Capítulo 25

Marcadores sanguíneos utilizados en el diagnóstico y pronóstico del riesgo cardiovascular

Dra. Petra Jiménez Mateos-Cáceres

Bióloga especialista en Biología Molecular y Celular. Unidad de Investigación Cardiovascular del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid

El marcador sanguíneo

Cuando en nuestro organismo se produce un daño o lesión, distintos tipos de sustancias son liberadas al torrente sanguíneo desde los diferentes órganos y tejidos, como el corazón, el hígado o los propios vasos sanguíneos. Dependiendo de dónde se origine el problema y de su gravedad e intensidad, se liberan un tipo u otro de sustancias que están implicadas de forma muy directa en el desarrollo y la evolución de la lesión. Estas moléculas son conocidas como marcadores sanguíneos; si se han asociado a las enfermedades cardiovasculares, entonces reciben la denominación de marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular.

Tal y como indica su nombre, se trata de distintos tipos de sustancias presentes en la sangre y cuyos niveles (aumento o disminución) aportan información clave sobre el estado de salud de un individuo, así como de la posibilidad de sufrir problemas cardiovasculares en un futuro. Son indicadores muy útiles sobre la evolución y el pronóstico de un paciente, y ayudan a identificar quién precisa un mayor seguimiento y control médicos. Resumiendo, un marcador sanguíneo es una molécula que puede medirse objetivamente, ayuda a identificar la enfermedad e informa sobre el estado y la evolución de un paciente.

Utilidad clínica de los marcadores sanguíneos

Las enfermedades del corazón, más conocidas como enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de

muerte en los países desarrollados. De hecho, estas enfermedades provocan el 35-40% de las defunciones totales que se registran cada año. Por ello, el principal reto que hoy en día se plantean los expertos de todo el mundo es intentar detener el dramático avance de esta enfermedad, considerada ya como una auténtica epidemia, centrándose fundamentalmente en mejorar su prevención, su diagnóstico, su tratamiento y su investigación.

En la actualidad, todos sabemos de la importancia que tiene para la salud la presencia o no de determinados factores que aumentan la probabilidad de que una persona padezca o no enfermedad cardiovascular. Estos factores se conocen con el nombre de factores de riesgo cardiovascular. Entre los más conocidos y estudiados se encuentran la edad, el sexo, la obesidad, la presión arterial, la diabetes mellitus, los niveles de colesterol y lípidos relacionados, la historia familiar, el tabaquismo, la dieta y el estilo de vida sedentaria. Todos estos factores, más conocidos como factores de riesgo clásicos, están, sin duda alguna, muy relacionados con el riesgo de un individuo de sufrir un problema cardiovascular en un futuro. Sin embargo, contar con los niveles de colesterol, glucosa o presión arterial no ha sido suficiente para poder determinar e identificar a tiempo, y de forma precisa, el origen o la localización exacta de este tipo de enfermedades. Por ello, hoy en día se ha generalizado la realización de la medida en la sangre de diferentes sustancias que



El análisis de marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular se realiza a través de un simple análisis de sangre que no conlleva riesgos adicionales para la salud y la integridad física de los pacientes.

aportan información clave sobre el estado de salud de un paciente y que se conocen con el nombre de *marcadores* sanguíneos de riesgo cardiovascular.

El uso de marcadores en la evolución del riesgo frente a determinadas patologías ha aumentado de forma notable en la última década. Éstos tienen un especial interés en la evaluación de enfermedades progresivas, en las que a veces los síntomas se manifiestan tras un largo período de tiempo. Por ello, la principal utilidad de analizar marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular es conseguir identificar de forma precoz a los enfermos que puedan tener mayor riesgo y peor evolución.

En este sentido, también es importante destacar que la valoración o descubrimiento de nuevos marcadores sanguíneos para el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares podría ser muy útil en personas sin factores de riesgo evidentes o identificables, y en las que la enfermedad cardiovascular aún se encuentre latente.

Por último, hay que destacar que un beneficio añadido al análisis de este tipo de sustancias es su fácil obtención y determinación, ya que se trata de un simple análisis de sangre que no conlleva riesgos adicionales para la salud y la integridad física de los pacientes.

Tipos de marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular

Los marcadores sanguíneos pueden clasificarse en tres tipos diferentes: marcadores de riesgo, marcadores clínicos o diagnósticos y marcadores pronósticos. Un marcador sanguíneo *ideal* sería aquel que proporcionara información

diagnóstica, pronóstica y terapéutica adicional a la que se obtiene a partir de los datos clínicos del paciente. Sin embargo, en la actualidad aún no disponemos de ninguno que aporte una información tan completa. Por ello, obtener marcadores sanguíneos que señalen de forma directa a los enfermos que pueden tener una peor evolución y que necesiten un mayor seguimiento es cada vez más importante en la práctica clínica diaria.

En los últimos años se han ido introduciendo nuevos marcadores, que, sumados a los ya conocidos, ayudan a realizar un rápido reconocimiento o estratificación del riesgo de un individuo de sufrir un evento cardiovascular, así como a establecer el tratamiento adecuado.

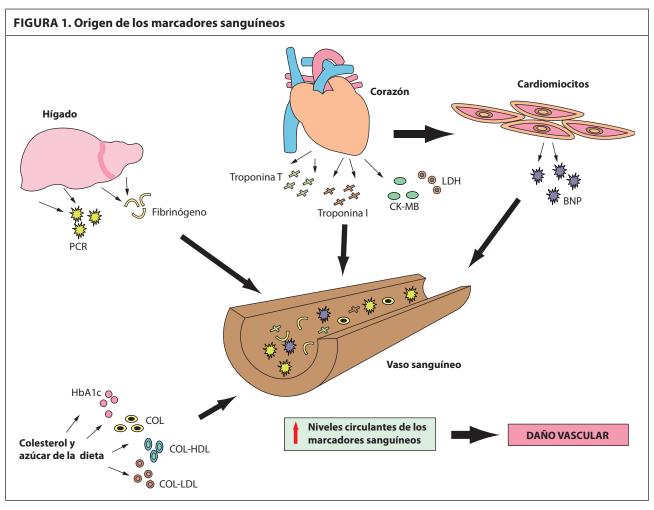
En el contexto de las enfermedades cardiovasculares, los marcadores sanguíneos analizados habitualmente informan, sobre todo, de la muerte del tejido cardíaco, el nivel o estado inflamatorio de los vasos sanguíneos y la funcionalidad del ventrículo izquierdo.

Marcadores sanguíneos de daño miocárdico

La gravedad de las enfermedades cardiovasculares guarda una estrecha relación con la presencia o no de muerte del tejido que constituye el miocardio o corazón, conocida como *necrosis miocárdica*. Por ello, los marcadores sanguíneos de daño miocárdico destacan por su importante papel en el diagnóstico y el pronóstico de estas enfermedades, y son empleados como guía terapéutica. Entre los principales marcadores de daño miocárdico se encuentran los siguientes:

Mioglobina

Se trata de un marcador diagnóstico, pero no específico del corazón, ya que también el ejercicio extremo, la insuficiencia renal y las lesiones del músculo esquelético aumentan sus niveles en la sangre. Aparece muy temprano en el tiempo y se libera a la sangre antes que sustancias como las troponinas y la creatina kinasa-MB, que son otros marcadores de daño miocárdico. La mioglobina puede ser detectada incluso en el plazo de dos horas después de aparecer la sintomatología. Es muy útil detectarla cuando apenas se han iniciado los síntomas, ya que ayuda a una identificación precoz de problemas cardiovasculares agudos y permite comenzar con un tratamiento adecuado lo antes posible. Su principal utilidad clínica consiste en que cuando es negativa descarta la posibilidad de necrosis miocárdica y sirve así para descartar un infarto agudo de miocardio.



PCR: proteína C reactiva; CK-MB: creatina kinasa-MB; LDH: lactato deshidrogenasa; BNP: péptido natriurético cerebral; HbA1c: hemoglobina glicosilada; COL: colesterol libre; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Este marcador facilita también la detección de un nuevo episodio, por ejemplo, de reinfarto, ya que sus niveles ascienden rápidamente y sirven para la monitorización de la evolución de la enfermedad.

Creatina kinasa (CK total y CK-MB)

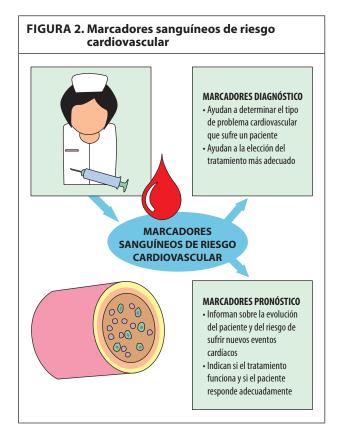
Las enzimas son proteínas que ayudan a las células a realizar sus funciones correctamente. La creatina kinasa (CK) es una enzima que se genera en diferentes partes del organismo. Se han identificado tres tipos distintos: CK-BB, CK-MM y CK-MB. La CK-BB predomina en el cerebro, la CK-MM, en el músculo esquelético y en el corazón, y la CK-MB está presente fundamentalmente en el corazón.

La actividad de esta enzima aumenta cuando se produce una lesión muscular o cardíaca. La CK total se encuentra elevada entre las tres y las seis horas después del inicio de síntomas del evento coronario agudo. Alcanza un valor máximo entre las 18 y las 30 horas y retorna a la normalidad hacia el tercer o cuarto día.

El análisis de la CK-MB representa una ventaja sobre la medida de la CK total, ya que tiene mayor especificidad para el órgano. En este sentido, la CK-MB aumenta a las tres o seis horas del inicio de los síntomas, y el máximo nivel se alcanza a las 12-24 horas. Por ello, éste ha sido el marcador de elección para el diagnóstico de eventos cardiovasculares agudos durante muchos años.

Troponinas

Son marcadores muy útiles para la detección de daño miocárdico. Cuando ocurre una lesión en el tejido cardíaco, las

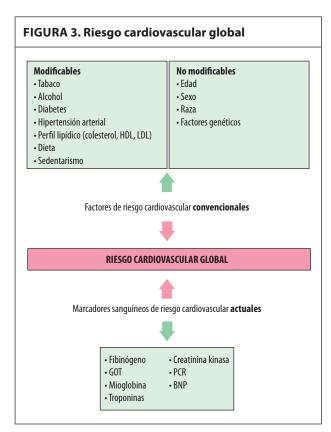


células que mueren liberan a la sangre varios tipos de troponinas. Las más importantes son la troponina I y T, específicas del corazón y no detectables en personas sanas. La presencia de estas sustancias en la sangre triplica la posibilidad de muerte en el contexto de un síndrome coronario agudo. Cuanto más grave y extenso es el daño miocárdico, más altos son los valores de estos marcadores. Además, se trata de marcadores muy específicos de daño miocárdico. Su concentración aumenta al cabo de tres o cuatro horas después de una lesión y puede permanecer elevada 10-14 días.

Por lo tanto, las troponinas son marcadores muy útiles para estratificar el riesgo y son más sensibles y específicas que la CK-MB y la mioglobina.

Glutámico oxalacético transaminasa

Este marcador se encuentra elevado en la sangre en patologías hepáticas, pancreatitis, muerte de tejido muscular y necrosis miocárdica. Se analizaba fundamentalmente hace unos años cuando aún no se disponía de marcadores más específicos de daño cardiovascular, como los que existen hoy en día. Además, no aparece en la circulación de forma



precoz y por ello actualmente su determinación se ha visto reducida.

Lactato deshidrogenasa

Este marcador se utilizaba inicialmente para ayudar al diagnóstico y la monitorización de los síndromes coronarios agudos. Sin embargo, al tratarse de un marcador no específico de lesión tisular (de tejido) únicamente del corazón, apenas se mide actualmente, y ha sido reemplazado por marcadores mucho más específicos de las enfermedades de origen cardiovascular, como las troponinas. Este marcador se eleva a partir de las 12-18 horas tras el comienzo de los síntomas y suele normalizarse en la primera semana.

Marcadores sanguíneos inflamatorios

Fibrinógeno

Es una molécula esencial para la formación del coágulo sanguíneo. La concentración de esta molécula es un reflejo de la capacidad de coagulación del organismo. En 1991 el fibrinógeno se convirtió en el primer marcador

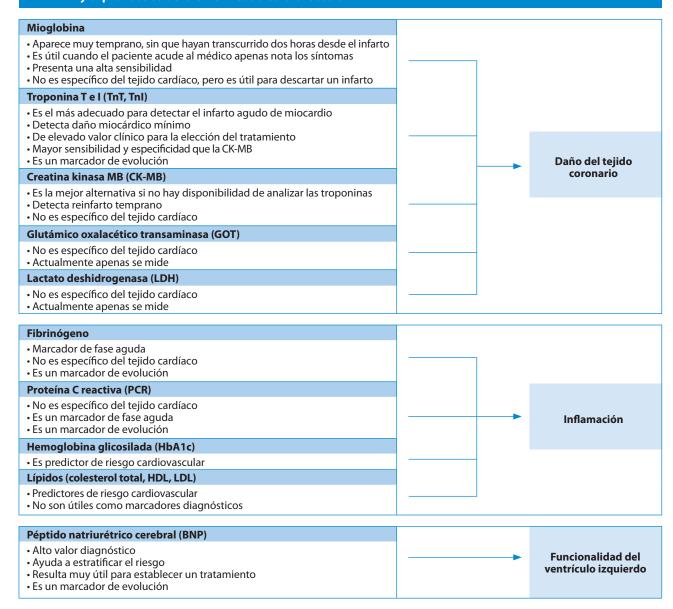
sanguíneo valorado sistemáticamente como factor de riesgo cardiovascular. Este marcador estableció la relación entre la incidencia de sufrir episodios cardiovasculares con sus niveles elevados. Se considera un marcador de la fase aguda, es decir, sus niveles pueden aumentar de manera evidente ante cualquier situación que cause inflamación o lesión en los tejidos. Por lo tanto, se trata de un marcador no específico de daño cardíaco, que no informa sobre la causa real o la localización del problema,

de ahí que normalmente se realice la medida de este marcador de forma conjunta con otros.

Proteína C reactiva

Hoy en día es considerada uno de los marcadores sanguíneos más utilizados y estudiados para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. Se trata de un marcador inflamatorio de los denominados *de fase* aguda, ya que su concentración aumenta rápidamente al

TABLA 1. Principales características de los marcadores sanguíneos utilizados actualmente en el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular



poco tiempo de comenzar los síntomas. Su concentración también se incrementa considerablemente en respuesta a infecciones, traumatismos y situaciones inflamatorias en general. Esta sustancia es producida fundamentalmente por el hígado, y su determinación en la sangre permite predecir el riesgo de sufrir en un futuro un infarto agudo de miocardio; asimismo, guarda una estrecha relación con la evolución final de los pacientes que ya han sufrido un síndrome coronario agudo.

Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina es una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que transporta el oxígeno desde los pulmones a todas las células del organismo. El azúcar (glucosa) de la sangre se une a esta proteína para formar la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Cuanto más azúcar hay en la sangre, más HbA1c se forma. Además, esta proteína permanece aumentada en la sangre durante 120 días, por lo que sus niveles representan un promedio del nivel de glucosa en los últimos dos o tres meses, a diferencia del simple análisis de glucosa en la sangre, que sólo indica su estado en un momento determinado.

Este marcador ayuda a valorar el tratamiento en pacientes diabéticos, que, como múltiples estudios han confirmado, es un importante factor de riesgo cardiovascular. También ayuda a diferenciar la hiperglucemia (niveles elevados de glucosa o azúcar en la sangre) en los diabéticos de otras causas agudas, como el estrés o un evento coronario.

Marcadores lipídicos

Las alteraciones del metabolismo de las grasas o lípidos se encuentran entre los factores de riesgo cardiovascular más firmemente establecidos y mejor conocidos desde hace décadas. El colesterol es un componente fundamental para mantener la estructura de las células que forman los tejidos de nuestro organismo. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL o colesterol malo) son unas partículas que transportan el colesterol por la sangre. Estas partículas, en determinadas situaciones en las que existe lesión vascular, tienden a acumularse en la pared de los vasos causando graves daños que originan el comienzo de problemas vasculares. Además, las LDL pueden oxidarse y tienen un efecto aún más deletéreo sobre los vasos sanguíneos. Debido a esta característica, son consideradas un factor potencial en el proceso de daño vascular, de ahí que se llamen en inglés low-density lipoproteins (LDL) o colesterol malo. Sin embargo, las lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoproteins o HDL) son, al igual que las LDL, partículas que transportan el colesterol al tiempo que eliminan de la circulación sanguínea el excedente de esta molécula, y evitan así que ocasione problemas al organismo. Por lo tanto, se considera que los niveles elevados de HDL (colesterol bueno) son beneficiosos para el organismo y se correlacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

Marcadores sanguíneos relacionados con la funcionalidad del ventrículo izquierdo

Péptido natriurético tipo B

El péptido natriurético tipo B (BNP) es una hormona relacionada con diferentes problemas fisiológicos cardíacos, como la insuficiencia cardíaca. Se trata de un trastorno crónico en el que el corazón es incapaz de bombear correctamente la sangre que el organismo necesita y provoca dificultades respiratorias. En esta situación, el corazón (fundamentalmente, el ventrículo izquierdo) genera una sustancia denominada pro-BNP para intentar regular la tensión sanguínea. Esta sustancia sufre posteriormente una serie de modificaciones y origina la molécula realmente funcional conocida como BNP.

El BNP es un marcador de fácil detección y se mide en un simple análisis que no conlleva más de 15 minutos. Ayuda a estratificar el riesgo y a establecer el tratamiento más adecuado. En este sentido, la detección de valores bajos de BNP sirve para descartar la presencia de fallo cardíaco, mientras que sus niveles altos pueden indicar la presencia de insuficiencia cardíaca. Es importante destacar que hoy en día, gracias a recientes estudios, el BNP es considerado un auténtico marcador de evolución de la enfermedad cardiovascular, ya que su concentración en la sangre disminuye progresivamente si el tratamiento al que está sometido el paciente es el adecuado.

Cómo mejorar estos marcadores y reducir el riesgo

Es evidente que a la hora de establecer prioridades en la prevención de las enfermedades cardiovasculares hay que tener en cuenta el perfil de riesgo cardiovascular de cada individuo, es decir, en qué medida están presentes los distintos factores de riesgo cardiovascular para tratar de plantear un tratamiento individualizado y personal.

Los factores de riesgo cardiovascular pueden dividirse en dos grandes grupos: los factores de riesgo no modificables (edad, sexo, raza y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular) y los potencialmente modificables (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo u obesidad).

La prevención de las enfermedades cardiovasculares debe centrarse fundamentalmente en la detección y el tratamiento de los factores de riesgo modificables, intentando cambiar las conductas relacionadas con ellos para así mejorar los niveles de los distintos marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular descritos a lo largo de este capítulo. Para ello es fundamental mejorar los hábitos dietéticos, evitar la inactividad física y mantener un peso corporal adecuado, favoreciendo en definitiva un estilo de vida saludable.

En este sentido, está demostrado que el mantenimiento de la forma física ayuda a reducir el riesgo cardiovascular, mejorando así la calidad de vida de los individuos. Un estudio publicado en la prestigiosa revista de investigación cardiovascular *Circulation* ha descrito cómo con sólo dos horas de ejercicio a la semana las mujeres pueden disminuir el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular hasta en un 20%. De igual modo, los hábitos alimentarios influyen de forma muy directa sobre los marcadores sanguíneos. Es necesario prestar más atención a lo que se come, evitando el exceso de determinados tipos de grasas o azúcares. Esta sencilla actitud puede ayudar a no tener problemas cardiovasculares graves en un futuro.

Por lo tanto, el control de los factores de riesgo modificables se traduce en una reducción de muchos de los marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular y, en consecuencia, en una disminución de eventos clínicos, una prevención del desarrollo de nuevos eventos (recidivas o recaídas) y una interrupción de la progresión de la enfermedad, ayudando así a mejorar la salud y el pronóstico de los pacientes.

Consultas más frecuentes

¿Qué utilidad clínica tiene para el paciente analizar ciertos marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular?

El objetivo principal es conseguir identificar de forma precoz, sencilla y no invasiva a los enfermos que puedan tener mayor riesgo y peor evolución clínica de enfermedades cardiovasculares. Además,

el análisis en la sangre de estas sustancias puede ayudar a detectar problemas cardiovasculares latentes, es decir, que todavía no muestren signos clínicos evidentes.

¿Existen diferencias en los niveles sanguíneos de algunos de los marcadores de riesgo cardiovascular según el sexo o la edad de los pacientes?

Sin duda alguna. Existen diferencias claras entre hombres y mujeres en los niveles sanguíneos que alcanzan estos marcadores. Fundamentalmente, se debe a las diferencias en cuanto a la masa muscular y los niveles hormonales. Del mismo modo, la edad parece influir también de forma muy directa en los niveles sanguíneos de alguno de estos marcadores, aunque el mecanismo biológico que lo causa todavía no es bien conocido.

¿Influye la herencia genética en los niveles de alguno de los marcadores sanguíneos de riesgo cardiovascular?

Es evidente que parte de la respuesta a los problemas cardiovasculares está en los genes. Rastrear el genoma humano con el fin de conocer genes implicados en los problemas cardiovasculares y desarrollar pruebas rutinarias con las que se pueda calcular la predisposición genética de un individuo puede ser definitivo en el control de estos enfermos.

¿Qué debe hacerse para mejorar los niveles sanguíneos de estos marcadores?

Indudablemente, lo primero que hay que hacer es cambiar o mejorar los hábitos dietéticos, evitar la inactividad física y mantener un peso corporal adecuado, siguiendo en definitiva un estilo de vida saludable. En este sentido, existen numerosos estudios que han demostrado el gran beneficio de realizar pequeños esfuerzos, como salir a andar media hora al día, que reducen de forma significativa los niveles de muchos de estos marcadores y minimizan el riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares.

¿Existe actualmente identificado un marcador sanguíneo de riesgo cardiovascular que proporcione información diagnóstica, pronóstica y terapéutica?

Desafortunadamente, hoy en día aún no disponemos de ningún marcador que aporte información tan completa. Por ello, se realiza el análisis conjunto de múltiples marcadores para conseguir obtener una visión global de la situación clínica del paciente.

Así pues, es fundamental fomentar la investigación de nuevos marcadores que señalen de forma rápida y directa a los enfermos que pueden tener una peor evolución y que, por tanto, necesitan un mayor seguimiento clínico.

Glosario

Enzima: proteínas que facilitan que tengan lugar las reacciones químicas en el organismo y que por lo tanto son fundamentales para su adecuado funcionamiento.

Miocardio: masa muscular del corazón. Su irrigación (y, por tanto, su oxigenación) se lleva a cabo a través de las arterias coronarias.

Necrosis: muerte celular que se produce en los tejidos por una ausencia mantenida de su oxigenación. La manifestación clínica cardíaca es el infarto de miocardio. Se trata de un área necrótica, sinónimo de zona infartada.

Péptido: fragmentos que forman las proteínas. La unión de varios péptidos origina una proteína.

Bibliografía

GARCÍA, L. «Estratificación del riesgo cardiovascular global en el paciente hipertenso». En Grupo de Hipertensión Arterial de la

SAMFYC. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria. Granada: SAMFYC, 2006, 1-10.

Janson, M. Corazón sano: cómo controlar el colesterol, la hipertensión y mantener una óptima salud cardiovascular. Madrid: Nowtilus, 2007.

Orea Tejeda, A. *Factores de riesgo cardiovascular e insuficiencia cardiaca*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, 2006.

Soler, J. I. *Guía práctica de marcadores bioquímicos cardiacos*. http://www.portalesmedicos.com. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

Soler, J. I., L. Pascual, e I. Ferrer. *Factores de riesgo cardíaco en la aterosclerosis*. http://www.portalesmedicos.com. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

Resumen

- Debido a que uno de los principales problemas de las personas que presentan dolencias cardiovasculares es el elevado riesgo de sufrir muerte, infarto, reinfarto o daños cerebrales, es fundamental realizar una identificación temprana y efectiva del riesgo de sufrir alguno de estos eventos para poder elegir el tratamiento más apropiado en cada caso.
- Los factores de riesgo cardiovascular convencionales (dislipemia o alteraciones de los lípidos, hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo) no explican completamente el riesgo de sufrir un problema
- cardiovascular. Por ese motivo, cada vez ha ido surgiendo un mayor interés por el uso y el descubrimiento de nuevos marcadores, presentes en la sangre, que ayuden a identificar de forma simple, rápida y precisa a aquellos pacientes que tengan un mayor riesgo de sufrir un problema cardiovascular y una peor evolución clínica.
- Es importante destacar que la valoración de nuevos marcadores sanguíneos para el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares podría ser muy útil en personas sin factores de riesgo conocidos y que, de otro modo, pasarían inadvertidas.

ENFERMEDAD DE LAS ARTERIAS CORONARIAS