

JOSÉ SABÁN RUIZ
(Editor)

CONTROL GLOBAL DEL RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La disfunción endotelial como diana
preferencial

VOLUMEN II

Terapéutica basada en el diagnóstico.
Medidas de prevención cardiovascular y antienvjecimiento

Co-editores:

Enrique Asín Cardiel

Francisco Fernández-Avilés Díaz



Índice alfabético de autores



EDITOR

José Sabán Ruiz

Jefe de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Profesor Asociado Universidad Alcalá de Henares. Madrid.

COEDITORES

Enrique Asín Cardiel

Jefe de Servicio del Hospital San Francisco de Asís. Director de la Cátedra de Salud Cardiovascular de la Universidad Alfonso X El Sabio. Presidente de Honor de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid.

Francisco Fernández-Avilés Díaz

Catedrático de Medicina Cardiovascular. Coordinador Nacional, Red de Investigación Cardiovascular (RIC, Instituto de Salud Carlos III). Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

AUTORES

Juan Francisco Alcalá Díaz

FEA. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cecilia Almuíña Tojo

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. MIP Salud. Madrid.

Fabiola Guadalupe Altamirano Alfaro

Nutricionista. Unidad de Endotelio y Medicina Cardio-metabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Arántzazu Álvarez de Arcaya Vicente

Coordinadora de la Unidad de Medicina Hospitalaria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

María Teresa Anarte Ortiz

Departamento de Evaluación de Personalidad. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA). Málaga.

Alcira Andrés Castillo

Máster en Nutrición y dietética con especialidad en Riesgo Cardiometabólico, UNED. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Javier Angulo Frutos

Técnico Titulado Superior. Servicio de Histología. Departamento de Investigación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ricardo Luis Armentano Feijoo

Distinguished Professor Technology and Innovation Consultant. Vice Chairman Global Citizen Safety and Security Working Group International Federation of Medical and Biological Engineering. Favaloro University. Buenos Aires.

Francisco Arrieta Blanco

FEA. Unidad de Nutrición, Obesidad y Metabolismo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

VIII Índice alfabético de autores

Enrique Asín Cardiel

Jefe de Servicio del Hospital San Francisco de Asís. Director de la Cátedra de Salud Cardiovascular de la Universidad Alfonso X El Sabio. Presidente de Honor de la Sociedad Española de Cardiología. Madrid.

Pablo Avanzas Fernández

FEA. Unidad de Cardiología Intervencionista. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

María del Mar Ayala Gutiérrez

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Juan Manuel Ballesteros Arribas

Servicio de Bromatología e Higiene de los alimentos. Centro Militar de Veterinaria de la Defensa. Madrid.

José Antonio Balsa Barro

Jefe de Sección. Servicio Endocrinología. Hospital Infanta Sofía. Madrid.

Nuria Bara Ledesma

Graduada en Biología. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometa bólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ignacio Barbolla Díaz

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Delia Barrio Carreras

Nutricionista. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometa bólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Javier Bermejo Thomas.

Jefe de Sección: unidad de Cardiología no invasiva. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Enrique Bernal Morell

Médico Adjunto Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia.

Jose Ignacio Botella-Carretero

FEA. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ramón Bover Freire

Coordinador de la Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Verónica Buonaiuto

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Alfonso Calañas Continente

FEA. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

María Calbacho Robles

FEA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Socorro Coral Calvo Bruzos

Profesora de Nutrición y Dietética. Coordinadora Curso de Nivelación. Directora Formación Área de Salud. Facultad de Ciencias de la UNED. Madrid.

José Luis Calleja López

Jefe de Sección. Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Miguel Camafort Babkowski

Médico Adjunto. Especialista Senior. Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clinic. Barcelona.

Sonia Cano Tebar

Técnico de Laboratorio. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometa bólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Fátima Carabaña Pérez

Enfermera Supervisora de Unidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Paula Carmona García

Médico Adjunto. Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

Mónica Carreira Soler

Departamento de Evaluación de Personalidad. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica (IBIMA). Málaga.

Amelia Carro Hevia

FEA. Servicio de Cardiología. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Estefania Casado Miranda

FEA. Servicio de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Eduardo Casas Rojo

FEA. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Manuel J. Castillo Garzón

Catedrático de Fisiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

José Manuel Castro Beiras

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Marta Castro Rodríguez

FEA. Servicio de Geriátría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Anabelle Chinea Rodríguez

FEA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

David Coca Robinot

Médico Adjunto. Servicio de Radiología. Hospital Ruber Internacional. Madrid.

Natalia Colomo Rodríguez

FEA. Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario General. Málaga.

Antonio Cruz Culebras

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Magdalena Cuenca García

Investigadora FPU. Grupo de Investigación EFFECTS-262. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Antonio Luis Cuesta Muñoz

Professor Danish Diabetes Academy, University of Copenhagen. Faculty of Health and Medical Sciences. Department of Biomedical Sciences. Panum Institute. Copenhagen.

Pedro Cuevas Sánchez

Ex-Jefe de Servicio. Servicio de Histología. Departamento de Investigación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Celia de Lara Zarzuela

Graduada en Biología. Colaboradora de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Natalia de las Heras Jiménez

Profesora Asociada. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Manuel de Mora Martín

Jefe de Servicio. Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Francisco Javier del Valle Gutiérrez

FEA. Servicio de Medicina Interna. Especialista Senior. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Javier Delgado Lista

FEA. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Cristina Díaz Domínguez

Graduada en Biología. Colaboradora de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Sergio Diz Fariña

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Marta Elena Domínguez López

Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario General. Málaga.

José Antonio Egado Herrero

Coordinador Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Antonio Esteban Luque

Médico Adjunto. Servicio de Cardiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Martín Fabregate Fuente

Ingeniero Industrial Investigación Biomédica y Análisis Bioestadístico. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Rosa María Fabregate Fuente

Enfermera Educadora en Diabetes, Hipertensión arterial y Riesgo Cardiovascular. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Francisco Fernández-Avilés Díaz

Jefe del Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Arturo Fernández-Cruz

Catedrático de Medicina. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Director del Área de Prevención Cardiovascular y Rehabilitación Cardíaca. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Cristina Fernández Fernández

Enfermera Educadora en Diabetes, Hipertensión arterial y Riesgo Cardiovascular. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Angélica Fernández Santos

FEA. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Guadalajara. Madrid.

María Eugenia Fernández Santos

Directora del Laboratorio de Órganos y Matrices Bioartificiales, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Francisco Fuentes Jiménez

FEA. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Juan Gallego Galiana

Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Pablo Gallo González

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Javier García Alegría

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

X Índice alfabético de autores

Nuria García Barragán

FEA. Servicio de Neurología. Unidad de ICTUS. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Rafael García Carretero

FEA. Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

Antonio García Ríos

FEA. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Antonio Gil Núñez

Coordinador Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Guillermo Giménez Gallego

Profesor "Ad Honorem". Departamento de Biología Físico-Química. Centro de Investigaciones Biológicas. Madrid.

Vicente Gómez del Olmo

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Dulcenombre Gómez Garret

Doctora en Biología Molecular. Miembro de la Comisión de Investigación y del Comité Científico del Biobanco del Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Ricardo Gómez Huelgas

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Jesús Gómez Martín

Médico Adjunto. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Andrés González García

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Carolina González García

Graduada en Biología. Colaboradora de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Stella González Romero

FEA. Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario General. Málaga.

Asunción Guerri Gutiérrez

Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Vithas Nuestra Señora de América. Madrid.

Enrique Gutiérrez Ibañes

Cardiólogo Intervencionista. Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Ángel Gutiérrez Sainz

Profesor Titular de Fisiología del Ejercicio. Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad de Granada.

Gabriela Guzmán Martínez

Médico Adjunto. Especialista Senior. Unidad de Imagen. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Jorge Haurie Girelli

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital de Valme. Sevilla.

Ana Dione Ibáñez Segura

Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Luis Jesús Jiménez Borreguero

Jefe de Sección. Unidad de Imagen Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Adriano Jiménez Escrig

Médico Adjunto. Especialista Senior. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Juan Carlos Kaski

Professor of Cardiovascular Sciences. HEAD of the Cardiovascular Biology Research Centre, St George's University of London. London.

Vicente Lahera Julia

Catedrático de Fisiología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

María Dolores López Carmona

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Pedro López-Dóriga Bonnardeaux

Jefe de Sección. Servicio de Geriatria. Hospital de La Fuenfría. Cercedilla. Madrid.

Antonio López Farré

Codirector del Aula de Innovación Tecnológica y Clínica Aplicada. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Manuel López Jiménez

Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

José López Miranda

Catedrático de Medicina. Jefe de la Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Ana Lorenzo Almorós

Médico adjunto del Servicio de Urgencias. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Guillermo Fabián Maccagno

Médico Cardiólogo Universitario. Magister en Hipertensión Arterial. Encargado de Unidad Hipertensión Arterial. Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Buenos Aires.

Alberto Machado Romero

FEA. Departamento de Evaluación de Personalidad. Facultad de Psicología. Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga.

Luís Manzano Espinosa

Profesor Titular de Medicina UAH. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Elena Marín Manzano

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

David Martí Sánchez

FEA. Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

Elena Martín Campagne

FEA. Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario. Ciudad Real.

Leticia Martín Fernández

FEA. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Paula Martín-Marfil

Psiquiatra en Consulta Doctor Carlos Chiclana. Coordinadora de la Unidad de Medicina Integrativa y Antienvejecimiento en Fakh Hospital. Beirut.

Cristina Martínez Ruiz

Enfermera Educadora en Diabetes, Hipertensión arterial y Riesgo Cardiovascular. Colaboradora de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Francisco Martos Pérez

Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Jaime Masjuan Vallejo

Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Jesús Medina Asensio

Medicina Interna. Especialista senior. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Edda Medina Contreras

Especialista en Medicina Biológica. Bogotá.

Covadonga Mendieta Azcona

FEA. Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Victor José Mezzalira

Jefe de Servicio de Cardiología. Miembro activo de la Sociedad Argentina de Cardiología. Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Buenos Aires.

Teresa Mombiela Remírez de Ganuza

Médico Adjunto. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Antonio Muela de Lara

Ex-Jefe de Sección. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Nuria Laura Muñoz Roca

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Mónica Name Guerra

Especialista en Medicina Biológica. Bogotá.

Dariusz Narankiewicz

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Guillermo Núñez de Arenas

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Valme. Sevilla.

Alberto José Ordóñez Pérez.

Jefe del Servicio Sanitario de Ibermutuamur. Jefe de la Unidad de Diabetología. Hospital Nuestra Señora de América. Madrid.

José María Ordovás Muñoz

Catedrático de Nutrición. Director del Laboratorio de Nutrición y Genética de la Universidad de Tufts. Boston. Director científico del Instituto Madrileño de Estudios Avanzados (IMDEA). Investigador del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid.

María del Prado Orduña Díez. Médico adjunto. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Eva Pacho Jiménez

Responsable de Enfermería de la Unidad de Seguimiento Remoto de Ibermutuamur. Madrid.

Alejandra Palomino Antolín

Graduada en Biología. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Isaac Pascual Calleja

Cardiólogo Intervencionista. Área del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

XII *Índice alfabético de autores*

Nicasio Pérez Castellano

FEA. Especialista senior. Unidad de Arritmias. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Napoleón Pérez Farinós

Consejero Técnico. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Madrid.

Francisco Pérez Jiménez

Catedrático de Medicina. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Pablo Pérez Martínez

Profesor Titular. FEA. Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Roberto Peromingo Fresneda

FEA. Servicio de Cirugía General Digestivo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

César Pompeyo Hernández

Especialista en Medicina Biológica en el área Endocrino, Metabolismo y Nutrición. Cúcuta.

Sandra Redondo López

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Andrés Reyes Valdivia

FEA. Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ana Belén Rico del Viejo

Psiquiatra en Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Carlos Roa Llamazares

FEA. Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Bárbara de Puertollano. Ciudad Real.

Aranzazu Rodríguez Guerrero

FEA. Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Colaboradora de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometaabólica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Leocadio Rodríguez Mañas

Profesor Titular de Medicina. Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Marian Rojas-Estapé

Psiquiatra en Instituto Español de Investigaciones Psiquiátricas. Madrid.

María Soledad Ruiz de Adana Navas

FEA. Unidad de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario Carlos de Haya. Málaga.

Francisco Ruiz Mateas

Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

José Sabán Ruiz

Jefe de la Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometaabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Profesor Asociado Universidad Alcalá de Henares. Madrid.

Ismael Said Criado

Coordinador de Urgencias y Medicina Interna. Hospital La Milagrosa. Madrid.

Fernando Salgado Ordoñez

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario. Málaga.

Pedro Luis Sánchez Fernández

Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Olivia Sánchez Sánchez

FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ricardo Sanz Ruiz

Cardiólogo Intervencionista. Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Ana Sastre Gallego

Ex-Jefe de Sección. Servicio de Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Profesora Colaboradora de Cursos de Nutrición, UNED. Madrid.

Julián Segura de la Morena

Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Presidente de la Sociedad Española de HTA (SEH-LELHA). Madrid.

Álvaro Serrano Huertas

Licenciado en Biología. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometaabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

María Suárez Gómez

Psiquiatra en Hospital José Joaquim Fernandes, Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo. Beja.

Mikel Taibo Urquía

FEA. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Juan Tamargo Menéndez

Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM. Director del Instituto de Farmacología y Toxicología (UCM-CSIC). Madrid.

Susana Tello Blasco

FEA. Unidad de Endotelio y Medicina Cardiometaabólica. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Bernard Theillac

Residente del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Agustín Utrilla López

Jefe de Sección. Servicio de Cirugía Vascul. Director Médico. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Clotilde Vázquez Martínez

Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Diego Velasco Rodríguez

FEA. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Rocío Vera Lechuga

Médico Adjunto. Servicio de Neurología. Unidad de Ictus. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Luis Vigil Medina

Jefe de la Unidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

Adolfo Villa Arranz

Cardiólogo Clínico. Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Hospital del Sureste. Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Carmen Villar Villalba

Jefa de Sección. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Madrid.

Raquel Yotti Álvarez

Médico Adjunto. Unidad de Cardiología no invasiva. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Isabel Zamarrón Cuesta

Médico Adjunto. Especialista Senior. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Beatriz Zarza Sanz

FEA. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Índice



Índice alfabético de autores	VII
Prologo. <i>Valentín Fuster</i>	XIX
Presentación I. <i>Enrique Asín Cardiel</i>	XXI
Presentación II. <i>Francisco Fernández-Avilés</i>	XXIII
Introducción. <i>José Sabán Ruiz</i>	XXV

VI. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA VASCULAR

VI-1. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

53. Diagnóstico bioquímico de la disfunción endotelial. <i>J. Sabán, N. de las Heras, M. Fabregate, D. Barrio, S. Cano, A. González, A. López-Farré, V. Lahera</i>	1
54. Utilidad diagnóstica de la vasodilatación dependiente de endotelio. <i>M. Fabregate, J. Sabán, E. Marín, R. Fabregate, P. López-Dóriga, D. Coca, E. Bernal, A. Reyes, L. Rodríguez Mañas</i>	35

VI-2. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL DAÑO VASCULAR ESTABLECIDO

55. El grosor de la íntima media como marcador de riesgo cardiovascular. <i>S. Redondo, P. Gallo, A. Utrilla, M. Camafort, C. Mendieta, G. Núñez de Arenas, J. Haurie, A. Reyes</i>	51
56. Índice tobillo-brazo como test diagnóstico de enfermedad vascular periférica y marcador de enfermedad cardiovascular. <i>E. Marín, C. Mendieta, M. Camafort, G. Núñez de Arenas, I. Barbolla, A. Utrilla, J. Haurie, A. Reyes</i>	63
57. Importancia de la evaluación de la rigidez arterial. Análisis metodológico. <i>L. Rodríguez Mañas, M. Castro</i>	71
58. Evaluación no invasiva del enfermo coronario. <i>A. Muela, E. Asín, M.P. Orduña, T. Mombiola, R. Yotti, J. Bermejo, E. Casas, G. Guzmán, L.J. Jiménez</i>	83
59. Doppler y dúplex transcraneal. <i>J. Masjuan, A. Cruz, J.A. Egido</i>	135

VII. TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y DE LAS LESIONES DE LOS ÓRGANOS DIANA

VII-1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

- | | |
|--|-----|
| 60. Bases y fundamentos de la dieta mediterránea para una alimentación saludable. <i>S.C. Calvo, A. Sastre, D. Barrio, F.G. Altamirano</i> | 143 |
| 61. Importancia del ejercicio y la condición física en el control global del riesgo cardiometabólico. <i>M.J. Castillo, M. Cuenca, A. Gutiérrez</i> | 155 |
| 62. El papel clave del educador en una consulta de riesgo cardiovascular, con especial atención al cuidado del paciente diabético y/o hipertenso. <i>R. Fabregate, C. Fernández, D. Barrio, A. Andrés, C. Martínez</i> | 175 |
| 63. Importancia del cumplimiento terapéutico. <i>R. Fabregate, C. Fernández, C. Almuiña, D. Barrio, I. Barbolla</i> | 195 |

VII-2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD Y DIABETES

- | | |
|---|-----|
| 64. Tratamiento integral de la obesidad. <i>C. Vázquez, F. Arrieta, J.I. Botella, A. Calañas, F. Carabaña, I. Zamarrón, J. Gómez, R. Peromingo, J.A. Balsa</i> | 209 |
| 65. Bases generales de la insulino terapia. <i>O. Sánchez, J. Sabán, D. Barrio, R. Fabregate, C. Fernández, A.D. Ibáñez, J. Gallego, L. Martín</i> | 251 |
| 66. Nuevas propuestas para el tratamiento de la diabetes tipo 1. <i>M.S. Ruiz de Adana, A.L. Cuesta, M.E. Domínguez, S. González, N. Colomo, A. Machado, M. Carreira, M.T. Anarte</i> | 287 |
| 67. Manejo personalizado del paciente con diabetes mellitus tipo 2. <i>S. Tello, J. Sabán, A. Fernández, D. Barrio, R. Fabregate, C. Fernández, O. Sánchez, C. González</i> | 313 |
| 68. Manejo de la hiperglucemia intrahospitalaria. <i>O. Sánchez, R. Fabregate, C. Fernández, A.D. Ibáñez, J. Gallego, M. Fabregate, J. Sabán</i> | 369 |

VII-3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- | | |
|--|-----|
| 69. Bases generales del tratamiento de la hipertensión arterial. <i>J. Segura</i> | 399 |
| 70. Estudio comparativo de los informes oficiales sobre el manejo del enfermo hipertenso a lo largo de la última década. <i>A. Fernández, S. Tello, M. Fabregate, A. González, A. Andrés, D. Barrio, L. Martín, A. Lorenzo, J. Sabán</i> | 419 |
| 71. Terapia combinada precoz en el paciente hipertenso de riesgo. Manejo de la hipertensión arterial refractaria. <i>L. Vigil, M. López, R. García Carretero</i> | 453 |
| 72. Urgencias y emergencias hipertensivas. Generalidades. Tratamiento inicial ante situaciones especiales. <i>A. Rodríguez, L. Martín, A. Lorenzo, A. Guerri</i> | 475 |
| 73. Trastorno depresivo y disfunción endotelial: sinergias en el diagnóstico y el tratamiento. <i>P. Martín, M. Rojas, A. Rico, M. Suárez, J. Sabán</i> | 483 |

VII-4. EL CONTROL LIPÍDICO COMO EJE DEL TRATAMIENTO DEL ENFERMO DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- | | |
|---|-----|
| 74. Dislipemias: un factor de riesgo con múltiples opciones terapéuticas. <i>A. García, J. Delgado, P. Pérez, F. Fuentes, J.F. Alcalá, J. López, F. Pérez Jiménez</i> | 509 |
|---|-----|

VII-5. TRATAMIENTO DE OTROS FRCV

75. **Tratamiento de la hiperuricemia. El papel antioxidante del alopurinol.** *S. Diz, J. Sabán, R. Fabregate, D. Barrio, F.G. Altamirano, L. Martín, A. Andrés*..... 523
76. **Deshabitación tabáquica.** *R. Fabregate, C. Fernández, C. Almuiña, C. Martínez*..... 539
77. **Manejo terapéutico de los nuevos factores de riesgo cardiovascular.** *A. Álvarez de Arcaya, D. Gómez Garre, A. Fernández Cruz*..... 561

VII. 6. TRATAMIENTO DE LAS LESIONES DE LOS ÓRGANOS DIANA

78. **Manejo terapéutico de la nefropatía diabética.** *A. Guerri, A. Rodríguez, L. Martín*..... 581
79. **Manejo farmacológico versus intervencionismo en la enfermedad coronaria estable.** *D. Martí, E. Asín, I. Pascual, E. Gutiérrez, R. Sanz Ruiz, F. Fernández-Avilés*..... 593
80. **Caracterización y manejo del paciente con angina y coronariografía no diagnóstica.** *J.C. Kaski, A. Carro, P. Avanzas*..... 611
81. **Manejo del enfermo con insuficiencia cardíaca.** *R. Bover, J.L. Calleja, M. Taibo Urquía, N. Pérez Castellano, L. Manzano*..... 627
82. **Manejo del enfermo con arteriopatía periférica. Tratamiento de los aneurismas arteriales. Estrategia terapéutica en el pie diabético.** *C. Mendieta, A. Utrilla, E. Marín, J. Haurie, G. Núñez de Arenas, P. Gallo, S. Redondo*..... 669
83. **Tratamiento del ictus en fase aguda.** *J. Masjuan, B. Zarza*..... 679
84. **Tratamiento global de la enfermedad de Alzheimer con especial atención a los aspectos metabólicos y cardiovasculares.** *A. Jiménez Escrig*..... 691
85. **Tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular en la menopausia.** *F.J. del Valle, J. Medina*..... 705

VIII. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ENDOTELIAL

86. **Estatinas y bloqueantes del sistema renina-angiotensina como base del tratamiento endotelial por sus efectos pleiotrópicos.** *O. Sánchez, V. Gómez, I. Said, C. Fernández, J. Sabán*..... 727
87. **Análisis crítico de la suplementación con antioxidantes.** *J. Sabán, R. Fabregate, M. Fabregate, S. Tello, C. Fernández, A. Andrés, D. Barrio, C. de Lara*..... 761
88. **Aspectos controvertidos de la terapia hormonal sustitutiva. Potenciales alternativas.** *N.L. Muñoz, V. Buonaiuto, R. Gómez*..... 833
89. **Aspectos prácticos relacionados con la antiagregación y anticoagulación. Resistencia a la aspirina. Nuevos fármacos. Manejo perioperatorio.** *M. Calbacho, P. Carmona, D. Velasco, A. China, E. Bernal*..... 853

IX. PREVENCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

90. **La prevención de la obesidad como estrategia sociosanitaria de primera magnitud.** *J.M. Ballesteros, N. Pérez Farinós, C. Villar*..... 881
91. **Prevención de la diabetes mellitus tipo 1.** *C. Roa, E. Martín*..... 897

92. Prevención de la diabetes mellitus tipo 2. Enseñanzas de los estudios más relevantes y su extrapolación a la práctica clínica. S. Tello, R. Fabregate, C. Fernández, D. Barrio.....	909
93. Prevención de la hipertensión arterial. Desafío vigente para un viejo problema. G. Macca- gno, V. Mezzalana.....	933

X. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

X-1. ESTRATEGIAS ACTUALES DE PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

94. Prevención primaria y primordial de la enfermedad coronaria. F. Salgado, M.M. Ayala, R. Gómez.....	945
95. Prevención secundaria de la enfermedad coronaria. M.D. López, D. Narankiewicz, M. de Mora, R. Gómez.....	971
96. Prevención delictusquémicoaterotrombóticoylacunar. Manejo de la enfermedad carotídea sintomática y asintomática. Prevención de hemorragias intracerebrales. J. Masjuan, R. Vera, N. García Barragán, A. Gil Núñez.....	999
97 La polypill: del concepto a la práctica clínica. J. Tamargo.....	1009

**X-2. APORTACIONES DE LA GENÉTICA Y DE LA BIOTECNOLOGÍA
A LA PREVENCIÓN CV**

98. El papel de la genómica y otras “ómicas” en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas futuras. J.M. Ordovás.....	1027
99. La telemedicina y su aplicación a la prevención cardiovascular. M. Fabregate, R. Fabregate, E. Pacho, A. Ordoñez, J. Sabán.....	1041

X-3. MISCELÁNEA

100. Evaluación económica en la prevención cardiovascular. A. Esteban, F. Martos, E. Casado, F. Ruiz, J. García.....	1061
101. La rehabilitación endotelial, una apuesta de futuro. A. López Farré.....	1089
102. Bases moleculares del envejecimiento. Estrategias para su prevención. J. Sabán, M. Fabregate, R. Fabregate, A. Palomino, M. Name, E. Medina, C. Pompeyo, D. Barrio, N. Bara, A. Serrano, C. de Lara.....	1101
103. Gammagrafía con receptores miocárdicos y gammagrafía cardiaca con neurotransmisores. Utilidad y aplicaciones clínicas. J.M. Castro, B. Theillac.....	1323
104. La medicina nuclear en el estudio de la reserva miocárdica y función endotelial. J.M. Castro, B. Theillac.....	1341
105. Terapia angiogénica en medicina cardiovascular. P. Cuevas, E. Asín, J. Angulo, G. Giménez Gallego.....	1351
106. Terapia celular cardiovascular. Hechos, barreras y esperanzas. R. Sanz-Ruiz, E. Gutiérrez, A. Villa, M.E. Fernández, P.L. Sánchez, F. Fernández-Avilés.....	1357
107. Aportación de los modelos biomecánicos a la comprensión del envejecimiento humano y al presente y futuro de la investigación cardiovascular. R.L. Armentano.....	1373
Índice analítico	1405

Presentación I



Este segundo volumen de la obra *Control global del riesgo cardiometabólico. La disfunción endotelial como diana preferencial*, completa un proyecto brillante y ambicioso, producto de la iniciativa, ilusión y constancia de José Sabán, quien con una amplia e integradora visión del tema, ha sido capaz de conseguir aunar las aportaciones de gran número de expertos, desde diferentes ángulos, alrededor del eje endotelio –factores de riesgo cardiovascular– síndrome cardiometabólico – aterosclerosis y sus complicaciones. La relación de la disfunción endotelial con la enfermedad aterotrombótica ha sido ampliamente demostrada, así como la influencia de los factores de riesgo en la alteración de la capacidad endotelial para realizar su función fisiológica, moduladora del lecho vascular. De ahí la relación entre disfunción endotelial y riesgo cardiovascular, ya que la alteración de la función del endotelio es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular en sus diferentes localizaciones.

El enfoque de este volumen es fundamentalmente clínico. Mientras en el primero se analizaron todos los aspectos relacionados con las bases fisiopatológicas de los diferentes factores de riesgo, en este segundo volumen se tratan los aspectos terapéuticos y las pautas de prevención, basadas en el diagnóstico bioquímico, funcional, en los métodos de imagen, etc., tanto en la fase inicial de la enfermedad como cuando está ya establecida. En relación con los factores de riesgo, se abordan en su conjunto los factores clásicos, así como los nuevos, que aunque de menor evidencia científica también deben de ser contemplados en el manejo integral del paciente, persiguiendo de esta forma mejorar o reparar la función del endotelio en las fases iniciales de este proceso, lo cual tiene un enorme interés clínico.

Aunque los objetivos marcados en esta obra han estado dirigidos a la actualización integrada de los conocimientos en esta área, que están creciendo exponencialmente, también se han abordado otros temas que ya están aquí y que constituyen una puerta abierta al futuro, tales como las bases moleculares de los procesos biológicos, la genética y su interacción con los factores ambientales, la angiogénesis y la medicina regenerativa o la telemedicina.

La obra, con un enfoque integral único en su género, consta en su totalidad de 107 capítulos, 54 en este volumen, y han participado más de 150 autores de diferentes áreas: investigadores básicos, clínicos (internistas, cardiólogos, neurólogos, angiólogos, endocrinólogos, nutricionistas, hematólogos, nefrólogos, psiquiatras) y de otros campos tan diversos como la genética, imagen, bioingeniería, psicología, epidemiología y farmacología.

Esperamos que el esfuerzo realizado por todos para responder a esta iniciativa del Dr. Sabán constituya un instrumento útil para todos aquellos profesionales implicados en esta área del conocimiento en permanente desarrollo, y que ello redunde en beneficio de la prevención y tratamiento de esta nueva pandemia que afecta a la sociedad, que son las enfermedades cardiocerebrovasculares, donde a pesar del progreso en los últimos 50 años, los hábitos de nuestra sociedad y la mayor expectativa de vida hacen que continúen en aumento.

ENRIQUE ASÍN CARDIEL

Jefe de Servicio del Hospital San Francisco de Asís de Madrid.

Director de la Cátedra de Salud Cardiovascular
de la Universidad Alfonso X El Sabio.

Presidente de Honor de la Sociedad Española de Cardiología.

Introducción



Cuando en 2009 conseguimos culminar la tarea emprendida diez años antes de dar forma a un texto que reuniera las bases de la Medicina Cardiometabólica, parecía tarea prácticamente imposible completar la obra con los aspectos terapéuticos y preventivos. Sin embargo, una vez tomada la decisión de embarcarnos en tan ambicioso proyecto, y con el apoyo de dos ilustres de la Cardiología nacional, Asín Cardiel y Fernández-Avilés, enseguida tuvimos el compromiso de excelentes profesionales que se sumaron al mismo. Desde entonces, y por respeto a su compromiso, en ningún momento bajamos los brazos y hemos remado contracorriente durante todo este tiempo para hacerlo realidad, aunque para ello el material inicial haya tenido que ser actualizado dos y hasta tres veces en algunos casos.

Siguiendo con una perspectiva histórica, el protagonismo dado al término cardiometabólico en el título de la obra supuso en su momento una sorpresa para muchos. Su elección no fue fácil, pero desde nuestra óptica era el reflejo de un cambio de paradigma en este campo, en el que lo epidemiológico ya no era suficiente. Sin embargo, la Medicina Cardiometabólica, nacida en Boston en 2006, a pesar de nuestros esfuerzos y los de muchos otros autores, sigue sin arrancar como debiera. Ojalá el presente volumen ayude a vencer barreras, abrir los ojos, crear expectativas. Cardiometabólico, en su auténtica pureza, es un término que es mucho más que la suma de lo cardiovascular y lo metabólico, es sobre todo anticipación.

Esta nueva Medicina pone a internistas, cardiólogos, neurólogos, vasculares, endocrinos, genetistas y biólogos a remar en la misma dirección, de forma que el flujo de ideas y aportaciones han ido tomando cuerpo de una forma aparentemente inabordable, algo que desde el principio nos negamos a aceptar. La obra completa que conforman los volúmenes I y II es, sin haberlo pretendido, un auténtico tratado de esta Medicina, que además de anticipativa, es más predictiva y preventiva que el abordaje convencional de la enfermedad aterotrombótica, antigua aterosclerosis. Y todo ello sin olvidarnos de que hay una interconexión entre las medicinas Cardiometabólica y *Antiaging*, que la medicina cardiovascular clásica no tiene. Dicha interconexión queda bien reflejada en este volumen II, en el que el envejecimiento es abordado por primera vez como si fuera una enfermedad, con sus causas, mecanismos y llegado el caso, incluso su tratamiento y prevención.

Antes de llegar al envejecimiento, a lo largo del presente volumen se van analizando con rigor las estrategias terapéuticas, presentes y futuras, de los diferentes factores de riesgo y de la enfermedad cardiovascular. Todo ello con una visión diferente a la convencional, haciendo, como se hacía en el volumen I, continuos “guiños” al endotelio como un referente común a toda la obra.

Mi agradecimiento al más ilustre científico y clínico español en esta área, Valentín Fuster, por honrarnos aceptando de nuevo prologar el presente volumen y manifestarnos su aprobación de una forma tan explícita como hizo en el volumen I. También a Enrique Asín y Francisco Fernández-Avilés por incorporarse como coeditores en este segundo tramo del proyecto, y cuya colaboración ha sido de gran ayuda para la orientación y desarrollo del mismo. Un agradecimiento extensible a todos los autores que, como dijimos anteriormente, se volcaron desde el principio y de forma desinteresada con el presente proyecto. Vaya también mi agradecimiento a todo mi equipo de la Unidad de Endotelio del Hospital Ramón y Cajal, por la ayuda prestada en tareas de edición y coordinación, reconociéndoles lo meritorio de su trabajo, especialmente en los momentos en los que el volumen parecía que

nunca saldría a la luz. En el listado de agradecimientos no podía faltar el dirigido a los responsables de la editorial Díaz de Santos, por su confianza, por remar contracorriente en tiempos de dificultad, por permitirnos actualizar los contenidos de la versión original, por seguir apostando por el papel en un mundo tal vez excesivamente digitalizado, y por aportar de nuevo su experiencia, calidad y prestigio para terminar una obra de esta envergadura. Una obra que ojalá contribuya a la formación no solo de nuestros jóvenes médicos de diferentes especialidades, sino también de los no tan jóvenes. A los primeros les facilitará el acceso a aspectos fundamentales en su formación. A los segundos, les permitirá reciclar sus conocimientos y aclarar sus dudas en el quehacer diario.

Por último, el presente volumen, además de servir de herramienta al clínico, incluido el médico de familia especialmente motivado, deja fluir con naturalidad conceptos de genética y biología molecular, porque sobra decir que ambas ciencias serán el fundamento de toda medicina futura, no solo la cardiometabólica. Tampoco elude hablar de telemedicina, entre otros contenidos relacionados con la bioingeniería cardiovascular. Con todo ello se ha pretendido por una parte fomentar en el clínico la investigación, y por otra dar a conocer al investigador los aspectos de mayor interés médico, abriendo en ambos la mente para la puesta en marcha de proyectos traslacionales bidireccionales.

Con esta intención dual tan ambiciosa, clínica y traslacional, fue concebida la obra, la cual, con el lanzamiento de este segundo volumen, se da por cerrada. El enfoque endotelial merecía ser rescatado de las paredes frías de un laboratorio y llevarlo a la cabecera del enfermo, merecía un esfuerzo así y una obra como esta.

JOSÉ SABÁN RUIZ

Diagnóstico bioquímico de la disfunción endotelial

J. Sabán, N. de las Heras, M. Fabregate, D. Barrio,
S. Cano, A. González, A. López-Farré, V. Lahera

INTRODUCCIÓN

El estudio de la función endotelial dentro de las bases de la medicina cardiometabólica

Endotelio sano y enfermo

Relevancia de la disfunción endotelial y los factores endoteliales e inflamatorios en el desarrollo aterosclerótico

La disfunción endotelial como expresión de senescencia vascular

Regulación de la expresión de NOSe. Implicaciones diagnósticas

LA UTILIDAD DEL TEST DE LA L-ARGININA EN LA EVALUACIÓN ENDOTELIAL

UTILIZACIÓN DE BIOMARCADORES EN EL ESTUDIO ENDOTELIAL

Marcadores indirectos

Marcadores directos

UTILIDAD DEL USO DE MÚLTIPLES BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

Perspectivas futuras

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

El estudio de la función endotelial dentro de las bases de la medicina cardiometabólica

Los conceptos de Riesgo Cardiometabólico (RCM) y su sustrato fisiopatológico, el Síndrome Cardiometabólico (SCM) fueron analizados en el Capítulo 6 del volumen I de una forma extensa. En referencia al RCM, que es ante todo un concepto clínico, fue un término acuñado por un grupo de expertos de la ADA, integrado por Khan, Buse, Ferrannini, y Stern. Este nuevo concepto complementaba el riesgo asociado con el Síndrome Metabólico (SM) añadiéndole factores de riesgo clásicos no relacionados con la insulinoresis-

tencia (IR), como la historia familiar de enfermedad coronaria, el sedentarismo, el colesterol elevado y el tabaquismo.

Dentro de la vertiente fisiopatológica, en cada uno de los capítulos del Volumen I destacábamos el papel sobresaliente de la Disfunción Endotelial (DE), cuyo diagnóstico no debe tomarse como una “ilustración” del historial de nuestros enfermos sino que poco a poco se van obteniendo resultados que en un corto plazo de tiempo la van a hacer protagonista en el diagnóstico y en la toma de decisiones. Está naciendo en torno a ambos conceptos, RCM y DE, una nueva medicina cardiovascular cada vez más anticipativa, cada vez más predictiva. También las futuras clasificaciones de hipertensión, dislipemia y diabetes tendrán en cuenta no solo las cifras sino el daño que estas producen en los casos individuales. Sirva como ejemplo la nueva

2 Control global del riesgo cardiometabólico

clasificación de HTA del JNC-8 y que será analizada en el Capítulo 70.

Endotelio sano y enfermo

El endotelio, en la frontera entre la sangre y los tejidos, es mucho más que una capa sencilla de revestimiento celular que recubre por completo el interior del corazón, los vasos sanguíneos (arteriales y venosos) y linfáticos, y de los cuerpos cavernosos. Es considerado el mayor “órgano virtual” de nuestro organismo, y como tal controla funciones tan importantes como la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la circulación sanguínea, garantizando el aporte de O_2 y nutrientes a los diferentes tejidos (Marquez *et al.*, 2009).

El endotelio es esencial para la síntesis y liberación de sustancias que afectan al tono vascular (óxido nítrico- NO, endotelina), a la adhesión celular (quimioquinas, moléculas de adhesión), a la agregabilidad plaquetaria (prostaciclina), y a la homeostasis de la coagulación y fibrinólisis (inhibidores del activador del plasminógeno, factor von Willebrand), teniendo un papel antiinflamatorio, antitrombótico y antiproliferativo bajo condiciones fisiológicas (Deanfield *et al.*, 2007)

El tejido vascular, en mayor cantidad que otros tejidos en situación basal, produce especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* –ROS), en especial anión superóxido (O_2^-), como precio a pagar por el consumo de oxígeno a nivel celular. La producción de ROS está controlada de forma que no sobrepase un dintel que comprometa la oxidación de metabolitos relacionados con las grasas, proteínas, hidratos de carbono y el propio ADN. En dicho control participa de forma activa la producción de NO por el endotelio, que actúa como un elemento antioxidante de primera magnitud (Badimon *et al.*, 2006).

En situaciones patológicas de “agresión” al endotelio por causa metabólica (hiperglucemia, hipercolesterolemia) o hemodinámica (hipertensión arterial) se van a producir una disminución de NO a nivel endotelial y junto con un aumento en la producción de ROS. Al actuar el NO como un “scavenger” de radicales libres, el aumento de ROS disminuye aún más los niveles de NO, proceso conocido como disminución de la biodisponibilidad de NO. Este proceso cambia el escenario previo de normalidad (antiinflamatorio, antitrombótico y antiproliferativo) por otro patológico dominado por la inflamación, la trombosis y la prolife-

ración vascular, conocido como Disfunción Endotelial (DE) (Ray *et al.*, 2005) (Figura 53.1). La asociación de inflamación, DE y alteraciones de la coagulación forman una tríada vascular inseparable en el entorno de alto riesgo (Ray *et al.*, 2005).

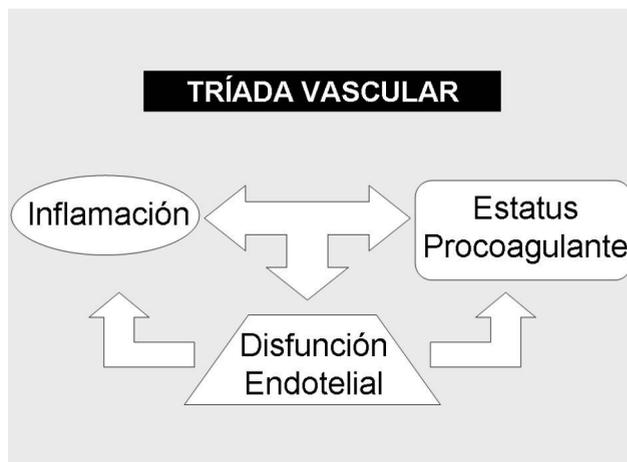


Figura 53.1. Tríada vascular. La disfunción endotelial va acompañada de inflamación y alteraciones de la coagulación.

Gran parte de los modelos humanos que cursan con DE responden al llamado síndrome metabólico (SM), cuya característica patogénica esencial tiene a la insulinoresistencia (IR) (Sabán-Ruiz *et al.*, 2009) como principal mecanismo para explicar las alteraciones metabólicas y hemodinámicas que concurren en dicho síndrome. Cuando la IR se acompaña de una alteración en la célula β pancreática sobrevendrá la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (Lebovitz, 1999). Se considera que tanto en el SM como en la DM2 la IR y la hiperinsulinemia asociada participan de forma activa en el proceso de DE y aterosclerosis, habiéndose observado además que una vez desarrollada la DE se puede exacerbar la IR y por ende todos los factores relacionados con ella. En este sentido, la IR genera DE al disminuir la producción de NO y por otra parte la vasoconstricción asociada a dicha disminución va a comprometer el flujo en los tejidos periféricos (muscular y adiposo). De esta forma la DE contribuiría a la acción deficiente de la insulina al alterar el paso transciliar de la insulina a los tejidos diana, estableciéndose así un círculo vicioso entre la DE y la IR (Yudkin, 2007). Este círculo vicioso se ve magnificado por dos potentes vasoconstrictores, como son la angiotensina AII y la endotelina ET-1, que se encuentran en niveles bajos en situaciones fisiológicas y por el contrario muy elevados en condiciones patológicas tales como el SM, la DM2, la

hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo entre otros.

Con respecto al endotelio venoso son escasos los estudios centrados en su patología, si bien se considera cada vez más su participación en los procesos trombogénicos o de hipercoagulabilidad, aunque de una forma indirecta o pasiva. En relación con la enfermedad tromboembólica ha sido comunicado el beneficio de las estatinas (Ray *et al.*, 2001), beneficio que ha sido confirmado en el estudio JUPITER (Glynn *et al.*, 2009) presumiblemente relacionado con los efectos pleiotrópicos de estos fármacos (Capítulo 86). En relación con la Disfunción Eréctil (DER), en la que el daño endotelial juega un papel determinante, independientemente de la causa que lo origine (Capítulo 101), empieza a aparecer multitud de información científica que aborda su interrelación con la enfermedad cardiovascular, tanto desde el punto de vista epidemiológico como a nivel de biomarcadores de inflamación vascular (Solomon *et al.*, 2003; Ma *et al.*, 2008).

Relevancia de la disfunción endotelial y los factores endoteliales e inflamatorios en el desarrollo aterosclerótico

Como se ha comentado previamente, el endotelio vascular desempeña un papel principal en la regulación de las funciones y relaciones entre la pared vascular y la sangre, por lo que se considera el principal órgano de regulación vascular y de los elementos de la sangre, que cumple una función homeostática fundamental. Cuando se alteran las condiciones del entorno endotelial, como ocurre en presencia de factores de riesgo como dislipemia, hipertensión o diabetes, sus funciones se alteran y se presenta un estado de disfunción endotelial (Lahera *et al.*, 1997; Cachofeiro *et al.*, 2003), que se caracteriza principalmente por una reducida disponibilidad de óxido nítrico (NO). Como consecuencia de dicha situación, se alteran varias funciones de las células endoteliales, que como se verá a continuación desencadenan el desarrollo del proceso aterosclerótico, su progresión y complicaciones. En una situación de disfunción endotelial, los monocitos circulantes se adhieren al endotelio y, posteriormente penetran a la zona íntima subendotelial, como consecuencia de un aumento de la expresión de selectinas E y P, y de moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1) en la membrana de las células endoteliales (Chia *et al.*,

1998). Los monocitos pasan a través de las uniones intercelulares a la zona íntima subendotelial, atraídos por las moléculas quimiotácticas, especialmente la MCP-1 (*monocyte chemotactic protein type 1*) que se sobreexpresan en estas circunstancias. Una vez se hallan en la subíntima, los monocitos se diferencian a macrófagos gracias a la acción de diversos agentes como el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), TNF α y otros. Asimismo, el M-CSF y otras citoquinas estimulan la expresión de receptores para las LDL oxidadas, como el CD36 y el SR-A (*scavenger receptor A*) en la superficie de los macrófagos. Este aumento va a contribuir a una eficaz captación de LDL modificadas y la posterior formación de células espumosas (Ross, 1993).

Cuando existe disfunción endotelial, se pierde la función de barrera selectiva, de manera que las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, LDL y VLDL pueden pasar con facilidad a la zona subendotelial; allí interactúan con la red de proteoglicanos, donde son retenidas y sufren procesos de oxidación. Las elevadas concentraciones circulantes de LDL-colesterol favorecen la acumulación de estas moléculas en la zona subintimal, pero si no existe una pérdida importante de la función barrera del endotelio, no se produce la progresión aterosclerótica. No es necesario que exista una hipercolesterolemia muy marcada para que se produzca el proceso aterosclerótico. Se puede generar a concentraciones relativamente normales de LDL-colesterol, pero en presencia de otros factores de riesgo que producen disfunción endotelial, especialmente la hipertensión (Ross, 1993). La oxidación de las LDL se produce por la acción de las especies reactivas de oxígeno producidas por las células endoteliales, musculares lisas y macrófagos de la subíntima.

Las principales fuentes de la producción de aniones superóxido son la mieloperoxidasa (MPO), las lipooxigenasas 12 y 15 (12/15 LO), la familia de la NADPH oxidasa endotelial (enzimas NOX), la iNOS (que se induce como consecuencia de las acciones de las LDL oxidadas y las citoquinas de los macrófagos), la propia eNOS desacoplada, así como la COX-1 y COX-2.

Hay que destacar que las LDL oxidadas juegan un papel importante en la progresión de la aterosclerosis a través de sus acciones sobre todas las células implicadas en el proceso. Estimulan la diferenciación de los monocitos subendoteliales que se han infiltrado a macrófagos y promueven la secreción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno por estos. Estimulan, asimismo, la producción de citoquinas y ROS por las

4 Control global del riesgo cardiometabólico

células musculares lisas, la producción de moléculas de adhesión, moléculas quimiotácticas y ROS por las células endoteliales, así como la producción de interferón gamma por los linfocitos T. Por ello, se considera que las acciones de las LDL oxidadas sobre el endotelio y la pared vascular son esenciales para la producción de los mediadores que participan en la progresión de la aterosclerosis (Libby, 2001).

Los macrófagos residentes en el subendotelio producen numerosos factores como CD40 y CD40 ligando (CD40L), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquinas 6 y 1 beta (IL-6, IL-1b) y otros. Estas citoquinas promueven la progresión del proceso aterosclerótico mediante la estimulación de la expresión VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 y proteína C reactiva (PCR) por las células endoteliales. A su vez, estas moléculas promueven y perpetúan la disfunción endotelial, favoreciendo la entrada de LDL y monocitos al subendotelio, y la producción de aniones superóxido. Por ello, se considera que los factores inflamatorios son los principales responsables de la progresión del proceso aterosclerótico (Libby, 2002).

La disfunción endotelial como expresión de senescencia vascular

La disfunción endotelial es una de las expresiones de la senescencia vascular (Toda, 2011) junto a la rigidez arterial (Cápitulo 57). Esta DE asociada a la edad estaría relacionada con los estilos de vida cardiosaludables con independencia de que el sujeto desarrolle o no una aterosclerosis y podría ser responsable de algunas de las manifestaciones de la edad tales como el Alzheimer y la disfunción eréctil además de participar junto a otros factores en la DE de la enfermedad coronaria y de la arteriopatía periférica.

Regulación de la expresión de NOSe. Implicaciones diagnósticas

Es conocido que la expresión de la NOSe puede regularse. Esta regulación puede fundamentalmente realizarse en dos niveles de complejidad: a) mediante la inhibición o activación del gen de NOSe; b) mediante la regulación de la vida media del ARNm (regulación postranscripcional). Por ejemplo, la fuerza de rozamiento de la sangre sobre la pared vascular aumenta la expresión del gen que codifica NOSe. Lo mismo ocurre con el ejercicio, ya que probablemente el aumento

de la expresión del gen de la NOSe por la actividad física aumenta la fuerza de rozamiento de la sangre sobre la pared vascular a través del aumento del gasto cardiaco, lo que podría ser un motivo importante del beneficio clínico del ejercicio. Sin embargo, otros estímulos parece que modulan la expresión de NOSe mediante la modulación de la vida media del ARNm de NOSe.

Factores que regulan la expresión del gen de la NOSe

El promotor del gen que codifica para NOSe ha sido clonado en múltiples especies, incluida la humana, observándose la existencia de una alta homología entre especies. En el promotor existen múltiples secuencias CIS reguladoras de la expresión del gen, entre las que se incluye una caja CCAT, sitios Sp-1, AP-1 y AP-2, y regiones de unión de p53, elementos reguladores de esterol y elementos respondedores a la fuerza de rozamiento (*shear-stress*). Por lo tanto, son muchos los estímulos fisiológicos que pueden modular la expresión del gen que codifican para NOSe. Se conocen algunos estímulos de la expresión de NOSe entre los que se encuentran:

- El factor de crecimiento β (TGF- β_1): es un péptido de 25Kda involucrado en la génesis de la aterosclerosis, remodelado vascular asociado a la hipertensión y angiogénesis. El TGF- β , aumenta la expresión de ARNm de NOSe estimulando la transcripción del gen a través de múltiples factores de transcripción como Smad2 y NF-1.
- La lisofosfatidilcolina: es un componente de las LDL oxidadas que estimula la célula endotelial aumentando la transcripción del gen de NOSe. El mecanismo de estimulación de la expresión del gen de NOSe por lisofosfatidilcolina es probablemente común a la que utilizan los radicales libres de oxígeno y ocurre mediante la estimulación de factores de transcripción como Sp-1.
- Los estrógenos: estudios en mujeres postmenopáusicas han demostrado que niveles fisiológicos de estrógenos potencian la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en vasos de conductancia y resistencia. Estudios realizados sobre células endoteliales en cultivos han demostrado que los estrógenos aumentan la producción de NO mediante efectos no genómicos

y efectos genómicos, estos últimos a través de la estimulación de la expresión del gen de NOSe. La estimulación de la expresión del gen que codifica a NOSe por los estrógenos ocurre a través de los receptores de estrógenos de tipo α y posiblemente mediante la estimulación del factor de transcripción Sp-1 y la unión de este a su sitio de reconocimiento en el promotor del gen que codifica para NOSe. Algunos estudios realizados en miocardiocito de ratas neonatales, sin embargo, han sugerido la implicación del receptor de tipo β de los estrógenos en la estimulación de la expresión del gen de NOSe.

- La fuerza de rozamiento de la sangre: como hemos comentado la fuerza de rozamiento de la sangre, más conocida como *shear-stress*, estimula la expresión del gen que codifica para NOSe. La forma de estimulación del *shear-stress* sobre la expresión del gen NOSe es a través de la activación de la transcripción. Hay una secuencia de 1.600 pares de bases en el promotor del gen NOSe directamente involucrada en la estimulación de la expresión de NOSe por el *shear-stress*.

Es importante señalar que el nivel de expresión del gen que codifica para NOSe puede también verse influenciado por polimorfismos presentes en la secuencia del gen. Un polimorfismo que se ha analizado más en relación al nivel de expresión del gen de NOSe es uno de 27 nucleótidos (5'-GAAGTCTAGACCTGCTGCAGGGGTGAG-3') repetida en el intrón 4 del gen. Se ha observado la existencia de micro ARN de 27 nucleótidos derivados de esta secuencia repetida del intrón 4. La transfección de estos micro ARN de 27 nucleótidos en células endoteliales humanas reduce la transcripción del gen de NOSe en aproximadamente un 63%. Es también interesante conocer que esta secuencia de 27 nucleótidos del intrón 4 une β -actina. La β -actina parece que estimula la transcripción de un promotor construido *in vitro* que contenía 5 secuencias repetidas de estos 27 nucleótidos, sugiriendo que la β -actina puede actuar como un factor de transcripción para la expresión del gen de NOSe y que la función de estos 27 nucleótidos en el promotor sería la de actuar como amplificador de la estimulación de la expresión del gen de NOSe. La interrelación entre la secuencia repetida de 27 nucleótidos como un elemento amplificador de la expresión del gen y como fuente en el intrón 4 de micro ARN no está clara, pero estos micro

ARN podrían funcionar como atenuantes de la respuesta estimuladora de la β -actina sobre la expresión del gen de NOSe.

Regulación del ARNm de NOSe

En las células eucariotas los nuevos ARNm generados por la expresión génica están sujetas a regulación en múltiples niveles antes de ser traducidas a proteínas. Este control postranscripcional está mediado por elementos que actúan en las regiones 5' y 3' no codificantes del ARNm (regiones 5' y 3'-UTR, del inglés "UnTranslated Regions").

Generalmente esta regulación ocurre por proteínas que se unen a esas zonas específicas del ARNm y modulan la vida media de los ARNm. En concreto, en el ARNm de NOSe existe una región en posición 3'-UTR que une proteínas. Esta región presenta un 66% de homología entre el ARNm de NOSe humano y bovino, lo que sugiere que es una región bastante conservada entre especies, lo que apoya su importancia funcional. Generalmente, en las regiones 3'-UTR de los ARNm, las regiones involucradas en la unión de proteínas son ricas en secuencias AUUUA. Sin embargo, en el caso concreto de la región 3'-UTR del ARNm de NOSe esta región es más rica en UC y particularmente una secuencia de entre 40 y 60 nucleótidos que parece tener un papel determinante en la estabilidad del ARNm de NOSe, de aproximadamente 60 nucleótidos, está comprendida en un bucle en la región 3'-UTR del ARNm de NOSe, lo que hipotéticamente serviría para la estabilización del mismo. Probablemente la desestabilización de esta zona facilite de alguna manera la accesibilidad de enzimas del tipo RNAasa que puedan desestabilizar el ARNm de NOSe. De hecho, estudios realizados construyendo un ARNm de NOSe quimérico tiene una mayor estabilización al eliminar esta región de nucleótidos.

Se ha identificado también una proteína específica que se une a esta región del ARNm de NOSe. Esta proteína se ha denominado EDIP (*endothelial dysfunction inducing protein*), proteína inductora de disfunción endotelial, de 60 kDa de peso molecular aparente y se ha asociado la unión de esta proteína a la región 3'-UTR del ARNm de NOSe con una mayor desestabilización del ARNm. La incubación de células endoteliales con TNF- α estimula la interacción de EDIP con la región 3'-UTR del ARNm de NOSe, asociándose con una reducción en la expresión de la proteína NOSe. De hecho, la vida media del ARNm de NOSe se reduce de 48 horas a

6 Control global del riesgo cardiometabólico

3 horas tras la incubación del endotelio con TNF- α . Este efecto también se ha asociado con una reducción en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio con segmentos arteriales aislados vinculados con TNF- α .

Experimentos de unión de extractos proteicos obtenidos de células endoteliales humanas tratados con TNF- α con la región 3'-UTR del ARNm de NOSe han demostrado la existencia de tres complejos ribonucleoproteicos de 53, 56 y 66 kDa de peso molecular aparente. Esto sugiere que podrían existir diferentes proteínas que regulan la estabilidad del ARNm de NOSe y que, probablemente, esta sea extremadamente compleja.

Como ya hemos comentado, las LDL oxidadas tienen un papel fundamental en la regulación con la expresión de NOSe, fundamentalmente mediante la lisofosfatidilcolina. Las LDL oxidadas también modulan la estabilidad del ARNm de NOSe. Se ha demostrado en células endoteliales bovinas que las LDL oxidadas aumentan la estabilidad de ARNm de NOSe de forma dependiente de la concentración de LDL oxidada. Este efecto es también dependiente de la oxidación de LDL, ya que las LDL maduras no producen este efecto.

La expresión de NOSe y particularmente de su ARNm puede regularse farmacológicamente. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, las estatinas, parece que prolongan la vida media del ARNm de NOSe. En animales experimentales esta prolongación del ARNm de NOSe por estatinas, y por lo tanto el aumento en la expresión de NOSe, se ha asociado con una reducción en el infarto de miocardio y el ictus. Por lo tanto, las estatinas aumentan la expresión de NOSe, regulándolo a nivel postranscripcional. El efecto sobre la vida media de ARNm de NOSe de la simvastatina fue dependiente de la inhibición de la HMG CoA reductasa, ya que se revirtió con L-mevalonato. También se ha descrito que el efecto de las estatinas sobre la expresión de NOSe ocurre por la inhibición de la geranilgeranilación de Rho. De hecho, la proteína Rho regula negativamente la expresión de NOSe en células endoteliales humanas y las estatinas inhiben la proteína Rho.

En células no endoteliales se ha descrito otra forma de reducir los niveles de ARNm de NOSe. Esta consiste en la existencia de ARNm antisentido, que es complementario al ARNm de NOSe humano y cubre aproximadamente 662 nucleótidos. Este ARNm antisentido se denomina sONE. Se puede detectar en diferentes tipos celulares pero no en la célula endotelial.

En resumen, existen ya muchas evidencias científicas que demuestran la importancia de la regulación de la vida media del ARNm de NOSe en la mayor o

menor expresión de NOSe en el endotelio. Este mecanismo de regulación puede tener importancia fisiopatológica en la génesis y desarrollo de la disfuncionalidad endotelial.

LA UTILIDAD DEL TEST DE LA L-ARGININA EN LA EVALUACIÓN ENDOTELIAL

El diagnóstico de la DE puede hacerse evaluando la Vasodilatación Dependiente de Endotelio (Capítulo 54) y con técnicas bioquímicas que estudiaremos en el presente capítulo. Como una tercera alternativa estaría el test de la arginina (Gugliano *et al.*, 1997), siendo la L-arginina el precursor fisiológico del óxido nítrico (Capítulo 3). En su trabajo original dichos autores comprobaron como un bolo intravenoso de 3 g L-arginina puede ser un test útil para valorar la función del endotelio tanto en la salud como en la enfermedad. En el grupo control sano la presión arterial media (PAM) y la agregación plaquetaria en respuesta al ADP disminuyeron en respuesta a dosis progresivas de L-arginina (1, 2, 3 g) mientras que la D-arginina (3 g) no producía ningún cambio en las dos dianas evaluadas. La respuesta era edad-dependiente de ahí que sea muy importante controlar por edad en todos los estudios llevados a cabo en la exploración del endotelio. La infusión suele administrarse tras preparar 10 ml de una solución de monocloruro de L-arginina al 30%. Tanto la tensión arterial como la respuesta de la agregación plaquetaria al ADP deben hacerse antes y 10 minutos después de la infusión. El mismo grupo de trabajo (Esposito *et al.*, 2004) ha elaborado una escala de puntuación de la función endotelial basada en al tipo de respuesta tensional y de la agregabilidad plaquetaria a dicho test.

UTILIZACIÓN DE BIOMARCADORES EN EL ESTUDIO ENDOTELIAL

Teniendo en cuenta que el test de arginina es una técnica sofisticada que requiere unas instalaciones especiales para monitorización y que la posibilidad de estudiar la agregabilidad plaquetaria no está muy extendida, la mayoría de las Unidades de Investigación Vascular recurren a los biomarcadores como una medida fiable para aproximarse al status del endotelio en un sujeto dado, sea este presuntamente sano o enfermo.

Marcadores indirectos

Dentro de los marcadores indirectos vamos a centrarnos en aquellos de tipo inflamatorio-inmunológico, péptidos endoteliales, todo lo relacionado con el estrés oxidativo así como un conjunto de biomarcadores relacionados con la función y daño endotelial (Tabla 53.1).

Los factores de crecimiento (Tabla 53.2) pertenecen en nuestra opinión al área de la investigación y no existen datos que justifiquen por el momento su determinación en la práctica clínica, con excepción de la osteopontina. La evaluación del IGF-1 podría tener interés en otras áreas como la del envejecimiento (Capítulo 102) pero no como indicador de función endotelial.

Tabla 53.1. Marcadores indirectos de disfunción endotelial.

MARCADORES INFLAMATORIOS E INMUNOLÓGICOS
Proteína C reactiva ultrasensible (PCRhs) Fosfolipasas LPLA2 y sPLA2 Citoquinas: TNF- α , IL1, IL6, IL10 Chemoquinas: MCP-1. Moléculas de adhesión: Selectinas E,P; VCAM / ICAM Marcadores de activación macrofágica: Neopterinina
PÉPTIDOS ENDOTELIALES
Angiotensina A II (All) Endotelina 1 (ET1) Factor von Willebrand (FvW) Activador tisular del pasminógeno (tPA) Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)
ESTRÉS OXIDATIVO
Capacidad antioxidante total del plasma RatioGSH/GSSG Enzimas antioxidantes: SOD, GPx, GHD, Catalasa Enzimas prooxidantes: MPO Ortotirosina en orina Hierro libre intraeritrocitario Biomarcadores específicos de estrés oxidativo: <ul style="list-style-type: none"> • Daño ADN: 8-OH-guanina (orina) • Oxidación de proteínas: nitrotirosina /proteínas carboniladas • Peroxidación lipídica: <ul style="list-style-type: none"> — Peróxidos totales — LDLox — TBARS — Beta-OH-colesterol — Isoprostanos: 8-iso PGF2α (orina)
OTROS BIOMARCADORES
Factores de crecimiento –véase Tabla 53.2– Índice aterogénico del plasma Prostanoides: <ul style="list-style-type: none"> • TxA2 (TXB2 en orina) • PGI2 (6k-PGF1α y 2,3d-6k-PGF1α (en plasma y orina) • Marcadores de la MEC: <ul style="list-style-type: none"> — Fibronectina — Trombospondina 5 — Osteopontina — MMP — Piridolinas (orina).

Marcadores inflamatorios e inmunológicos

La inflamación vascular crónica se asocia no solo a la disfunción endotelial estable sino que se piensa que está relacionada con la vulnerabilidad de la placa y hace que esta sea propensa a la ruptura y por consiguiente a una activación de la coagulación, sustrato fisiopatológico del síndrome coronario agudo. La relación entre inflamación y el evento coronario agudo es explicable por la secreción de metaloproteasas por el sistema monolito-macrófago. Estas enzimas son proteolíticas para la capsula fibrosa de la placa de ateroma exponiendo su contenido, el colesterol, al mismo tiempo que libera factor tisular que activa la coagulación. La reducción del óxido nítrico que caracteriza a la disfunción endotelial, contribuye al status proinflamatorio y protrombótico, situación que hemos llamado previamente como “tríada vascular”. El papel de las células musculares lisas es determinante en la perpetuación del fenómeno inflamatorio al segregar sustancias que reclutan nuevos monocitos.

La hipótesis de la aterosclerosis como enfermedad inflamatoria se debe a Russell Ross y la influencia que su trabajo tuvo en investigadores como Ridker, Libby y Yudkin, quienes con sus respectivos grupos han enriquecido nuestro conocimiento en este campo en las dos últimas décadas. Así marcadores tanto inflamatorios como inmunológicos que actúan de forma combinada, como las quemoquinas (MCP-1), citoquinas (interleuquina-6 y TNF- α y la citoquina inhibitoria del macrófago -MIC-1), moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1 solubles, selectinas P y E), y el ligando CD40 parecen actuar en el mismo sentido contribuyendo a perpetuar la lesión vascular.

Proteína C reactiva PCRhs

Uno de los aspectos más sobresalientes de la fisiopatología vascular moderna es el conocimiento de “citoquinas mensajeras” capaces de inducir a nivel hepático la producción y liberación de “reactantes de fase aguda” como la Proteína C Reactiva (PCR) y el amiloide sérico (SAA), esta última relegada a estudios de investigación básica.

La PCR ultrasensible o PCRhs (*high sensitivity*), es considerada por una mayoría de autores un marcador de RCV inflamatorio aunque no se descarta su valor como diagnóstico indirecto de DE o vulnerabilidad de la placa como apuntábamos previamente. Su utilidad

como marcador de riesgo vascular y de SM se analizó en el Capítulo 2.

Se considera que la determinación de proteína C reactiva ultrasensible es el marcador del que se dispone de más información sobre su utilidad clínica. Desde hace años se ha demostrado la relación de la PCR con la aparición de eventos coronarios. El aumento de la concentración plasmática de PCR es debido a un aumento de su producción hepática como consecuencia de la estimulación que producen las llamadas citoquinas mensajero como la IL-6, IL-1 β , TNF- α e IFN γ , que desempeñan un papel relevante en el proceso aterosclerótico (Ridker *et al.*, 2000). La posibilidad de detectar marcadores en sangre que permitan conocer la existencia de placas vulnerables que puedan desencadenar un accidente cardiovascular agudo es un aspecto diagnóstico de gran relevancia. Pero la PCR no es solo un marcador de fase aguda, sino que participa directamente en la progresión de la lesión ateromatosa a través de diversos mecanismos. Favorece la disfunción endotelial, aumenta la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1 e ICAM-1) y, por ello, la fijación de células inflamatorias en la pared, promueve la captación de LDL no modificadas por los macrófagos y la activación del complemento. Además, se ha demostrado que la PCR se produce en la propia lesión ateromatosa por las células musculares lisas y macrófagos.

Diversos estudios han demostrado que las estatinas, además de reducir la concentración de colesterol-LDL y la aparición de accidentes aterotrombóticos, también disminuyen la PCR, y lo hacen de manera independiente de las concentraciones de LDL-colesterol. Ridker *et al.*, (2008) demostraron en el estudio JUPITER que la rosuvastatina reduce la morbimortalidad cardiovascular (Figura 53.2) en pacientes con niveles elevados de PCR y niveles no elevados de LDL-colesterol. Hay que considerar también que este fue un ensayo clínico de tratamiento con estatinas y no un ensayo para evaluar el valor diagnóstico de la PCR (Hlatky, 2008). De cualquier manera, los resultados apoyan, por una parte, la relevancia de la PCR en la progresión y complicaciones de la lesión ateromatosa, y sugieren un posible mecanismo de actuación novedoso de las estatinas en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Asimismo, en un estudio de cohortes se evaluó específicamente la relación causal entre la PCR y el evento cardiovascular en más de 50.000 individuos de la población general danesa (Zacho *et al.*, 2008). En él se observó una relación entre los niveles elevados de PCR y la mayor probabilidad de accidente

cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. Estos resultados evidencian la importancia de la PCR como marcador de riesgo de un factor que interviene en el proceso aterosclerótico, aunque no claramente como factor de riesgo causal de la enfermedad vascular. A partir de estos resultados se incorporó la PCR ultrasensible al algoritmo de cálculo de algunos modelos de riesgo cardiovascular como el Reynolds Score (Ridker *et al.*, 2007).

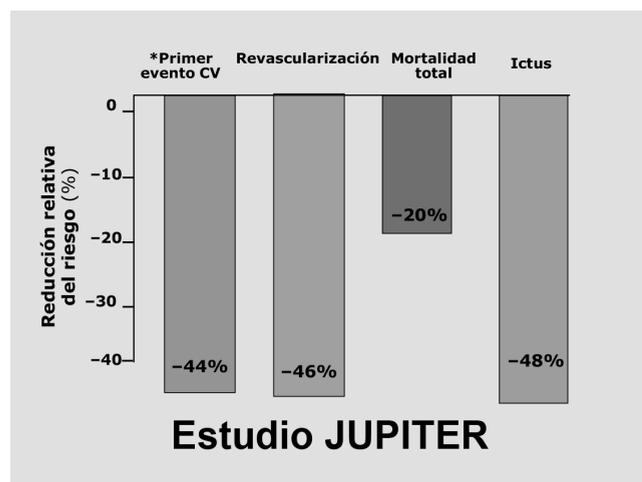


Figura 53.2. Resultados del estudio Júpiter. Se incluyeron 17.802 pacientes en prevención primaria (62% varones, edad media 66 años) con colesterol LDL bajo (mediana 108 mg/dl) y proteína C reactiva ultrasensible elevada (mediana 4,2 mg/l). Reducción del riesgo de ocurrencia eventos de rosuvastatina 20 mg vs placebo durante 1,9 años.

*El objetivo principal del estudio fue la primera ocurrencia de un evento cardiovascular mayor, definido como infarto agudo de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina, revascularización o muerte cardiovascular. Ridker *et al.*, 2008.

En los últimos años se ha progresado en los conocimientos fisiopatológicos de la conexión de la PCR con el daño vascular siendo dos los principales descubrimientos: a) la relación entre PCR e IR (Alessandris *et al.*, 2007) lo que potencia el núcleo fundamental del síndrome cardiometabólico (Capítulo 6) y b) la relación entre la PCR y la producción de AGE (*advanced glycation products end*) (Capítulo 10) lo que altera el estatus oxidativo del vaso e induce apoptosis de la célula endotelial (Fujii *et al.*, 2006). Posteriormente Devaraj *et al.* (2011) ha demostrado *in vitro* estudiando células de aorta humana (*human aortic endothelial cells* –HAECs–) que la PCR promueve DE por un mecanismo hasta ahora desconocido y dependiente de NO, liberando a la circulación tanto CEC (células endoteliales circulantes) como micropartículas endoteliales (EMPs) de las que

hablaremos en el apartado de perspectivas futuras. Dicha liberación no se produce si previamente se tratan las HAECs con sepiapterina o DETA (diethylenetriamina), preservadores del NO.

Fosfolipasas LPLA-2 y sPLA-2

Las fosfolipasas son un grupo de enzimas que pertenecen a la superfamilia de las lipasas y a la megafamilia de las hidrolasas, que induciendo cambios en la composición de las membranas son capaces de activar la cascada inflamatoria y alterar las vías de señalización celular. Las fosfolipasas A2 (PLA-2) son capaces de movilizar ácidos grasos, incluyendo el ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos. Se clasifican en citosólicas, secretorias y ligadas a lipoproteínas. El peso molecular difiere de una a otras, alto en el primer caso, bajo en el segundo e intermedio en el tercero. Actúan sobre receptores de superficie entre los que se ha identificado el PLA2R1.

La fosfolipasa LPLA-2 (*lipoprotein-associated phospholipase A2* o Lp-PLA-2) (Packard *et al.*, 2000) también denominado como “factor acetilhidrolasa activador de la plaqueta”, no debe confundirse con otra enzima que se reconoce por el mismo acrónimo pero que es de origen lisosómico –*Lysosomal phospholipase A2* (LPLA2)– y altamente expresada en el macrófago alveolar. El papel de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína en la inflamación vascular es incuestionable pero la propuesta de su utilización como marcador en esta patología tiene el inconveniente de su elevado coste. En su trabajo original, Packard *et al.*, evaluaron a 580 varones del estudio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). En su estudio los niveles de LPLA-2 se correlacionaron de forma significativa con los eventos, y a diferencia de otros marcadores evaluados (PCR, fibrinógeno, leucocitos) la asociación permaneció cuando se ajustaron los resultados por los factores de confusión (edad, TAS, cifras de lípidos). En el Capítulo 77 se proporciona más información sobre el significado clínico de este biomarcador.

Por su parte la fosfolipasa secretoria tipo II (sPLA-2) (Kougiyas *et al.*, 2006), cuya determinación es de menor coste que la anterior, representa al igual que la LPLA2 un marcador de RCV (Neidlinger *et al.*, 1996) y ha sido relacionada tanto con la disfunción endotelial como con la enfermedad coronaria (Kugiyama *et al.*, 1999). Hay varios mecanismos por los cuales la sPLA-2 puede estar implicada en la aterosclerosis,

incluyendo la hidrólisis de LDL y HDL. Como consecuencia de su actuación se producen LDL densas de mayor potencial aterogénico. Con respecto a las HDL se produce un mayor catabolismo de dichas partículas afectando a su función recolectora de colesterol.

Fabregate *et al.*, 2009, han comunicado los resultados de un estudio llevado a cabo en una población de riesgo moderado-alto mostrando una buena correlación de los niveles circulantes de sPLA-2 con marcadores de estrés oxidativo como los TBARS y moléculas de adhesión como los VCAM, pero lo más relevante de nuestro estudio fue la correlación de los niveles de sPLA-2 con el estado de la microcirculación, cuando esta fue evaluada por análisis no invasivo de la onda de pulso (Figura 53.3).

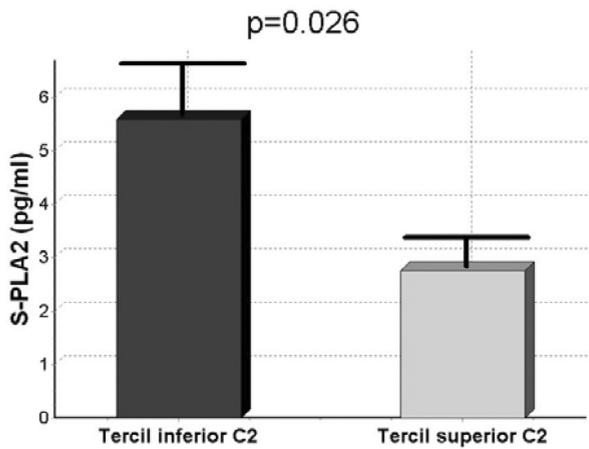


Figura 53.3. Asociación entre los niveles de s-PLA2 (pg/ml) y el estado de la microcirculación, cuantificado por el índice de elasticidad de las pequeñas arterias (C_2), obtenido por análisis no invasivo de la onda de pulso mediante HD/Pulse Wave CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, Minnesota). Puntos de corte para los terciles de C_2 : 2,45 y 3,60 ml/mmHgx100. Fabregate *et al.*, 2009.

Citoquinas

TNF α (factor de necrosis tumoral α)

Esta citoquina está implicada en numerosos procesos cardiovasculares relacionados con la Disfunción Endotelial. En este sentido se ha demostrado que los niveles de TNF- α se elevan en respuesta a episodios de isquemia miocárdica aguda tanto a nivel experimental como en sujetos con Síndrome Coronario Agudo. Un estudio demostró además que concentraciones séricas de TNF- α persistentemente elevadas en pacientes post-IAM se asociaban a un riesgo incrementado

de muerte coronaria o recurrencia de infarto (Ridker, 2000). También se ha visto elevada en sujetos con insuficiencia cardiaca avanzada (Capítulo 81) y en modelos experimentales se ha observado que no solo es un marcador sino que participa en la descompensación induciendo disfunción ventricular.

Existe evidencia de que el TNF- α juega un papel pivote en la disregulación micro-macrovascular por su implicación en múltiples “*signaling pathways*” entre las que se encuentran NF κ B, Sp1, activator protein 1, JNK, p38, STAT3, y es de los pocos marcadores que pueden beneficiarse de suplementos dietéticos (aceite de pescado y fibra) y de una actividad física regular y programada (Zhang y Zhang, 2012).

En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo se encontró una correlación entre los niveles circulantes de TNF- α y los niveles de superóxido-dismutasa (SOD) en una población de riesgo CV moderado-alto en situación clínica estable, estableciendo una conexión entre la defensa para la oxidación, evaluada por la SOD, y la severidad de la respuesta inflamatoria evaluada por el TNF- α (Figura 53.4).

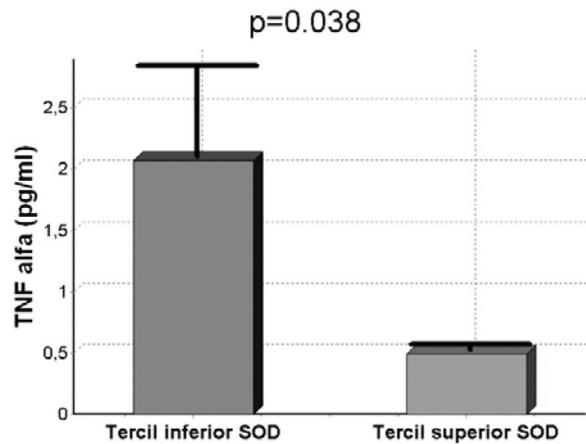


Figura 53.4. Comportamiento de la TNF- α según el tercil de SOD en sangre periférica. SOD: Superóxido dismutasa. Fabregate *et al.*, 2009.

IL1, IL6, IL10

Interleuquina 1 (IL-1): Es un mediador inflamatorio/inmune, que actúa directamente y de forma selectiva en las células endoteliales, con dos propiedades fundamentales: 1) induce la biosíntesis de las células endoteliales y la expresión en la superficie de un factor con actividad procoagulante; y 2) incrementa de forma importante la adhesividad de la superficie endotelial para leucocitos (6-42 veces) y monocitos (2-5 veces).

Estos efectos son dependientes de su concentración (máximo 5-10 U/ml).

Interleuquina 6 (IL-6): Es un marcador demostrado de inflamación. Se trata de una citoquina circulante producida por monocitos, macrófagos, linfocitos T y células endoteliales. La IL-6 puede inducir un estado protrombótico mediante el incremento de la expresión de fibrinógeno, factor tisular, factor VIII y factor von Willebrand, así como mediante la activación de células endoteliales y de las plaquetas. En un estudio llevado a cabo por nuestro grupo observamos que la IL-6 se correlacionaba con el estado microcirculatorio que hasta ahora no había sido previamente descrito (Figura 53.5).

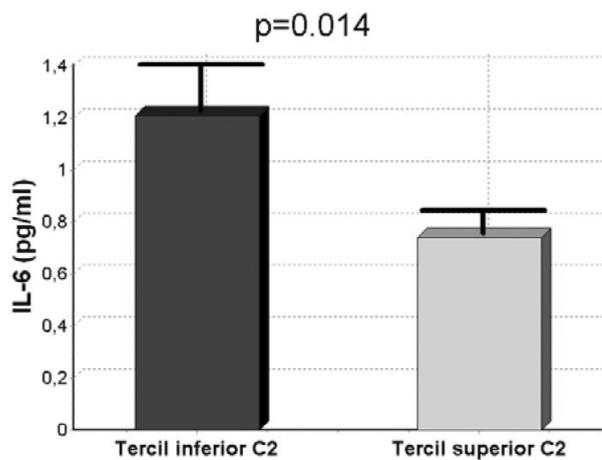


Figura 53.5. Asociación inversa entre los niveles de IL-6 (pg/ml) y la elasticidad de las pequeñas arterias (C₂), medido por HD/Pulse Wave CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, Minnesota). Puntos de corte para los terciles de C₂: 2,45 y 3,60 ml/mmHgx100. Fabregate *et al.*, 2009.

Interleuquina 10 (IL-10): Es considerada la citoquina antiinflamatoria por excelencia. Actúa sobre diferentes tipos celulares, incluyendo timocitos, células T citotóxicas, los mastocitos, las células B y los monocitos macrófagos. Es producida por un subtipo de linfocitos CD4+ (Th2) y también en grandes cantidades por los macrófagos. Inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos y por las células T, activadas por distintos estímulos. Ha sido identificada en fases tempranas y avanzadas de lesiones ateroscleróticas, principalmente localizada en el citoplasma de los macrófagos, en células de músculo liso y en la matriz extracelular. Inhibe la síntesis de citoquinas inflamatorias incluyendo la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , GM-CSF y G-CSF por los monocitos, ejerciendo un efecto autorregulador sobre su propia producción. Diferentes autores han encontrado

una relación inversa entre los niveles de interleuquina 10 y la enfermedad coronaria.

Chemoquinas

La MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein -1*) es una chemoquina de naturaleza protéica, de 8,6 kDa con 76 AA, producida por varios tipos celulares en la pared arterial incluyendo a las células endoteliales, células musculares lisas y monocitos-macrófagos, como respuesta a diferentes estímulos, siendo un elemento destacado en la patogénesis de la aterosclerosis, y su elevación es especialmente inducida por la LDL oxidada. Se denomina chemoquina por su capacidad quimiotáctica. Los niveles séricos de MCP-1 se encuentran elevados en todos los sujetos con disfunción endotelial pero especialmente en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo y en pacientes con enfermedad arterial obstructiva periférica.

La determinación de MCP-1 se lleva a cabo mediante diferentes tipos de ELISA con un rango de detección entre 10-3.000 pg/ml. Los valores obtenidos en individuos sanos varían de unos métodos a otros pero la media suele estar en torno a 125 pg/ml. No está estandarizado el punto de corte para disfunción endotelial.

Moléculas de adhesión

El endotelio disfuncionante induce la aparición de moléculas de adhesión (Figura 53.6) en su superficie, de tal modo que la aparición de selectinas (E,P) favorece la adhesión primera de los monocitos a su superficie, y la presencia de “ligandos de las integrinas” (VCAM-1, ICAM-1) reafirma el proceso de adhesión y el de la trans migración de los monocitos a través del endotelio. Estas moléculas pueden ser detectadas en el plasma y servir como marcador del proceso inflamatorio vascular. Dentro de las moléculas de adhesión las agrupadas con el acrónimo CAM (*cellular adhesion molecule*) están expresadas en la superficie celular con un dominio expuesto al torrente circulatorio. Esta parte externa se rompe y queda circulante, de forma que podemos medir la cantidad de fragmentos del dominio extracelular solubles en plasma. Los niveles de expresión de las CAMs en la superficie celular se correlacionan con los niveles de los fragmentos solubles. (Kansas, 1996; Newman *et al.*, 1994).

En el estudio Hoorn, uno de los pioneros en el seguimiento a largo plazo de los biomarcadores en una población de riesgo CV alta, el VCAM soluble es con-

12 Control global del riesgo cardiometabólico

siderado un marcador inflamatorio en paralelismo con la PCR mientras que el ICAM soluble y el FvW son considerados marcadores de disfunción endotelial (Jager *et al.*, 2006).

En relación el VCAM-1 se ha comunicado que puede estar elevado tanto en la disfunción endotelial que acompaña al daño macrovascular como la que acompaña al daño microvascular (Figura 53.7).

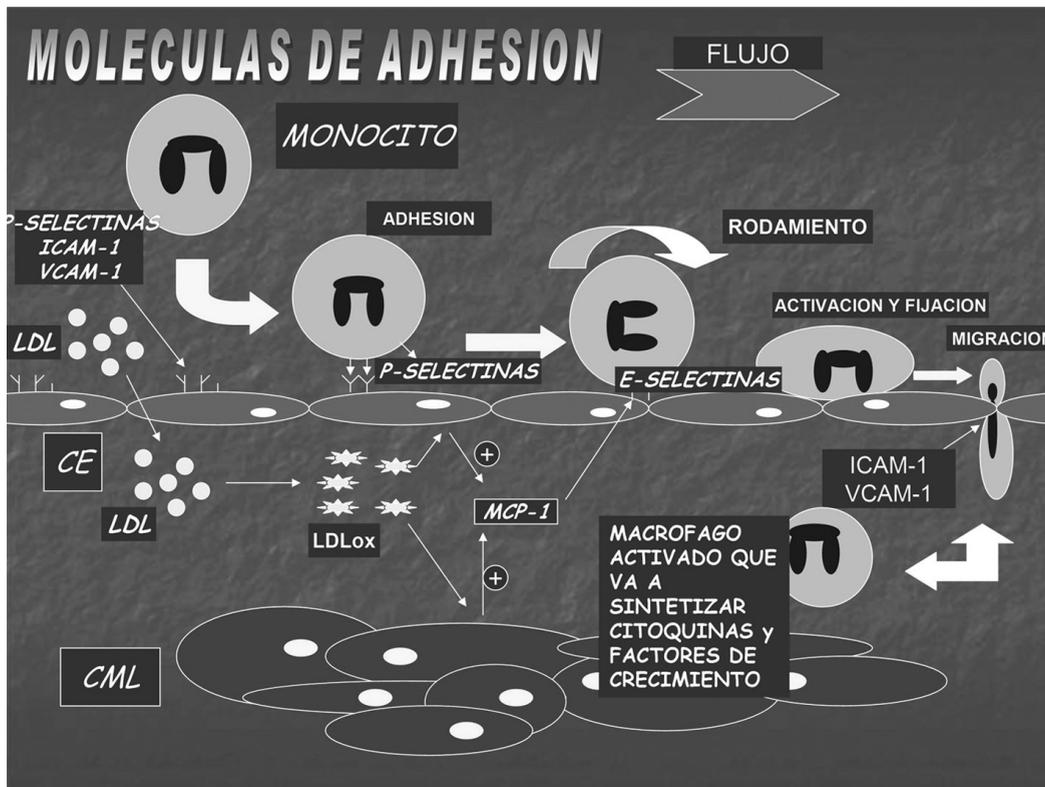


Figura 53.6. Mecanismo de acción de las moléculas de adhesión. MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1; ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule 1 or Cluster of Differentiation (CD) 54); VCAM1: vascular cell adhesion molecule-1; CML (Célula muscular lisa); LDL: Low-density lipoprotein; LDLox: LDL oxidada.

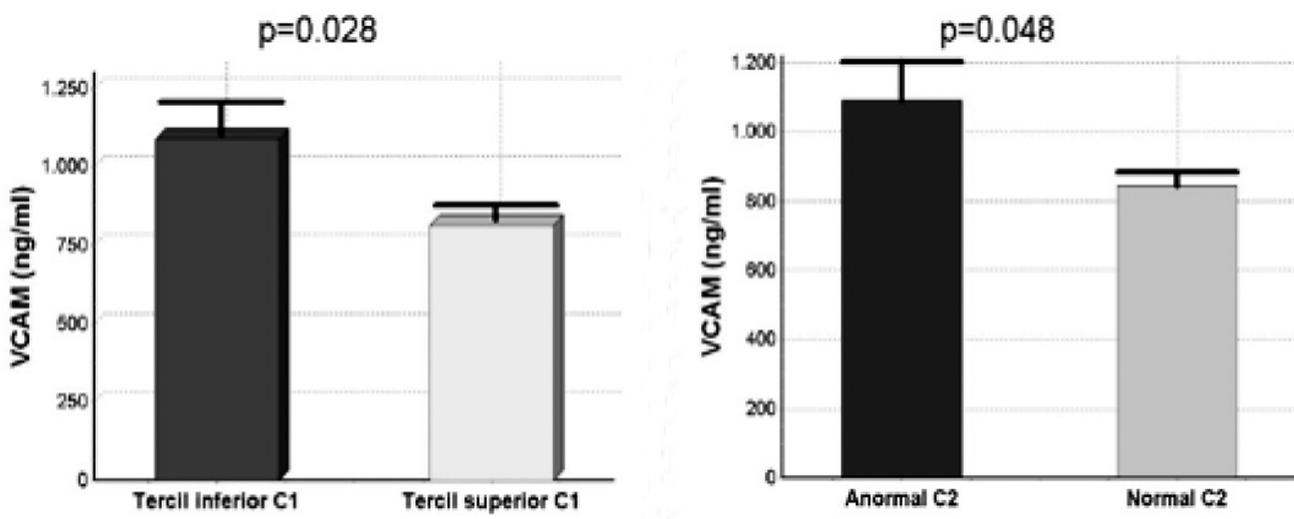


Figura 53.7. Distribución de los niveles de VCAM-1 (ng/ml) atendiendo al estado de la macrocirculación (C_1) y la microcirculación (C_2), evaluado mediante HD/Pulse Wave CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, Minnesota). C_1 : índice de elasticidad de las grandes arterias (ml/mmHg \times 100); C_2 : índice de elasticidad de las pequeñas arterias (ml/mmHg \times 100). Fabregate *et al.*, 2009.

Marcadores de activación macrofágica

La neopterina fue descubierta en las larvas de las abejas y posteriormente en la orina humana en 1967. Es el principal marcador de activación macrofágica (Hammerlinck *et al.*, 2000). Bioquímicamente pertenece al grupo de compuestos pteridinicos. Es producida tras degradación del guanosa trifosfato (GTP) por acción de la enzima dihidroneopterin trifosfato (Figura 53.8). El otro producto de esta enzima es la tetrahidrobiopterina (BH4), cofactor esencial en la formación de NO (Capítulo 3). La producción de neopterina está regulada tanto por las interleuquinas como por la TNF- α . Su acción intracelular es la de modular el estado redox, probablemente a través de la NOSi y NOSe. El principal estímulo de la neopterina es el interferon gamma que procede del linfocito.

La neopterina sérica predice eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos sin enfermedad coronaria significativa y además es predictora de una progresión rápida en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Diferentes estudios han demostrado una asociación entre neopterina y aterosclerosis en arterias periféricas (Gupta *et al.*, 1997; Tatzber *et al.*, 1991; Weiss *et al.*, 1994). También se ha comprobado que la neopterina está más elevada en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, tanto en su forma clínica de angina inestable como de infarto de miocardio (García-Moss *et al.*, 2000).

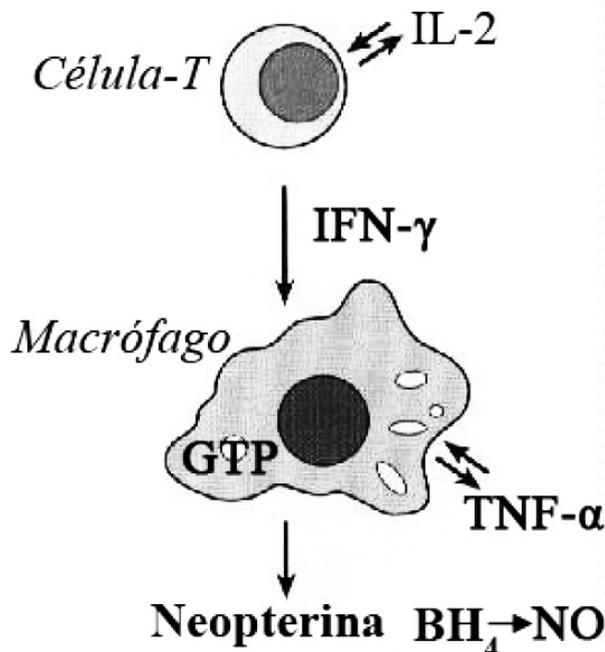


Figura 53.8. Producción de neopterina por el macrófago.

Péptidos endoteliales

Las células endoteliales liberan factores antiagregantes, protrombóticos, así como factores relajantes (NO, Factor hiperpolarizante) y constrictores (AII, ET1) que modulan el tono del músculo liso vascular. En condiciones normales existe un equilibrio en la liberación de estos factores (Vapaatalo *et al.*, 2001), dicho equilibrio se rompe en situaciones de daño endotelial predominando los vasoconstrictores y protrombóticos, con excepción del factor von Willebrand que disminuye. A ellos se suman factores de crecimiento y factores hipofibrinolíticos como el PAI-1 que se producen en cantidades infimas por el endotelio en situaciones de normalidad.

Angiotensina A II (AII)

La hiperactividad del Sistema Renina Angiotensina (SRA o RAS) tanto sistémico como vascular es considerado como uno de los principales mediadores de la enfermedad vascular no solo en el enfermo hipertenso sino en todos los procesos relacionados con la disfunción endotelial y la aterosclerosis (Capítulos 3 y 4; Capítulo 86). Propuesto como marcador diagnóstico y de seguimiento en respuesta al tratamiento, la evaluación de la angiotensina A II (AII) en clínica ha sido desestimada salvo en investigación básica, por tenerse que llevar a cabo mediante RIA, de mayor coste que el ELISA.

Endotelina 1 (ET1)

En el pasado la cantidad de endotelina se medía mediante RIA pero además del coste tenía como problema el cruce de reactividad que se producía con las distintas isoformas de ET y con la big Endotelina (Capítulo 3). Existe un método ELISA para la cuantificación de ET1 que es más económico y más específico. Admitiendo el importante papel jugado por esta sustancia en la lesión vascular aterosclerótica falta por aclarar su papel como herramienta en el diagnóstico de las fases más precoces y su valor predictivo de eventos a medio y largo plazo.

Factor von Willebrand (FvW)

Para que ocurra la hemostasis, las plaquetas deben adherirse al colágeno expuesto, liberar los contenidos de sus gránulos y agregarse. La adhesión plaquetaria al

colágeno expuesto en las superficies endoteliales de las células es mediada por el factor von Willebrand (FvW). La función del FvW es actuar como un puente entre un complejo específico de glicoproteínas en la superficie de las plaquetas (GPIb-GPIX-GPV) y las fibrillas de colágeno. Además de servir como puente el FvW se une y estabiliza el factor de coagulación VIII. La unión del factor VIII por el FvW es necesaria para la supervivencia normal del factor VIII en la circulación.

El Factor von Willebrand (FvW) es una glicoproteína sintetizada por las células endoteliales y almacenada en los megacariocitos (granulas alpha). Sus niveles plasmáticos han sido relacionados con la disfunción endotelial en diversas enfermedades vasculares (Lip *et al.*, 1997). Aunque el descenso del FvW que acompaña a la DE podría ser beneficioso para el organismo desde el punto de vista de la enfermedad aterogénica, sin embargo tiene una lectura patológica por indicarnos que la célula endotelial está muy dañada. Así en sujetos con DM2, prototipo del enfermo con disfunción endotelial, uno de los marcadores que demostraron tener un mayor valor predictivo es el Factor von Willebrand (Ouviña *et al.*, 2008).

Activador tisular del plasminógeno (tPA)

El activador tisular del plasminógeno (tPA) en su forma nativa es una serín proteasa monocatenaria constituida por 530 aminoácidos y dos cadenas. El tPA es sintetizado por las células endoteliales y liberado a la circulación por diversos estímulos. La principal vía de eliminación del tPA es a través del hígado, siendo su vida media de cinco minutos.

La fibrinólisis es un sistema en cadena compuesto por una serie de activadores e inhibidores los cuales regulan la conversión de la proenzima circulante, plasminógeno, en la enzima activa plasmina. La producción de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina y esto es muy importante para el mantenimiento de la permeabilidad vascular.

El plasminógeno es una glicoproteína monocatenaria compuesta por 790 aminoácidos que sintetizada en el hígado tiene una vida media de 2,2 días. Una de las peculiaridades de esta molécula es su unión al endotelio a través de los LBS (*lysine binding sites*) favoreciendo su activación local.

La activación del plasminógeno, macromolécula inactiva, da lugar a su escisión en plasmina, molécula

activa. Una de las vías de activación se conoce como “activación por contacto o XII-dependiente” por estar implicados diversos factores del sistema de contacto de la coagulación. Se sabe que además del factor XII existen otras sustancias en la sangre, denominadas precursores, como la precalicreína o el quinínogeno de alto peso molecular (HMW-K) que pueden inducir la activación del plasminógeno. La activación del factor XII conduce a la generación de calicreína que va a ser un potente activador de la fibrinólisis intrínseca. Otra vía de activación es a través del tPA.

Los niveles de tPA se elevan en el IAM, pero al ser este péptido de producción endotelial se ha propuesto además su utilización como biomarcador de riesgo vascular. Los resultados han sido desalentadores por el momento, al menos en situación basal. Nuevos enfoques relacionados con un test de estimulación, especialmente diseñado para este fin, promete como marcador fiable de disfunción endotelial y será tratado en un apartado posterior de este capítulo referente a los métodos de evaluación de la función endotelial en el futuro.

En nuestra Unidad hemos llevado a cabo una evaluación del tPA en un síndrome clínico emparentado con el SM, la Cintura Hipertriglicéridémica (CH) (Capítulo 6) y hemos demostrado que los sujetos afectados tienen niveles más elevados que los sujetos controles (Figura 53.9).

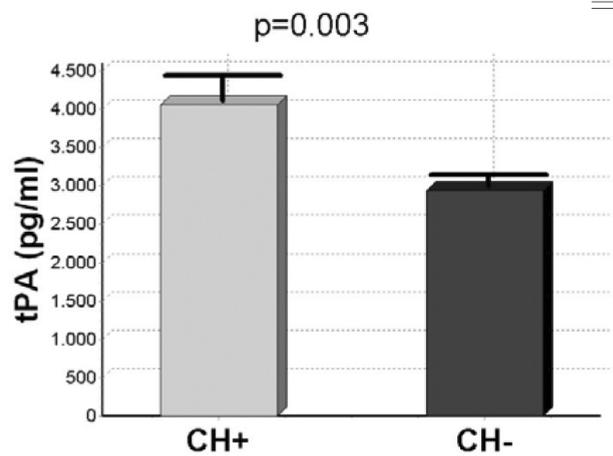


Figura 53.9. Distribución de los niveles del activador tisular del plasminógeno (tPA) en el Síndrome de la Cintura Hipertriglicéridémica. Se define el Síndrome de la Cintura Hipertriglicéridémica (CH+) cuando los niveles de triglicéridos son ≥ 127 mg/dl y el perímetro de cintura ≥ 95 cm para hombres y ≥ 88 cm para mujeres, de acuerdo a los criterios de Kahn y Valdez (2003). CH-: si no se cumplen los criterios anteriores. Tello *et al.*, 2009.

Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)

En situaciones de disfunción endotelial, para contrarrestar el estado fibrinolítico característico del daño incipiente liderado por la producción de tPA y upA (activador del plasminógeno tipo uroquinasa, Capítulo 3), el endotelio va a producir PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno 1), una serín proteasa, que en circunstancias normales es producida fundamentalmente por el hepatocito. También el adipocito tiene la genética para su secreción y puede contribuir en situaciones de resistencia a la insulina (Saban *et al.*, 2004). Por su parte el PAI-2 (*plasminogen activator inhibitor-2*) es segregado por la placenta y solo está presente en niveles detectables circulantes durante el embarazo.

En nuestro laboratorio, el PAI-1 se ha comportado como un marcador fiable de disfunción endotelial con una buena correlación con la vasodilatación dependiente de endotelio evaluada por el test de Celermajer (Capítulo 54); (Figura 53.10).

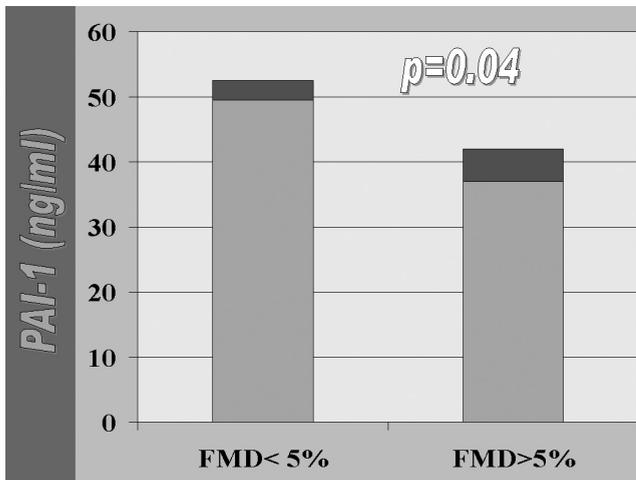


Figura 53.10. Asociación entre los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y la disfunción endotelial, medida por vasodilatación dependiente de flujo (*Flow Mediated Vasodilation*, FMD). Unidad de Patología Endotelial. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Estudio de la batería enzimática antioxidante y del estrés oxidativo

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS) descritos en el Capítulo 3 y 81 son difíciles de medir porque no circulan por la sangre ni se eliminan por la orina. La determinación de vitaminas antioxi-

dantes puede ser necesaria si se sospecha una dieta no equilibrada con bajo consumo en frutas y verduras. Para su suplementación remitimos al Capítulo 87. En la práctica podemos aproximarnos al estudio de estrés oxidativo del paciente con disfunción endotelial mediante las siguientes técnicas:

Capacidad antioxidante total del plasma

Hay evidencias que indican que la capacidad antioxidante total del plasma (CAP o TPAC -*Total plasma antioxidant capacity*) parece estar disminuida en pacientes con disfunción endotelial y muy especialmente en sujetos diabéticos mal controlados. El valor de esta capacidad expresa el número de moles de radicales peróxido que pueden ser secuestrados por el suero humano y está determinado por el contenido de ácido ascórbico, alfa-tocoferol, ácido úrico y proteínas como la albúmina cuyos grupos -SH libres pueden secuestrar radicales peróxido. Este método refleja el equilibrio dinámico entre el sistema antioxidante y la producción de especies reactivas de oxígeno.

La CAP se correlaciona con todos y cada uno de los componentes de la batería antioxidante circulante pero especialmente en nuestra experiencia guarda muy buena correlación con los niveles de superóxido dismutasa (Figura 53.11).

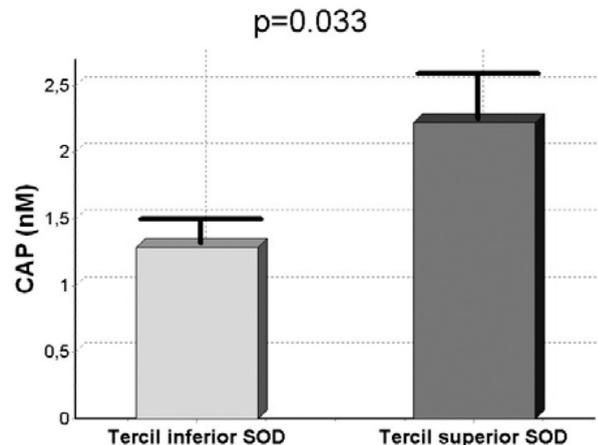


Figura 53.11. Distribución de los niveles de la capacidad antioxidante total del plasma (CAP) en los terciles inferior y superior de superóxido dismutasa (SOD). Fabregate *et al.*, 2009.

En los últimos años, como complemento de la CAP, que es una medida de la capacidad antioxidante total, enzimática y no enzimática, se ha descrito la medida de la capacidad antioxidante no-enzimática, conocida por

su acrónimo CANE o NEAC (*non enzymatic antioxidant capacity*) y que tiene en cuenta la sinergia de todos los antioxidantes no enzimáticos (Zamora-Ros *et al.*, 2013). El CANE plasmático puede analizarse usando dos tipos de técnicas: FRAP (*ferric reducing antioxidant potential*) y TRAP (*total radical-trapping antioxidant parameter*). Sin embargo aún faltan estudios que correlacionen estas determinaciones con la clásica CAP.

Ratio glutatión reducido/oxidado en plasma

El glutatión circulante en situación basal es un glutatión reducido (GSH). Su principal misión periférica es mantener en perfecto estado antioxidante la vitamina C y la vitamina E. La disponibilidad de GSH puede estar disminuida en procesos crónicos como la diabetes mal controlada y en fumadores, haciendo a estos individuos más vulnerables a los procesos de isquemia-reperfusión en casos de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares. Cuando el glutatión se oxida se convierte en glutatión disulfuro o glutatión oxidado (GSSG). Durante el proceso de oxidación, la pérdida de un electrón de la molécula GSH da lugar a dos dímeros unidos por un puente disulfuro, unión que es reversible. La ratio GSH/GSSG es considerada un buen indicador de estrés oxidativo, equiparable a la ratio quinol/quinona que abordaremos en el Capítulo 87.

Enzimas antioxidantes

Superóxido dismutasa (SOD)

La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Es una enzima antioxidante de gran importancia y su manipulación genética (gen SOD1) consigue prolongar la vida en la mosca de la fruta hasta un 40%. Dicha manipulación conferiría al animal una “resistencia innata al estrés”. Una mutación de dicho gen ha sido relacionada en humanos con la “esclerosis lateral amiotrófica”.

En humanos existen tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular. La primera es un dímero mientras que las otras dos son tetrámeros. SOD1 y SOD3 contienen cobre y zinc, mientras que SOD2 tiene manganeso en su centro reactivo. Los genes se encuentran localizados en

los cromosomas 21, 6 y 4, respectivamente (21q22.1, 6q25.3 y 4p15.3-p15.1). De las tres la SOD3 parece que es la que menos protección ejerce si nos atenemos a los resultados de sus deficiencias en ratones. Los ratones sin SOD1 desarrollan una gran variedad de patologías, incluyendo hepatocarcinoma acelerada, pérdida de masa muscular relacionada con la edad, una temprana incidencia de cataratas y una esperanza de vida reducida. Los ratones carentes de SOD3 no muestran deficiencias obvias y tienen una esperanza de vida normal.

Además de su actuación intracelular y de circular de forma que pueda ser determinada en una muestra de sangre, la enzima ha sido identificada a nivel extracelular, localizada estratégicamente entre el endotelio y las células musculares lisas. Los estudios experimentales han demostrado que la inhibición de la SOD produce disfunción endotelial. En la Figura 53.12 se representa el comportamiento de la SOD3 en sujetos con cintura hipertriglicéridémica (Capítulo 6).

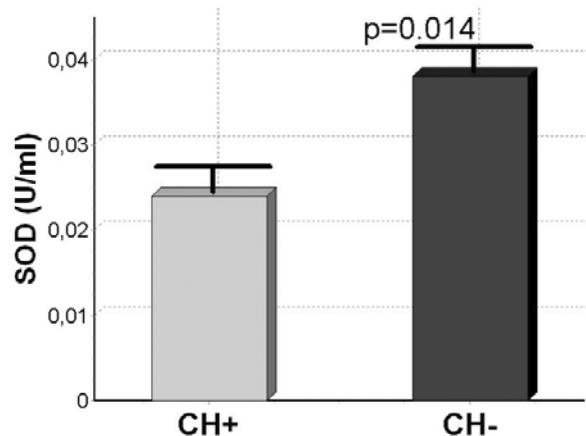


Figura 53.12. Distribución de los niveles de la enzima superóxido dismutasa (SOD3) en sujetos con y sin cintura hipertriglicéridémica (CH+ y CH-, respectivamente). Cintura hipertriglicéridémica de acuerdo a los criterios de Kahn y Valdez (2003): triglicéridos ≥ 127 mg/dl y perímetro de cintura ≥ 95 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres. Tello S *et al.*, 2009.

Glutatión peroxidasa (GPX)

La GPX desempeña un importante papel en la defensa antioxidante (Sies *et al.*, 1999), también en plasma (Miller *et al.*, 1993), catalizando la reacción de oxidación del glutatión a glutatión-disulfuro utilizando para ello peróxido de hidrógeno. Esta enzima usa como co-factor el selenio. La glutatión peroxidasa tiene como

principal función proteger al organismo del efecto degradante de los hidroperóxidos formados de forma endógena. Está por definir su papel en el manejo del enfermo de riesgo vascular.

Glutación deshidrogenasa (GDH)

Es una enzima citosólica e intramitocondrial que degrada la mayor parte del peróxido de hidrógeno transformándolo, en presencia de glutación reducido, en agua y en glutación oxidado. Esta enzima limita la propagación de radicales reduciendo los peróxidos RPPH inestables a ácidos grasos hidroxilados ROH. No se conoce bien su papel en el diagnóstico y manejo de las fases precoces de la enfermedad vascular, aunque se acepta que niveles circulantes bajos o indetectables de GDH se asocian a un mayor riesgo cardiovascular.

Catalasa

La catalasa es una enzima que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en oxígeno y agua. Se presenta en forma de homotetrámero y se localiza en los peroxisomas. Sus niveles circulantes son bajos pero juegan un papel primordial en la defensa antioxidante del plasma junto a la glutación peroxidada y el glutación, más potentes a nivel circulante que la SOD, la vitamina E y el betacaroteno (Miller, 1993).

El peróxido de hidrógeno es un residuo del metabolismo celular de muchos organismos vivos y tiene entre otras una función protectora contra microorganismos patógenos, principalmente anaerobios, pero dada su toxicidad debe transformarse rápidamente en compuestos menos peligrosos. Esta función la efectúa la catalasa. La ausencia congénita de catalasa es causante de una acatalasemia (o acatalasia), la enfermedad de Takahara que se manifiesta con severas infecciones gangrenosas de la cavidad bucal, pudiendo producir la pérdida de los dientes y graves destrucciones de los maxilares y regiones blandas que los cubre. Se trata de una enfermedad congénita en Japón donde 2 de cada 100.000 habitantes la padecen.

Enzimas prooxidantes

Son enzimas prooxidantes (Capítulo 87) la mieloperoxidasa (MPO), la lipoxigenasa, la xantino-oxidasa, la MAO, la NADPH oxidasa (NOX), la triptofano-dioxigenasa, la indolamin-dioxigenasa y la galactosa oxidasa. De todas ellas la mieloperoxidasa es la que tiene

utilidad como marcador indirecto de estrés oxidativo porque niveles circulante altos de la misma se correlaciona con dicho estrés y con disfunción endotelial.

La mieloperoxidasa está ampliamente distribuida en el organismo, es producida y liberada principalmente por leucocitos (neutrófilos y monolitos) activados, como los que se encuentran en la placa aterosclerótica (Blake *et al.*, 2003). La MPO es capaz de generar especies reactivas que dañan lípidos y proteínas y parece contribuir a la aterogénesis a través de las reacciones oxidativas que esta cataliza. Merced a ello posee propiedades proinflamatorias y puede contribuir directamente a la lesión tisular (Eiserich *et al.*, 2002). En estos casos conlleva un aumento significativo de la actividad enzimática directamente proporcional al número de neutrófilos infiltrados en el tejido, por lo que se puede utilizar su actividad como índice de migración leucocitaria y por lo tanto de estrés oxidativo. Por todo ello se ha evaluado a la MPO como marcador de riesgo cardiaco en poblaciones con distinta prevalencia de síndrome coronario agudo (Brennan *et al.*, 2003), donde sus niveles pueden estar aumentados en proporción al riesgo (Zhang *et al.*, 2001).

Ortotirosina en orina

La tirosina es un aminoácido (AA) no esencial que se produce a partir de la hidroxilación del AA esencial fenilalanina. A pesar de no ser un AA esencial su acción es considerada fundamental para la fisiología humana por ser precursor del pigmento cutáneo melanina así como de las hormonas tiroideas y catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). De la tirosina se conocen tres *isómeros*: para-tirosina, metatirosina y ortotirosina, aunque la forma más conocida y estudiada es la para-tirosina o L-tirosina. La determinación de ortotirosina en orina se está utilizando como un test fiable de estrés oxidativo. Así, Brasnyó (Brasnyó *et al.*, 2011), en un estudio doble-ciego llevado a cabo en 19 pacientes con DM2 que recibieron 10 mg de resveratrol (RV) (5 mg/12 h) vs placebo durante tan solo 4 semanas, objetivó que el RV a esta dosis tan baja reducía el estrés oxidativo, evaluado por la excreción de ortotirosina en orina ajustada por la creatinina ($\mu\text{mol/mol}$ de creatinina) (Capítulo 87) y mejoraba de forma significativa la resistencia a la insulina, evaluada tanto por el HOMA-IR (Capítulo 6) (*Homeostasis Model of Assessment for Insulin Resistance*) como por el cociente pAkt/Akt en plaquetas.

Hierro libre intraeritrocitario

La determinación de hierro libre intraeritrocitario (*intra-erythrocyte free iron*) fue considerado como *gold standard* del estatus antioxidante en la década de los años 90 (Ferrali *et al.*, 1992; Buonocore G *et al.*, 1994; Buonocore *et al.*, 1998), siendo posteriormente abandonado en el terreno clínico por ser una técnica compleja aunque sigue siendo utilizada en el campo de la investigación. Su fundamento se basa en que la liberación de Fe libre a partir de la hemoglobina es proporcional al daño de la misma por el estrés oxidativo intracelular y por tratarse del hematíe, este es proporcional al estrés oxidativo del plasma. Es por ello considerado un medidor fiable tanto del estrés oxidativo circulante como del potencial daño tisular, por ejemplo a nivel vascular.

Biomarcadores específicos de estrés oxidativo

Terminología tomada del grupo de Ceriello (Piconi *et al.*, 2003) para definir aquellos productos producidos como consecuencia del daño del ADN, proteínas o lípidos por el estrés oxidativo.

Marcadores del daño del ADN: 8-hidroxiguanina

Cada molécula de ADN, de elevado peso molecular, está formada por dos cadenas de polinucleótidos complementarias. Las bases nitrogenadas que la conforman son adenina, guanina, citosina y timina, que se aparean en forma específica, A - T y C - G. El ADN está formando un complejo con proteínas y ARN dentro del núcleo de la célula, llamado cromatina y que durante la división celular se condensa en cromosomas.

Como toda molécula biológica, el ADN está expuesto al daño oxidativo producido por las especies reactivas del oxígeno (ROS). En el ADN, este daño oxidativo conduce a mutaciones y pérdidas en el control celular.

Los ROS y RNS pueden causar daño del ADN por mecanismos diferentes pero los más conocidos son dos: vía OH[•] (ROS) o vía peroxinitritos (RNS). Como producto final del daño del ADN los productos de más fácil determinación son la 8-OHdG (8-hidroxi-2-deoxyguanosina) y su base la 8OH-G (8-hidroxiguanina) en suero o en orina.

Los niveles de 8-OHdG se pueden medir en ADN de leucocitos obtenidos de sangre periférica por cro-

matografía líquida de alta presión (HPLC). Se ha observado en humanos que en distintas patologías como diabetes y durante el envejecimiento aumenta la cantidad de 8-OHdG. Para realizar esta cuantificación, en primer lugar el ADN se aísla de leucocitos de sangre periférica. Luego se hidroliza para liberar todas las bases del ADN. Los productos de la hidrólisis se analizan por HPLC utilizando para ello un detector electroquímico o un detector UV. La cantidad de 8-OHdG se calcula como 8-OHdG por cada 100.000 deoxiguanosinas (dG) presentes en el ADN (Figura 53.13).



Figura 53.13. Medición de la 8-hidroxiguanina como marcador de daño del ADN. HPLC-EC-DAD: cromatógrafo de líquidos con detectores electroquímicos y de matriz de diodos.

Marcadores de oxidación de proteínas: Nitrotirosina/ Proteínas carboniladas

Tres son los productos derivados de la oxidación de las proteínas, la metionina sulfoxido, la nitrotirosina y las proteínas carboniladas, pero solo existen tests comerciales para estas dos últimas.

La 3-nitrotirosina es consecuencia de la reacción del óxido nítrico y el superóxido, que genera peroxinitrito como producto intermediario, que es posteriormente responsable de la nitración de residuos de tirosina en

proteínas. La nitrotirosina deriva de la nitrosilación en posición 3 (orto) de la tirosina. Debido a que la nitrotirosina es un producto final estable de la oxidación de peroxinitrito, la evaluación de concentración de nitrotirosina plasmática es considerada como buen marcador de su producción y del daño oxidativo (Ceriello *et al.*, 2001), siendo de utilidad en el diagnóstico precoz de la patología cardiovascular y muy especialmente en la población diabética. La nitrotirosina no es detectable generalmente en el plasma de sujetos sanos (Kaur *et al.*, 1994).

Aunque puede determinarse por HPLC, existe un ELISA para su detección. Ya que la nitrotirosina es un producto final estable de la oxidación del peroxinitrito, la valoración de la concentración plasmática es un buen indicador de la producción aumentada de NO por “agresión” continuada al endotelio.

Con respecto a las proteínas carboniladas, estas tienen lugar en todas las células de la pared vascular (endotelio, célula muscular lisa, fibroblasto). El grado de carbonilización depende de la edad del sujeto, de la edad de la proteína, del daño de la proteína, y del grado de estrés oxidativo. El contenido de hierro intracelular interviene en el estrés oxidativo y se correlaciona también con la carbonilación de proteínas. En el músculo cardíaco no ha sido bien estudiada su producción pero se presume que ocurra lo mismo que en el músculo periférico en el que las proteínas funcionales como la actina, la miosina, enzimas mitocondriales (CK, aconitasa) y citosólicas (enolasa, aldolasa, gliceraldehído 3-fosfato dehidrogenasa y anhidrasa carbónica III) son carboniladas en presencia de estrés oxidativo (Barreiro *et al.*, 2010). El verdadero impacto de la carbonilación en el funcionamiento de la célula miocárdica es desconocido, pero nuevas terapias dirigidas a mejorar el rendimiento del miocardio con d-ribose, CoQ10 y carnitina tienen por objeto mejorar la producción de ATP y disminuir el estrés oxidativo intracelular (Capítulo 81). Las proteínas carboniladas pueden cuantificarse en sangre periférica mediante el método de Levine *et al.* (1990) basado en la reacción con 2,4 dinitrofenilhidrazona en medio ácido, aunque más técnicas metodológicas han sido recogidas en Gianazza *et al.* (2007).

La carnosina, uno de los productos empleados en la medicina anti-envejecimiento, previene la carbonilación y glicosilación de proteínas celulares (Capítulo 102).

Marcadores de peroxidación lipídica

La peroxidación lipídica hace referencia al metabolismo oxidativo de los lípidos tras una captura de elec-

trones por parte de los radicales libres. Este fenómeno ocurre fundamentalmente al actuar sobre los fosfolípidos y el colesterol, tanto de las membranas celulares como de los lípidos circulantes, en especial las lipoproteínas LDL, que como se expuso en el Capítulo 21 carecen de triglicéridos y ello les diferencia de las VLDL y de las IDL. A nivel de las membranas afecta los ácidos grasos poliinsaturados (dos por cada molécula de fosfolípido), debido a que contienen múltiples dobles enlaces entre los cuales se encuentran los grupos metileno (-CH₂-) que poseen hidrógenos particularmente reactivos. El ácido graso radical no es una molécula muy estable, de modo que reacciona rápidamente con oxígeno molecular, creando de este modo un ácido graso peroxil radical. El mismo también es una especie muy inestable por lo cual reacciona con otro ácido graso dando lugar a un ácido graso radical diferente y a un peróxido lípido o un peróxido cíclico si ha reaccionado consigo mismo. La reacción radical se detendrá cuando dos radicales reaccionan y producen una especie no radical. Los diferentes tejidos disponen de moléculas que aceleran el proceso de terminación atrapando radicales libres y protegiendo de esta manera la membrana celular. Los mejores antioxidantes para evitar la peroxidación lipídica son la vitamina E (acompañante junto al licopeno de las LDL), y las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y glutatión-peroxidasa.

Respecto a la clínica del enfermo de riesgo vascular nosotros podemos determinar “peróxidos” en general mediante tests económicos pero es más rentable para el manejo, aunque también de mayor coste, la determinación de los productos siguientes, relacionados todos ellos con la peroxidación lipídica:

LDL oxidada

La elevación de la LDL oxidada (LDL-ox) es proporcional al nivel de LDL, pero además es más alta en sujetos con SM (Sigurdardottir *et al.*, 2001), prediabetes (Kopprash *et al.*, 2000) o diabetes tipo 2 a igualdad de LDL, formando parte de la dislipemia que acompaña a estas enfermedades que comparten la insulinoresistencia como mecanismo patogénico (Capítulos 6, 11 y 23). En los Capítulos 3 y 4 veíamos que la LDL oxidada estaba en el centro de la disfunción endotelial y de la misma aterogénesis, lo cual ha sido probado reiteradamente en estudios especialmente diseñados con dicha finalidad (Witztum *et al.*, 1991; Ehara *et al.*, 2001). La LDL oxidada induce no solo una disfunción

del endotelio sino que el proceso no se detiene hasta la muerte apoptótica de las células endoteliales (Chen *et al.*, 1996).

La determinación de la LDL oxidada puede llegar a ser un marcador de disfunción endotelial en su estadio inicial y por ello estar implicado no solo en el daño macrovascular sino también a nivel microvascular (Figura 53.14).

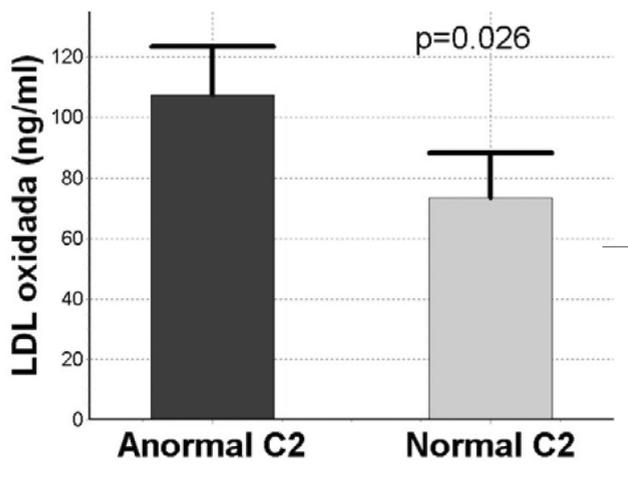


Figura 53.14. Asociación entre la elevación de los niveles de LDL oxidada (ng/ml) y el daño microvascular evaluado por el índice de elasticidad de las pequeñas arterias (C₂), HD/Pulse Wave CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, Minnesota). Rango de normalidad para C₂ ajustado por edad y sexo. Fabregate *et al.*, 2009.

TBARS (Tiobarbituric Acid-Reactives Substances)

Los TBARS engloban a dos productos derivados de la peroxidación lipídica, el malonildialdehído (MDA) y los 4-hidroxi-alquenos (4-HNA), que son productos finales derivados de la rotura de ácidos grasos poliinsaturados y sus correspondientes ésteres. Al ser productos estables se utilizan como marcadores de estrés oxidativo en la práctica clínica. El MDA es el aldehído más abundante de los resultantes de la peroxidación lipídica en diversos sistemas biológicos, mientras que los 4-HNA son uno de los productos finales de la descomposición de los ácidos grasos poliinsaturados y además poseen propiedades citotóxicas, hepatotóxicas, y mutagénicas.

En nuestro laboratorio hemos encontrado muy buena correlación entre los niveles circulantes de TBARS y de SOD (Figura 53.15).

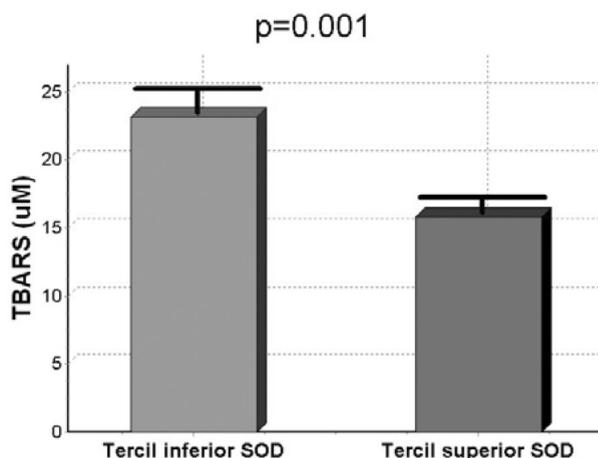


Figura 53.15. Distribución de los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en los terciles inferior y superior de superóxido dismutasa (SOD). Fabregate *et al.*, 2009.

Beta hidroxicolesterol

El beta hidroxicolesterol en suero es un marcador de la oxidación del colesterol en las membranas celulares. Se ha demostrado la presencia de diversos óxidos de colesterol en las lesiones ateroscleróticas. Salonen *et al.* (1997) en un estudio clínico sobre la importancia de los óxidos de colesterol sobre el desarrollo de lesiones ateroscleróticas pudieron demostrar que la concentración sérica de uno de estos compuestos, 7-beta hidroxicolesterol, podía considerarse como un indicador de la progresión rápida de la aterosclerosis carótida en humanos. También hay estudios que indican que altos niveles de 7-beta hidroxicolesterol en plasma pueden estar relacionados con un incremento de riesgo de aterosclerosis.

Isoprostanos F2a: 8-iso-PGF2α

Los isoprostanos son metabolitos resultantes de la peroxidación del ácido araquidónico y sus derivados. Existe una hipótesis patogénica que vincula los isoprostanos con la formación de la placa ateromatosa en la pared vascular (Cayatte *et al.*, 2000). Son cuantificables y de gran estabilidad química por lo que se ha llevado a cabo su medición en diversos líquidos biológicos entre los que se incluye el plasma (Morrow *et al.*, 1995) y la orina (Reilly *et al.*, 1995).

Especialmente cómoda y útil es la determinación de los niveles de 8-iso-PGF2α en orina. Se han encontrado niveles elevados de isoprostanos en episodios de SCA (Cipollone *et al.*, 2000); Mallat *et al.*, 1998), enfermedad coronaria crónica (Mehrabi *et al.*, 1999) y aterosclerosis

en general (Practico *et al.*, 1997; 1998). La concentración urinaria de la 8-iso-PGF 2 α aumenta también con la presencia diversos factores de riesgo cardiovascular tales como el tabaquismo (Reilly *et al.*, 1996; Morrow *et al.*, 1995), la hipercolesterolemia (Davi *et al.*, 1997) la diabetes (Davi *et al.*, 1999; Gopaul *et al.*, 1995), y la hiperhomocisteinemia (Voultainein *et al.*, 1999).

La medida del 8-iso-PGF2 α se está erigiendo como el “gold standard” de la evaluación del estrés oxidativo al estar apoyada por un organismo oficial de la Comunidad Europea, la EFSA (*European Food Safety Authority*), existiendo para su determinación kits comerciales basados en la técnica ELISA. Existen diferentes modalidades para su medida: a) medida de isoprostanos en la primera muestra de orina tras ayuno estándar de 12 horas; b) medida en una muestra de orina obtenida de 24 h, modalidad avalada por la EFSA. En nuestra opinión y la de otros autores (Thompson *et al.*, 2005) una recogida de orina de 24 h suele ser bastante problemática de cara al paciente y en la práctica poco fiable. La primera modalidad gana en sensibilidad y especificidad si se expresa en forma de ratio respecto a la creatinina en orina (CrO), ratio 8-iso-PGF2 α /CrO, y así se viene haciendo en algunos de los estudios epidemiológicos más relevantes, incluido el *Frammingham Heart Study* (Capítulo 2) (Dallmeier *et al.*, 2012). Dicho cociente también podría resultar válido, y sin duda mucho más práctico, en “muestras puntuales” de orina recogidas por la mañana (*first-void urine sample*) (Ilyasova *et al.*, 2012; Carter *et al.*, 2013).

Otros biomarcadores indirectos

Factores de crecimiento

En la Tabla 53.2 se recogen los principales factores de crecimiento asociados a la evaluación de la disfunción endotelial.

Índice Aterogénico del Plasma (AIP)

En 1997 Gaziano *et al.* (1997) comunicaron que el cociente entre los niveles de triglicéridos y colesterol HDL era un importante predictor de IAM. Años después Dobiášová y Frohlich (2001) introdujeron el concepto de Índice Aterogénico del Plasma (AIP), calculado como el log (TG/HDL), con los triglicéridos y el colesterol HDL expresados en concentraciones molares. Este nuevo biomarcador ha sido correlacionado con diferentes biomarcadores y con enfermedad coronaria diagnosticada por coronariografía (Frohlich *et al.*, 2003).

Tabla 53.2. Factores de crecimiento relacionados en la investigación básica con la función endotelial.

Factores de crecimiento
PDGF: (<i>Platelet Derived Growth Factor</i> IGF-1: (<i>Insulin-Like Growth Factor</i>))
VEGF: (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
TGF-β2: (<i>Transforming Growth Factor</i> β 2)
TGF- β1: (<i>Transforming Growth Factor</i> β 1)
bFGF: (<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>)
CTGF: (<i>Connective Tissue Growth Factor</i>)
PIGF: (<i>Placental Growth Factor</i>)
GM-CSF: (<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>)
IGF-1: (<i>Insulin-Like Growth Factor</i>)

Prostanoides TxA2 / PGI2

El tromboxano A2, sintetizado y liberado por la plaqueta y en menor cantidad por los monocitos, estimula la agregación plaquetaria siendo además mitogénico para las células musculares lisas (CML) y un potente vasoconstrictor. Existe un balance entre el TxA2 de origen plaquetario y el PGI2 endotelial, que en situaciones fisiológicas se decanta por este último, previniendo a agregación plaquetaria intravascular. En situaciones de disfunción endotelial o aterosclerosis establecida, se decanta a favor del TxA2, facilitando así la formación de trombos.

Se sabe que la vida media del TxA2 es de 37 segundos en condiciones fisiológicas, por lo tanto su cuantificación se realiza de forma indirecta mediante la medida de TxB2, que es el producto estable derivado del metabolismo del TxA2. El TxB2 se origina por una hidratación no enzimática del TxA2.

La determinación de TxB2 se puede llevar a cabo mediante ELISA con la ventaja de que se puede utilizar muestras de orina, evitando así la extracción de sangre al paciente.

La PGI2 o prostaciclina es sintetizada de forma preferente por el endotelio vascular y en menor medida por la CML. Es una sustancia vasodilatadora potente e inhibidora de la agregación plaquetaria. Sus acciones vienen mediadas por la estimulación de la adenilatoclasa, enzima que produce un aumento de los niveles de adenosín-monofosfato cíclico (AMPc) en las plaquetas y en la musculatura lisa vascular. El incremento de AMPc favorece la proliferación, permeabilidad y contractilidad de las células endoteliales. La PGI2 también promueve la citoprotección, aumenta la fibrinólisis y estimula el metabolismo del colesterol. Ade-

más la PGI2 aumenta la actividad fibrinolítica, proceso que puede ayudar en la terapia de enfermedades circulatorias obstructivas crónicas. Como único efecto negativo la PGI2 inhibe la movilización de los sitios de unión del fibrinógeno con las plaquetas, acción que puede limitar la extensión de las interacciones entre el fibrinógeno y las plaquetas.

La cantidad de PGI2 circulante puede ser estimada a partir de sus catabolitos en orina: 6k-PGF1 α y 2,3d-6k-PGF1 α .

Marcadores de activación de la matriz extracelular (MEC)

Fibronectina

La fibronectina es la glicoproteína mayor de la superficie celular y juega un papel determinante en las interacciones célula-célula y en la adhesión a la matriz extracelular (MEC). Está presente en muchos tejidos y en la mayoría de los fluidos orgánicos, participando en una variedad de interacciones tisulares fundamentales. La mayor parte de la fibronectina plasmática deriva de los hepatocitos y es uno de los mayores constituyentes proteicos del plasma. Sin embargo una isoforma de la fibronectina está asociada con las células endoteliales y con la MEC y es un componente menor del total de la fibronectina circulante.

En ciertas circunstancias clínicas acompañadas de disfunción endotelial la concentración circulante de la isoforma “endotelial” se encuentra elevada. No hay acuerdo en relación con la sensibilidad y la especificidad de sus valores predictivos.

Trombospondina-5

La proteína oligomérica de matriz COMP (*Cartilage Oligomeric Matrix Protein*) o trombospondina 5 TSP-5 (*Thrombospondin-5*) es una glicoproteína pentamérica de 524 kDa, descrita inicialmente en el cartílago y en el tendón. Se ha detectado tanto en arterias normales como ateroscleróticas. La mayor parte del COMP se expresa cerca de las células musculares lisas, y actúa facilitando la migración de estas tanto en arterias normales como ateroscleróticas. Su determinación ha sido correlacionada con otros biomarcadores y con enfermedad coronaria.

Osteopontina

La osteopontina es una fosfoproteína que inicialmente se aisló en hueso. Es una proteína de matriz que juega

un importante papel en varios modelos de enfermedades crónicas y agudas. Se une con gran afinidad a varias integrinas y se ha encontrado en zonas de lesiones ateroscleróticas (Giachelli *et al.*, 1993) como un componente nuevo asociado a la calcificación de las placas ateroscleróticas humanas. Hoy día se considera a la osteopontina un factor clave en el remodelamiento vascular y en el desarrollo de aterosclerosis, regulando la inflamación tisular (Ikeda *et al.*, 1993; Liaw *et al.*, 1997). Paralelamente, también se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de osteopontina están asociadas a la enfermedad coronaria (Ohmori *et al.*, 2003).

Metaloproteinasas

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son enzimas implicadas en la degradación de componentes de la MEC, un proceso que participa en eventos fisiológicos y fisiopatológicos. Son sintetizadas en respuesta a diversos estímulos incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y estrés oxidativo. Así se ha visto como la LDLox induce la expresión de MMP-1 en células endoteliales de aorta humana. Las células endoteliales sintetizan MMP durante la angiogénesis y durante la aterosclerosis, en respuesta a cambios en el flujo sanguíneo. En estados avanzados de aterosclerosis la síntesis de MMP está asociada con la rotura de la placa.

La determinación de MMP se puede llevar a cabo mediante ELISA, aunque existen otros métodos basados en la genética molecular (Lamas *et al.*, 2002). Para determinar la cantidad de MMP dicho autor determina el grado de expresión midiendo la cantidad de ARNm.

Dentro de las metaloproteasas, la MMP-9 o gelatinasa B ha sido la mejor estudiada. Es una metaloproteasa de matriz que pertenece a la familia de las proteasas dependientes de zinc. La MMP-9 está implicada en numerosas enfermedades somáticas incluyendo alteraciones cardiovasculares y cáncer (Rybakowski, 2009). Por otro lado también hay datos que muestran una posible asociación de la MMP-9 con la patogénesis y el tratamiento de la enfermedad hipertensiva (Palei, 2008). Asimismo se han correlacionado los niveles de MMP-9 con la vulnerabilidad de la placa, pudiendo servir de marcador en el síndrome coronario agudo -SCA- (Konstantino *et al.*, 2009).

Piridinolinas en orina de 24 h

Las piridinolinas son compuestos derivados de la lisina y la hidroxilisina que forman parte de la estructura

de los “cross-link” de las cadenas del colágeno maduro, conexiones que estabilizan la molécula. Aunque habitualmente son utilizadas en el estudio de las enfermedades óseas también podrían tener interés su estudio en la patología cardiovascular por estar activado el metabolismo de la MEC.

Se distinguen la piridinolina (Pyr), hidroxilil piridinolina (HP), la deoxipiridinolina (D-Pyr) y la lisil piridinolina (LP). Estas ligaduras de estabilización, en base a lisina o hidroxilina, son propias de las moléculas de colágeno y de elastina.

Pyr se distribuye ampliamente, aunque solo en pequeñas cantidades, en el colágeno tipo I del hueso, colágeno tipo II del cartílago y en otras zonas de tejido conectivo, incluyendo la MEC del aparato vascular (Capítulo 4). No se encuentra en el tejido conectivo cutáneo.

Las piridinolinas no son reutilizadas en la síntesis de colágeno y tampoco son metabolizadas *in vivo*, excretándose en la orina en forma libre (40%) o ligada a péptidos (60%). Dado que no se absorben por vía intestinal, su medición no requiere precauciones dietéticas, pero sí es obligado descartar previamente una enfermedad ósea (Paget, Mieloma) que interferiría con los resultados.

La técnica de medición inicial usaba cuantificación fluorimétrica del total de piridinolinas, efectuada después de una fase reversa de cromatografía con un extracto de orina previamente hidrolizada. Para obviar esta dificultad metodológica se han desarrollado inmunoensayos dirigidos a Pyr libre o a D-Pyr libre o a péptidos propios de la región del *cross-link* del colágeno tipo I, que han facilitado su determinación.

Marcadores directos

Intracelulares

EDIP (proteína inductora de disfunción endotelial)

Como se exponía en un apartado anterior de este capítulo, se ha identificado una proteína específica que se une a una región 3'-UTR del ARNm de la NOSe. Esta proteína, denominada EDIP, proteína inductora de disfunción endotelial, desestabiliza el ARNm, reduce su vida media y ello se asocia con una reducción en la expresión de la enzima NOSe. El EDIP se trata por tanto de “marcador citosólico” del leucocito y basa su principio en la inducción de citoquinas por parte de los FRCV. Estas

citoquinas activan la interacción de la citada proteína en la región no traducible del ARNm que se encarga de la estabilidad del ARN. Si el ARN es inestable disminuye la producción de NOSe y consecuentemente de NO. Es una técnica laboriosa pero está pendiente ser comercializado un Kit para determinación por ELISA.

Extracelulares

ADMA (dimetilarginin asimétrica)

Ante la escasa rentabilidad de la medida de NO en clínica, por tratarse de un gas que se destruye en breve tiempo después de su acción local, se ha venido trabajando en los últimos años con un marcador extracelular más fiable, la dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno que actúa de forma competitiva con la NOSe. Se trata de un aminoácido circulante presente en el tejido vascular y que es excretado por la orina. Es sintetizada por la célula endotelial a partir de la arginina por actuación de una enzima del grupo de las arginina-metil-transferasas (PRMTs) y más concretamente la PRMT-1 (Figura 53.16). El ADMA inhibe la síntesis de óxido nítrico, de ahí su importancia en la evaluación endotelial. Fue descrito en primer lugar y de forma experimental por Matsuoka *et al.* (1997) en ratas hipertensas y conejos hipercolesterolémicos, y posteriormente evaluado en humanos por Miyazaki y Matsuoka (1999), en cuyo estudio lo correlacionaban con el IMT de la arteria carótida común, introduciéndolo así como marcador de disfunción endotelial (DE) y aterosclerosis.

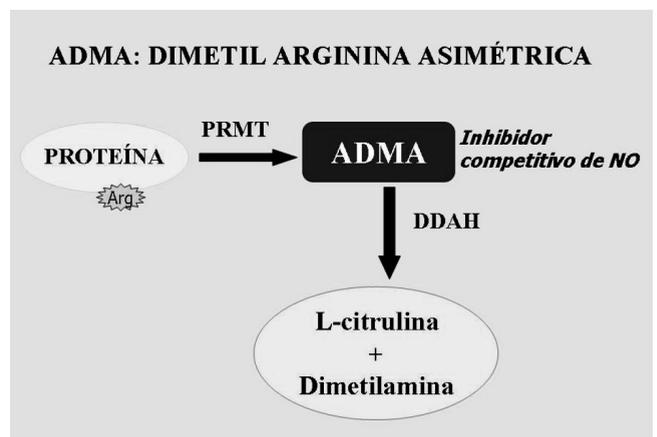


Figura 53.16. Proceso de síntesis y degradación del ADMA. Existen dos enzimas que participan en la síntesis y degradación de ADMA que son redox-sensibles: PRMT: enzima donadora de radicales metilos y responsable de la síntesis de ADMA. DDAH-enzima responsable de su hidrólisis. Arg: arginina.

Los factores de riesgo CV, y en especial el LDL-colesterol, activarían la enzima PRMT-1. Al mismo tiempo dichos factores inhibirían la enzima que cataboliza el ADMA, la DDAH (dimetilaminohidrolasa), originando el conjunto de ambas acciones enzimáticas una importante elevación de este aminoácido. Se trata por tanto de un “marcador plasmático”, inhibidor endógeno que actúa de forma competitiva con la NO sintasa endotelial (NOS_e).

Se detectaba inicialmente por cromatografía HPLC (*High-Performance Liquid Chromatography*) con lector de fluorescencia, pero existen ELISAS comercializados que simplifican su determinación.

El ADMA es considerado por algunos como el marcador de DE directo más fiable. Aunque se han observado concentraciones elevadas de ADMA en pacientes con hipertensión, hiperlipemia, hiperhomocisteinemia y enfermedad coronaria, así como una buena correlación entre el aumento de la concentración de ADMA y el grado de estrés oxidativo y/o disfunción endotelial, faltan estudios que lo posicionen como un marcador predictivo y fiable con fines diagnósticos y/o terapéuticos.

Por otro lado hay estudios que demuestran que el incremento de ADMA en células endoteliales en cultivo o en pacientes con disfunción endotelial está relacionado en algunos casos con el incremento de la producción de ROS. La pregunta es si el aumento de ROS es la razón por la que aumenta ADMA o la producción de ADMA contribuye al estrés oxidativo vascular tal como ocurre con el NO, cuya producción excesiva, habitualmente a través de la NOS_i, resulta lesiva para el lecho vascular por ser prooxidante.

UTILIDAD DEL USO DE MÚLTIPLES BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

La precisión en el cálculo y evaluación del riesgo CV es un aspecto de alto interés clínico ya que permite identificar de una manera más precisa aquellos individuos que tienen un mayor riesgo de padecer eventos CV, y sobre los cuales se pueden intensificar las medidas preventivas.

Hace aproximadamente 30 años del uso del primer modelo multivariante de predicción de riesgo cardiovascular (Kannel y McGee, 1976). Sin embargo, todavía se continúan buscando nuevos factores de riesgo

que puedan predecir la enfermedad cardiovascular y ser incorporados en los algoritmos para el cálculo del riesgo. Existe un consenso bastante generalizado de que la edad, el género, la presión arterial sistólica y diastólica, el colesterol total y el colesterol HDL (cHDL), el tabaco, y la diabetes son predictores útiles del riesgo cardiovascular en un periodo de hasta 10 años. Aunque los factores de riesgo clásicos siguen teniendo un peso importante, numerosos estudios han mostrado que la enfermedad coronaria ocurre en un 50% de las ocasiones en ausencia de cualquier de los factores de riesgo cardiovascular considerados como mayores (Magnus y Beaglehole, 2001). Además, son muchos los estudios que demuestran que la evaluación del riesgo cardiovascular basado exclusivamente en los factores de riesgo clásicos no explica totalmente la incidencia actual de enfermedad CV (Wang *et al.*, 2006). En los últimos años se ha propuesto que varios nuevos marcadores están relacionados con un riesgo aumentado de eventos CV independientemente de los marcadores clásicos. Sin embargo no se ha demostrado todavía, de manera clara, que dichos marcadores contribuyan a una mejor estratificación de los pacientes de manera individual. Los factores de riesgo clásicos habitualmente utilizados no reflejan aspectos de gran relevancia clínica que han demostrado estar asociados a riesgo aumentado de morbilidad y mortalidad CV, entre ellos la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción ventricular o la insuficiencia renal. Por ello se ha propuesto que la incorporación de una combinación de nuevos biomarcadores podría añadir una información pronóstica adicional con respecto a la evaluación de riesgo CV. El estudio ULSAM (*Uppsala Longitudinal Study of Adult Men*), estudio de cohortes comunitaria de hombres de edad media de 71 años, con una media de seguimiento de 10 años evaluó la muerte por todas las causas y la muerte cardiovascular (Zethelius, 2008). Además de los factores de riesgo clásicos (edad, presión arterial, medicación antihipertensiva, colesterol total, colesterol HDL, medicación hipolipemiante, diabetes, tabaco e índice de masa corporal), se evaluó si la inclusión de nuevos biomarcadores como la troponina I (relacionada con daño celular en el miocardio), N-terminal del pro-BNP (relacionada con disfunción ventricular), cistatina C (relacionada con insuficiencia renal), y proteína C reactiva (relacionada con inflamación) mejoraba la estratificación del riesgo más allá de la llevada a cabo solo por factores establecidos clásicamente. El estudio demostró

que en esta población de hombres de edad avanzada, con o sin enfermedad CV presente, la inclusión de los nuevos marcadores mejora sustancialmente la estratificación del riesgo de muerte de origen CV respecto a la basada exclusivamente en los factores clásicos habituales.

Hay que destacar el resultado positivo del estudio ULSAM, a diferencia de estudios anteriores que no observaron diferencias relevantes con la inclusión de nuevos biomarcadores. Los biomarcadores de este estudio parecen ser mejores que los utilizados anteriormente, quizás porque se incluyeron tres biomarcadores que reflejaban daño renal o cardíaco. La cistatina C es un mejor marcador de la filtración glomerular que la creatinina y ha demostrado una relación lineal con la enfermedad cardiovascular (Shlipak *et al.*, 2005). El péptido natriurético N-terminal BNP se ha asociado con múltiples fenotipos de patología cardiovascular y también predice el riesgo de muerte y de eventos cardíacos (Galsako *et al.*, 2005). La troponina I es un marcador de daño miocárdico que cuando se detecta en población general, se asocia con anomalías cardíacas como la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción sistólica, e incluso con la insuficiencia renal y la diabetes (Wallace *et al.*, 2006). Todos estos marcadores son moléculas, que aportan un valor diagnóstico o pronóstico independiente, reflejando en el caso de la enfermedad coronaria la enfermedad de la pared del vaso subyacente, es decir, el proceso aterosclerótico.

Por otro lado un grupo pionero en el estudio de los biomarcadores aplicados a la predicción del riesgo, *el estudio Hoorn*, encontró que la disfunción endotelial evaluada de forma conjunta por moléculas de adhesión y el factor von Willebrand conferían un incremento del 43% de mortalidad CV en el grupo con DM tipo 2 (Jager *et al.*, 2006).

Por último la regulación neuroendocrina de los elementos inmunológicos que intervienen en la aterosclerosis podría ser central, y en opinión de algunos autores guardan relación con la melatonina y el cortisol. Basado en estos comportamientos circadianos se ha desarrollado un modelo matemático que correlaciona los niveles de melatonina, cortisol y los niveles circadianos de citoquinas con el grado de inflamación (Scheff *et al.*, 2010) que podría ser de gran interés en el enfermo de riesgo CV por la tendencia a presentar los eventos a determinadas horas del día, en especial las primeras horas de la mañana.

Perspectivas futuras

Liberación dinámica del tPA

Como se vió en un apartado anterior de este capítulo el tPA lo sintetiza y libera el endotelio. Dicho factor promueve la fibrinólisis rompiendo la fibrina y es el responsable de la fibrinólisis endógena. Factores tales como la bradicinina (BK), la sustancia P, la metacolina, y la ADH liberan Ca^{++} intracelular, y este induce la secreción de tPA sin afectar la producción de su inhibidor, el PAI-1. El conocimiento de la fisiología vascular ha permitido diseñar tests de estimulación con cualquiera de estas sustancias en lo que se ha llamado “liberación dinámica del tPA”. Los sujetos evaluados no pueden tomar IECA en las 24 h previas por interferirse la prueba con la BK.

Si empleamos la BK como estímulo, esta libera tPA vía receptores B2, independiente de NOS y COX, y de este modo esta modalidad de test proporciona una medida de la función endotelial distinta y complementaria de las pruebas que lo exploran por respuestas mediadas por NO. No se conocen bien los mediadores del resto de las sustancias liberadoras de tPA. Aun así se está investigando en ellos y ya hay estudios que muestran una amputación de la respuesta a la ADH en HTA (Hrafnkelsdottir *et al.*, 1998) y de la sustancia P en fumadores (Nerby *et al.*, 1999). Este último grupo evaluó el valor predictivo del test en los eventos CV. En su estudio la liberación de t-PA inducida por sustancia P fue un 72% más bajo en los sujetos que luego fallecieron o presentaron un evento no fatal (IAM, o ACV) (Robinson *et al.*, 2007).

Micropartículas endoteliales circulantes

En 2004 Ferreira *et al.*, realizaron un estudio para evaluar la posible relación entre micropartículas endoteliales (EMPs, *endothelial microparticles*) circulantes con los mismos determinantes antigénicos (CD31+ y CD42) que el endotelio, y la hipertrigliceridemia postprandial. Estas micropartículas, de <1,5 μm pueden ser obtenidas por activación o apoptosis *in vitro* de células endoteliales cultivadas. En los estudios *in vivo* son detectadas por citometría de flujo. En el estudio citado se evaluaron 80 sujetos sanos. Lípidos y niveles de micropartículas se midieron antes y 1 y 3 horas después de una comida pobre y rica en grasas. Se vió que la ingesta de una dieta rica en grasas generó una significativa elevación de los nive-

les plasmáticos de EMPs y esto se correlacionó con el aumento postprandial de triglicéridos séricos. Por lo tanto, los niveles de EMPs pueden ser un marcador indirecto de disfunción endotelial en dicha situación. Están en marcha estudios que evalúan la técnica en otras situaciones como son los pacientes con un único FRCV (hipertensos, fumadores, hipercolesterolémicos), los que acumulan múltiples factores de riesgo (SM, DM2) o aquellos que ya han desarrollado un evento.

Número de células progenitoras circulantes

El número de células progenitoras circulantes (EPCs) ha sido propuesto como un nuevo biomarcador de DE (Devaraj y Jialal, 2012). Su fenotipo sería el CD34(+) KDR(+), siendo KDR (*kinase insert domain receptor*) sinónimo de VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*). Los sujetos con SM sin diabetes ni enfermedad CV tienen un número disminuido de EPCs y además son disfuncionantes. Según dichos autores la DE es anterior a la aparición de diabetes y/o enfermedad CV. El número y funcionalidad de las EPCs puede aumentar con estatinas, ARA-II, IECA y agonistas PPAR gamma.

Los MicroARNs como marcadores de disfunción endotelial

Los llamados MicroARNs (miARNs) son pequeños ARN no codificantes, de entre 21 y 26 nucleótidos, a los que se le atribuye gran parte de la epigenética (Capítulo 102), una rama de la genética que muchos ha redescubierto ahora cuando en realidad fue descrita por Conrad Hal Waddington en 1942. Dichos MicroARNs regulan una gran variedad de funciones biológicas en plantas y animales (Lee y Shin, 2012). En 2013, cerca de 2000 miARNs habían sido descritos en el ser humano e incorporados a una base de datos específica. Cada miARN interactúa con 100 a 200 ARN mensajeros (ARNm) que son por lo general regulados a la baja (*downregulated*). Se admite que cerca del 60% de los genes que codifican las proteínas humanas son regulados por miARNs. Lo más sorprendente es que muchos miARNs son a su vez epigenéticamente regulados. En este sentido cerca del 50% de los genes miARN están asociados con CpG (citosina guanina) y estos pueden ser reprimidos por metilación epigenética. Una minoría de miARNs son epigenéticamente regulados por modificaciones de la histona y/o por metilación

del ADN. No debería confundirse a los miARNs con los siARN (*Small interfering ARN*), ni con los small-ARNs (sRNAs). Los siARN, de 20-25 nucleótidos, son ARN no-codificantes también conocidos como “*short interfering ARN*” o “*silencing ARN*”. Mientras que los miARNs tienen apareamiento incompleto de las bases (*incomplete base pairing*) para permitirles “ligar” con diferentes ARNm, los siARNs tienen sus bases perfectamente apareadas y solo combinan con un ARN específico. Respecto a los small-ARNs (sARNs), estos son igualmente no-codificantes como los anteriores pero contienen 50-250 nucleótidos y afectan de forma exclusiva a las bacterias.

Otras investigaciones han sugerido que los MicroARNs (miARNs) juegan un papel crítico en la patogénesis del SM (Ramírez *et al.*, 2011), diabetes y sus complicaciones micromacrovasculares y su relación con la DE, de forma de que su nivel circulante se ha propuesto como un novedoso marcador precoz de dicha disfunción (Shantikumar *et al.*, 2011). Más interesante aún, se ha comunicado que determinados microARN (miARN-16 y miARN-424) regulan importantes funciones angiogénicas de las células endoteliales, por lo que podrían estar implicados directamente en la DE y serían potenciales dianas terapéuticas (Chamorro-Jorganes *et al.*, 2011). Años antes, el mismo grupo de trabajo había demostrado que determinados microARN dependientes de las enzimas Dicer regulan la expresión génica de factores clave en el funcionamiento endotelial (Suárez *et al.*, 2007).

CONCLUSIONES

Hoy tenemos una gran información sobre el funcionamiento normal y anormal del endotelio pero no disponemos de un diagnóstico bioquímico estandarizado. El médico interesado puede llevar a cabo una batería de tests indirectos o directos que proporcionen información precisa del estatus endotelial y correlacionar los mismos con el cumplimiento de los objetivos de control y a largo plazo con la predicción de eventos. La PCR es el biomarcador con mejor coste/beneficio, pero también uno de los más inespecíficos. Si siendo tan inespecífico está dando resultados y tiene ya implicaciones terapéuticas en población considerada sana, urge poner en marcha estudios a medio-largo plazo con marcadores más específicos del daño endotelial. En este sentido los principales megaestudios aún en seguimiento, como el Framingham, ya hace años que los han incorporado, y a las evaluaciones bianuales

han incorporado muchos de los marcadores descritos en el presente capítulo. En el mismo sentido estudios prospectivos como el Hoorn, llevado a cabo en la Universidad de Maastricht, son un ejemplo imitable y después de más de una década de seguimiento a buen seguro que en breve plazo de tiempo nos dará información precisa sobre su verdadera utilidad. Asimismo, con independencia de su inclusión en un estudio protocolizado, parece motivador para el paciente y para el médico objetivar un cambio en los biomarcadores en respuesta al tratamiento. Por último novedosos tests como la liberación dinámica de tPA, la determinación de partículas circulantes, el número de células progenitoras circulantes y los micro ARNs apuntan de forma directa al endotelio y sus resultados parecen prometedores, aunque su aparente complejidad las limita por el momento al área de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J*. 1994; 8: 504-512.
- Alonso A, Fabregate M, Fabregate R, De la Torre N, Rodríguez G, Tello S, *et al*. Low-density lipoprotein, triglycerides and glycated haemoglobin as metabolic determinant factors of superoxide dismutase circulating levels. En: Lewis BS, Widimsky P, Flugelman MY, Halon DA (eds.). *New approaches in coronary artery disease. Proceedings of the 8th International Congress on Coronary Artery Disease*. Ed. Bologna. Medimond Monduzzi Editore. 2009; pp: 217-219.
- Alonso J, Sánchez de Miguel L, Montón M, Casado S, López-Farré A. Endothelial cytosolic proteins bind to the 3' untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol*. 1997; 17: 5719-5726.
- Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 631-638.
- Asaf R, Blum S, Roguin A, Kalet-Litman S, Kheir J, Frisch A, *et al*. Haptoglobin genotype is a determinant of survival and cardiac remodeling after myocardial infarction in diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2009; 8: 29.
- Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 6: 21-30.
- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, *et al*. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. 2000; 101: 1780-1784.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear Factor- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1066-1071.
- Barreiro E, Hussain SN. Protein carbonylation in skeletal muscles: impact on function. *Antioxid Redox Signal*. 2010; 12: 417-429.
- Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, *et al*. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
- Bernal E, Bajo A, Ugalde A, Calbacho M, Haurie J, Mendieta CJ, *et al*. Functional and biochemical correlation between endothelial dysfunction and intima-media thickness (IMT). En: Kostner GM, Kostner KM, Kostner B. (eds.). *Atherosclerosis: Risk factors, diagnosis, and treatment*. Bologna. Monduzzi Editore. 2002; 91-96.
- Beutler E, Gelbart T. Plasma glutathione in health and patients with malignant disease. *J Lab Clin Med*. 1985; 105: 581-584.
- Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, *et al*. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr*. 2011; 106: 383-389.
- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, *et al*. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1595-1604.
- Breusing N, Grune T. Regulation of proteasome-mediated protein degradation during oxidative stress and aging. *Biol Chem*. 2008; 389: 203-209.
- Brown DI, Griendling KK. Nox proteins in signal transduction. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 1239-1253.
- Buonocore G, Zani S, Sargentini I, Gioia D, Signorini C, Bracci R. Hypoxia-induced free iron released in the red cells of newborn infants. *Acta Paediatr*; 1998, 87: 77-81.
- Burke A, Lawson JA, Meagher EA, *et al*. Specific analysis in plasma and urine of 2,3-dinor-5, 6-dihydro-isoprostane F(2 α)-III, a metabolite of isoprostane F(2 α)-III and an oxidation product of gamma-linolenic acid. *J Biol Chem*. 2000; 275: 2499-2504.
- Cachofeiro V, Vázquez-Pérez S, de las Heras N, Cediel E, Sanz-Rosa D, Olivares E, *et al*. Hipercolesterolemia y disfunción endotelial: mecanismos implicados. *Hipertensión*. 2003; 20: 116-126.
- Calbacho M, Ugalde A, Bajo A, Bernal E, Gonzalez B, Diaz M, *et al*. Correlation between serum levels of ferritin and alpha-tocopherol with the degree of oxidative stress in a population with elevated cardiovascular risk. En: Kostner GM., Kostner KM, Kostner B. (eds.). *Atherosclerosis: Risk factors, diagnosis, and treatment*. Bologna. K.M. Monduzzi Editore. 2002; 165-170.
- Carter P, Gray LJ, Talbot D, Morris DH, Khunti K, Davies MJ. Fruit and vegetable intake and the association with glucose parameters: a cross-sectional analysis of the Let's Prevent Diabetes Study. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67: 12-17.
- Castell JV, Gómez Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990; 12: 1179-1186.
- Cayatte AJ, Du Y, Oliver-Krasinski J, Lavielle G, Verbeuren TJ, Cohen RA. The thromboxane receptor antagonist S18886 but not aspirin inhibits atherogenesis in apo E-deficient mice: evidence that eicosanoids other than thromboxane contribute to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:1724-1728.
- Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 816-823.