



## La Aterosclerosis: Biomarcadores Plasmáticos Emergentes

 8 min.



Cada año por las complicaciones trombóticas que ocasiona la aterosclerosis se produce un significativo número de muertes. Si bien son conocidos los principales factores de riesgo de esta enfermedad que afecta a las arterias del cuerpo, principalmente las del corazón, del cerebro, del riñón y las de los miembros inferiores, éstos no explican la totalidad de los casos en los que se presenta. En este trabajo la Dra. Benozzi y el Dr. Coniglio nos describen la fisiopatología de la aterosclerosis y los biomarcadores plasmáticos emergentes, conocer nuevos biomarcadores resultan de utilidad para su prevención, diagnóstico, pronóstico, monitoreo del tratamiento y predicción de la recurrencia.



Silvia Benozzi<sup>1\*</sup>, Raúl Ignacio Coniglio<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup> Magister en Bioquímica

<sup>2</sup> Doctor en Bioquímica Clínica (UBA)

\* Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur

\*\* Instituto Bioquímico Clínico Integral. Viedma

Correspondencia:

Dr. Raúl Ignacio Coniglio

Instituto Bioquímico Clínico Integral  
Saavedra 372. 8500 Viedma. Río Negro.  
Argentina. Tel/Fax 54-02920-421418



E-mail: raulconiglio@speedy.com.ar



Resumen

La aterosclerosis y sus complicaciones trombóticas son causa de un significativo número de muertes cada año. Aunque los factores de riesgo principales son conocidos, éstos no explican la totalidad de los casos en que se presenta la enfermedad y existe considerable interés por introducir nuevos marcadores. Estos podrían ser utilizados en la prevención, diagnóstico, pronóstico, monitoreo del tratamiento y predicción de la recurrencia de la enfermedad. Los objetivos de este trabajo son describir: a) la fisiopatología de la aterosclerosis; b) los biomarcadores plasmáticos emergentes. Se han identificado biomarcadores plasmáticos de: inflama-

ción, activación de la célula endotelial, estrés oxidativo, crecimiento angiogénico, activación plaquetaria, trombosis y también apolipoproteínas, lipoproteínas y otras moléculas, algunos de los cuales podrían ser útiles en un futuro próximo. Sin embargo deben conocerse aspectos vinculados con la información pre-analítica, analítica y post-analítica para cada uno de ellos antes de su utilización. La proteína C reactiva y la apolipoproteína B son dos probables incorporaciones para la práctica clínica, aunque todavía se necesitan considerables esfuerzos para lograr un consenso sobre su utilización. Será necesario optimizar el uso de los biomarcadores para evitar aumentar los costos en la detección y manejo de la enfermedad.

Palabras claves: Aterosclerosis – fisiopatología - biomarcadores – riesgo coronario – enfermedad cardiovascular – predictores

Otras abreviaturas

CE	Células endoteliales
C-HDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad
C-LDL	Colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad
CML	Células musculares lisas

## ACTIM™ FECAL BLOOD

Detección de sangre oculta en materia fecal



- No requiere dieta previa
- Higienico y limpio
- Sencillo
- Rápido
- Presentación: Equipo por 20 determinaciones



ETC Internacional S.A. Tel (54 11) 4639 3488  
etcventa@etcint.com.ar etcinfo@etcint.com.ar  
www.etcint.com.ar Autorizado por ANMAT  
Certificado N° 4106/00

DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAP	Enfermedad arterial periférica
EC	Enfermedad coronaria
ECV	Enfermedad cardiovascular
FR	Factores de riesgo
HA	Hipertensión arterial
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IAM	Infarto agudo de miocardio
IDL	Lipoproteína de densidad intermedia
INF- IR	Interferón gamma Insulino-resistencia
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LT	Linfocitos T
MC	Macrófagos
NF-kB	Factor nuclear kappa B
NO	Oxido nítrico
PGE2	Prostaglandina E2
SCA	Síndrome coronario agudo
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

La enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones trombóticas son la base fisiopatológica de un amplio espectro de ECV. En Argentina y en América Latina las ECV son la primera causa de muerte en adultos y su alta incidencia puede ser explicada por la alta prevalencia de factores de riesgo (1). La detección de sujetos en riesgo sin signos o síntomas clínicos, como medida preventiva, disminuye los costos de atención médica y mejora la calidad de vida. El laboratorio bioquímico-clínico participa activamente en esta tarea y la incorporación de mejores biomarcadores de riesgo contribuirá a aumentar la eficacia del mismo. Los objetivos de este trabajo son: a) describir la fisiopatología de la aterosclerosis; b) describir los biomarcadores plasmáticos emergentes.

#### Fisiopatología de la Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad inmune inflamatoria crónica de la pared arterial (2) en cuya génesis están involucrados factores genéticos y hábitos de vida. Desde el punto de vista clínico tiene dos fases evolutivas: una etapa inicial de formación del ateroma y otra de trombosis de la placa ya formada.

El desarrollo de la aterosclerosis depende de la acción conjunta de tres tipos celulares localizados en la pared arterial: CE, CML y células inmunes (monocitos/MC, LT) (3).

El primer paso en la formación del ateroma es la disfunción endotelial, caracterizada por la disminución de la biodisponibilidad de NO (4), y es el resultado de la injuria provocada por diversos factores (IR, hiperlipoproteinemia, DM2, HA, flujo turbulento, hipercolesterolemia, hipoxia y otros). El daño

ocasionado conduce a la modificación fenotípica de las CE (5) que a través de la activación del factor de transcripción nuclear NF-B (6) inducen la expresión de genes que codifican un gran número de moléculas activas.

La oxidación de LDL en el subendotelio es clave en la injuria vascular (7). Las partículas de LDL, transportadas en caveolas a través de las CE, se acumulan en la intima vascular, donde son susceptibles de sufrir oxidación, glicosilación, acetilación, enriquecimiento en triglicéridos, etc., que incrementan su aterogenicidad y favorece su reconocimiento por los receptores "basureros". Las partículas de LDLox tienen gran número de efectos aterogénicos (8), aunque también otras lipoproteínas tales como VLDL, IDL y Lp(a) también tienen efectos similares (9,10). A las partículas de HDL, en cambio, se les asigna un papel protector de la aterogénesis por su participación en el transporte reverso de colesterol y sus propiedades antiinflamatorias (8).

Las lipoproteínas oxidadas y mínimamente oxidadas infiltradas en el espacio subendotelial, estimulan a las células de la intima a producir citoquinas pro inflamatorias capaces de activar a los monocitos circulantes y factores quimiotácticos para los mismos, como consecuencia, los monocitos ruedan sobre la superficie laminar del endotelio y se adhieren a las CE activadas. Una vez adheridos a las CE los monocitos migran, por diapédesis transendotelial mediada por moléculas de adhesión, hacia el subendotelio (11). Atrapados en la pared arterial, los monocitos se transforman en MC, comienzan a acumular lípidos en su interior.

Los MC interactúan con otras células infiltradas a través de la producción de factores quimiotácticos, de crecimiento, del complemento, de la coagulación, citoquinas y enzimas proteolíticas (12).

En el subendotelio los MC se transforman en células espumosas como consecuencia de la activación de la transcripción de receptores "basureros" (scavenger) que promueven la internalización de lipoproteínas modificadas (13) y conducen a la acumulación intracelular de ésteres de colesterol, aunque podría existir un mecanismo alternativo para la acumulación de colesterol en los MC (11).

En un proceso mediado por citoquinas y factores de crecimiento producidos por plaquetas, CE activadas, MC, células espumosas y CML se induce la migración de estas últimas desde la media hacia la intima, donde proliferan y cambian su fenotipo de elástico a secretor, un hecho crucial para la resistencia mecánica de la placa (14). Por su parte, los LT activados, secretan citoquinas y factores de crecimiento que contribuyen a la activación de monocitos, CML y CE (6).

Los procesos descritos conducen a la formación de la estría grasa, compuesta por un núcleo de células espumosas, monocitos y linfocitos, en torno al cual comienzan a multiplicarse las CML que secretan elastina, colágeno y glucosaminoglicanos responsables de la formación de la capa fibrosa. En este ciclo inflamatorio complejo las CE y CML liberan citoquinas para reclutar monocitos y MC, en tanto que los LT secretan citoquinas que favorecen la apoptosis de las células que participan de este proceso. Estas células apoptóticas pueden, a su vez, inducir la activación de genes pro inflamatorios (15). Los LT inhiben la secreción de colágeno por CML e inducen a los MC y células espumosas a producir MMPs (enzimas proteolíticas responsables del remodelado de la matriz extracelular). Se asegura así la formación de un ateroma rico en MC que si incrementa su tamaño, puede debilitarse y romperse (16).

La ruptura de la placa es el resultado de la interacción dinámica entre cambios intrínsecos de la placa (vulnerabilidad) y fuerzas extrínsecas impuestas sobre ella (disparador). La erosión del endotelio o la ruptura y desgarro de la cubierta de la placa pone en marcha el mecanismo de trombosis, ligado a los factores de crecimiento secretados por las células de la placa y a los componentes trombogénicos del ateroma: colágeno y el núcleo lipídico, con un alto contenido de factor tisular catalíticamente activo (17).

Simultáneamente con la activación de la vía intrínseca de la coagulación y la exposición del colágeno fibrilar del subendotelio, se produce la adhesión de las plaquetas, que al activarse se agregan y degranulan liberando sustancias vasoconstrictoras, citoquinas y factores de crecimiento (6). Las plaquetas activadas expresan en su superficie el CD40L, que al unirse con su receptor presente en células B, monocitos, MC y CE, desencadenan



Ayudando a las  
personas a vivir  
saludablemente

## BD Vacutainer<sup>®</sup>

Solución integral al  
alcance de su laboratorio.



## BD Diagnostic Systems

Calidad, confiabilidad y servicio en  
las soluciones de la microbiología.



## BD Biosciences

Excelencia en herramientas  
para investigación y diagnóstico.



Contáctenos al:

e-mail: [crc\\_argentina@bd.com](mailto:crc_argentina@bd.com) - tel: 0800 444 55BD (23) - [www.bd.com](http://www.bd.com)

múltiples reacciones inflamatorias (12), contribuyendo así al proceso aterotrombótico. La ruptura de la placa es frecuentemente asintomática y no siempre resulta en un evento clínico. No obstante, la ruptura de la placa de ateroma con o sin trombos es común en pacientes que mueren de ECV.

#### Biomarcadores Plasmáticos Emergentes de Aterosclerosis

El conocimiento adquirido en la fisiopatología de la aterosclerosis ha estimulado la investigación de numerosos biomarcadores con el fin de utilizarlos en la prevención, diagnóstico, pronóstico, monitoreo del tratamiento y predicción de la recurrencia de la enfermedad.

El término "factores de riesgo para la aterosclerosis" fue empleado por primera vez por el Dr. William Kannel en el año 1961 (18). La identificación de parámetros cuantificables que se correlacionan con aterosclerosis es útil para establecer el riesgo del paciente y los blancos terapéuticos (19). La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que los FR tienden a agruparse e interactuar en un individuo determinado. Los principales FR son: edad (hombres 45 años; mujeres 55 años), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (antes de los 55 años en padre o hermanos y antes de los 65 años en madre o hermanas) hipercolesterolemia, hipertensión arterial, disminución del colesterol HDL, tabaquismo y diabetes; si bien estos factores constituyen la base de los actuales modelos de predicción de riesgo de ECV, no pueden explicar todos los casos en los que se presenta la enfermedad, por lo que existe un considerable interés por identificar nuevos marcadores de riesgo.

El término "factores de riesgo para la aterosclerosis" fue empleado por primera

vez por el Dr. William Kannel en el año 1961 (18). La identificación de parámetros cuantificables que se correlacionan con aterosclerosis es útil para establecer el riesgo del paciente y los blancos terapéuticos (19). La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial en la que los FR tienden a agruparse e interactuar en un individuo determinado. Los principales FR son: edad (hombres 45 años; mujeres 55 años), historia familiar de enfermedad coronaria prematura (antes de los 55 años en padre o hermanos y antes de los 65 años en madre o hermanas) hipercolesterolemia, hipertensión arterial, disminución del colesterol HDL, tabaquismo y diabetes; aunque estos factores constituyen la base de los actuales modelos de predicción de riesgo de ECV, no pueden explicar todos los casos en los que se presenta la enfermedad, por lo que existe un considerable interés por identificar nuevos marcadores de riesgo.

Si bien el término biomarcador (marcador biológico) fue introducido en 1989, recién en el año 2001 el National Institutes of Health estandarizó la definición de biomarcador como "una característica objetivamente medible y evaluada como indicadora de procesos biológicos normales, patológicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica" (20). Desde el punto de vista bioquímico son moléculas sistémicas que se pueden determinar en el laboratorio, proteínas, enzimas y/o productos metabólicos que representan directa o indirectamente uno o más procesos biológicos o patológicos activos de un sistema definido o un estado de enfermedad. A fin de comprender la diferencia entre factor de riesgo y biomarcador, es necesario considerar que mientras un factor de riesgo debe estar asociado con la enfermedad y participar en la vía causal que conduce a la misma, un biomarcador está

asociado estadísticamente con la enfermedad pero no se conoce su relación con la causalidad e independencia. Un comité de expertos de EEUU (21) ha definido las contribuciones que debe aportar un biomarcador de ECV para ser incorporado: a) Estar elevado o disminuido en la presencia de la enfermedad; b) Existir un fuerte cuerpo de evidencias sobre su asociación con la enfermedad a través de estudios caso-control y prospectivos; c) Demostrar su capacidad discriminante para separar casos de controles; d) Contribuir a mejorar el poder predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años calculado con la ecuación de Framingham (Framingham Risk Score)(22).

A continuación se describen biomarcadores emergentes tomando en cuenta los procesos más significativos de la aterogénesis, pero debe tenerse presente que esta clasificación es elaborada con la finalidad de un mejor ordenamiento y comprensión del problema, pues algunos de ellos pueden participar simultáneamente en varias etapas del proceso de aterogénesis (inflamación, estrés oxidativo, activación endotelial, etc).

#### Biomarcadores de inflamación

Interleuquina 6. Pacientes con SCA han demostrado tener niveles de IL-6 superiores a los de pacientes con angina estable (23), pero los aumentos que se observan no correlacionan con la severidad sino que reflejarían la aterosclerosis presente en el sistema vascular (24).

Proteína quimioatrayente de monocitos. Numerosos estudios sugieren que MCP-1, como reflejo de la actividad de los MC, puede ser un potencial biomarcador en pacientes con SCA más que en pacientes con EC, debido a su rol en la desesta-

## MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- El Megalaboratorio Institucional más completo de Cuyo
- Alta tecnología y bajos costos
- Participación constante en programas de control de calidad Externo

- Endocrinología
- Marcadores Tumorales
- Hematología
- Química Clínica
- Inmunoserología
- Virología
- Inmunología



bilización y ruptura de la placa; además podría ser útil como objetivo terapéutico (25).

Factor de necrosis tumoral alfa. El estudio CARE ha demostrado que pacientes con IAM reciente, IAM recurrente o que mueren por IAM tienen niveles de TNF- superiores a los controles (26).

Interleuquina 18. Esta citoquina es un marcador de inflamación. El estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) demostró asociación independiente entre la concentración de IL-18 sérica y futuros eventos coronarios (27). El estudio sugiere que este marcador podría agregar información sobre el pronóstico de la enfermedad a los marcadores tradicionales. Interleuquina 10. Es una citoquina con propiedades pleiotrópicas. Si bien los estudios son controversiales, el estudio ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study) reportó que elevadas concentraciones de IL-10 se asocian con un incremento en el riesgo de futuros eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con EC (28).

Amiloide sérico A. Se sintetiza en el hígado en respuesta a estímulos inflamatorios. Desplaza a la Apo A1 de las HDL alterando su rol fisiológico. El estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) halló una relación fuerte e independiente con futuros eventos cardiovasculares (29).

Proteína C reactiva de alta sensibilidad. La PCR-hs es un reactante de fase aguda, marcador clínico de riesgo cardiovascular y participa directa e indirectamente en numerosas acciones proaterogénicas en el subendotelio vascular, pero su rol en la iniciación y progresión de la aterosclerosis todavía no está esclarecido (30). Los valores de corte

son: bajo riesgo, menor de 1.0 mg/L; valores medios, 1.0–3.0 mg/L; alto riesgo, mayores de 3.0 mg/L; muy alto riesgo, mayores o iguales a 10 mg/L. Las muestras son estables en freezer a -20 °C por varios meses (31,32). Puede determinarse por inmunoturbidimetría, existe material de referencia aprobado para la calibración de métodos y buena concordancia entre los distintos fabricantes. Se ha logrado transferir el valor de PCR-hs del material de referencia (CRM470) a 14 métodos diferentes con buen resultado, lo cual contribuirá a una armonización de los resultados (33). La PCR-hs satisface la precisión requerida por los paneles científicos de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y Centro para el Control de Enfermedades y Prevención de EEUU (CDC) (coeficiente de variación interno y externo menor de 10%) y también de exactitud (menor que  $\pm 10\%$ ) (34).

La PCR-hs predice independientemente el riesgo coronario y agrega valor pronóstico al score de riesgo de Framingham. Los valores de PCR-hs están aumentados en sujetos con síndrome metabólico y correlacionan bien con el número de componentes de éste (35). La PCR-hs y la historia familiar de EC antes de los 60 años han sido incorporadas en el cálculo del riesgo global de EC a 10 años en el denominado "Reynolds Risk Score" mejorando la exactitud de la predicción del riesgo en ambos sexos (36). Teniendo en cuenta el efecto antiinflamatorio de los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (hipocolesterolemiantes denominados estatinas), y utilizando la PCR-hs como biomarcador de inflamación, el Estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention) se propuso determinar si la terapia con Rosuvastatina 20 mg/día podría reducir la tasa de eventos cardiovasculares en personas asintomáticas (no-diabéticas) con C-LDL < 130 mg/dL y PCR-hs  $\geq 2$  mg/dL.

Luego de un seguimiento de 4 años sobre 17802 personas (varones 50 años y mujeres 60 años) se redujo la incidencia de EC en 44% y la mortalidad por todas las causas en 20 % respecto del placebo (37). Recientemente un panel de expertos de la National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine estableció que PCR-hs alcanza los criterios establecidos para aceptarla como un biomarcador para el manejo del riesgo de EC en prevención primaria (21). De todos los marcadores de inflamación es el más apropiado para la prevención primaria de ECV.

Biomarcadores de activación de la Célula Endotelial

Factor de von Willebrand. FvW es un biomarcador de disfunción endotelial cuya elevada concentración se ha asociado con mortalidad por ECV, EC o stroke en sujetos sanos y en pacientes con EC establecida (38-40).

Molécula de adhesión intercelular. Los niveles circulantes de ICAM-1s liberadas de la superficie endotelial, han sido propuestos como índice de la activación endotelial. Los estudios ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) y PHS (Physicians' Health Study) demostraron que ICAM-1s es un predictor de riesgo de EC. Sin embargo otros estudios no son coincidentes. Recientemente el Women's Health Study demostró que los niveles de ICAM-1s fueron predictores de progresión de aterosclerosis coronaria pero no de IAM o stroke (41).

Molécula de adhesión a la célula vascular. El incremento de las formas solubles circulantes VCAM-1 se ha vinculado la EC y EAP (41, 42). Se ha hallado aumentada en individuos con síndrome metabólico juntamente con monocitos CD54, reafirmando la propensión para la



LABORATORIOS BACON S.A.I.C.



#### Diagnóstico

##### Screening Neonatal

TSH  
Fenilalanina  
Tripsina  
Galactosa  
17OHProgesterona  
Biotinidasa

##### Ciencia e Investigación

Biología Molecular  
Corticosterona en ratas  
Fast Prep® - 24

##### Tarjetas Reglamentarias para Toma de muestra Neonatal

Autorizadas por ANMAT

##### Kits RIA - IRMA - ELISA

##### SafTEST

Kits Control de calidad:  
- Biodiesel  
- Alimentos

##### Asesoramiento General Servicio Técnico

##### Equipamiento e Insumos

Lectores verticales manuales y automáticos  
Lavadores manuales y automáticos  
Pipetas punto fijo y multicanal  
Microtiras y microplacas alta densidad p/Elisa  
Microplacas Filtrantes Millipore  
Agitador orbital  
Sacabocados para Screening Neonatal



aterosclerosis en sujetos con este desorden metabólico (43).

**Selectinas.** Selectina P se ha hallado elevada en pacientes con angina estable, inestable, IAM y enfermedad cerebrovascular. Si bien algunos estudios sostienen que selectina P es predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con EAP o EC y en mujeres aparentemente sanas, existen discrepancias entre los hallazgos de diversos autores (44). Se ha demostrado que los niveles de selectina E aumentan en pacientes con angina inestable e IAM (45,46).

#### Biomarcadores de estrés oxidativo

El estrés oxidativo conduce a la modificación de las lipoproteínas de baja densidad y constituye un importante mecanismo de aterogénesis y desestabilización de la placa (47).

**Lipoproteínas de baja densidad oxidadas.** LDLox es un biomarcador ligado a los desórdenes de las lipoproteínas y a la inflamación cuyos niveles circulantes se han asociado con la presencia de EC demostrada por angiografía. Algunos estudios prospectivos han demostrado aumento en los niveles de LDLox en pacientes que han muerto por causa cardíaca, o que han sufrido IAM no fatal o angina inestable y se han observado niveles elevados en pacientes con SCA. LDLox es un biomarcador atractivo que podría considerarse un nexo entre los desórdenes lipoproteicos y la inflamación (48,49).

**Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2.** Esta lipasa asociada a LDL en suero o plasma es producida por los MC y su expresión aumenta en las lesiones ateroscleróticas (50,51). Se ha reportado que el aumento de la actividad de Lp-PLA2 se asocia con 3 veces más riesgo de muerte o IAM recurrente. Estudios prospectivos han demostrado que Lp-PLA2 es un predictor de EC (52,53).

**Mieloperoxidasa.** Esta enzima secretada por neutrófilos activados y monocitos/MC libera ácido hipocloroso, un fuerte oxidante que promueve la formación de radicales libres. Los niveles de MPO se han visto incrementados en sujetos con SCA y se ha observado que en estos pacientes tiene valor diagnóstico y pronóstico (54,55). Sin embargo para su uso en la clínica es necesaria la estandarización en el manejo

de las muestras y en los procedimientos analíticos (56).

**NADPH oxidasas.** Esta familia de enzimas se asocia con aterosclerosis subclínica e intervienen en el stress oxidativo, disfunción endotelial, inflamación, hipertrofia, apoptosis y migración celular, entre otros procesos (57,58).

**Isoprostanos.** Los isoprostanos que resultan de la peroxidación no enzimática del ácido araquidónico por radicales libres, pueden ser medidos en suero u orina y podrían ser útiles como marcadores del stress oxidativo, el cual es difícil determinarlo "in vivo" (59). Se han hallado asociados con ECV, aunque existen inconsistencias entre los estudios realizados (55). Son moléculas estables y se pueden medir con alta sensibilidad y especificidad por cromatografía gaseosa o espectrometría de masa, lo cual restringe las determinaciones a laboratorios de alta complejidad. Los isoprostanos pueden estar aumentados en muchos desórdenes inflamatorios, lo cual también es una limitante respecto de su valor predictivo. Los métodos por ELISA son más accesibles pero no tienen la misma precisión y exactitud que los métodos señalados. Todavía se requiere más información para su incorporación en la clínica.

#### Biomarcadores de factores de crecimiento angiogénico

**Factor de crecimiento vascular endotelial.** En pacientes con angina inestable los niveles de VEGF se han correlacionado con el riesgo de mortalidad o IAM independientemente de otros biomarcadores de necrosis cardíaca (60).

**Factor de crecimiento plaquetario.** El estudio CAPTURE reveló que los niveles de PIGF son predictores de muerte o IAM no fatal independientemente de otros biomarcadores cardíacos (61).

**Factor de crecimiento del hepatocito.** Promueve el crecimiento celular y protege de la apoptosis. Aumentos de los niveles circulantes de HGF luego de SCA indican mejoría, aunque se debe considerar que sus niveles aumentan luego de la administración de heparina (62).

**Metaloproteinasas de la matriz.** MMP-2 y MMP-9 se hallaron aumentadas en coronarios respecto de los controles

(63). MMP-9 se ha reportado elevada en pacientes con IM, angina inestable, EC y DM2. Niveles elevados de MMP-9 asociados con disminución en los niveles del inhibidor TIMP-1 se los vincula con aterosclerosis coronaria prematura. Se ha detectado una fuerte asociación entre los niveles de MMP-9 y el riesgo de muerte por ECV. La combinación de las determinaciones de MMP-9 e IL-18 ha resultado de utilidad para identificar pacientes con muy alto riesgo (64). MMP-10 se ha asociado con inflamación y aterosclerosis subclínica (65).

**Inhibidor tisular de la metaloproteínasa.** Las MMP son inhibidas por TIMP y para su actividad requieren de la co-secreción de estos. El estudio ATHEROGENE mostró en pacientes con EC que el aumento de TIMP-1 fue un predictor independiente de muerte cardiovascular (66).

**Proteína A asociada al embarazo.** Es una metaloproteínasa que también se utiliza para el diagnóstico fetal del Síndrome de Down. Se expresa en ambos sexos y aumenta en presencia de placas ateromatosas rotas, pero no en placas estables. Sería útil para estratificar pacientes con SCA (67).

#### Biomarcadores de activación plaquetaria

**Ligando CD40.** Células endoteliales, musculares lisas y macrófagos, presentes en la aterosclerosis expresan el receptor CD-40. Las plaquetas originan abundante cantidad del ligando CD-40 generando procesos pro-inflamatorios (68). Si bien algunos autores han reportado relación entre el aumento de los niveles del ligando CD40 soluble y el incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares (69) otros en cambio no han hallado relación entre este biomarcador y aterosclerosis subclínica (70).

#### Biomarcadores de trombosis

**Factor tisular.** Es sintetizado en el subendotelio por CML y en la adventicia por fibroblastos. Se expresa por la activación por citoquinas de monocitos, plaquetas y CE y se asocia con la trombosis. Esta glicoproteína que normalmente se expresa en la pared de los vasos está aumentada en circulación en pacientes con angina inestable y con SCA (71).

**Fibrinógeno.** Se ha informado que es un FR independiente de ECV y un marcador de aterosclerosis subclínica asociado con el espesor de la intima-media

# CB 350i

## La evolución natural

La evolución en análisis clínicos requiere de nuevos instrumentos con capacidades para poder integrarse fácilmente al software de gestión analítica. La bidireccionalidad, el código de barras para muestras, los puertos USB de alta velocidad, los reactivos en envases dedicados codificados y entornos operativos intuitivos ya son condiciones indispensables en aquellos laboratorios, que por su tamaño, necesitan integración rápida de todos los datos en un host central.

CB350i de Wiener lab. cumple los requisitos anteriores, y a ellos suma velocidad, exactitud y precisión. Además, la integración de reactivos e instrumento en un sistema facilita la validación de cualquier normativa de calidad que adopte el laboratorio.

Con capacidad para determinar hasta 80 parámetros simultáneamente (330 test/hora), y con un módulo ISE (204 test/hora) puede poner otra vez, el futuro a su alcance.



Consulte por más detalles técnicos y por nuestros planes de venta y comodato.

**Va a sorprenderse!!!**

Wiener Laboratorios S.A.I.C  
Riobamba 2944, S2003GSD Rosario, Argentina  
Tel.: +54 341 4329191/6  
Moreno 1850, 2° piso, C1094ABB Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 43754151/4  
marketing@wiener-lab.com.ar  
www.wiener-lab.com.ar

 **Wiener lab**  
G R O U P

Haciendo posible el futuro

carotídea (72). Los individuos con niveles de fibrinógeno en el tercil más alto tienen 2.3 veces más riesgo de ECV respecto del tercil más bajo (73). El valor agregado por la determinación de fibrinógeno a los scores de riesgo cardiovascular es bajo y es improbable que sea útil para estudios en población (74). Su medida en la práctica clínica no está recomendada por la insuficiente estandarización de los métodos (21).

**Inhibidor del activador del plasminógeno-1.** PAI-1 es un biomarcador informativo de trombosis y fibrinólisis cuyos niveles elevados son predictores de riesgo cardiovascular en hombres de edad media y que se ha observado aumenta el riesgo de recurrencia de IAM en hombres jóvenes (75).

**Activador tisular del plasminógeno.** El antígeno t-PA está asociado con un incremento en el riesgo de IAM en hombres aparentemente sanos y en mujeres posmenopáusicas, pero los resultados de los diferentes trabajos no son coincidentes en la fuerza de la relación luego de ajustar para covariables (76,77).

**Factor VII y VIII.** La asociación entre los niveles de factor VII y EC es controversial aunque algunos autores lo han hallado predictor independiente (78). Niveles elevados de factor VIII se han vinculado con el aumento de riesgo de ECV (79).

**Dímero D.** Es un marcador de formación y lisis de fibrina en procesos intra y extravasculares. Algunos autores han revelado que DD es un FR independiente de mortalidad cardiovascular (80).

**Fibrinopéptido A.** Es un marcador de la actividad de la trombina sobre el fibrinógeno. Tiene una vida media de 3 a 5 minutos en circulación y se dosa en orina. Los niveles excretados son muy variables y por ello no es útil en la práctica clínica (81).

**Biomarcadores relacionados con los lípidos**

**Apolipoproteína A-1 y B.** Estudios longitudinales han demostrado que niveles disminuidos de Apo A-1, como componente marcador de las HDL, es un factor de riesgo independiente y mejor predictor de EC que

C-HDL (82). El estudio AMORIS (Apolipoprotein- Related Mortality Risk Study) determinó en 175.553 individuos adultos seguidos durante 5.5 años, que Apo B y Apo A-1 fueron excelentes predictores de IAM para cualquier valor de colesterol y triglicéridos en ambos sexos y todas las edades (83). Los marcadores Apo B y Apo A-1 son más informativos que las mediciones de C-LDL y C-HDL respecto del riesgo coronario (84). Se ha mostrado que Apo B posee mejor poder discriminante que los lípidos para la identificación de coronarios y controles (85) y que junto con triglicéridos fue el más fuerte discriminador de hijos cuyos padres habían sufrido infarto de miocardio antes de los 55 años, comparado con individuos controles (86).

Apo B es componente de todas las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL, Lp(a) y por cada una de esas partículas se encuentra una molécula de Apo B. Es por ello que la determinación de Apo B informa sobre el número de partículas aterogénicas en circulación. La terapia con inhibidores de la 3-hidroxi-3 metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) reduce C-LDL con

**MININEPH™  
PLUS**

**Binding  
Site**

## NEFELOMETRÍA PORTÁTIL

IgG  
IgA  
IgM  
C3  
C4  
Subclases de IgG  
ASO  
RF  
CRP

Apolipoproteína A1  
Apolipoproteína B  
2 Microglobulina  
Ceruloplasmina  
Haptoglobina  
Microalbúmina  
Prealbúmina  
Transferrina  
-1- Antitripsina



**Freelite™**

*Cadenas Livianas  
Libres! en suero*



**V. TOKATLIAN S.A.**

Tte. Gral. J.D. Perón 4047/49 - C1198AAY Buenos Aires - Argentina  
Tel.: +54 11 4862-5665 - Fax: 0800 333-4605 / +54 11 4865-7952  
ventas@vtokatliansa.com / info@vtokatliansa.com

**Importa y distribuye**



mayor extensión que el número de las partículas LDL y por lo tanto Apo B podría proveer mejor información terapéutica que la medida de C-LDL. (87).

Los conocimientos actuales indican que la inclusión de Apo B en el panel de lípidos de rutina para la evaluación del riesgo cardiovascular puede mejorar el manejo del paciente. Se ha informado que el coeficiente de variación entre laboratorios se encuentra 3.1 – 6.7 % (87). El percentil 50 se encuentra en 97 mg/dl, y el percentil 70 en 110 mg/dl. Los valores de corte sugeridos para los objetivos terapéuticos utilizando Apo B, comparados con C-LDL son: Apo B menor de 80 mg/dL equivale a C-LDL menor de 100 mg/dL y Apo B menor de 100 mg/dL equivale a C-LDL menor de 130 mg/dL (89). Presenta la desventaja que todavía no se conoce una ecuación de riesgo que incluya Apo B junto a los demás factores de riesgo mayores. Cambiar de algoritmo en la clínica requiere de educación y podría causar alguna confusión en los médicos y pacientes (88). Un comité de expertos ha sugerido recientemente que aunque Apo B es muy

buen predictor de EC no debería ser utilizado por ahora para el manejo del riesgo global (Nivel de evidencia B) (21).

Se ha informado que Apo B/Apo A-I se asocia independientemente con el riesgo coronario y fue superior como indicador a CT/C-HDL, C-LDL/C-HDL y C-No-HDL/C-HDL (89). Aunque se asocia independientemente con el riesgo coronario agrega poco valor predictivo al score de Framingham (90). Apo B/Apo A-1 podría ser utilizado como alternativa a la relación Colesterol total /Colesterol HDL (nivel de evidencia A) (21).

LDL pequeñas y densas. El tamaño y el número de partículas de LDL son marcadores predictores de ECV. El predominio de partículas pequeñas y densas se ha aceptado como un FR emergente por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (22). El colesterol de LDL pequeñas y densas separadas por ultracentrifugación podría ser un marcador de riesgo cardiovascular y correlaciona bien con el método de dosaje por gradiente en gel de poliacrilamida (91). Además de este último

método, puede utilizarse también la resonancia magnética nuclear, pero estas técnicas no son aptas en la práctica clínica. Las LDL pequeñas y densas son generadas cuando el exceso de triglicéridos en las lipoproteínas VLDL es intercambiado por colesterol esterificado de las LDL y se producen LDL más ricas en triglicéridos (por acción de la proteína de transferencia de colesterol esterificado – CETP). Estas partículas sufren la lipólisis en el hígado por acción de la lipasa hepática y se producen las LDL pequeñas y densas, más oxidables, con mayor penetración en el subendotelio y más aterogénicas. Se necesitan estudios longitudinales para demostrar su asociación independiente con la ECV. Los datos existentes no agregan ventajas en el manejo del riesgo global para la prevención primaria de la EAC (21)

Lipoproteína (a). La Lp(a) es un factor de riesgo continuo e independiente con una modesta asociación con el riesgo para EC y accidente cerebrovascular isquémico. Los valores son estables en los individuos durante la vida. No se conoce su rol fisiológico pero puede promover la

# Tenemos un futuro...



**Bernardo Lew**  
DISTRIBUIDOR E IMPORTADOR DE PRODUCTOS  
Y EQUIPOS PARA LABORATORIOS



Programa de Centralización  
de Hormonas  
"Con Negro"

Consultenos por nuestros planes de:

✓ **COMODATOS // FINANCIACIÓN** para ventas de equipos de **Marcas Líderes** // **VENTA e INSTALACIÓN** de **SISTEMAS DE GESTIÓN** // para Laboratorios pequeños y de alta complejidad.

**Sucursales habilitadas por A.N.M.A.T**

CASA CENTRAL  
BAHÍA BLANCA  
Tel. 54-291-455-1794  
Fax. 54-291-451-4416  
Perú 150 - CP: 8000

Sucursal NEUQUÉN  
Tel. 54-299-442-8888  
Fax: 54-299-447-3558  
Castelli 455 - CP: 8300

Sucursal SANTA ROSA  
Tel. 54-2954-41-0011  
Allen 705 - CP: 6300

Sucursal TRELEW  
Tel. 54-2965-42-9790  
Fax. 54-2965-43-4277  
Inmigrantes 557 - CP: 9100

Sucursal MENDOZA  
Tel. 54-261-425-2002  
Fax. 54-261-425-9966  
Juan B. Justo 561 - CP: 5500

Sucursal BUENOS AIRES  
Tel. 54-11-4523-9601  
Fax. 54-11-4522-4322  
Coles, Malvinas 2087 - CP: 1427

Visítenos...

[www.bernardolew.com.ar](http://www.bernardolew.com.ar) // [info@bernardolew.com.ar](mailto:info@bernardolew.com.ar)

Contactémos...

inflamación, formación de células espumosas y trombosis. La apo (a) presenta numerosas isoformas y la más pequeña está asociada con la EC. La Organización Mundial de Salud aceptó un material de referencia para Lp(a) pero los métodos de dosaje muestran significativa variabilidad en la medida de su concentración sérica. A pesar de las diferencias entre métodos, los individuos que se encuentran en el tercil más alto tienen aumentado el riesgo para EC en aproximadamente 70 % respecto de aquellos en el tercil más bajo (92). Se ha sugerido 30 mg/dL para el valor de corte, el cual coincide bien con el percentil 75 hallado en un estudio anterior (92,93). No está recomendada la determinación en población general y sólo restringida para personas con riesgo de ECV y niveles límites de C-LDL y altos de Apo B o en individuos con riesgo global moderado (10% - 20 %) con dudas en el manejo terapéutico (aspirina o estatinas) o que tienen fuerte historia familiar de EC prematura; en esos casos puede ser útil su determinación aunque existe insuficiente evidencia sobre las ventajas de dosar Lp(a) para monitorear el tratamiento (92,94).

Lipoproteínas remanentes. Anormalidades cualitativas y cuantitativas en las lipoproteínas ricas en triglicéridos están asociadas con la EC (95). La separación de los remanentes para su análisis es difícil. El Estudio Framingham desarrolló un método de separación utilizando anticuerpos y mostró que el contenido de colesterol en los remanentes fue un factor de riesgo independiente para ECV en mujeres y mejor que el contenido de triglicéridos en estas partículas (96).

Subtipos de HDL. Las HDL pequeñas y densas, HDL3, tienen un importante rol antiaterogénico y podrían ser un marcador emergente. En presencia de dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia con disminuciones en el C-HDL y presencia de LDL pequeñas y densas) pueden estar disminuidas en circulación y funcionalmente alteradas (menor poder antioxidante y antiinflamatorio). El aumento selectivo de HDL3 podría ser un objetivo terapéutico (97).

LDLox. Ver estrés oxidativo.

Otros biomarcadores

Factor transformante del crecimiento-beta 1. El TGF-1 es un marcador de

la ECV y un posible blanco terapéutico para la misma, pues interviene en el mecanismo de acción de drogas como glitazonas y estatinas (98). TGF-1 participa en el remodelamiento vascular disminuyendo la relación proliferación/apoptosis.

Leucotrienos. Los leucotrienos son mediadores inflamatorios a los que se atribuye un importante rol en la aterosclerosis y sus complicaciones isquémicas (SCA y stroke) aunque serán necesarios más estudios experimentales y clínicos para determinar su potencial como biomarcadores en ECV (99).

Ciclooxigenasa 2. Esta enzima es clave en la generación de prostaglandinas pro inflamatorias, como PGE2 y parece participar en diversas fases de la aterosclerosis. Resultados recientes indican que se ha detectado incremento de PGE2 en relación con marcadores tradicionales de riesgo ateroesclerótico y es un posible marcador de aterosclerosis subclínica. La posibilidad de modular la actividad de COX-2, o de prostaglandinas derivadas de su efecto, puede representar una nueva alternativa en la prevención y tratamiento de la aterosclerosis (100).

Homocisteína. Está asociada con aumento en el riesgo de ECV. En EEUU se asigna un valor de corte de 15  $\mu\text{mol/L}$  pero depende de la metodología y de la región donde se vive. Existen equipos de diagnóstico comerciales pero su determinación no está aprobada para la población general. Niveles circulantes elevados de homocisteína aumentan el riesgo de enfermedad oclusiva en vasos coronarios, cerebrales y periféricos. Por cada incremento de 5  $\mu\text{mol/L}$  de homocisteína en suero el riesgo de EAC aumenta en 20 %, independientemente de los factores de riesgo tradicionales (101). La hiperhomocisteinemia se puede originar en causas genéticas, déficit de vitaminas B6, B12 o ácido fólico en la alimentación, ciertos medicamentos y también por falla renal. El mecanismo de acción es incierto y se especula que su acción sería a través de generar un estrés oxidativo sobre las células endoteliales produciendo una menor biodisponibilidad de óxido nítrico y desencadenando múltiples procesos proaterogénicos (102,103).

Adiponectina. Esta proteína producida por el tejido adiposo tiene acciones antiaterogénicas y actuaría

inhibiendo la formación de la placa ateromatosa en casi todas sus etapas (104). Se ha demostrado que los niveles circulantes elevados de adiponectina están asociados con un bajo riesgo de EC independientemente de otros FR conocidos (105).

Neopterin. Esta enzima producida por los MC estimulados con INF- es considerada un marcador de activación monocitos-MC. Varios estudios han establecido su rol en la EC, revelando que sus niveles están elevados principalmente en pacientes con SCA y tiene valor predictivo para pacientes con SCA y EC estable (106).

Conclusión

La dimensión, en términos sanitarios, sociales y económicos, de la aterosclerosis explica y justifica el esfuerzo que se está realizando en este campo con el fin de lograr un descenso de su incidencia. El mayor conocimiento sobre la fisiopatología y su relación con las ECV, implica buscar nuevos marcadores que permitan identificar a las personas con riesgo elevado antes que presenten signos o síntomas clínicos, estratificar el riesgo y permitir que se puedan aplicar intervenciones precoces a fin de reducir la morbilidad y mortalidad.

Sin embargo, para incorporar nuevos marcadores a la práctica clínica deberían conocerse aspectos vinculados con la información pre-analítica (preparación del paciente, manejo de la muestra y variación biológica), información analítica (selección y validación de los métodos, límites de detección, sensibilidad, especificidad, imprecisión, exactitud, estandarización, controles y objetivos de calidad, e interferencias) e información post-analítica (límites para las decisiones clínicas, sensibilidad y especificidad diagnóstica, valor predictivo, probabilidad post-test y valores de referencia); es decir su incorporación debe estar basada en la evidencia proporcionada por estudios de diferentes tipos. Además, deberían ser económicamente poco costosos y en el caso de utilizarse para la prevención primaria deberían agregar valor predictivo al score de evaluación de riesgo cardiovascular, por ejemplo, el de Framingham.

La PCR-hs es un biomarcador de inflamación que puede ser incorporado en el futuro para la detección de sujetos en

Laboratorio  
para Laboratorios

Acumulamos una amplia  
*trayectoria*

Nos destaca nuestra  
*calidad analítica*

Contamos con  
*tecnología de punta*

Ponemos a su servicio un  
*equipo de destacados profesionales*  
para atender todas sus consultas

- > Endocrinología
- > Biología Molecular
- > ADN - Filiación
- > Inmunología
- > Autoinmunidad
- > Toxicología
- > Pesquisa Neonatal
- > Cromatografía
- > Virología



Comuníquese al:

**(011) 5199-4800**  
Int. 4817

y empiece a confiar en nosotros

