en la incidencia de ECV de acuerdo con la concentración sérica de c-LDL (Ivanova et al., 2017).

Otro cociente de riesgo empleado es la relación entre los triglicéridos y el colesterol HDL (ratio TG/HDL-C). Esto está respaldado por la evidencia de que las concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de HDL-C están asociados a una mayor proporción de LDL pequeñas y densas. Un estudio en individuos japoneses sanos, en el que se determinó el tamaño de las partículas de LDL con GGE, mostró que el 75% de los que tenían sdLDL tenían TG/HDL-C > 2 (cuando las concentraciones de TG y HDL-C se miden en mg/dL) (Kanonidou., 2021).

La determinación calculada de sdLDL ofrece la ventaja de ser una herramienta sencilla de bajo coste para la evaluación del riesgo de ECV y la identificación de pacientes que merecen un estudio más detallado. Sin embargo, este enfoque tiene limitaciones ya que las ecuaciones sugeridas requieren una validación en poblaciones amplias y en diversos grupos étnicos y de enfermedades, además de establecer su valor predictivo, antes de ser adaptadas para su uso clínico (Kanonidou., 2021).

### **Triglicéridos**

Las lipoproteínas circulantes contienen colesterol y triglicéridos. Son las VLDL, sintetizadas en el hígado y los quilomicrones, secretados por enterocitos intestinales, los encargados del transporte de las partículas de triglicéridos (Duran y Pradhan., 2021). Las lipoproteínas remanentes, como las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y los quilomicrones remanentes, así como las partículas de

HDL, contienen triglicéridos en su composición. Estas partículas remanentes, debido a su menor tamaño, pueden penetrar en la pared arterial, causando un mayor desarrollo de la placa aterosclerótica (Kockx y Kritharides., 2018).

Los ácidos grasos que se ingieren en la dieta normal se emplean para la síntesis de triglicéridos, que posteriormente serán transportados por los quilomicrones que contienen apolipoproteína B48. En el hígado, los triglicéridos se forman a partir de ácidos grasos que se sintetizan localmente o a partir de aquellos que proceden de la circulación (Kockx y Kritharides., 2018). Existen dos vías el metabolismo de las lipoproteínas que contienen altas concentraciones de triglicéridos, la vía endógena a través del hígado o la vía exógena a través del intestino delgado:

-En la vía endógena, las VLDL se producen en los hepatocitos a partir de los ácidos grasos libres derivados de la circulación o que han sido sintetizados en el hígado. A estas partículas de VLDL se adhieren diversas moléculas de apolipoproteínas (apo B100, apo CII, apo CIII y apo E. A continuación, las partículas de VLDL son secretadas al plasma, y la lipoprotein lipasa (LPL) rompe los triglicéridos dentro del

núcleo de la VLDL generando partículas remanentes de VLDL/IDL. En este proceso se generan ácidos grasos libres que se absorben tanto en el tejido muscular como en el tejido adiposo. Las partículas IDL catabolizan a LDL (Sandesara et al., 2019).

-En la vía exógena, los ácidos grasos provenientes de la dieta son absorbidos por los enterocitos y se incorporan a los quilomicrones que contienen apo B48. Posteriormente se secretan en el sistema linfático por donde acceden a la circulación y adquieren moléculas de apo CII, apo CIII y apoE. La enzima lipoprotein lipasa rompe las partículas de triglicéridos generando remanentes de quilomicrones. Los ácidos grasos libres que se generan se absorben en tejido muscular y tejido adiposo. Las partículas remanentes se eliminan de la circulación por un proceso de recaptación que tiene lugar en el hígado a través de receptores de LDL, LRP1 y HSPG (Sandesara et al., 2019).

Se puede definir la hipertrigliceridemia como un nivel de triglicéridos en suero mayor o igual a 150 miligramos por decilitro, o 1,7 mmol/litro (Sandesara et al., 2019). Esta hipertrigliceridemia puede clasificarse de la siguiente manera:

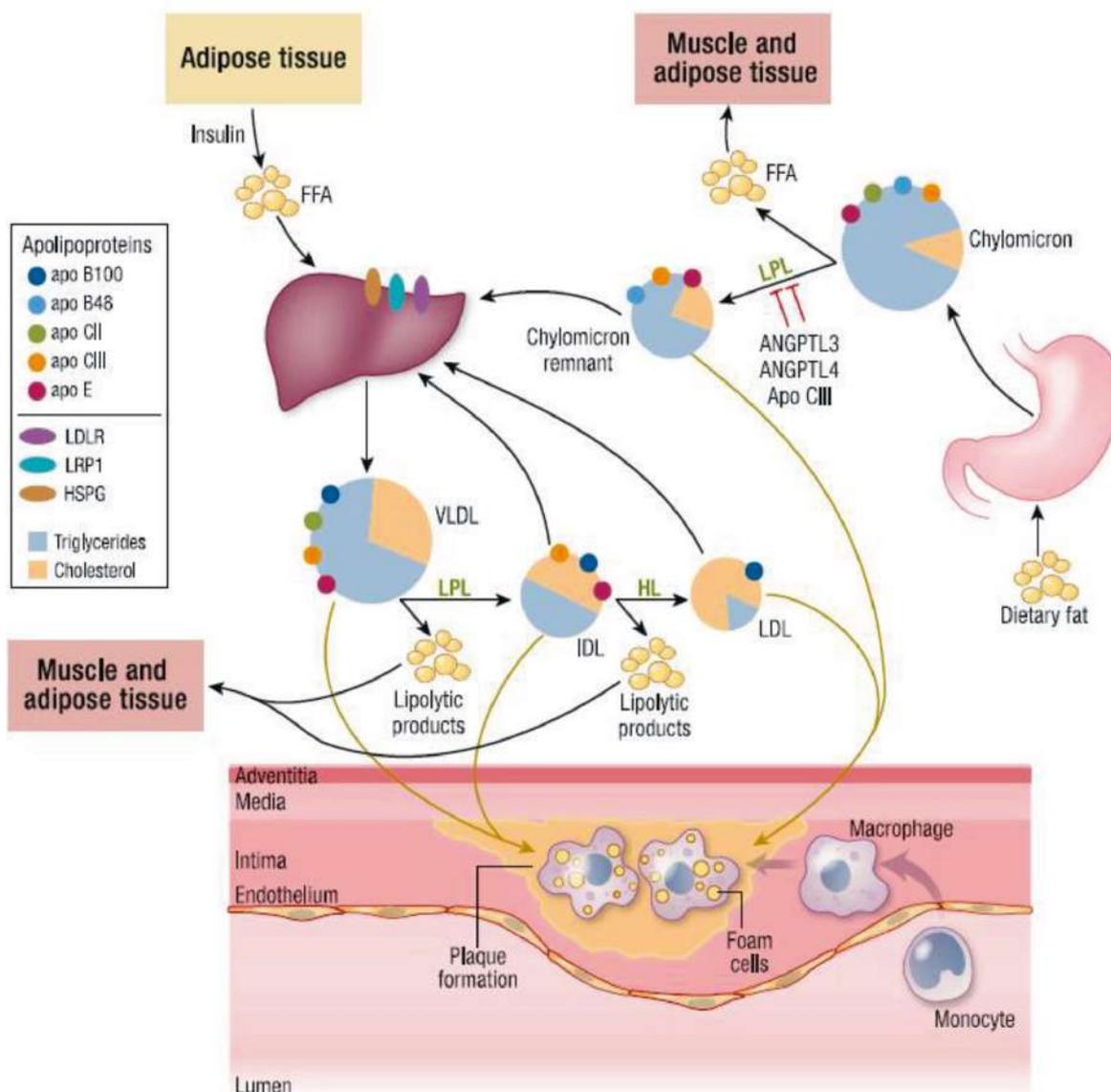


Figura 10. Esquema del metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL, quilomicrones) (Sandesara et al., 2019).

- **Límite superior:** cuando la concentración de triglicéridos en sangre va de 150 a 199 miligramos/decilitro (Sandesara et al., 2019).
- **Alto:** cuando la concentración de triglicéridos se encuentra entre 200 hasta 499 miligramos/decilitro (Sandesara et al., 2019).
- **Muy alto:** cuando la concentración de triglicéridos en sangre es igual o mayor a 500 miligramos/decilitro (Sandesara et al., 2019).

Una hipertrigliceridemia severa está asociada con la hiperviscosidad en los capilares pancreáticos, lo que produce isquemia del tejido con la consiguiente liberación de lipasas pancreáticas y ácidos grasos libres que resultan tóxicos, produciendo tanto inflamación como pancreatitis (Sandesara et al., 2019).

Se puede desarrollar hipertrigliceridemia por un aumento en la producción de triglicéridos, por una alteración del procesamiento o del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o por que se produzca una reducción en la eliminación de estos triglicéridos (Sandesara et al., 2019).

La principal causa de elevaciones moderadas de triglicéridos en sangre es llevar malos hábitos de vida, como, por ejemplo, llevar una dieta basada en carbohidratos simples o un alto consumo de grasas saturadas, excesivo consumo de alcohol (ya que se produce un aumento en la lipólisis en los adipocitos, aumentando el número de ácidos grasos libres en el hígado, dando así lugar a la formación de lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL), presentar obesidad o llevar un estilo de vida muy sedentario (Sandesara et al., 2019).

Por otro lado, otras causas secundarias de hipertrigliceridemia son el embarazo, hipotiroidismo, diabetes mellitus con un mal control de la patología, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico y el consumo de algunos fármacos (corticoesteroides, estrógenos orales, andrógenos, tamoxifeno, beta bloqueantes no selectivos, diuréticos tiazídicos, inhibidores de las proteasas, interferón, antipsicóticos atípicos, ciclosporina, etc) (Sandesara et al., 2019).

### **Apolipoproteínas**

Las apolipoproteínas tienen la función de regular el metabolismo de las lipoproteínas, están implicadas tanto en el transporte como en la redistribución de los lípidos entre distintas células o tejidos (Mahley et al., 1984).

Son componentes estructurales de las lipoproteínas plasmáticas. Las apolipoproteínas más relevantes en relación al metabolismo lipídico y el desarrollo de aterosclerosis son la apoB100, apoB48, apoA-I, apoC-II, apoC-III, apoE y apo(a) (Mehta and Shapiro., 2022).

### **apoE**

La apolipoproteína E forma parte de los quilomicrones, de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Es una apolipoproteína polimórfica que presenta tres alelos comunes (épsilon

2, épsilon 3 y épsilon 4) y seis genotipos distintos (E2/E2, E2/E3, E3/E4, E3/E3, E3/E4 y E4/E4). El alelo épsilon 4 está asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (Liu et al., 2019).

### **apoA**

Se puede encontrar en 3 formas distintas, apoA-I, apoA-II y apoA-IV.

La apoA-I es la proteína más abundante en las partículas de HDL, aunque también aparece en quilomicrones. Se sintetiza tanto en hígado como en intestino.

La apoA-II es la segunda proteína más abundante en las moléculas de HDL y se sintetiza principalmente en el hígado.

La apoA-IV forma parte de partículas de quilomicrones y aparece en baja concentración en partículas de HDL (Mahley et al., 1984).

### **apoC**

Puede encontrarse en tres formas, apoC-I, apoC-II y apoC-III y forman parte de la superficie de quilomicrones, VLDL y HDL. Se sintetizan principalmente en el hígado, aunque una pequeña proporción se sintetiza en el intestino (Mahley et al., 1984).

### **apoB**

La apolipoproteína B forma parte de los quilomicrones, las VLDL, las IDL y las LDL. Puede encontrarse en dos formas, apoB48 y apoB100. La apoB100 se sintetiza en el hígado y forma parte de VLDL, IDL y LDL, en cambio la apoB48 forma parte de los quilomicrones y sus partículas remanentes y es sintetizada en el intestino ((Mahley et al., 1984).

### **Lipoproteína A (Lp(a))**

La lipoproteína A o Lp (a) es una partícula similar a las LDL sintetizada en el hígado, que se encuentra elevada en pacientes con eventos cardiovasculares a pesar de que estos mantengan un buen control en sus niveles de colesterol LDL. La lipoproteína A está formada por una apolipoproteína B100 unida covalentemente a apolipoproteína A, por lo que presenta la aterogenicidad tanto de la apoB como de la apoA, así como los rasgos protrombogénicos y proinflamatorios de la apoA. La suma de todas estas circunstancias hace que esté relacionada con una mayor frecuencia de aparición de eventos cardiovasculares, a diferencia de otras lipoproteínas que solo contienen apoB (Jang et al., 2020).

La concentración de Lp (a) puede variar en función de la etnia, los individuos afroamericanos tienen niveles de Lp (a) más altos que los individuos caucásicos. Sin embargo, ambas etnias presentan el mismo riesgo de sufrir un evento cardiovascular (Saeed et al., 2021).

La elevación de la concentración de Lp(a) está considerada una de las principales dislipemias de origen genético

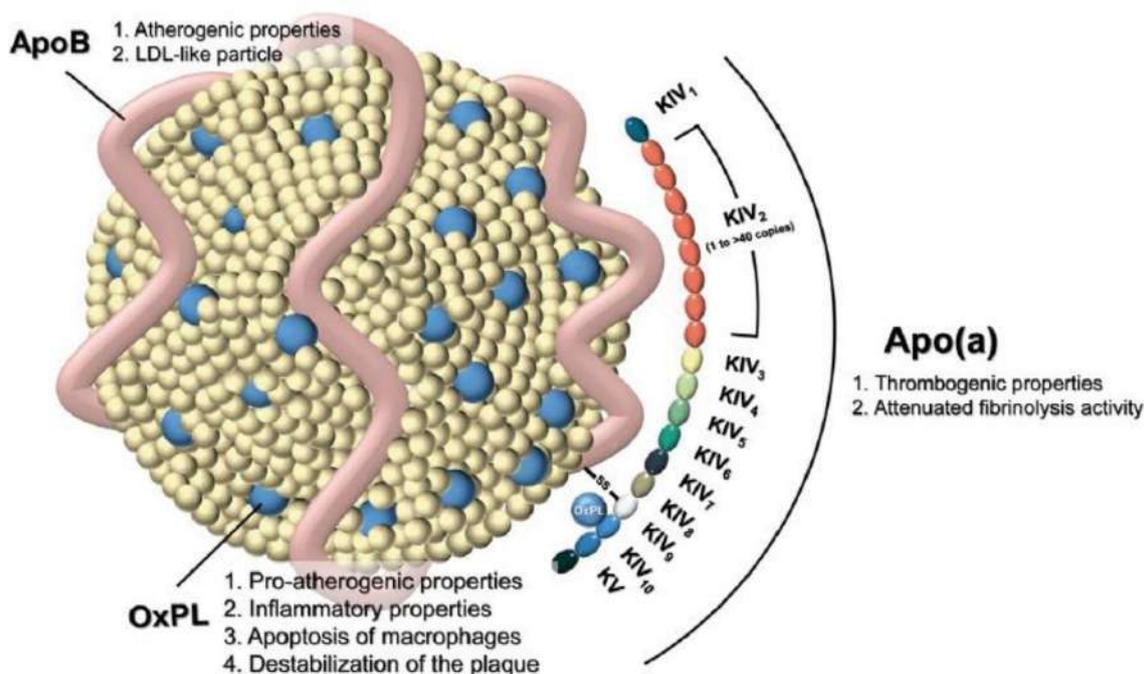


Figura 11. Ilustración de una partícula de lipoproteína A (Jang et al., 2020).

en aquellos pacientes que presentan enfermedad cardiovascular prematura. Estas partículas pueden oxidarse, degradarse y agregarse más fácilmente. Además, los receptores scavengers de los macrófagos las captan con facilidad, produciéndose así una mayor captación de esas partículas en las paredes de las arterias en comparación con las partículas LDL (Saeed et al., 2021).

Se ha observado que, sin tratamiento ni intervención, las concentraciones de Lp(a) en un mismo individuo permanecen estables a lo largo de su vida ya que están predeterminados genéticamente. Por tanto, repetir la determinación de la concentración de Lp(a) no está justificado, salvo cuando existe sospecha de una causa secundaria de elevación de la concentración de este parámetro (enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedad hepática crónica, hipotiroidismo, diabetes mellitus, postmenopausia o la toma de algunos fármacos), o bien, si se ha realizado alguna intervención terapéutica, para evaluar su efectividad (Saeed et al., 2021).

### **Marcador de inflamación: proteína C reactiva o PCR**

La inflamación crónica de bajo grado tiene un papel fundamental en todas las etapas de la aterosclerosis, desde el inicio hasta la progresión y las consiguientes complicaciones trombóticas de la enfermedad. Casi todos los tipos de células del sistema inmunitario, como los macrófagos y los linfocitos T y B, así como muchas citoquinas pro y antiinflamatorias han sido identificadas en el desarrollo de la aterosclerosis (Mach et al., 2019).

El entorno de la placa aterosclerótica y su tejido circundante se caracteriza por una reacción inflamatoria y de reparación de manera repetida, la disfunción endotelial que se desarrolla donde las capas de células endoteliales se han lesionado o han sido sometidas a estrés metabólico, se caracteriza por un desequilibrio entre la vasorrelajación mediada por el óxi-

do nítrico y la prostaciclina y el aumento de vasoconstrictores endógenos como la endotelina. Además, se produce un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, que produce la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), ejerciendo así efectos proaterogénicos. Todo ello induce en las células epiteliales la expresión de un fenotipo proinflamatorio, promueve la formación de células espumosas y perpetúan la disfunción endotelial (Golía et al., 2014).

Durante estos procesos inflamatorios se han identificados un gran número de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva o PCR, uno de los marcadores séricos más útil en los procesos inflamatorios, aunque tiene poca especificidad para cualquier proceso concreto, incluida la aterosclerosis. Niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad en la sangre están asociados a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y pueden emplearse para predecir los resultados clínicos independientemente de los valores de colesterol. Además, las estatinas reducen la secreción de proteína C reactiva por parte de los hepatocitos, produciendo así una disminución tanto de los niveles de colesterol como de la inflamación. Se establece que en la prevención primaria de individuos con la proteína C reactiva crónicamente elevada (mayor de 2 mg/L), el tratamiento con estatinas redujo significativamente los eventos cardiovasculares; sin embargo, otros tratamientos como los hipolipemiantes o los anti-PCSK9 no influyen en la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, aunque si producen reducciones notables de su concentración cuando se añaden al tratamiento con estatinas (Mach et al., 2019).

La utilidad de la PCR de alta sensibilidad para la predicción del riesgo de aparición de un evento cardiovascular es comparable a la del colesterol total o la presión arterial (Golía et al., 2014).

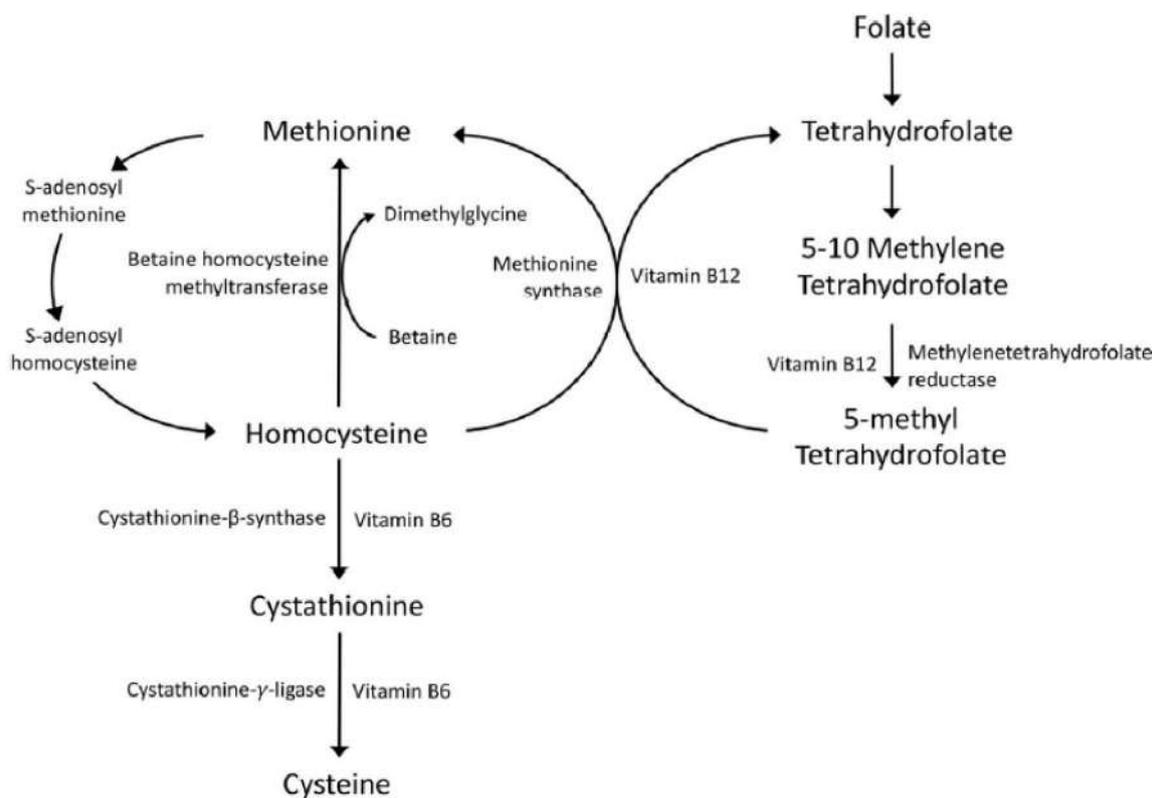


Figura 12. Esquematización del metabolismo de la homocisteína (Yuan et al., 2021).

### Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se sintetiza a partir de la metionina. Su formación comprende varios pasos, en un primer paso la metionina toma un grupo adenosina de una molécula de ATP transformándose en S-adenosilmetionina (SAM) mediante la enzima S-adenosilmetionina sintasa. El siguiente paso la SAM cede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metiltransferasa (MT), dando lugar a S-adenosilhomocisteína. Por último, esta molécula sufre una hidrólisis produciendo finalmente la molécula de homocisteína (Azad et al., 2018).

Su metabolización se puede llevar a cabo a través de dos vías, en función de la concentración de metionina:

- **Sulfuración:** Cuando hay exceso de metionina, la homocisteína se metaboliza por la vía la sulfuración, liberando así cistationina. Además, la vitamina B actúa como cofactor, convirtiéndola en cisteína. Este exceso de cisteína se oxida a sulfato o taurina o se puede eliminar del cuerpo por vía urinaria.
- **Vía de conservación de la metionina:** La cantidad de metionina que se ingiere en la dieta modifica su concentración en el cuerpo y afecta al metabolismo de la homocisteína. Esta vía de metabolización se da cuando las concentraciones de metionina son bajas. Se produce una remetilación de la homocisteína a metionina, empleando metiltetrahidrofolato y vitamina B12 como cofactores durante el proceso, aumentando el potencial de metilación (Azad et al., 2018).

Los métodos para estimar los niveles plasmáticos o séricos de homocisteína empezaron a desarrollarse en los años 80 me-

dante técnicas costosas y complejas, como, por ejemplo, inmunoensayos empleando anticuerpos monoclonales, determinaciones por espectrofotometría de masa, fluorimetría con marcaje con sustancias fluorocromófora, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía capilar de gases (Menéndez y Fernández-Britto, 1999).

La hiperhomocisteinemia es una condición médica caracterizada por una concentración anormalmente alta de homocisteína en sangre. En la siguiente tabla se muestran los distintos grados de afectación según la concentración de la molécula:

Los niveles de homocisteína en sangre son el factor de

Tabla 4. Valores de homocisteína (Azad et al., 2018).

	Concentración de homocisteína (µmol/L)
Aumento leve	16
Aumento intermedio	16-30
Hiperhomocisteinemia	>100

riesgo más importante tanto para enfermedad cardiovascular como para accidente cerebrovascular. El riesgo de cardiopatía isquémica y el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta un 32% y un 59% respectivamente, con cada aumento de 5 µmol/L en los niveles séricos de homocisteína. Se puede alcanzar una reducción eficaz en los niveles de homocisteína con el uso de ácido fólico, vitamina B y vitamina B12 (Azad et al., 2018).

Algunos de los mecanismos que pueden explicar la relación entre la homocisteína y la aterogénesis son:

- **Daño oxidativo:** Cuando se produce la auto-oxidación de la molécula de homocisteína se generan especies reactivas de oxígeno, por ejemplo: Anión superóxido, peróxido de hidrógeno y anión hidroxilo. Estas especies reactivas de oxígeno pueden producir un daño endotelial alterando así la regulación vasomotora, cambiando el fenotipo antitrombótico o aumentando los depósitos de calcio en la íntima de las arterias. Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno producen la peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad o LDL, que las vuelve altamente aterogénicas (Menéndez y Fernández-Britto, 1999).
- **Efectos directos de la homocisteína y de su forma oxidada, la homocistina:** Por un lado, la homocisteína inhibe o bloquea la interacción del activador tisular de plasminógeno con la anexina II, lo que puede producir un cambio en el patrón antitrombótico de las células del endotelio vascular. Por otro lado, la homocistina puede producir alteraciones ateroscleróticas prematuras en el corazón (Menéndez y Fernández-Britto, 1999).
- **Alteraciones que dependen de la tiolactona de homocisteína:** Al aumentar las concentraciones de la homocisteína, se incrementa la formación de la tiolactona de homocisteína. Esta tiolactona se combina con partículas de LDL, produciendo su agregación y captación por los macrófagos de la íntima arterial y las células espumosas. Además, se puede conjugar con proteínas intracelulares y de secreción, produciendo una alteración en el metabolismo oxidativo, lo que aumenta el daño oxidativo y produce cambios fibróticos en la pared vascular (Menéndez y Fernández-Britto, 1999).

### Óxido nítrico

El óxido nítrico se sintetiza a partir de la enzima óxido nítrico sintasa, que presenta tres isoformas distintas; la óxido nítrico sintasa neuronal o cerebral (nNOS), la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Mientras que la eNOS y la nNOS se encuentran muy reguladas por mecanismos transcripcionales, postranscripcionales y postraduccionales, la isoforma iNOS se regula a través de la transcripción de genes en condiciones proinflamatorias o de estrés oxidativo (Farah et al., 2018).

El óxido nítrico ejerce su función en el sistema cardiovascular mediante dos vías:

- **Vía directa:** mediante la s-nitrosilación de proteínas.
- **Vía indirecta:** mediante la activación de la guanilato ciclasa soluble y la posterior estimulación de la proteína quinasa G.

La disfunción endotelial que se produce de manera dependiente del óxido nítrico es un paso inicial hacia la aparición de aterosclerosis. Esta disfunción viene derivada del estrés oxidativo (Farah et al., 2018).

El óxido nítrico es uno de los mediadores vasoactivos principales dependientes del endotelio y su función principal la

ejerce en el endotelio, manteniendo tanto el tono como la estructura de las paredes vasculares. Además, tienen un gran efecto antioxidante, reduciendo la generación de especies reactivas de oxígeno como el radical superóxido y, por tanto, reduciendo la oxidación de diversas moléculas, como por ejemplo las lipoproteínas de baja densidad o LDL. Por otro lado, lleva a cabo la vasodilatación dependiente del endotelio, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión leucocitaria, así como la proliferación de las células musculares lisas, por ello, esta molécula se considera una molécula antiesclerótica (Gac et al., 2020).

### Dimetilarginina asimétrica

La dimetilarginina asimétrica fue descrita por primera vez en 1992 (Vallance et al., 1992). Esta molécula es un inhibidor endógeno competitivo muy potente de la enzima óxido nítrico sintasa del endotelio (Mangoni et al., 2021). Esta enzima cataliza la conversión de L-arginina en citrulina y óxido nítrico.

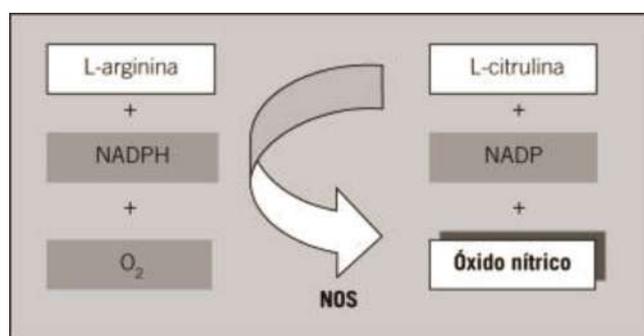


Figura 13. Esquemización de la síntesis de óxido nítrico (Galán et al., 2008).

Las metilargininas endógenas provienen del metabolismo de la arginina y su eliminación se realiza de manera prácticamente completa a través del sistema renal (Gac et al., 2020).

Debido a la inhibición de la formación de óxido nítrico, concentraciones elevadas de dimetilarginina asimétrica se pueden relacionar con disfunción endotelial, debido a la reducción en la concentración de óxido nítrico, produciéndose así una vasodilatación endotelial insuficiente (Liu et al., 2018).

Ya que, para el mantenimiento de la salud cardiovascular, el óxido nítrico es indispensable, los niveles elevados de esta molécula (dimetilarginina asimétrica), aumentan el riesgo cardiovascular (McCarty., 2016).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Azad, M., Huang, P., Liu, G., Ren, W., Teklebrh, T., Yan, W., Zhou, X., & Yin, Y. (2018). Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in animal model. *Amino acids*, 50(1): 3–9.
2. Badimón L., Vilahur G., Padró T. (2009). Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*, 62(10): 1161-1178.

3. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. (2016). Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*, 594(8): 2061-2073.
4. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., Lorincz I., Paragh G., Harangi M., Somodi S. (2018). The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 3407306.
5. Daoud E., Scheede-Bergdahl C., Bergdahl A. (2014). Effects of dietary macronutrients on plasma lipid levels and the consequence for cardiovascular disease. *J Cardiovasc Dev Dis*, 1(3): 201-213.
6. Dhingra R., Vasan RS. (2017). Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*, 27(2): 123-133.
7. Duran EK., Pradhan AD. (2021). Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnants and Cardiovascular Disease. *Clin chem*, 67(1): 183-196.
8. Farah C., Michel L., Balligand JL. (2018). Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*, 15: 292-316.
9. Feingold KR. (2021). Introduction to lipids and lipoproteins. *Endotext*: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
10. Gac P., Poreba M., Jurdziak M., Trzmielewska E., Goclawska K., Derkacz A., Mazur G., Szuba A., Poreba R. (2020). Cardiovascular risk factors and the concentration of asymmetric dimethylarginine. *Adv Clin Exp Med*, 29(1): 63-70.
11. Galán A., Formiguera X., Rey-Joly C. (2008). Asymmetric dimethylarginine as cardiovascular risk factor. *Med Clin*, 131(7): 271-275.
12. Golia E., Limongelli G., Natale F., Fimiani F., Maddaloni V., Pariggiano I., et al. (2014). Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep*, 16(9): 435.
13. Henning RJ. (2018). Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 14(6): 491-509.
14. Hirano T. (2018). Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 25(9): 771-782.
15. Hirayama S., Miida T. (2012). Small dense LDL: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*, 414: 215-224.
16. Ivanova E., Myasoedova VA., Melnichenko AA., Crechko AV., Orekhov AN. (2017). Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic disease. *Oxid Med Cell Longev*. ID: 1273042.
17. Jang AY., Han SH., Sohn IL., Oh PC., Koh KK. (2020). Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases. *Circ J*, 84: (867-874).
18. Kanonidou C. 2021. Small dense low-lipoprotein: analytical review. *Clin Chim Acta*, 520, 172-178.
19. Kockx M., Kritharides L. (2018). Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Cardiol Clin*, 36(2): 265-275.
20. Kondo T., Nakano Y., Adachi S., Murohara T. (2019). Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*, 83(10): 1980-1985.
21. Lavie CJ., Ozemek C., Carbone S., Katzmarzyk PT., Blair SN. (2019). Sedentary Behavior, Exercise and cardiovascular Health. *Circ Res*, 124(5): 799-815.
22. Leonard EA., Marshall RJ. (2018). Cardiovascular disease in Women. *Prim Care*, 45(1): 131-141.
23. Libby P., Buring JE., Badimon L., Hansson GK., Deanfield J., Bittencourt MS et al. (2019). Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, 5: 56.
24. Liou L., Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15(11): e0241993.
25. Liu S., Liu J., Wenig R., Gu X., Zhong Z. (2019). Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*, 19(1): 213.
26. Liu X., Xu X., Shang R., Chen Y. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*, 78: 113-120.
27. Lobos JM., Brotons C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*, 43(12): 668-677.
28. Mach F., Baigent C., Catapano AL., Koskinas KC., Casula M., Badimon L., et al. (2019). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290: 140-205.
29. Mahley R., Innerarity TL., Rall SC., Weisgraber KH. (1984). Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*, 25(12) : 1277-1294.
30. Mangoni AA., Tommasi S., Sotgia S., Zinellu A., Paliogiannis P., Piga M., Cauli A., Pintus G., Carru C., Erre GL. (2021). Asymmetric dimethylarginine: a key player in the pathophysiology of endothelial dysfunction, vascular inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis). *Curr Pharm Des*, 27(18): 2131-2140.
31. McCarty MF. (2016). Asymmetric dimethylarginine is a well established mediating risk factor for cardiovascular morbidity and mortality- Should patients with elevated levels be supplemented with citrulline?. *Healthcare*, 4(3): 40.
32. Mehta A., Shapiro MD. (2022). Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*, 19(3): 168-179.
33. Menéndez A., Fernández-Britto JE. (1999). Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Rev Cubana Invest Biomed*, 18(3): 155-68.
34. -Nikolic D., Katsiki N., Montalto G., Isenovic ER., Mikhailidis DP., Rizzo M. (2013). Lipoprotein subfractions in

- metabolic síndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5: 928-948.
35. Oparil S., Acelajado MC., Bakris GL., Berlowitz D-R., Cifková R., Dominiczak AF., Grassi G., Jordan J., Poulter NR., Rodgers A., Whelton PK. (2018). Hypertension. *Nat. Rev Dis Primers*, 4: 18014.
  36. Ponce Y., Ponce A., Rodríguez A., Llanes C. (2013). Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis. *Cor Salud*, 5(4): 366-378.
  37. Qi Y., Liu J., Wang W., Wang M., Zhao F., Sun J., Liu J., Deng Q., Zhao D. (2020). High sdLDL cholesterol can be used to reclassify individuals with low cardiovascular risk for early intervention: finding from the Chinese multi-provincial cohort study. *J Atheroscler Thromb*, 27: 695-710.
  38. Saeed A., Kinoush S., Virani SS. (2021). Lipoprotein (a) : recent updates on a unique lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*, 23(8) : 41.
  39. Sandesara PB., Virani SS., Fazio S., Shapiro MD. (2019). The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev*, 40(2): 537-557.
  40. Santos HO., Earnest CP., Tinsley GM., Izidoro LFM., Macedo RCO. (2020). Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies. *Prof Cardiovasc Dis*, 63(4): 503-509.
  41. Sarre-Álvarez D., Cabrera-Jardines R., Rodríguez-Weber F., Díaz-Greene E. (2018). Atherosclerotic cardiovascular disease. Review of risk scales and cardiovascular age. *Med Int Méx*. 34(6): 910-923.
  42. Shufelt CL., Pacheco C., Tweet MS., Miller VM. (2018). Sex-specific Physiology and cardiovascular disease. *Adv Exp Med Biol*, 1065: 433-454.
  43. Stain R., Ferrari F., Scolari F. (2019). Genetics, Dyslipidemia and cardiovascular disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep*, 21(8): 68.
  44. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S. (1992). Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 20(12): 60-62.
  45. Yuan S., Mason AM., Carter P., Burgess S., Larsson SC. (2021). Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC Medicine*, 19:97.