

PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE Y RIESGO CARDIOVASCULAR

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular como: edad avanzada, DM, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria precóz, HTA y dislipidemia en la predicción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesaria la identificación de otros factores de riesgo adicionales para mejorar el manejo y detección del riesgo cardiovascular y así beneficiar a la población con medidas preventivas más eficaces.

La presencia de diversas sustancias en plasma puede emplearse en la actualidad, y mucho más en el futuro, como marcadores de riesgo y de lesión vascular latente, subclínica. Por consiguiente, su conocimiento será imprescindible y su aplicación clínica obligada en la medicina cardiovascular de los próximos años.

En un intento por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular se ha enfocado interés en la PCR, un marcador de inflamación que en varios estudios prospectivos epidemiológicos ha mostrado utilidad en la predicción de incidencia de IAM, Ataque cerebral agudo (ACA), enfermedad arterial periférica y muerte súbita y en la predicción de la incidencia de recurrencia de isquemia o muerte en pacientes que presentaron un evento cardiovascular.

Durante los últimos 10 años se ha acumulado un número significativo de experiencia que involucran a células y a moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular relacionado con la arteriosclerosis y la ateromatosis.

Al analizar marcadores inflamatorios ya conocidos se encuentra una estrecha relación con los factores de riesgo clásico, por eso más que considerarlos “nuevos” factores de riesgo cuando hablamos de estos marcadores celulares y humorales, a lo que nos estamos aproximando es a la explicación fisiopatológica última del daño vascular de factores como la dislipidemia, hipertensión, tabaco, alcohol, hormonas, factores dietéticos, sedentarismo, etc.

PROTEÍNA C REACTIVA

Definición

Es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118000 daltons compuesta de 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es un reactante de fase aguda que ha sido considerado clásicamente marcador de inflamación. En

condiciones normales es sintetizada en hígado a niveles menores de 1mg/dl y normalmente está presente como un pequeño constituyente de suero o plasma.

En general puede elevarse en plasma o suero en procesos infecciosos, condiciones inflamatorias como: Artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica; cuando hay inflamación aguda, infección o injuria de tejido se induce un marcado incremento en la síntesis hepática, que puede elevar los niveles séricos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a lo normal. Aunque su función in vivo durante la inflamación no ha sido precisada, hay considerable evidencia que indica su papel en el reconocimiento y eliminación de patógenos extraños como también de sustancias endógenas potencialmente tóxicas relacionadas con daño tisular.

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular fue inicialmente obstaculizado por la insuficiente sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones bajas de PCR en suero por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCR de Alta Sensibilidad)

PROTEÍNA C REACTIVA Y ARTERIOSCLEROSIS

Actualmente se conoce que la arteriosclerosis; un proceso subyacente de la enfermedad cardiovascular que incluye: enfermedad coronaria, infarto del miocardio, ataque cerebral agudo y enfermedad arterial periférica es una entidad que incluye una inflamación crónica del endotelio vascular, esto se ha evidenciado por la presencia de monocitos y macrófagos en el sitio de la ruptura de la placa en autopsias de pacientes fallecidos por IM que sugiere que marcadores inflamatorios como la PCR pueden reflejar el desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

Disfunción endotelial:

En primer lugar, la LDL oxidada induce una alteración endotelial que consiste principalmente en la interrupción en el proceso de producción de óxido nítrico (ON) y en la muerte apoptótica de las células endoteliales, aumentando la adhesividad y la migración celular a través del endotelio facilitando la aparición de "huecos" en la superficie interna vascular a causa de la apoptosis de las células endoteliales. La adhesión de las plaquetas alrededor de la lesión endotelial libera el PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas).

El endotelio disfuncionante induce aparición de moléculas de adhesión; primero se adhieren los monocitos que pasan a través del endotelio mediados por la presencia de integrinas (VCAM-1, ICAM-1, LFA-3). El endotelio produce además varias moléculas como la Proteína Quimiotáctica para Monocitos (MCP-1) que atrae más monocitos a la pared dañada, Factor Estimulante de Colonia de Monocitos (M- CSF) que los dota funcionalmente, y Factor Nuclear KappaB (NF-

KB) implicado en la transcripción de un importante número de genes funcionales en el proceso inflamatorio.

Como consecuencia de la presencia subendotelial de Monocitos convertidos en macrófagos y de moléculas estimuladoras de la transcripción de genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias, se producen potentes citoquinas en las paredes arteriales. Entre ellas está la Interleuquina I (IL- 1b) y el factor de necrosis tumoral (TNF α), que amplifican los fenómenos inflamatorios locales, activando a otras células, como linfocitos T, que participan en la cascada inflamatoria con otras interleuquinas como la IL-6.

El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y la manifestación de efectos a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado entre ellas la PCR. El TNF- α , la IL-6 y la IL-1b además son potentes inductoras de NF-KB, con lo que se produce un círculo de lesión inflamatoria automantenida.

Los marcadores de inflamación que se discuten con más intensidad en la literatura son proteínas no relacionadas directamente con la lesión inflamatoria vascular. De hecho se producen en el hígado como respuesta a las citoquinas y por ello son una respuesta inespecífica, ya que cualquier proceso inflamatorio eleva estos marcadores. En patología cardiovascular se han encontrado relaciones con la Proteína C reactiva (PCR), Amiloide A en suero y fibrinógeno. Siendo la PCR la que ofrece un mejor reflejo del proceso inflamatorio subyacente, ya que se correlaciona con otros marcadores, como los niveles séricos de ICAM-1, IL-6, Fibrinógeno, Activador tisular del plasminógeno, Inhibidor del activador del plasminógeno, y factor VII. Además, recientemente se ha encontrado que puede desempeñar un papel en la fagocitosis de la LDL por el macrófago para formar células espumosas, a través de la opsonización de la partícula de la Lipoproteína

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA PCR EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

La inflamación juega un papel muy importante en aterotrombosis por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCR se ha instaurado como nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa.

En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada en varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió PCR y se encontró que este fue un predictor fuerte de futuros eventos cardiovasculares. Este valor predictivo ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, Hipertensión, historia familiar y Diabetes.

Además se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham.

Usando pruebas de alta sensibilidad; niveles de PCR **<1, de 1 a 3 y > de 3mg/L** corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular **Moderado, Alto y Muy alto**. El valor predictivo de la PCR se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando pacientes con valores de Colesterol total y PCR se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el dado por cada uno individualmente, por lo tanto esta prueba debe ser considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular. Así por ejemplo individuos con LDL < de 130 y con PCR > de 3mg/L representarían un grupo de muy alto riesgo cardiovascular usualmente no detectado en la práctica clínica.

La aplicación de la Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere el conocimiento de la distribución de este marcador en la población general, sus características clínicas y la magnitud del riesgo de futuros eventos coronarios que pueden esperarse según los niveles séricos de esta proteína.

El riesgo cardiovascular se estima a través del espectro basado en quintiles de los niveles de Proteína C Reactiva de la población general encontrando que por cada incremento en un quintil de PCRAS, el riesgo relativo para eventos cardiovasculares se incrementa en un 26% para hombres y en un 33% para mujeres. Es importante anotar que esta estratificación es ajustada para la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, Diabetes Hipertensión, Dislipidemia, nivel de ejercicio e índice de masa corporal.

La utilización de los quintiles se hizo basada en la distribución de la PCR en la población general donde los niveles promedio fueron 0.16 mg/L. El nivel de riesgo cardiovascular para los quintiles desde el más bajo hasta el más alto tuvieron los siguientes rangos de niveles de PCR: 0.01- 0.069 ; 0.7- 0.11; 0.12- 0.19; 0.20- 0.38 y > 0.38. Como la estimación del riesgo parece ser lineal a través del espectro de inflamación, esta secuencia de quintiles puede representar en términos clínicos individuos con bajo, medio, moderado, alto y muy alto riesgo relativo cardiovascular.

Vale la pena anotar que la PCR ha sido comparada directamente con otros marcadores de riesgo como la Homocisteína y la Lipoproteína (a), encontrando una mayor predicción del riesgo asociado con niveles de PCR de alta sensibilidad.

En el síndrome metabólico la PCR juega un papel importante ya que refleja la severidad del mismo al correlacionarse con la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y deterioro de la fibrinólisis , todos estos, factores asociados con esta entidad. Además varios estudios prospectivos epidemiológicos demostraron que los niveles de PCR adicionalmente predicen la incidencia de DM2.

A pesar de que existen otros marcadores inflamatorios que se elevan con el riesgo vascular como la interleuquina 6 y moléculas de adhesión intercelular, sus

mediciones son muy sofisticadas y no son de utilidad clínica. La PCR por ser altamente estable permite que sus mediciones puedan realizarse en forma aguda en plasma fresco y congelado sin requerimientos de procedimientos de recolección especial; su vida media en plasma es de 18 a 20 horas.

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones de PCR. La obesidad por ejemplo está directamente asociada con un incremento de la PCR ya que la Interleuquina6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR, es secretada por el tejido adiposo. El tabaquismo también ha demostrado relación con aumento de los niveles de marcadores inflamatorios. En los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de PCR, recientes evidencias indican que el endotelio estimulado por la hiperglicemia puede producir interleuquina 6 aumentando los niveles de PCR séricos. La elevación de la presión sanguínea promueve expresiones endoteliales de citoquinas y activación inflamatoria, lo que sugiere que un mejor control en la HTA y la DM atenuaría la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global. En un reciente estudio, la PCR muestra asociación con la cantidad de alcohol ingerido en forma de "U" de modo que las cifras más elevadas correspondieron al grupo de los no bebedores y al de los bebedores excesivos. Finalmente el ejercicio ha demostrado tener efectos benéficos en términos de reducción de la concentración de varios marcadores inflamatorios.

Tenemos entonces que en prevención primaria la PCR es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares, que agrega información pronóstica al estudio de lípidos, al síndrome metabólico y a la escala de riesgo de Framingham.

Para el manejo global del riesgo la PCR es usada en conjunto con el colesterol. Individuos con LDL > de 160 y niveles de PCR elevados requieren intervención terapéutica agresiva. Pacientes con LDL entre 130-160 mg/dl y PCR elevada indica una elevación global del riesgo y deben seguirse al máximo las guías de tratamiento del consenso para lípidos.

Para individuos con LDL < de 130mg/dl, una PCR elevada implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el LDL solo por lo tanto en este caso deben hacer cambios en el estilo de vida. Pacientes con LDL bajo y PCR alta tienen riesgo elevado de tener síndrome metabólico y se les debe medir glicemia en ayunas. Algunos estudios randomizados sugieren que estos pacientes deben ser tratados con estatinas.

En prevención secundaria la utilidad potencial de la PCR es menos certera ya que desde el principio se debe instituir una terapia agresiva y la evaluación sola del LDL es un método excelente para el manejo de la eficacia del tratamiento con Estatinas.

En el caso de un evento agudo coronario y angina inestable el papel de la PCR es rápidamente implicado ya que predice mortalidad temprana y tardía en isquemia aguda y agrega valor predictivo a la troponina. El uso más previsible de la PCR en urgencias es probablemente en aquellos pacientes con dolor torácico

con niveles de troponina negativos. Una PCR elevada en este caso está asociada con un incremento del riesgo a corto y largo plazo y exige modalidades adicionales de evaluación.

EVIDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.

La hipótesis de que las pruebas de PCR pueden tener utilidad pronóstica en pacientes con IAM están desde 1940, cuando se observó que los niveles de PCR se incrementan como parte de la respuesta de la fase aguda asociada con isquemia. Sin embargo las pruebas estandar para la PCR carecen de la sensibilidad necesaria para determinar los niveles de inflamación dentro del rango de lo normal, y por lo tanto su utilidad clínica es extremadamente limitada. Con la disponibilidad actual de pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR en el rango bajo de lo normal tienen valor predictivo en individuos con isquemia aguda coronaria. Sin embargo dado que la isquemia aguda por sí misma puede disparar respuesta inflamatoria, la aplicación de esta prueba como herramienta para mejorar la predicción del riesgo coronario requiere evaluación directa de estudios prospectivos a larga escala de individuos aparentemente saludables en los cuales los niveles basales de PCR ultrasensible puedan ser relacionados con el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Por ejemplo en una coorte de 22000 hombres de edad media sin evidencia clínica de enfermedad se encontró que con niveles basales de PCR ultrasensible en el más alto cuartil tuvieron 2 veces más riesgo de ACV o enfermedad vascular periférica y 3 veces más riesgo de IAM.

La utilización clínica de marcadores de inflamación para la predicción del riesgo cardiovascular tiene uno de sus más firmes defensores en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte del Women's Health Study sobre 28263 mujeres. En dicho estudio se encontraron algunas asociaciones significativas con el riesgo de accidente vascular en un período de tiempo de 3 años. La PCR ultrasensible fue el marcador con mayor asociación independiente, junto con el índice aterogénico CT/HDL, después de ajustar otros parámetros plasmáticos inflamatorios y metabólicos, incluyendo Homocisteína , y otros factores de riesgo clásicos (HTA, DM antecedentes familiares, IMC). El uso de la medición de PCR mejoró la capacidad de predicción de evento cardiovascular en esta coorte .

Datos de una docena de estudios prospectivos epidemiológicos como el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), el Cardiovascular Health Study (CHS) y el Rural Health Promotion Project (RHPP), realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular demostraron que una muestra simple sin ayuno de PCR es un predictor fuerte de futuros eventos vasculares.

Los niveles de PCR tienen un valor predictivo a largo plazo. En un estudio reciente se encontró que la PCR fue un predictor fuerte de riesgo cardiovascular 20 años después de obtenidas las muestras.

PCR y ENFERMEDAD CORONARIA.

Varios estudios han demostrado que la PCR ultrasensible puede tener un valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y que puede tener importancia sola o en combinación con la Troponina T para la estratificación del riesgo en estos pacientes. Liuzzo y col. mostraron que en 31 pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de Troponina T con PCR Ultrasensible > de 3mg/L al ingreso fueron asociados con un incremento de la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, IM y muerte cardiovascular. El mismo grupo demostró después que una PCR ultrasensible > de 3mg/L al egreso en 53 pacientes con angina inestable se asoció con un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e IM. La PCR ayudó también a identificar aquellos pacientes con Troponina T negativa que tuvieron un incremento de la mortalidad. Por esto se ha sugerido que una buena estrategia para la estratificación del riesgo en pacientes con un síndrome coronario es utilizar la medición tanto de PCR Ultrasensible como de Troponina T.

Un reporte reciente de Winter y colaboradores mostró que concentraciones de PCR > de 5mg/L al ingreso en 150 pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST estuvo asociado con un incremento de la incidencia de eventos cardíacos mayores dentro de los siguientes 6 meses, independiente de los valores de Troponina T.

Datos del European Concerted Action Trombosis and Disabilities (ECAT) Angina Pectoris Study Group, un estudio de 2121 pacientes, hombres y mujeres con angina estable e inestable demostraron la asociación entre la elevación de los niveles de PCR Ultrasensible con un incremento del riesgo relativo de IM no fatal y muerte súbita. De forma similar en el estudio CARE la PCR ultrasensible fue predictor de eventos coronarios recurrentes en hombres y mujeres que sufrieron un IM.

El Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Demostró una asociación positiva directa entre PCR Ultrasensible y mortalidad por enfermedad cardiovascular en hombres seguidos por un período de 17 años, relación que solo fue evidente entre los fumadores.

El Rural Health Promotion Project (RHPP) que incluyó hombres y mujeres > de 65 años con enfermedad cardiovascular subclínica encontró una asociación entre PCR Ultrasensible y futuros eventos coronarios.

El Physician's Health Study (PHS) Demostró asociaciones positivas entre PCR Ultrasensible y futuros eventos coronarios en hombres aparentemente sanos tanto fumadores como no fumadores. Este estudio también demostró que aquellos ubicados en el cuartil de PCR Ultrasensible más alto tuvieron 2 veces más riesgo de futuro ACV, 3 veces más riesgo de futuros infartos de miocardio y 4 veces más riesgo de enfermedad vascular periférica.

PRUEBA DE LABORATORIO PARA PROTEINA C REACTIVA

Históricamente la PCR se ha medido en el laboratorio clínico por inmunoturbidimetría e inmunonefelometría designadas para detectar inflamación o infección y tienen una detección límite desde 3 mg/L . Dichas pruebas tradicionales no tienen sensibilidad apropiada en el rango requerido para la determinación del riesgo cardiovascular . En vista de esta limitación; con el fin de lograr el límite deseado para la cuantificación de esta proteína se han desarrollado técnicas inmunoquímicas con modificaciones para incrementar la señal detectable obteniendo pruebas de alta sensibilidad que actualmente están disponibles.

Con estas pruebas se pueden medir concentraciones de PCR de 0.15 mg/L niveles encontrados por debajo del percentil 25 de la población general. Es importante anotar sin embargo que no todas las pruebas poseen sensibilidad similar; se aconseja que el laboratorio posea la misma prueba para detectar niveles de PCR altos y bajos, de no ser así el clínico debe especificar el propósito de la solicitud de la prueba.

Para el manejo del riesgo de futuros eventos coronarios la PCR se interpreta usando los puntos de corte establecidos por los estudios clínicos prospectivos. Cada paciente es clasificado en un quintil de riesgo, dependiendo de las concentraciones de PCR.

Valores de PCR > de 15 mg/L indican inflamación activa y se debe repetir la muestra en 2 o 3 semanas o después de resuelta la infección

Debido a que los niveles de PCR son estables por períodos de tiempo largo, no son afectados por la ingesta de comida, y casi no tienen variación circadiana, no es necesario obtener la muestra en ayunas. Es por esto que la PCR se considera un predictor de riesgo de futuros eventos coronarios biológicamente estable.

Limitaciones de la prueba PCR Ultrasensible.

Varias limitaciones de la evaluación de la PCR Ultrasensible requieren consideración. Su utilidad clínica está limitada en aquellos individuos con condiciones inflamatorias sistémicas, infección o trauma ya que la PCR no es un marcador específico y debe tenerse en cuenta el contexto clínico del paciente para su interpretación. Se aconseja no realizar la prueba 2 semanas después de la resolución de un proceso infeccioso o inflamatorio conocido. En prevención secundaria es necesario más estudios controlados que determinen su utilidad ya que después de una isquemia aguda, los niveles de PCR pueden elevarse sustancialmente resultando difícil determinar el nivel basal de PCR para clasificar el riesgo.

La utilidad de la prueba Ultrasensible a través de diferentes grupos étnicos es incierta.

Desafortunadamente reportes han sugerido que puede haber variación en la medición de concentraciones bajas de PCR entre varios métodos conduciendo

a errores en la clasificación y manejo del riesgo cardiovascular creando la necesidad de estandarizar las pruebas. Un método de ELISA para PCR utilizando anticuerpos policlonales y otro de LÄTEX fueron comparados en un estudio con el fin de analizar la eficacia clínica de ambas pruebas. El estudio demostró eficacia clínica comparable con los dos métodos.

Actualmente se encuentran varias pruebas en desarrollo y evaluación y se espera que en un futuro cercano estén disponibles para su utilización.

APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS.

No ha sido evaluada una terapia específica que tenga habilidad para reducir los niveles de PCR, no hay alguna evidencia directa que indique que la reducción de PCR necesariamente reduzca el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo muchas intervenciones conocidas para reducir el riesgo cardiovascular han sido asociadas a la disminución de PCR. En general la pérdida de peso, la dieta, el ejercicio y la suspensión del cigarrillo llevan ala reducción de la PCR y a la reducción del riesgo cardiovascular.

Varios agentes farmacológicos han probado reducir el riesgo cardiovascular influenciando los niveles de PCR. De ellos las Estatinas son las más importantes y esto ha sido demostrado en estudios con Pravastatina, Lovastatina, Cerivastatina, Sinvastatina y Atorvastatina. En promedio los niveles de PCR disminuyen 15 a 25% 6 meses después de iniciada la terapia. Hay una pequeña evidencia de que la magnitud de reducción de LDL predice la magnitud de reducción de PCR.

Análisis de 2 estudios ramdomizados sugirieron que la magnitud de disminución del riesgo atribuible a la estatina es particularmente grande en aquellos con PCR alta. En el estudio CARE de prevención secundaria la magnitud del beneficio asociado con el uso de Pravastatina fue cercano al 55% para aquellos con niveles d PCR elevados comparado con 30% para aquellos con niveles bajos de PCR. Similarmente en el estudio de prevención primaria AFCAPS/TexCAPS el uso de lovastatina fue altamente efectivo entre aquellos con niveles de PCR elevados, aún cuando los niveles de LDL fueran bajos.

Los pacientes con PCR y LDL elevados tienen alto riesgo cardiovascular, mientras que pacientes con PCR y LDL bajos tienen una mejor sobrevida. Sin embargo un estudio demostró que la sobrevida empeoró entre aquellos con PCR elevada y LDL bajos cuando se comparó con aquellos con LDL elevado y PCR bajo. Debido a las implicaciones de estos resultados en salud pública se programó un estudio con estatinas en 15000 pacientes para iniciar este año definiendo específicamente aquellos con niveles de LDL <130 mg/dl y PCR > de 2 mg/L.

La aspirineta tambien tuvo interacción con la PCR en cuanto a que la magnitud de la reducción del riesgo relativo atribuible en prevención primaria parece ser más grande entre aquellos con PCR elevados y declina proporcionalmente en directa relación con los niveles de PCR. Se sugieren

beneficios con Clopidogrel y Abciximab en los niveles basales de PCR antes de intervenciones coronarias percutáneas. Las Tiazolidinonas también reducen los niveles de PCR.

HOMOCISTEINA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

INTRODUCCIÓN

Varios factores de riesgo han sido propuestos como criterios para mejorar la detección de arteriosclerosis subclínica. En particular se ha dado interés a parámetros emergentes lipídicos: Lipoproteína a, Apolipoproteína A-1, Apo B100, biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y fibrinógeno; y marcadores nutricionales asociados con aterotrombosis prematura tal como la **Homocisteína** en plasma.

La Homocisteína como marcador precóz de enfermedad aterosclerótica ha sido evaluado en múltiples estudios epidemiológicos y clínicos que han demostrado una asociación causal estadísticamente significativa con la enfermedad cardiovascular proponiéndolo como un factor de riesgo independiente, involucrado en la fisiopatología de la aterogénesis.

Estudios recientes han encontrado que los niveles altos de Homocisteína en plasma constituyen un factor de riesgo independiente para enfermedad trombotica de las arterias coronarias, infarto del miocardio, enfermedad vascular periférica, además de enfermedades cerebrovasculares, enfermedades fetomaternas como abortos espontáneos recurrentes y defectos en el tubo neural, neoplasias, artritis reumatoide, enfermedades neuropsiquiátricas en general y, más recientemente, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente se ha observado que la homocisteína es un factor predictor muy importante de mortalidad en pacientes con cardiopatía coronaria comprobada. Muchos estudios han mostrado asociación significativa entre los niveles séricos de homocisteína y los accidentes cerebrovasculares tromboticos. También se ha encontrado que individuos con hiperhomocisteinemia tienen mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica arterial o venosa.

La Homocisteína es un Aminoácido sulfurado que se genera en casi todos los tejidos humanos producto del metabolismo intermedio de la Metionina un aminoácido esencial, que se obtiene de la dieta o por vía endógena. En la dieta la metionina se encuentra en carnes y pescado y, en menor proporción en vegetales, nueces, frutas y cereales.

El metabolismo de la Homocisteína depende de las concentraciones de Metionina, de las enzimas involucradas en cada uno de los procesos metabólicos, de sus cofactores como la vitamina B6 y B12 y del folato; cualquier deficiencia en la actividad enzimática o en los cofactores podría causar Hiperhomocisteinemia.

La hiperhomocisteinemia tiene una prevalencia en la población general del 5% y del 17 a 47% en pacientes con enfermedad arterioesclerótica sintomática.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

La hiperhomocisteinemia se clasifica en 4 grupos según sus niveles sanguíneos así:

- Normal < de 15 umol/L.
- Moderadamente elevada entre 15 y 30 umol/L.
- Intermedia entre 30 y 100 umol/L.
- Severa > de 100umol/L

Los niveles que se consideran dañinos para el endotelio oscilan entre 9,0 y 10,3umol/l , el nivel de riesgo establecido para intervención y disminución del riesgo es 10umol/L.

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico, la hiperhomocisteinemia puede ser causada por:

1. Defectos congénitos en el metabolismo de la Homocisteína
 - Deficiencia de la Cistationina beta- sintetasa
 - Deficiencia de la metiltetrahidrofolato reductasa
 - Deficiencias de la Metionina sintetasa.
2. Deficiencias nutricionales.
 - Ácido fólico.
 - Cobalamina (Vitamina B12).
 - Piridoxina (Vitamina B6).
3. Medicamentos.
 - Anticonvulsivantes (Fenitoína, Fenobarbital, Primidona, carbamacepina, Ácido Valpróico).
 - Antifólicos (Metrotexate, Trimetropin)
 - Anestésicos (óxido Nitroso)
 - Hipolipemiantes (niacina, ácido nicotínico,colestiramina y fibratos)
 - Otros medicamentos (Metformina, Teofilina, Isoniacida, ciclosporina).

4. Tóxicos.
 - Alcohol.
 - Tabaquismo.
 - Café.

5. Enfermedades asociadas.
 - Disfunción renal (insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico)
 - Endocrinopatías (Hipotiroidismo, DM).
 - Infección por Helicobacter Pylori
 - Artritis Reumatoide.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatogénicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia induce el desarrollo de enfermedad cardiovascular incluyen la disfunción endotelial y las alteraciones de la coagulación.

En cuanto a la disfunción endotelial la Homocisteína produce daño a través de un mecanismo oxidativo que favorece la peroxidación de hidrógeno formando moléculas implicadas en el daño endotelial y generando radicales libres que incrementan la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por lo tanto su captación por parte de los macrófagos en la pared vascular, estimulando la formación de la placa aterosclerótica que a su vez estimula la generación de peróxido de oxígeno, llevando a agresión endotelial sostenida. La superficie endotelial dañada puede expresar sustancias procoagulantes, activar el factor V y la activación de la protrombina. Además, al inhibirse la Antitrombina III y la activación de la proteína C de la coagulación, se estimula la agregación plaquetaria.

La Homocisteína también induce la proliferación de células musculares lisas vasculares y disminuye la síntesis de ADN endotelial.

Las propiedades vasodilatadoras de la células endoteliales normales se ven afectadas por la homocisteína, debido principalmente a una disminución en la producción de óxido nítrico.

En cuanto a alteraciones de la coagulación se ha encontrado que la hiperhomocisteinemia se asocia con alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico, produciéndose una mayor síntesis plaquetaria de Tromboxano A₂. Lo anterior estaría relacionado con la aparición de episodios tromboembólicos en estos pacientes. En pacientes con homocisteinuria se ha encontrado disminución del factor VII y de la Antitrombina III.

TRATAMIENTO.

Antes de iniciar tratamiento en un paciente con niveles > de 10 umol/L se deben descartar enfermedades concomitantes que expliquen la elevación de esos

niveles. Se deben medir niveles sanguíneos de vitamina B12 (cianocobalamina), ácido fólico, función renal básica (úrea y creatinina) y función tiroidea. Una vez descartadas otras causa se debe intentar administrar suplementación con ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6.

Se ha documentado en varios trabajos que los niveles de homocisteína en sangre pueden ser reducidos hasta en un 25% del basal cuando se administran dosis de 0,5 a 5,7 mg de ácido fólico por día vía oral, también una reducción mayor del 7% mas cuando concomitantemente se suministra vitamina B₁₂ a dosis de 0,5 mg/día.

Es importante tener en cuenta que el uso prolongado de vitamina B6 a dosis superiores a 100mg/día puede precipitar una neuropatía periférica.

HOMOCISTEÍNA COMO PRUEBA DE LABORATORIO

La muestra debe tomarse con el paciente en ayunas. Después de un ayuno de 12 horas se sangra al paciente en tubo frío con EDTA y antes de dos horas se debe separar la muestra, la cual debe permanecer en frío, de lo contrario la homocisteína se puede encontrar falsamente elevada hasta en un 35% por liberación de esta por los eritrocitos. En los últimos años, la comunidad científica y los proveedores de instrumentación médica e insumos de laboratorio clínico han desarrollado métodos que ponen a disposición del clínico múltiples posibilidades, la mayoría de ellas, con base en las pruebas de inmunoanálisis enzimático, tales como las pruebas que utilizan el Elisa y la quimioluminiscencia.

Teniendo en cuenta que la homocisteína es un factor que puede ser controlado, con relativa facilidad y bajo costo, vale la pena determinar su estado en aquellos pacientes en quienes se requiera definir el riesgo cardiovascular principalmente aquellos con antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular precoz. La determinación de este marcador y otros marcadores emergentes como la proteína C reactiva ultrasensible y la lipoproteína (a) deberían hacer parte integral de la evaluación del riesgo cardiovascular junto con el estudio convencional de lípidos

BIBLIOGRAFÍA

1. Edward T:H: Yeh,MD. Coming of Age of C- Reactive Protein. Circulation 2003; 107: 370-372.
2. Paul M. Ridker, MD, MPH, Meir J. Stampfer, MD, Nader RIFAI, PhD. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis. Jama May 16 2001 – vol 285: 2481- 2485.
3. Nader Rifai and Paul M.Ridker. High- Sensitivity C- Reactive Protein: A novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. Clinical Chemistry 2001, 47: 403- 411.

4. Paul M. Ridker, MD, MPH. High- Sensitivity C- Reactive Protein, potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1813- 1818.
5. Paul M. Ridker, MD. Clinical Application of C- Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-369.
6. M.Serrano, S. Morte, V. Alvarez, P. Zugarramurdi, M. Palacios. El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. *Anales del sistema Sanitario de Navarra* vol 24,2001. 315- 326.
7. Kushner I, Sehgal AR. Is high- Sensitivity C- reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2002 Apr 22; 162 (8): 867-9.
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C- reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. England J Med* 2000 Mar 23; 342 : 836- 43.
9. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. BMJ*. 1998;316:894–898.
10. Ubbink JB, Van der Merwe A, Vermaak WJ, Delport R. Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Investig*. 1993;71:993–998.[Medline]
11. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1998;338:1009–1015.
12. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphism, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1998;98:204–210.[Abstract/Full Text]
13. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med*. 1994;236:603–617.[Medline]
14. Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia: a common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation*. 1990;81:2004–2006.[Medline]
15. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York, NY: Marcel Dekker; 1992:183–236.
16. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*. 1995;274:1049–1057.[Medline]

17. Duell PB, Malinow MR. Homocyst(e)inemia, and risk of atherosclerosis: a clinical approach to evaluation and management. *Endocrinologist*. 1998;8:170–177.
18. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 1995;24:704–709.[Medline]
19. Campuzano Maya G. Implicaciones médicas de la hiperhomocisteinemia. *Medicina & Laboratorio* 2002; 10: 215- 247.