



# Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



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

### 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.

### 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 correctas<sup>1</sup>. 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)

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).

de la cascada inflamatoria<sup>2</sup>. Hay que descartar la posible existencia de otros fenómenos inflamatorios adyacentes (conectivopatías, infecciones, etc.), para no atribuir la elevación de los valores en sangre de los diferentes marcadores a la existencia de una enfermedad CV.

### Predicción del riesgo cardiovascular

En la tabla 1 se muestran las diferentes estrategias en las que se ha tratado de predecir el riesgo de presentar un episodio CV. Entre estas técnicas, se barajan las de imagen, como la ecografía carotídea (índice luz-media), la tomografía computarizada y resonancia magnética. Sin embargo, su utilidad clínica es limitada, fundamentalmente por la viabilidad para realizarlas y los costes derivados. Otras técnicas, como las de valoración mediante pletismografía del estado de vasodilatación dependiente del endotelio, son dificultosas y no están al alcance de todas las unidades clínicas. En un terreno más avanzado, se encuentran los estudios genéticos. Indudablemente, los polimorfismos génicos no sólo nos han introducido en el mundo de la genética aplicada, sino que también nos informan de la predisposición o la sensibilidad a presentar un episodio vascular. Sin embargo, el estudio de unos genes se puede ver influido por otros no estudiados o por el propio medio ambiente, lo que dificulta la realidad verdadera de nuestro hallazgo. Los marcadores bioquímicos, por su fácil realización, simplicidad de su aplicación y costes bajos, parece que son los más atractivos. Hay diversos marcadores séricos propuestos<sup>3</sup>, como la proteína C reactiva (PCR), la Lp(a), el fibrinógeno, la albúmina, la homocisteína, la proteína plasmática A asociada al embarazo, la proteína sérica amiloide A, la interleucina (IL) 1, la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la E-selectina, la P-selectina y el factor VIIIc. A ellos se suma un marcador de daño endotelial medible en orina, como la microalbuminuria.

*¿Que características deseables debe tener un marcador de riesgo cardiovascular?*

Los marcadores más útiles deben tener las características siguientes: a) capacidad para su estandarización y mínima variabilidad en su medición; b) independencia de los factores de riesgo ya conocidos; c) asociación con los aspectos clínicos más relevantes de la enfermedad CV que se encuentran en los estudios observacionales y los ensayos clínicos; d) presencia de información para el entendimiento de los posibles resultados obtenidos; e) capacidad para mejorar la predicción de enfermedad vascular más allá de la suministrada por los factores de riesgo clásicos; f) generalización de los resultados a varios grupos poblacionales, y g) coste aceptable.

En este orden de cosas, debemos establecer claramente lo que es un factor de riesgo y un marcador de riesgo. El primero se asocia con la enfermedad y su participación es causal en el desencadenamiento de ésta, mientras que el segundo es un medidor del proceso de la enfermedad y puede no estar ligado causalmente a la enfermedad.

### Marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular

La PCR es una globulina de 118.000 daltons, compuesta por 5 subunidades polipeptídicas cíclicas idénticas, miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Se la considera un activador de la vía clásica del complemento y su principal papel es reconocer las sustancias potencialmente tóxicas liberadas de los tejidos dañados, unirse a ellas y aclararlas de la sangre<sup>4</sup>. En condiciones normales, se sintetiza en el hígado a valores menores de 1 mg/dl y normalmente está presente como un pequeño constituyente de suero o plasma, estimulada por la IL-1, la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , además de estar bajo la influencia genética y medioambiental. Otras fuentes son los macrófagos, la pared arterial y el tejido adiposo. Es un reactante de fase aguda que clásicamente se ha considerado como un marcador de inflamación.

**Tabla 1**

Uso de biomarcadores en la inflamación

En prevención primaria
Estimación del riesgo relativo de ECV
Limitación según las etnias (?)
No son buenos predictores de la extensión del proceso
En prevención secundaria
La PCRus es la más estudiada. Predice nuevos episodios de ECV
Marcador de reestenosis (PCRus)
Seguimiento de los efectos del tratamiento
Es un uso a considerar
En la ERC
No se han estudiado claramente los marcadores
No se ha valorado qué marcador se asocia con la disfunción endotelial en la ERC
La ICAM-1 se correlaciona con la PCRus en prediálisis

ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; PCRus: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

En general, puede elevarse en plasma o suero en procesos infecciosos; condiciones inflamatorias, como artritis reumatoide, enfermedad CV y enfermedad vascular periférica; cuando hay inflamación aguda, infección o daño de tejido, se induce un incremento marcado en la síntesis hepática, que puede elevar los valores séricos hasta 100 o más veces en las primeras 24-48 h, y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a los valores normales.

Aunque no se ha precisado su función in vivo durante la inflamación, hay una evidencia considerable que indica su papel en el reconocimiento y la 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 sensibilidad insuficiente de las pruebas existentes para medir concentraciones bajas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCRus).

La Lp(a) y la homocisteína están implicadas en la aterosclerosis y la trombosis vascular, por lo que se podría recomendar su determinación para evaluar determinados grupos de riesgo. La mayoría de estos marcadores se asocia fuertemente con la *ratio* colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad<sup>5</sup>. La proteína plasmática A asociada al embarazo se ha descrito en la enfermedad coronaria aguda y, al compararla con la PCR, en algunos estudios parece tener una mayor sensibilidad y especificidad que la PCR, aunque el número de pacientes analizados es escaso. El fibrinógeno, la albúmina y el recuento de leucocitos en sangre también se han analizado como marcadores de riesgo vascular relacionados con enfermedad CV<sup>6</sup>. En este metaanálisis, todos los factores estudiados presentaban una asociación significativa con enfermedad CV desde un punto de vista estadístico.

### Estudios que analizan el papel de los marcadores de lesión vascular

La mayoría de los marcadores ya comentados se han analizado en diferentes estudios de corte transversal, de cohortes, prospectivos y retrospectivos. En este apartado, presentamos los que, a nuestro juicio, hemos considerado de más interés. Toss et al<sup>7</sup> realizan un seguimiento de 5 meses en 965 pacientes y analizan los valores de fibrinógeno y PCR en pacientes diagnosticados de angina inestable. Los valores del tercil más elevado de fibrinógeno (> 4,00 g/l) se asociaban con una probabilidad mayor (22%;  $p < 0,003$ ) de tener un infarto agudo de miocardio (IAM) y con una probabilidad del 7% ( $p < 0,005$ ) de mortalidad, mientras que para los valores más elevados de PCR (> 10 mg/l) se obtuvo una probabilidad del 18% ( $p < 0,26$ ) y del 8% ( $p < 0,003$ ), respectivamente. Danesh et al<sup>6,8</sup> publican un metaanálisis con los 18 estudios publicados hasta ese momento. Como criterios de selección, debían cumplir ser prospectivos y realizados con un seguimiento de 8 años, y que incluyera la asociación de fibrinógeno, PCR, albúmina y recuento sanguíneo de leucocitos con la enfermedad coronaria. Para el fibrinógeno, evaluado en 4.018 pacientes con enfermedad CV previa, se ob-

servó un riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria de 1,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6-2,0). La PCR se estudió en 7 publicaciones, 5 de ellas poblacionales, que alcanzaron un total de 1.053 pacientes. Se encontró un RR de 1,7 (IC del 95%, 1,4-2,1). Para la albúmina, este RR fue de 1,5 (IC del 95%, 1,3-1,7) en un total de 3.770 pacientes y el recuento de leucocitos un RR de 1,4 (IC del 95%, 1,3-1,7) en 7.229 pacientes, de los que se seleccionó a 5.964 de estudios poblacionales. La asociación fue estadísticamente significativa con todos los factores estudiados. Estos mismos autores<sup>8</sup> encuentran un RR de 1,6 (IC del 95%, 1,1-2,2) cuando analizaron la asociación de proteína sérica amiloide A y aparición de episodio coronario.

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina pleiotrópica con un rango amplio de efectos en la inmunidad celular y humoral en relación con la inflamación, defensa del huésped y daño tisular. Es un mediador de vital importancia en las respuestas de fase aguda y un importante factor encargado de la producción hepática de PCR<sup>9</sup>. En un estudio prospectivo de seguimiento, en el que se incluye a 14.916 individuos supuestamente sanos, Ridker et al<sup>10</sup> analizan los valores de IL-6 en 202 pacientes que desarrollan un IAM. Los valores sanguíneos de IL-6 aumentan en relación con la presencia de un número mayor de factores de riesgo tradicionales (HTA, dislipemia, tabaquismo, diabetes mellitus, edad > de 60 años, historia familiar e índice de masa corporal > de 27,3 kg/m<sup>2</sup>). El RR asociado con cada incremento del cuartil de IL-6 se mantuvo estable durante largos períodos (1,81; p < 0,002). Estos mismos autores<sup>11</sup>, que estudiaron a 272 pacientes de los incluidos en el Estudio CARE (Cholesterol And Recurrent Events) a los que durante 8,9 meses se controló los valores del TNF- $\alpha$ , encuentran que sus valores persisten elevados en los que, después de haber tenido un IAM, se encuentran en un riesgo elevado de presentar un nuevo episodio coronario (RR = 2,5; IC del 95%, 1,3-5,1; p < 0,008). Estos datos apoyarían la hipótesis de la persistencia de la inestabilidad del proceso inflamatorio tras un primer episodio de daño vascular. En los análisis de 1.057 pacientes<sup>8</sup>, con una mediana de edad de 56 años y un seguimiento durante 10 años, en los que se incluía la proteína sérica amiloide A y su asociación con el riesgo de presentar un episodio coronario, ésta se mostró como marcador de riesgo vascular, con un RR de 1,6 (IC del 95%, 1,1-2,2).

### Genes de moléculas inflamatorias

En el período 1991-2005, en Medline, más de 300 publicaciones incluyen la asociación entre genes de la inflamación y enfermedad isquémica coronaria. De acuerdo con los estudios realizados, los resultados deben considerarse todavía preliminares. En la tabla 2 se incluyen los genes principales y sus variantes polimórficas que codifican para las moléculas inflamatorias más conocidas<sup>12</sup>. Con la llegada de los microchips (*arrays*) de ácido desoxirribonucleico, que permiten una visión rápida y simultánea de múltiples variantes genéticas y con el estudio de su funcionalidad, será posible establecer un perfil más seguro de los genes de la inflamación como marcadores de la enfermedad isquémica coronaria.

De los datos obtenidos del trabajo de la tesis doctoral (ACP), realizada en nuestra unidad, podemos decir que, en el gen de la E-selectina, el 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-

**Tabla 2**

Genes de marcadores de la inflamación

Gen	Cromosoma	Polimorfismo	Enfermedad cardiovascular
TNF- $\alpha$	Chr6p21	G(-308A)	Sin ECV
TNF- $\beta$	Chr6	Asp26Thr	Sin ECV
TGF- $\beta_1$ , - $\beta_2$	Chr19q13	Pro25Arg	Sin ECV Leu10Pro
IL-1( $\alpha$ , $\beta$ )/IL-1r	Chr2q14	-	Sin ECV
CD14	Chr5	C260T	Sin ECV
E-selectina	Chr1q21	Ser128Arg	Sí ECV/EAP
P-selectina	Chr1q21	Thr715Pro	Sin ECV

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 Canarias<sup>13</sup> 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

- Tracy R. Inflammation in Cardiovascular disease. Cart, Horse or Both – Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1514-5.
- 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.
- 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.
- Pepys MB. C reactive protein. Fifty years on. *Lancet.* 1981;1:653-7.
- Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1042-50.
- 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.
- 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.
- 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-analysis. *BMJ.* 2000;321:199-204.
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiological roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.
- 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.
- 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- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:2149-53.
- 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.
- Rodríguez-Pérez JC, Rodríguez-Esparragon F, Hernández-Perera O, Anabitarte A, Losada A, Medina A, et al. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: The PROCAGENE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1536-42.