



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Marcadores biológicos en prevención primaria

Biomarkers in primary prevention

Pilar Román Torres* y José Lapetra Peralta

Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla, Servicio Andaluz de Salud. CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Introducción

A pesar de los muchos avances en investigación cardiovascular, tanto a nivel clínico como básico, la enfermedad arterial coronaria sigue constituyendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo occidental. Uno de los principales avances de la última década ha puesto de manifiesto la importancia de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis. La inflamación de la pared arterial se ha consolidado como un mecanismo etiopatogénico implicado en la iniciación, el desarrollo y la inestabilización del proceso aterogénico, desde el desarrollo de la infiltración inicial lipídica hasta la rotura de la placa y la trombosis aguda asociada a ella¹.

En todas las etapas de la aterosclerosis está implicada la acción de células inflamatorias, citocinas y otras biomoléculas, cuya detección y cuantificación se han convertido en objetivos para tratar de identificar y monitorizar el proceso inflamatorio. La lista de biomarcadores estudiados en la enfermedad cardiovascular ha aumentado rápidamente en los últimos tiempos. La utilidad de estos biomarcadores se basa en la identificación de la población en riesgo de presentar un episodio isquémico agudo y la presencia de la denominada placa «vulnerable». Para que un biomarcador sea predictor potencial de enfermedad coronaria incidente o prevalente, debe reunir ciertas características: tener una determinación estandarizada y control sobre su variabilidad, ser reproducible en múltiples muestras independientes, presentar buena sensibilidad y especificidad, ser independiente de otros marcadores y

de los factores de riesgo establecidos, mejorar la predicción del riesgo ya documentada por los factores de riesgo establecidos, asociarse con episodios cardiovasculares en estudios poblacionales y ensayos clínicos, y tener un coste aceptable². Son muchos los marcadores de inflamación relacionados con el riesgo cardiovascular, y en este artículo vamos a tratar aquellos que actualmente presentan mayor validez en la mejora de la predicción de riesgo.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda producida por el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. Sus valores pueden aumentar hasta diez mil veces en respuesta a las infecciones o como consecuencia de otros problemas médicos significativos. Sin embargo, se ha sugerido que valores altos dentro del rango normal se relacionan con mayor riesgo cardiovascular y pueden tener valor pronóstico. El término PCR ultrasensible hace referencia a una medición en suero o plasma por métodos inmunohistoquímicos con la sensibilidad suficiente para cuantificar la PCR dentro de su rango normal. La PCR ultrasensible es el marcador de inflamación más ampliamente estudiado en el campo de la aterosclerosis, aunque todavía existe controversia en cuanto a su uso en la práctica clínica. Los valores elevados de PCR se han relacionado con la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, el síndrome metabólico, el índice de masa corporal (IMC), la terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piromtor@hotmail.com (P. Román Torres).

La pérdida de peso, la actividad física y el tratamiento con estatinas, niacina o fibratos se han relacionado con una disminución de los valores de PCR ultrasensible³. Así, en el año 2003, con la actualización de las recomendaciones para el cálculo del riesgo cardiovascular por parte de la American Heart Association se sugirió medir la PCR ultrasensible en los pacientes con riesgo intermedio para el mejor manejo diagnóstico y terapéutico³. La literatura científica ha comenzado recientemente a discutir el valor de la PCR como marcador de riesgo cardiovascular. Danesh et al.⁴ publicaron en 2004 la actualización de un metaanálisis (de los mismos autores del año 2000) en el cual se reducía de manera importante el riesgo relativo debido a un valor de PCR elevado, de 2 a 1,5. Además, la PCR demostraba ser un predictor de riesgo relativamente modesto en comparación con los factores de riesgo tradicionales, y su contribución a la predicción del riesgo era sustancialmente limitada. Los autores llegaban a la conclusión de que estos resultados debían llevar a una revisión de las recomendaciones emitidas en el año 2003 por la American Heart Association³. Estudios posteriores han puesto de manifiesto que la PCR por sí sola no tiene capacidad significativa en la mejora del riesgo cardiovascular, y que, tras la aplicación de este marcador, la reclasificación del riesgo ocurre sobre todo en el sentido de desplazar a los individuos hacia clases de riesgo inferiores, sin obtener mejoría en la capacidad de identificar pacientes de alto riesgo, que son los subsidiarios del mayor beneficio del tratamiento médico⁵.

En el año 2007 nació la iniciativa llamada «Emerging Risk Factors Collaboration» (ERFC) con el fin de recoger y analizar los datos de 104 cohortes de diferentes estudios (la mayor parte europeos y americanos) con un total de más de 1,1 millones de personas y aproximadamente 70.000 episodios cardiovasculares (fatales y no fatales) registrados. Sus objetivos principales eran evaluar, en pacientes sin patología cardiovascular en la valoración inicial (prevención primaria), las asociaciones existentes entre los lípidos (incluidas la apolipoproteína-A1 y B y las lipoproteína a) y los factores de inflamación (PCR, albúmina y recuento de leucocitos) en relación con el primer infarto de miocardio fatal o no fatal o muerte de origen coronario. Recientemente, la ERFC ha publicado un metaanálisis con el fin de valorar el papel de la PCR como factor de riesgo cardiovascular⁶. Los resultados demostraron que la PCR está asociada a muerte de origen cardiovascular, pero en la misma proporción a muerte de origen no cardiovascular (sobre todo cáncer y enfermedad pulmonar). El ajuste por los factores de riesgo tradicionales y el fibrinógeno reduce significativamente la asociación de la PCR con la enfermedad cardiovascular, y parece ser débil la hipótesis de una relación causal entre ambas. Esto viene a confirmar los resultados de diversos estudios publicados recientemente que han aplicado una metódica genética llamada «aleatorización mendeliana» para investigar si existe una relación causal entre PCR y enfermedad cardiovascular; dichos estudios no encuentran relación entre los niveles de PCR y los episodios cardiovasculares acontecidos en los pacientes, y ponen significativamente en duda la posibilidad de que la PCR desempeñe un papel activo en la génesis de la enfermedad aterosclerótica⁷.

Otros marcadores biológicos

Lipoproteína a

La importancia fisiológica de la lipoproteína a no está establecida, pero estudios *in vitro* e *in vivo* en animales la han relacionado con el proceso inflamatorio y trombótico. Debido a problemas en la fiabilidad de su determinación, no ha cobrado importancia en humanos hasta hace pocos años. Publicaciones derivadas de la ERFC han puesto de manifiesto que es un factor de riesgo independiente más fuerte que otros marcadores de inflamación, y sobre todo parece ser muy específica como marcador de enfermedad cardiovascular (a diferencia de lo que ocurre con la PCR). Los datos son no obstante preliminares.

NT-proBNP y troponina I

Blankenberg et al.⁵ publicaron recientemente un estudio basado en dos cohortes europeas que analizó 30 posibles marcadores relacionados con la enfermedad cardiovascular, incluyendo marcadores de inflamación, sobrecarga oxidativa, necrosis, coagulación, función renal y metabolismo. De los 30, únicamente la PCR, la NT-proBNP y la troponina I (medidas por métodos ultrasensibles) mostraron una asociación significativa con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, de forma individual, ninguno de los tres poseía la capacidad de mejorar el perfil de riesgo determinado por los factores tradicionales, aunque en combinación parecen mejorar significativamente la capacidad de discriminación. No obstante, la aplicación clínica de este panel de tres biomarcadores precisa aún de una validación en otras poblaciones.

Vitamina D

Entre las nuevas líneas de investigación se encuentra la relación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo cardiovascular. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado de momento el impacto de la concentración de vitamina D en la predicción del riesgo cardiovascular.

¿Cumplen algún papel los marcadores biológicos en prevención primaria?

Con los datos anteriormente expuestos podemos concluir que actualmente no existen evidencias suficientes para justificar la medición de forma rutinaria de estos marcadores biológicos en la predicción del riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
2. Mosca L. C-reactive protein: To screen or not to screen. *N Engl J Med.* 2002;347:1615-7.
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare

- professionals from the centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
4. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
 5. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts. The MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97.
 6. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al., Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:132-40.
 7. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302:37-48.