
NUEVOS MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Rodríguez Piñeiro, Rocío

R2 Análisis Clínicos

Hospital de Mérida



Epidemiología de las enfermedades CV

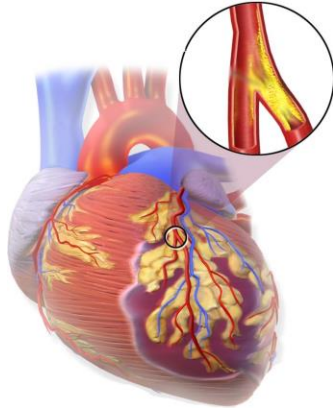
Principal causa de muerte a nivel mundial → 32%
Segunda causa de muerte en España → 27%



Infarto agudo de miocardio

85%

Accidentes cerebrovasculares



ACV isquémico = Coágulo de sangre en el cerebro

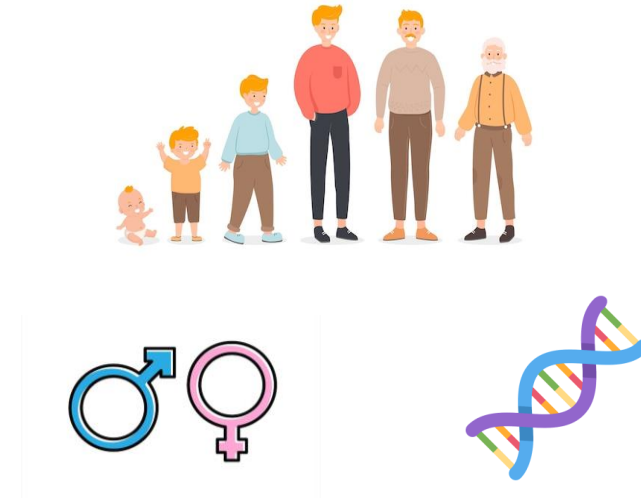
15% restante: Trombosis venosa profunda, arteriopatías periféricas, cardiopatías congénitas

Factores de riesgo cardiovascular

MODIFICABLES

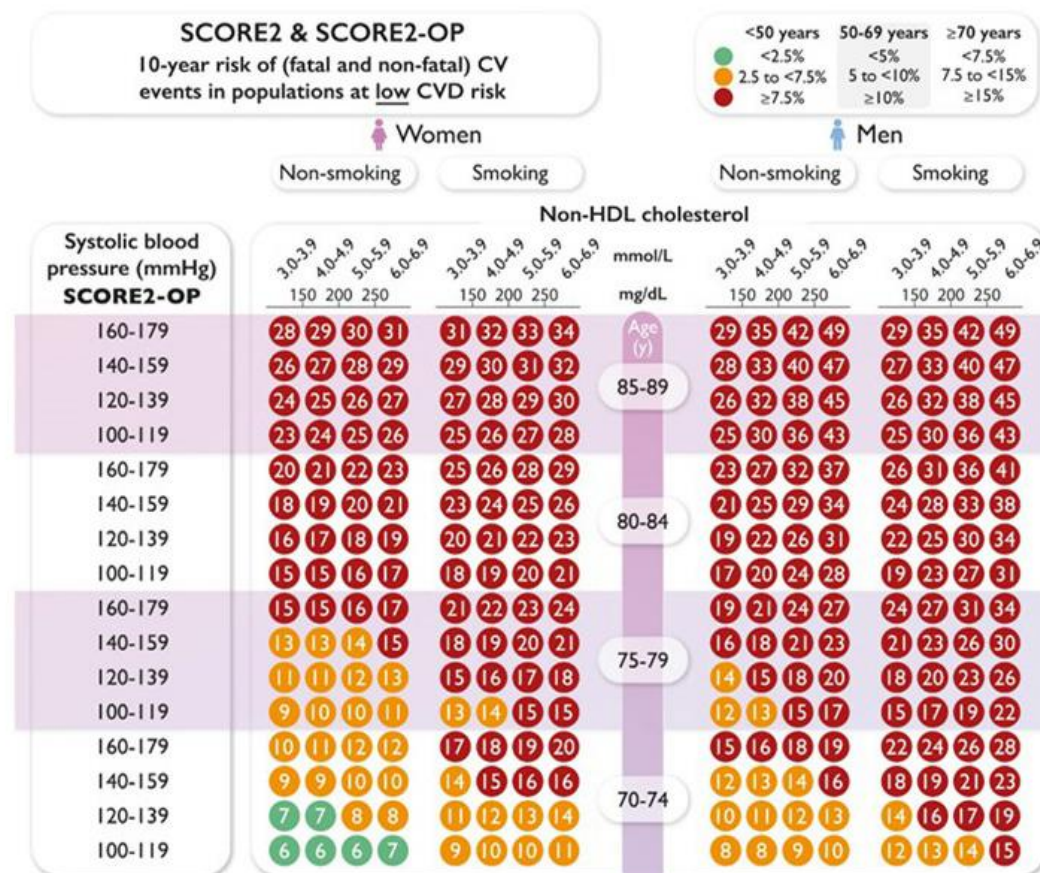


NO MODIFICABLES

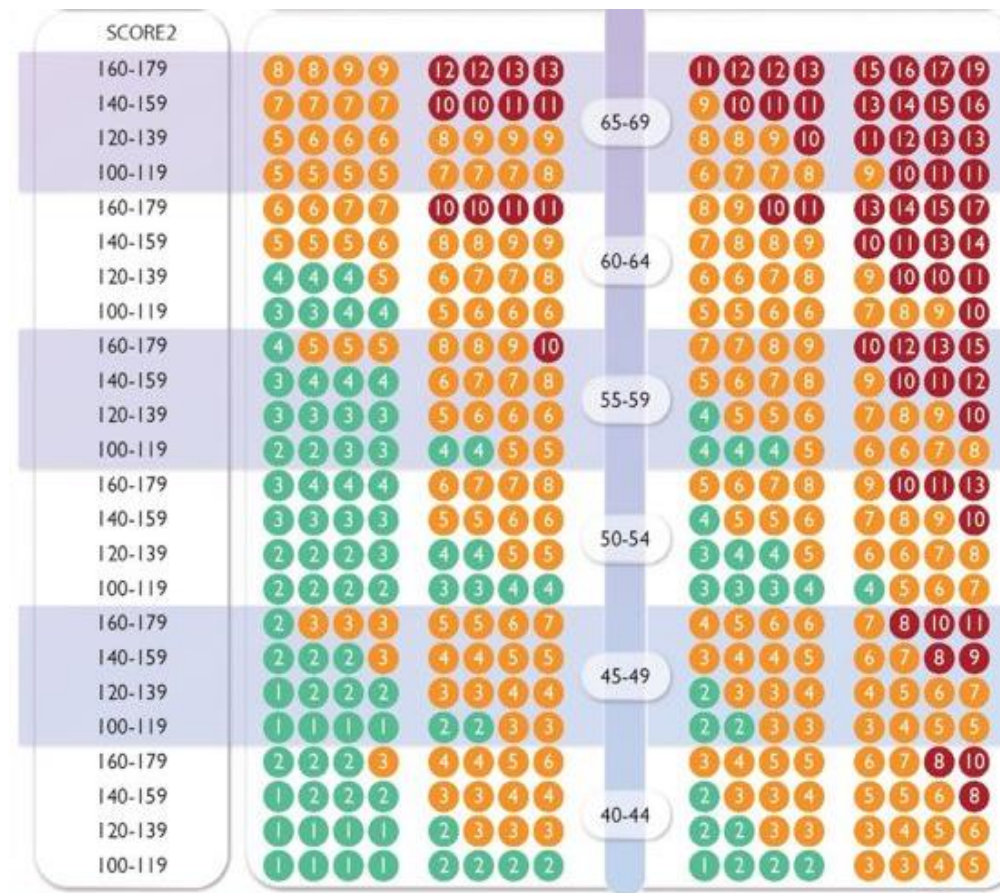


La sociedad europea de cardiología establece dos SCORE

SCORE 2-OP



SCORE2



Nuevos marcadores emergentes



Marcadores clásicos



Enfermedades CV



Estudio de posibles
nuevos marcadores

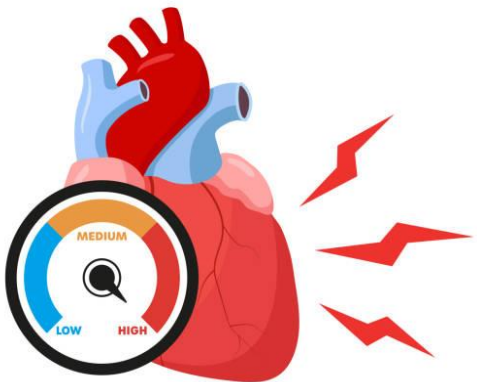


Homocisteína

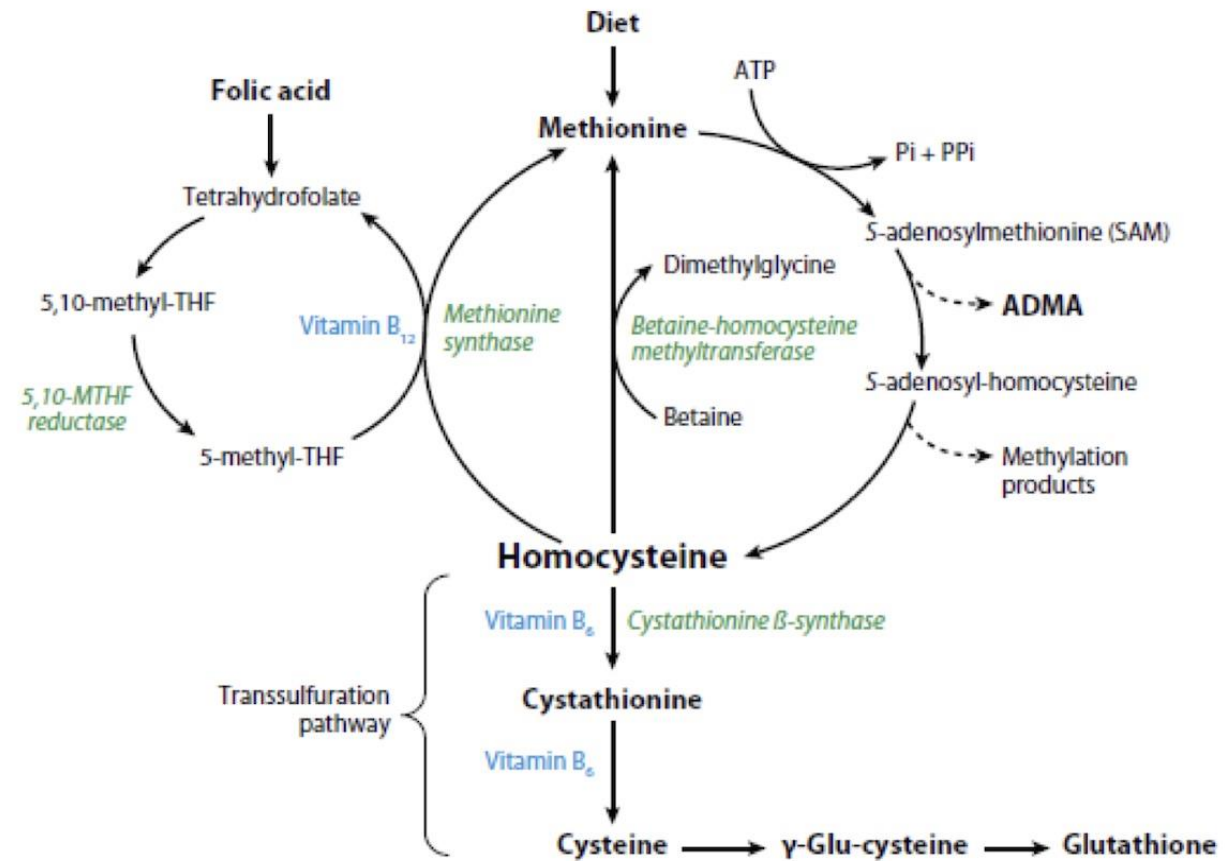
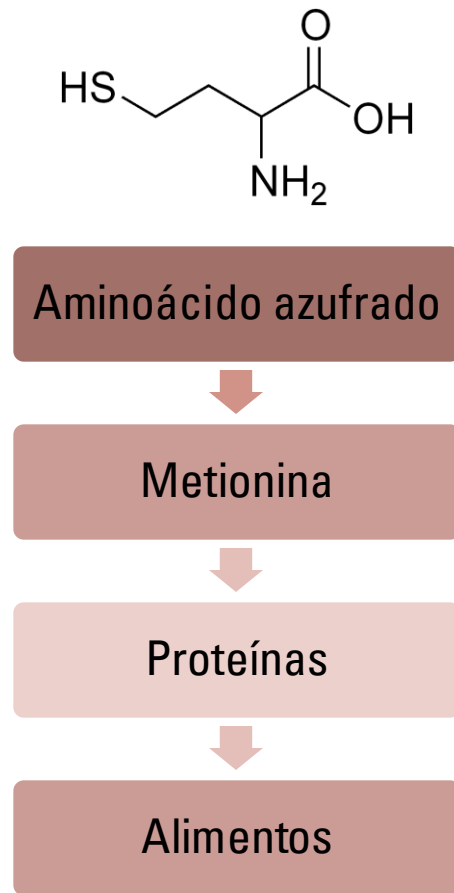
Lp(a)

Marcadores
de inflamación

Marcadores
genéticos

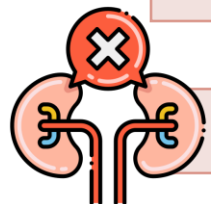


Homocisteína



[Homocisteína plasmática] = Homocisteína unida a proteínas (70%) y libre oxidada (29%) + 1% reducida

Causas de hiperhomocisteinemia



Mutaciones de enzimas esenciales

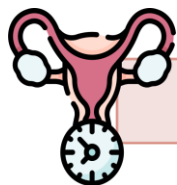
Enfermedades: IR, psoriasis, cáncer, LUPUS, leucemia, DM

Déficit nutricionales: **folato**, vitamina B12 y B6



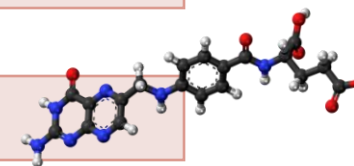
Fármacos: metotrexato, carbamazepina, fenitoína...

Edad/Sexo



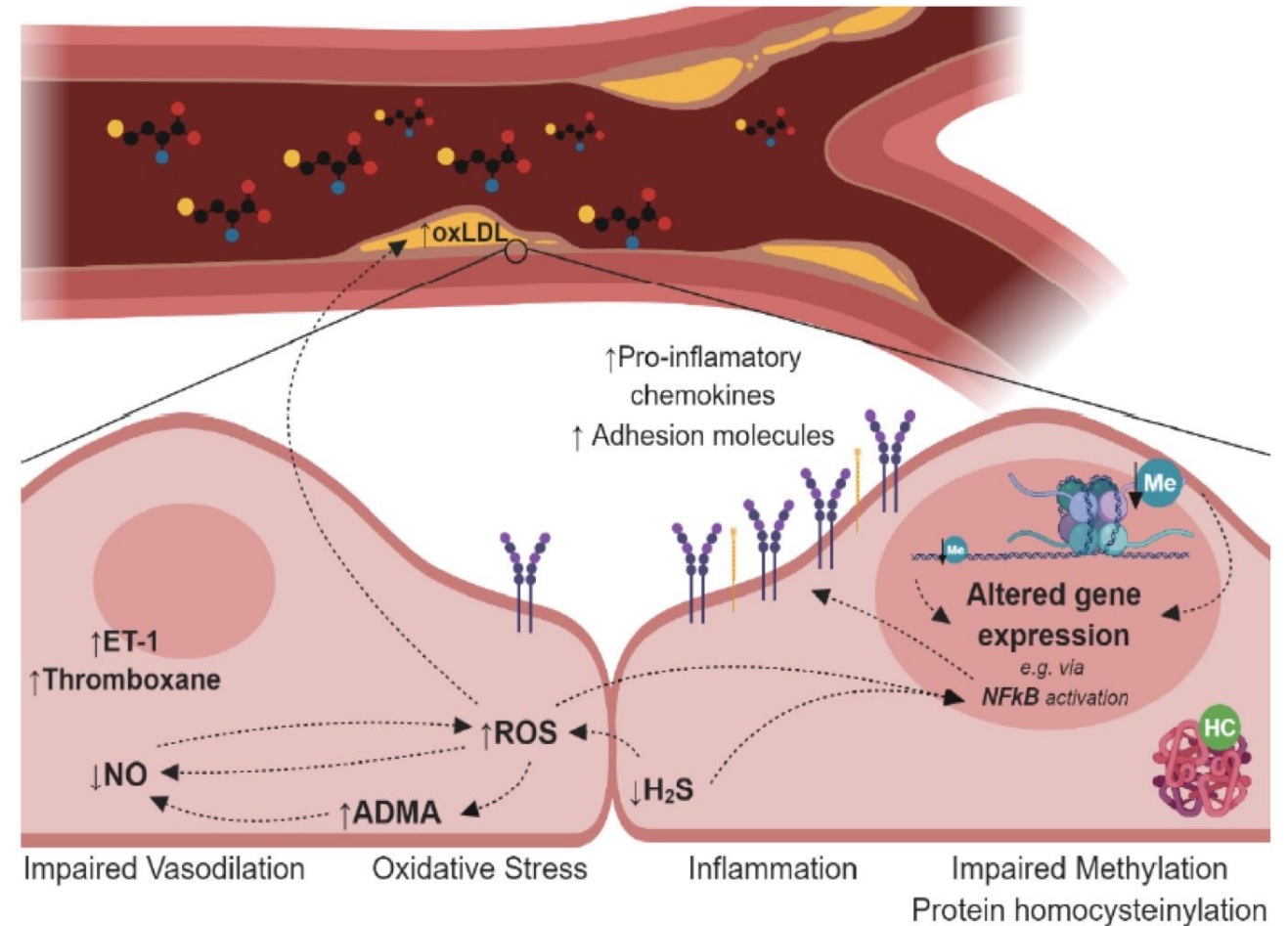
Menopausia

Tabaquismo



Efectos de la homocisteína como FRC

- Efecto citotóxico sobre células endoteliales al aumentar el estrés oxidativo (homocisteína-tiolactona)
- Promueve la oxidación del LDL.
- Disminuye la síntesis de ADN de las células endoteliales (hipometilación).
- Aumenta la adhesividad y agregabilidad plaquetaria.
- Alteración de factores de la coagulación (disminuye antitrombina, factores V y VII, proteína C y unión del t-PA).
- Aumenta activación del factor Xa, activa factor V y altera unión de la antitrombina II y la secreción del factor de Von Willebrand



La relación entre [Homocisteína] y el riesgo cardiovascular es gradual y continua

Por cada 4 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína el RR de enfermedad coronaria aumenta un 32%

- El riesgo de enfermedad coronaria es de 1.3-5 veces mayor
 - El de enfermedad vascular cerebral de 2.5-5
 - El de arteriopatía de las extremidades inferiores de 2.9-5

Para su medición utilizar plasma o suero y conservar en frío y protegido de la luz

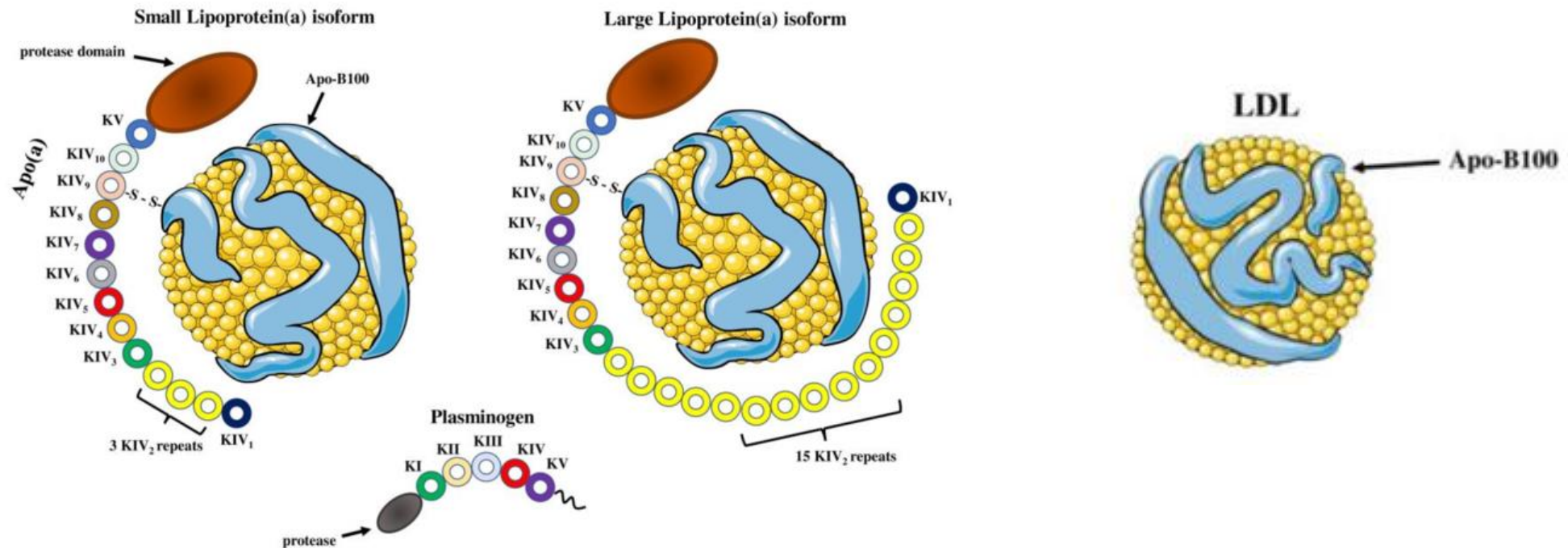
Medida de ácido fólico, B12 y B6

Criterio terapéutico disminuir $<10 \mu\text{mol/l}$

¡NOTA! Determinación a familiares de primer grado de pacientes que padecen hiperhomocisteinemia o a pacientes con enfermedad isquémica prematura sin otros factores de riesgo aparentes.

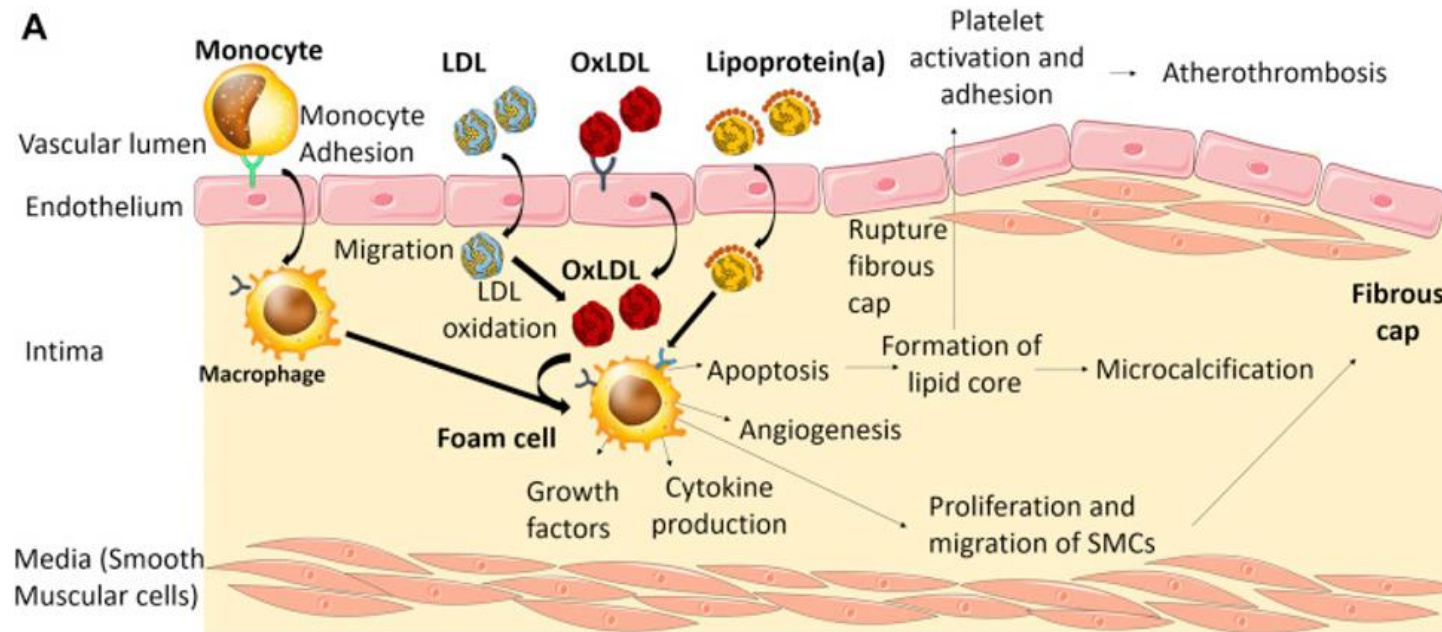
Lp(a)

- Molécula similar a LDL pero con proteína apo(a) en su estructura.
- Apo(a) contiene dos tipos de dominio KV y KIV (10 subtipos--> KIV-2 diferente número de copias)
- El número de copias de KIV-2 está determinado genéticamente por el polimorfismo del gen LPA.
- Cuantas más copias de KIV-2 menor [Lp(a)] en plasma.



Patogenia Lp(a)

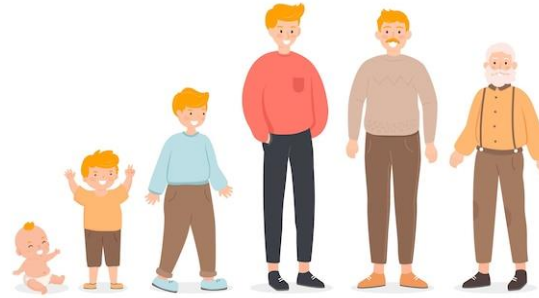
- Acúmulo de Lp(a) en el endotelio vascular por unión de KIV-10 a las proteínas de la matriz.
- Efecto proinflamatorio al ser el mayor transportador de fosfolípidos oxidados.
- Compite con el plasminógeno por unión a fibrina → Efecto protrombótico.



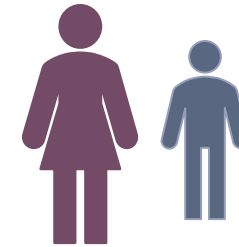
Características de la Lp(a)



Independiente de la dieta



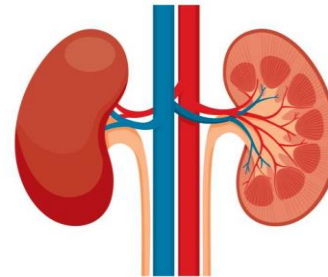
Estable con la edad



[Mujer]>]Hombre]



Función hepática



Función renal



Determinado genéticamente
en un 80%

Características analíticas

¿Técnicas de medida disponible?

- Inmunoturbidimétricos/inmunonefelométricos. Se utilizan anticuerpos contra la sección KIV-2 de la apo(a).
 - ☐ Se pueden automatizar.
 - ☐ Depende del número de copias de KIV-2 y es poco sensible.
- ELISA.
 - ☐ Más exacto.
 - ☐ Método manual.
- Espectrometría de masas.
 - ☐ Más exacta y sensible.
 - ☐ Disponible solo para investigación.



¿Cuándo se recomienda medir?

- ✓ Pacientes con manifestación clínica de ECV.
- ✓ Estenosis aorta.
- ✓ Hipercolesterolemia familiar.
- ✓ Historia familiar de ECV precoz de causa desconocida.
- ✓ Pobre respuesta al tratamiento con estatinas.
- ✓ Primera evaluación de riesgo cardiovascular

¿Cuándo repetir?

- ✓ IR avanzada y síndrome nefrótico.
- ✓ Valores fronterizos repetir si la anterior fue en la infancia, embarazo, disfunción hepática, hipo/hipertiroidismo, sepsis, menopausia o procesos inflamatorios.
- ✓ En respuesta al tratamiento con IPCSK9.

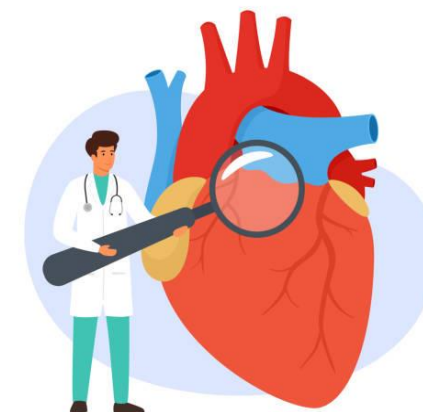
Estimación del riesgo

Riesgo de ECV	Lp(a) nmol/l	Factor de corrector RCV (SCORE)
Bajo	<100 (50 mg/dl)	No corregir
Moderado	101-200	1.5
Alto	201-400	2
Muy alto	>400 (180 mg/dl)	3

UK Biobank

¿Unidades, estandarización y puntos de corte?

- Los métodos utilizados solo determinan la fracción proteica y no la masa de los demás componentes.
- Al convertir mg/dl a nmoles/l se comete un error, ya que las isoformas de apo(a) tiene un peso molecular variable.



Tratamiento farmacológico

Tabla 4 Fármacos comercializados y su relación con las concentraciones de Lp(a)

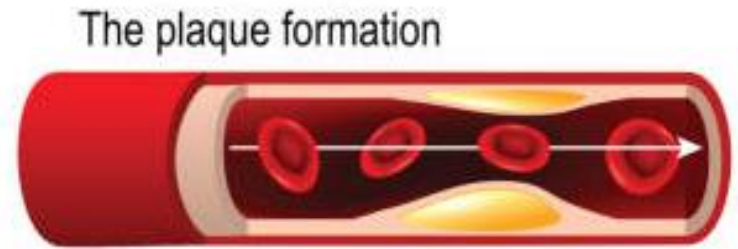
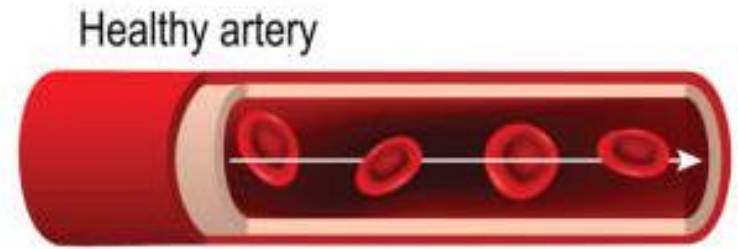
Grupo farmacológico	Efecto sobre Lp(a)	Mecanismo efecto	Reducción ECV
Resinas	No	No	Sí (independiente de Lp(a))
Ácido nicotínico	Reducción 20%	Aumento catabolismo hepático de apo B	No
Estatinas	Aumento 8,5-19,6%	Aumento de expresión hepática de LPA	Sí (independiente de Lp(a))
Lomitapida	Reducción 16%	¿?	¿?
Fibratos	Variable y marginal	Reducción de triglicéridos	No
iPCSK9	Reducción 25-30%	Desconocido	Sí (dependiente, en parte, de Lp(a))
Ezetimiba	No	No	Sí (independiente de Lp(a))
Ácido bempedoico	Aumento 0-5%	¿?	Sí (independiente de Lp(a)) ¿?
Obicetrapib	Reducción 35-55%	Aumento catabolismo Lp(a)	¿?

apo B: apolipoproteína B; ECV: enfermedad cardiovascular; Lp(a): lipoproteína(a); PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9; ¿?: dudosa.

Ensayo clínico en fase III

Aféresis--> Reduce los niveles de Lp(a) entre un 70-80%--> Posteriormente aumenta--> Reducción media está entre 25-40%

MARCADORES DE INFLAMACIÓN



Marcadores de inflamación

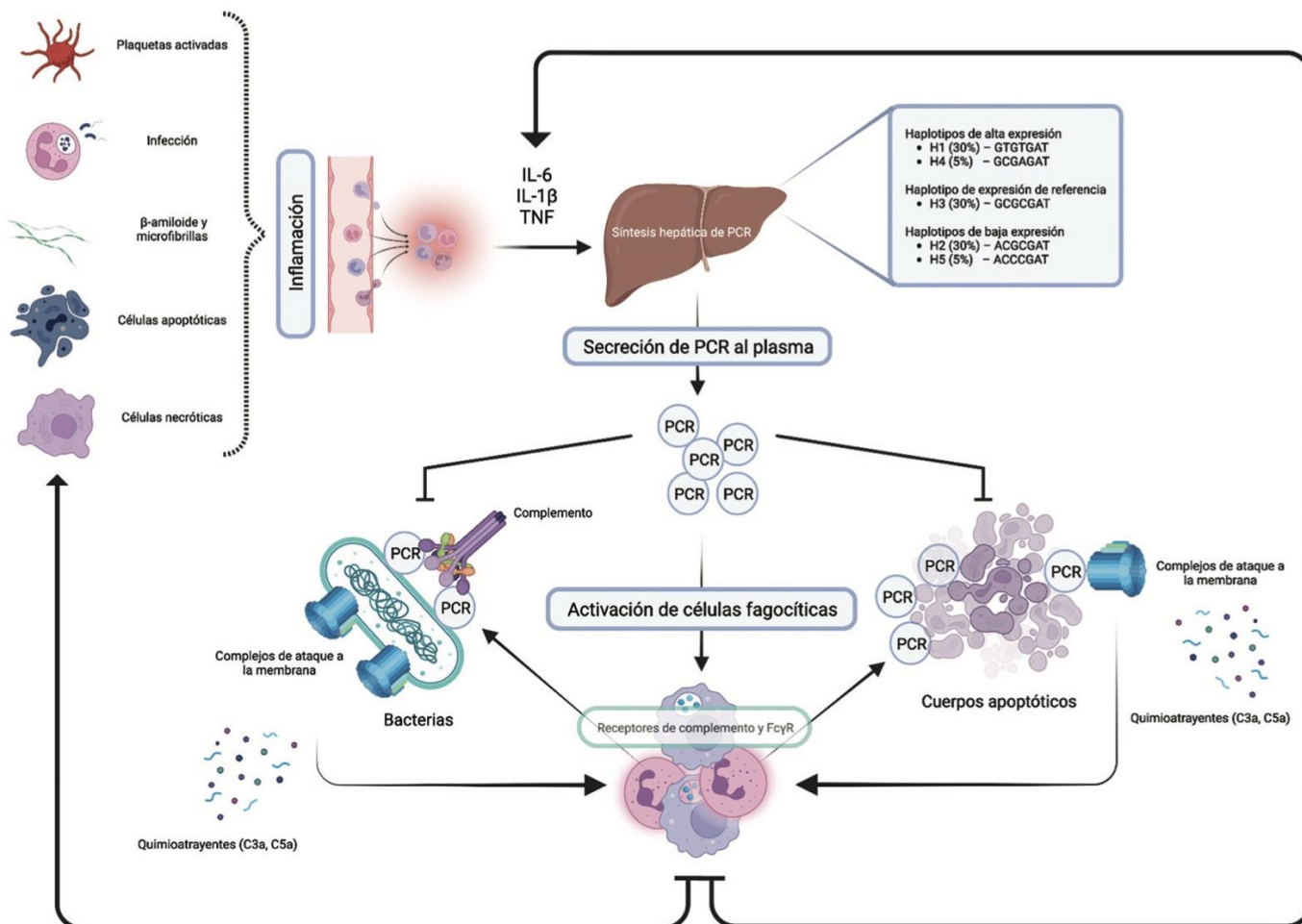


	Estabilidad	Disponibilidad análisis	
Moléculas de adhesión (selectinas, ICAM-1)	Inestable (congelado)	Limitado	Problemas de estandarización
Citocinas	Inestable (congelado)	Limitado	
Reactantes de fase aguda			
Fibrinógeno	Inestable (congelado)	Disponibilidad	
Amiloide sérico A	Estable	Única (nefelométrico)	
PCR de alta sensibilidad	Estable	Disponibilidad	
Recuento leucocitario	Estable	Disponibilidad	



MUY INESPECÍFICOS

PCR ultrasensible



Muy elevada y de manera aguda en procesos infecciosos y condiciones inflamatorias como artritis

Muy poco elevada (<3-5 mg/l) y de manera crónica en pacientes sanos con RCV aumentado

Técnicas más sensibles (inmunonefelometría, nefelometría láser) >0.15 mg/l

PCR ultrasensible

En estudio su uso como marcador de...

- Riesgo elevado de ECV en pacientes "sanos"
- Pronóstico de SCA
- Riesgo en pacientes con antecedentes de ECV

En un metaanálisis de 2024 se recogían algunos estudios en los que se concluía....

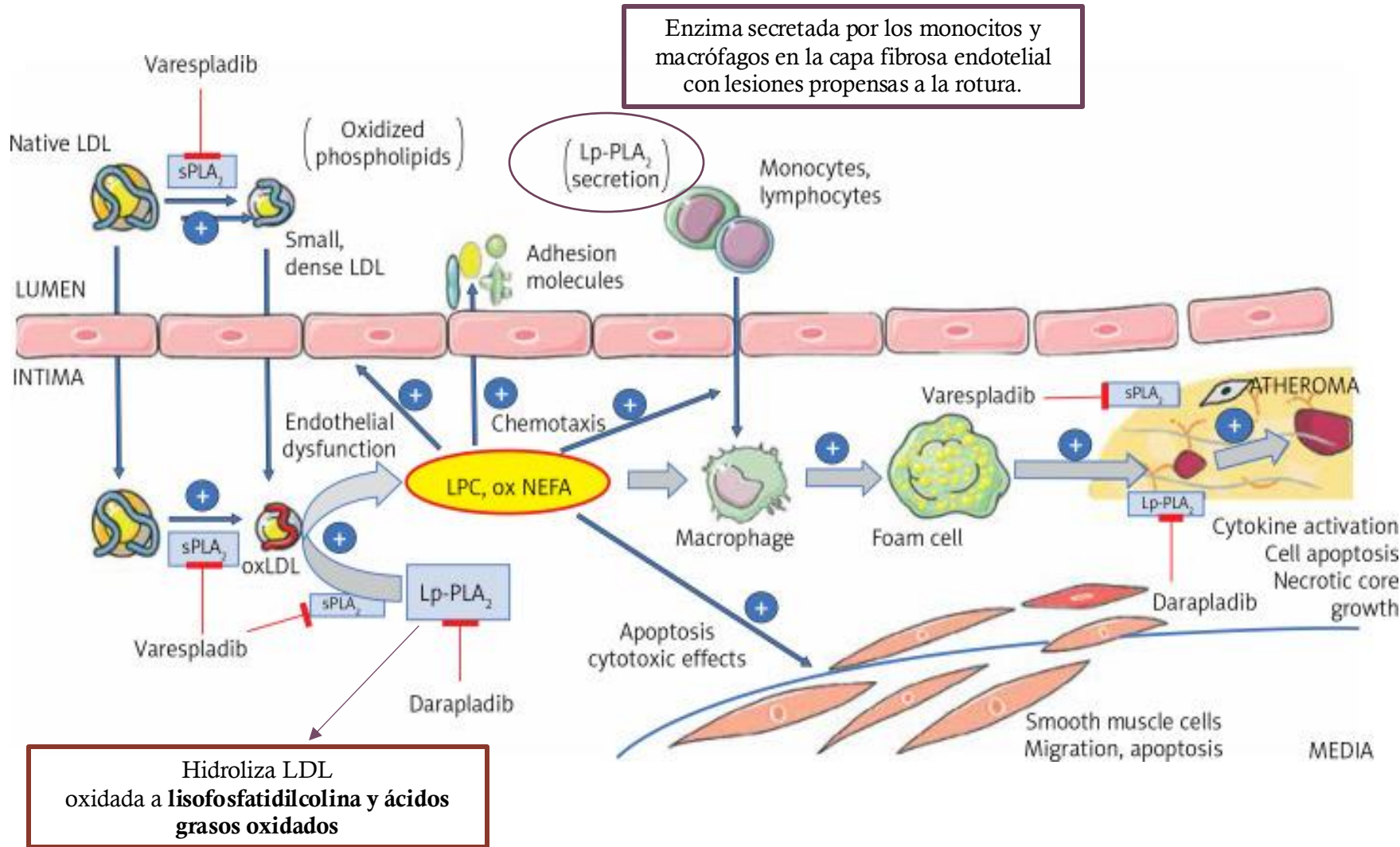
Valores basales elevados de PCR y CT y la relación CT/HDL se asocian a mayor RCV.

En pacientes con PCR > 3 mg/l el riesgo de cardiopatía aumentó 1.6 veces.

Existen calculadoras que incorporan PCR como la de Reynolds-->El SCORE que incorporaba la PCR obtuvo un mejor ajuste y reclasificó al 17.5% de la población.

Los modelos que incluyen la PCR a los lípidos predicen mejor el RCV.

Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2)



- Inmunoanálisis
- Resultados reproducibles
- Estudio posibles fármacos
- Estatinas y fibratos han demostrado disminuirla.

MARCADORES GENÉTICOS



Marcadores genéticos

Existen polimorfismos genéticos que han demostrado estar implicados en la ECV:

Polimorfismo y gen

G20210A en el gen del factor II (protrombina)
gly460trp en el gen alfa adducin (ADD1)
glu298asp (G894T) en el gen de la óxido nítrico sintasa (NOS3)
cys112arg, arg158cys en el gen de la apolipoproteína E (APOE)
val640leu en el gen de la p-selectina (SELP)
C582T en el gen de la interleucina 4 (IL4)



RESUMEN

Nuevos factores de riesgo utilizados en la estimación de la enfermedad cardíaca

Evidencia de aterosclerosis por medios diagnósticos de imagen no invasivos

Lipoproteína(a) >30 mg/dl

Proteína C reactiva de alta sensibilidad >3 mg/l en ausencia de inflamación aguda

Homocisteína >12 μ mol/l

Presencia de 4 o más factores de riesgo genéticos, especialmente en pacientes con historia familiar positiva

¿Se
deben solicitar en
el momento
actual?



No de manera rutinaria, pero nos pueden ayudar en la estratificación del riesgo

NO SUSTITUYEN A LOS
MARCADORES
CLÁSICOS



Clase	Características	Categoría del riesgo
Pacientes sintomáticos		
Ia	ECC+FR clásicos mal controlados y/o FR emergentes	Riesgo muy alto
Ib	ECC	Riesgo alto
Pacientes asintomáticos		
IIa	Riesgo de ECC a los 10 años>20% y FR emergentes	Riesgo muy alto
IIb	Riesgo de ECC a los 10 años >20%	Riesgo alto
IIIa	Riesgo de ECC a los 10 años entre el 10-20% y FR emergentes	Riesgo alto
IIIb	Riesgo de ECC a los 10 años entre el 10 y el 20%	Riesgo intermedio
IV	Riesgo de ECC a los 10 años <10%	Riesgo bajo

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

