

Revisión

Biomarcadores y lesión vascular

José Carlos Rodríguez-Pérez*, Francisco Rodríguez-Esparragón y Ana Cañas-Pedrosa

Unidad de Investigación-Servicio de Nefrología, Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2007

Aceptado el 27 de marzo de 2008

Palabras clave:

Factor
Marcador
Riesgo cardiovascular
Proteína C reactiva
Lipoproteína (a)
Fibrinógeno
Homocisteína
Interleucinas
Microalbuminuria

Keywords:

Factor
Marker
Cardiovascular risk
C-reactive protein
Lipoprotein (a)
Fibrinogen
Homocysteine
Interleukins
Microalbuminuria

Introducción

Recientemente, en un editorial, Robert Tracy establecía el debate de si la inflamación era causa o consecuencia de la enfermedad cardiovascular (CV). Para el autor, ambas consideraciones eran correctas¹. Desde hace unos años, la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria originada por la acumulación de lípidos en el endotelio vascular. Desde un punto de vista fisiopatológico, todos los estadios —desde el inicio, el crecimiento y el desarrollo, así como las complicaciones de la placa aterosclerótica— pueden considerarse respuestas inflamatorias al daño. Los principales factores de riesgo, como el tabaco, la hipertensión arterial (HTA), las lipoproteínas (Lp)

RESUMEN

La innegable utilidad epidemiológica y clínica de los factores de riesgo cardiovascular clásicos alienta la búsqueda constante, así como la identificación y la caracterización de nuevos factores de riesgo cardiovascular. También es necesario buscar e identificar marcadores independientes de riesgo, se encuentren éstos asociados o no al desarrollo de la enfermedad. En este trabajo, discutimos la relevancia de algunos marcadores bioquímicos de riesgo vascular derivada de los diversos estudios realizados. Teniendo en cuenta el progreso constante en el conocimiento de la génesis de la placa de ateroma, la utilidad futura de estos marcadores dependerá probablemente de la integración de la información ambiental con la obtenida de perfiles genéticos y con la observada a partir de la expresión de genes clave.

© 2007 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Biomarkers and vascular lesions

ABSTRACT

Classical epidemiological and clinical cardiovascular risk factors are undeniably useful, encouraging the constant search for and identification and characterization of new cardiovascular risk factors. The search for and identification of independent markers of cardiovascular risk is also required, whether these markers are causally associated with disease progression or not.

In the present article we discuss the importance of some biochemical cardiovascular risk markers indicated by the various studies that have been undertaken. Given the steady progress in understanding of the genesis of atherosclerotic lesions, the future usefulness of these markers will probably depend on the integration of the information obtained from environmental and genetic and protein profiles with that observed in the expression of key genes.

© 2007 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

y la hiperglucemia están bien delimitados. Estos factores provocan la puesta en marcha y la estimulación de una serie de noxas que favorecerán la adhesión de moléculas, y facilitarán la unión de monocitos a las células endoteliales y su migración al espacio subintimal. La transformación de monocitos en macrófagos y la captación de Lp de colesterol es lo que hoy día se conoce como el inicio de la estría grasa. El mantenimiento del daño o su aumento continúa con la atracción y la acumulación de macrófagos, la activación de linfocitos T y el crecimiento de la lesión aterosclerótica. Las Lp de baja densidad oxidadas pueden ser uno de los factores que contribuya a la pérdida de las células musculares lisas a través de la apoptosis en la placa aterosclerótica y la secreción de metaloproteinasas y otras enzimas harán que la placa se debilite y se rompa. La rotura de la placa hará que se exponga el core de ésta a la circulación y se faciliten los fenómenos de trombosis. Por lo tanto, cada paso en la aterogenia envuelve la acción de citocinas, moléculas biológicamente activas y células

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrodperd@gobiernodecanarias.org (J.C. Rodríguez Pérez).

Tabla 2
Genes de marcadores de la inflamación

Chr: cromosoma; EAP: ; ECV: enfermedad cardiovascular; IL: interleucina; p: brazo corto; q: brazo largo; TGF: factor transformador de crecimiento; TNF: factor de necrosis tumoral.

nuria). Así, en un estudio poblacional, prospectivo, de casos y controles, realizado en Canarias¹³ durante los años 1996-2000, en el que se estudian los genes del sistema renina-angiotensina en más de 600 individuos-casos y 1.000 controles, encontramos que los portadores del polimorfismo génico del angiotensinógeno M235T, su variante TT, presentaban una OR de 1,74 (IC del 95%, 1,20-2,54; p = 0,004) de presentar un episodio isquémico coronario.

Conclusiones

En medicina es habitual hablar de inflamación, sobre todo en los últimos años, cuando nuestro conocimiento se ha ido incrementando y ensamblando acerca de los mecanismos patogénicos y el tratamiento diagnóstico y terapéutico de las diferentes enfermedades. La aparición de nuevos marcadores de riesgo, aunque de gran interés, sigue presentando el problema de su grado de asociación en los estudios epidemiológicos para demostrar su verdadera utilidad. La genómica, la proteómica, la metabolómica, etc., nos lo dirán en un futuro no muy lejano.

Financiación

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Proyecto FIS 00/1018.

Bibliografía

1. Tracy R. Inflammation in Cardiovascular disease. Cart, Horse or Both – Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1514-5.
2. Pearson T, Mensah G, Wayne AR, Anderson J, Cannon III R, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;107:499-511.
3. Tornel Osorio PL, Abellán Alemán J, Alfonso Cano C, Martínez Hernández P. La proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular. *Hipertensión.* 2003;20:74-81.
4. Pepys MB. C reactive protein. Fifty years on. *Lancet.* 1981;1:653-7.
5. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1042-50.
6. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1477-82.
7. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation.* 1997;96:4204-10.
8. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 2000;321:199-204.
9. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.
10. Ridker P, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma concentration of Interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
11. Ridker P, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2149-53.
12. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart.* 2002; 87:107-12.
13. Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez-Esparragon F, Hernández-Perera O, Anabitarte A, Losada A, Medina A, et al. Association of angiotensinogen M235T and A(-)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: The PROCAGENE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1536-42.

polimorfismo A511C no es más prevalente en la Comunidad Autónoma de las Islas Canarias, que presenta la tasa mayor (en la provincia de Las Palmas), respecto a la de tasa menor (Vitoria [País Vasco]) de enfermedad coronaria en España. Sin embargo, los portadores del alelo A se asocian fuertemente con los factores de riesgo clásicos (HTA, diabetes mellitus y dislipemia), con una *odds ratio* (OR) de 8,61 (IC del 95%, 3,6-20,6), y con el tabaquismo, con una OR de 9,94 (IC del 95%, 3,8-25,9).

Durante los últimos años, nuestro grupo ha trabajado con variantes alélicas polimórficas, que se caracterizan en varios genes de interés y en la identificación de algunas otras, así como su presumible utilidad de marcador genético de riesgo, bien por asociación estadística directa, bien por su utilidad en asociación con determinados fenotipos intermedios (p. ej., pacientes hipertensos con microalbumi-