

Curso Diagnóstico de Laboratorio en la Clínica Médica de hoy

Clase: Factores de riesgo cardiovascular



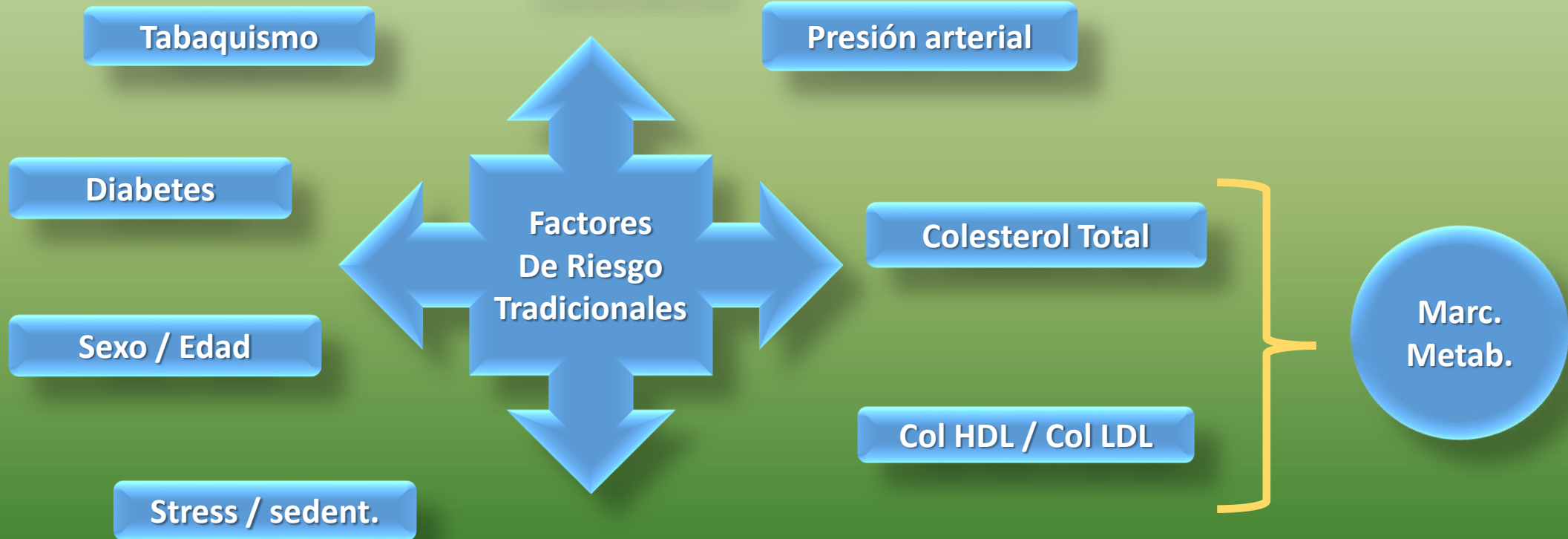
Bioq. Hernán G. Brescia

8/5/2018

Algoritmo de Framingham



Considera para evaluar el riesgo Cardiovascular:



LABORATORIO DE LÍPIDOS

Aspecto del suero



Marc. metabólicos

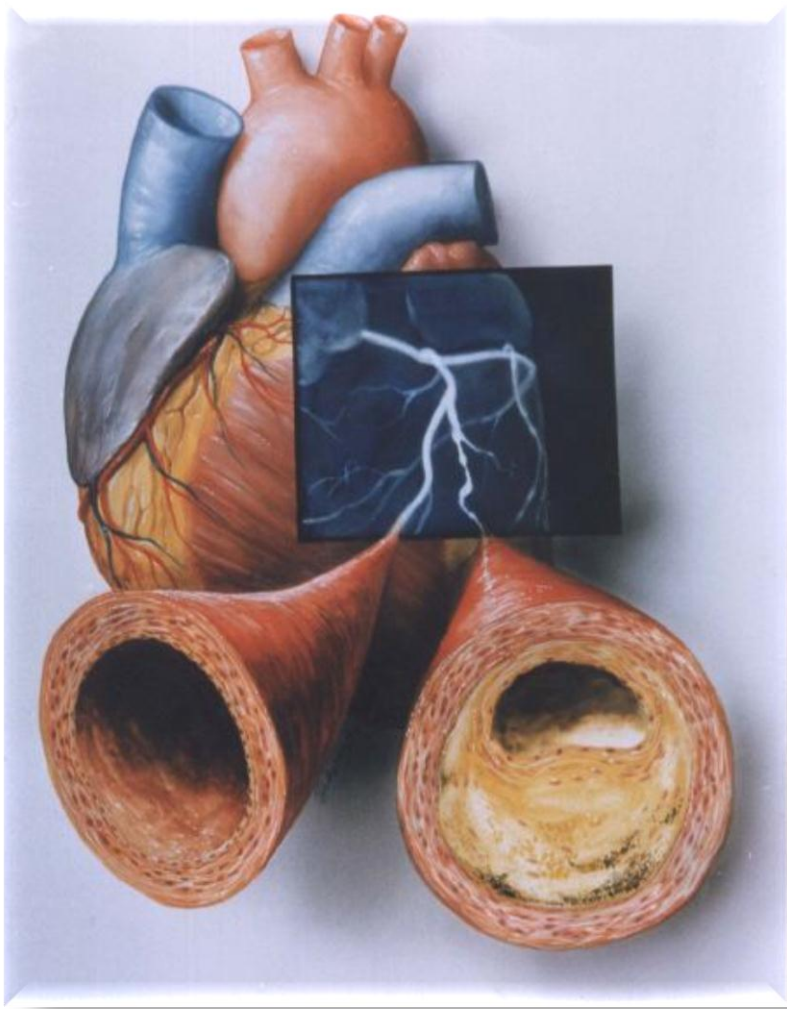
- **Colesterol Total**
- **TG**
- **Col HDL**
- **Col LDL**

ÍNDICES RCV

- **INDICE ATEROGÉNICO DE CASTELLI: COL T/ HDL**
- **valor deseable: < 4,5**

- **COLESTEROL NO HDL: (COLESTEROL T – HDL)**
- **Valor deseable: LDL + 30**

Marcadores Bioquímicos



A PARTIR DE 1990 SE COMIENZA A PONER EN EVIDENCIA LA IMPORTANCIA DEL PROCESO INFLAMATORIO EN EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS DESDE LA INFILTRACIÓN INICIAL DE LÍPIDOS HASTA LA ROTURA DE LA PLACA Y PORSTERIOR TROMBOSIS AGUDA DE LA MISMA



NUEVOS MARCADORES

Marcadores de riesgo emergentes

SE PUEDEN CLASIFICAR EN:



Relacionados con el metabolismo lipídico: APO B, APO A1, Lp(a)

Relacionados con el riesgo trombogénico: Homocisteína, LpPLA2

Relacionados con el proceso inflamatorio: PCRus , Fibrinógeno

Específico de órgano (corazón): Troponina T(us), NT-proBNP (en estudio)

Vitamina D



Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica



Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de 10 sociedades y expertos invitados)

Desarrollada con la contribución especial de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR)

Autores/Miembros del grupo de trabajo: Massimo F. Piepoli* (coordinador) (Italia), Arno W. Hoes* (coordinador) (Países Bajos), Stefan Agewall (Noruega)¹, Christian Albus (Alemania)⁹, Carlos Brotons (España)¹⁰, Alberico L. Catapano (Italia)³, Marie-Therese Cooney (Irlanda)¹, Ugo Corrà (Italia)¹, Bernard Cosyns (Bélgica)¹, Christi Deaton (Reino Unido)¹, Ian Graham (Irlanda)¹, Michael Stephen Hall (Reino Unido)⁷, F.D. Richard Hobbs (Reino Unido)¹⁰, Maja-Lisa Løchen (Noruega)¹, Herbert Löllgen (Alemania)⁸, Pedro Marques-Vidal (Suiza)¹, Joep Perk (Suecia)¹, Eva Prescott (Dinamarca)¹, Josep Redon (España)⁵, Dimitrios J. Richter (Grecia)¹, Naveed Sattar (Reino Unido)², Yvo Smulders (Países Bajos)¹, Monica Tiberi (Italia)¹, H. Bart van der Worp (Países Bajos)⁶, Ineke van Dis (Países Bajos)⁴ y W.M. Monique Verschuren (Países Bajos)¹



➔ **No se recomienda evaluar “sistemáticamente” los marcadores circulantes**

➔ **Tener en cuenta que el ajuste en la estimación de riesgo es pequeño**

➔ **Se pueden utilizar para la reclasificación de individuos con riesgo moderado y en los límites del punto de corte de la categoría superior o inferior**

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias

Desarrollada con la colaboración especial de la *European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* (EACPR)

Clase IIa

Se debe considerar

Clase IIb

Se puede recomendar

Recomendaciones sobre el análisis de lípidos para el cálculo del riesgo de enfermedad cardiovascular



La apoB se debe considerar marcador de riesgo alternativo siempre que esté disponible, sobre todo en sujetos con TG elevados

IIa

C



La Lp(a) se debe considerar en casos de riesgo alto seleccionados, pacientes con historia familiar de ECV prematura y la reclasificación del riesgo cuando esté próximo al límite

IIa

C



El cociente apoB/apoA₁ se puede considerar como análisis alternativo para el cálculo del riesgo

IIb

C

APO B



- Componente proteico ppal. de las partículas aterogénicas (LDL, IDL, VLDL)
- Su determinación permite estimar el nº total de particular aterogénicas.

APO B
APO A

APO A1



- Principal constituyente proteico de las lipoproteínas HDL: factor protector
- Su determinación aislada no brinda mayor información que la suministrada por el Col-HDL

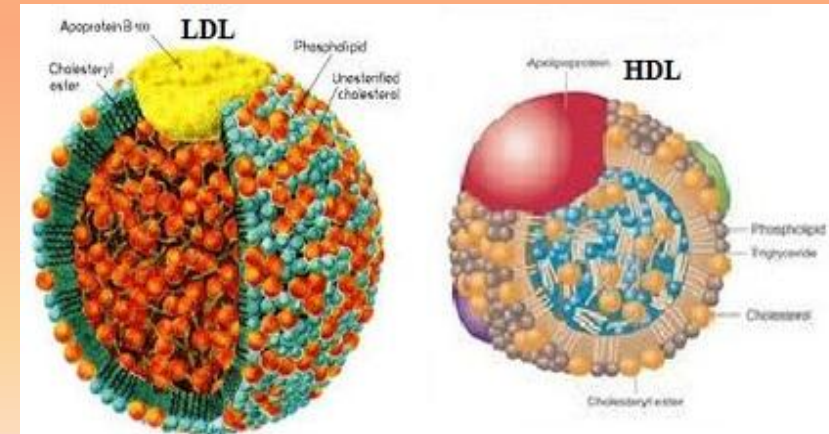
APO B / APO A1



- Permite reconocer trastornos en el metabolismo lipídico y el riesgo existente de desarrollar aterosclerosis y cardiopatías coronarias
- Complementa la determinación de HDL y LDL

< 0.9 hombres

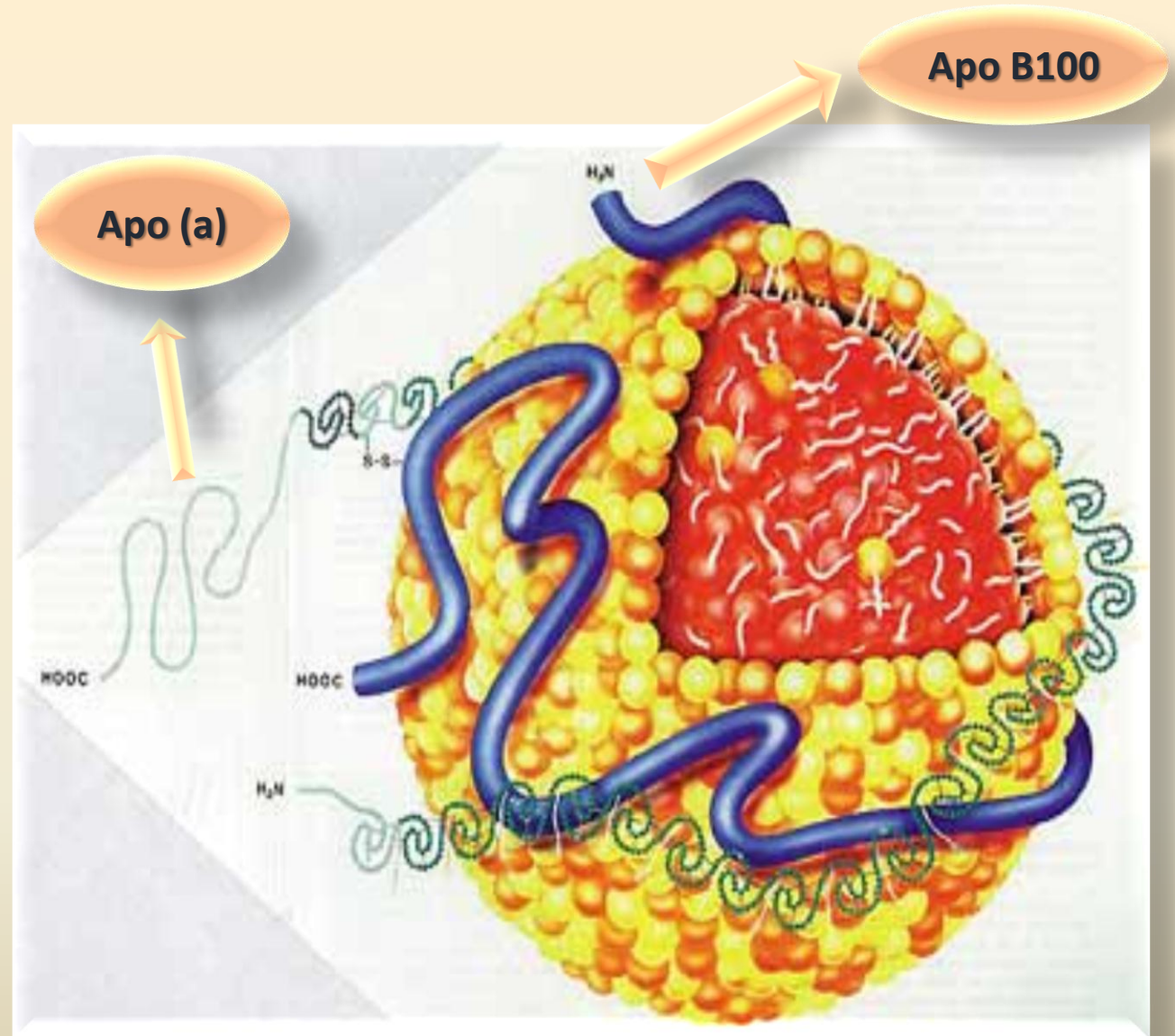
< 0.8 mujeres



Lp(a)

La Lipoproteína(a)(Lpa), descubierta por Käre Bergin 1963, presenta dos componentes:

- LDL
- Apolipoproteina (a).
- Dado que la Lpa y la LDL son metabólicamente distintas, es evidente que las características especiales de Lpa, incluyendo su heterogeneidad en cuanto a tamaño y densidad son atribuibles a apo(a).
- Se sintetiza en Hígado

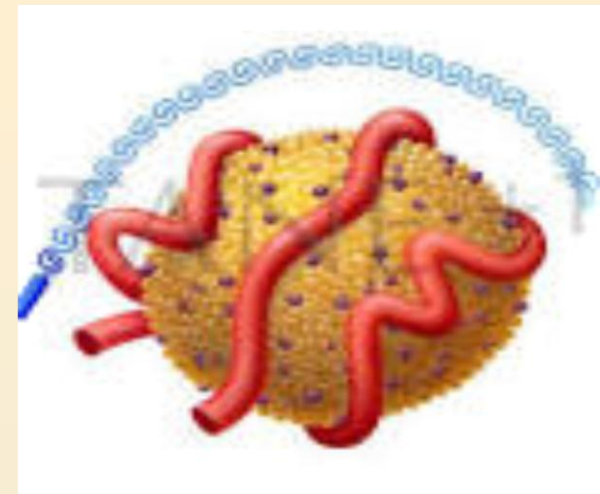


Lp(a)

- Propiedades aterogénicas
- Propiedades protrombóticas y antifibrinolíticas



tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades CV



- Recomendado en ptes con riesgo incrementado de ECV, particularmente en aquellos con valores límites de Colesterol LDL o alta Apolipoproteina B

VN: < 30 mg/dl



Valores > 30 mg/dl aumentan el Riesgo de ECV



Valores elevados de Lp(a) y Col-LDL, aumentan hasta 6 veces dicho riesgo

HOMOCISTEÍNA

Es un aminoácido sulfurado no esencial producido como intermediario en el ciclo de la metionina.

Se encuentra un 80% unido a proteínas plasmáticas y 20% libre

Su metabolismo se realiza a través de dos vías:
Remetilación y Transulfuración en la cual interviene las vitaminas B12, B6 y Fólico (B9)

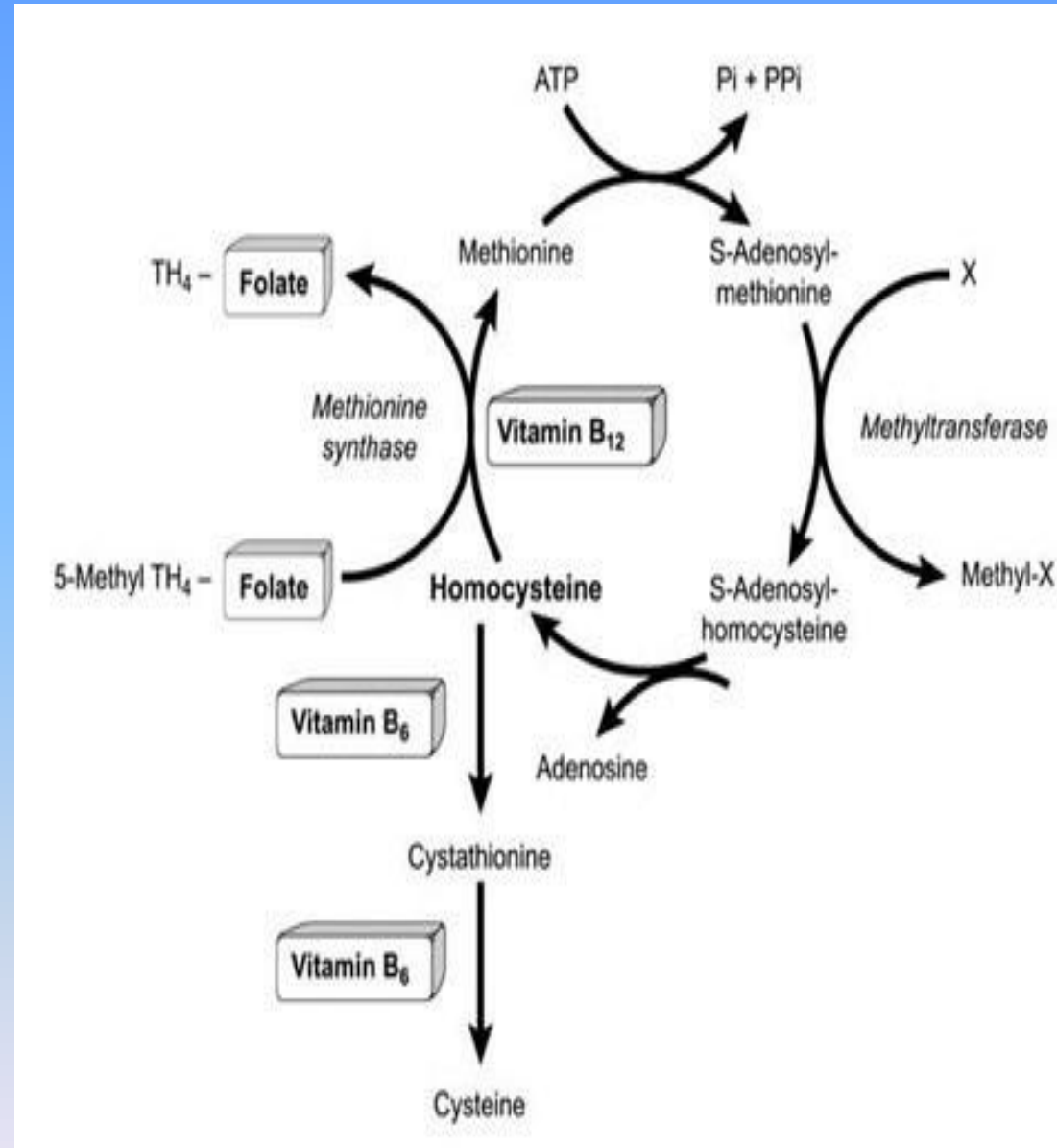
Existen numerosos factores que producen su aumento en plasma:

Genéticos: homocig. para la mut 677 C-> T MTHFR

Fisiológicos: edad, sexo, postmenopausia

Estilo de Vida: café, tabaco, baja ingesta de vitaminas fliaB

Patologías: Insf. Renal, hipotiroidismo, DBT, etc.



HOMOCISTEÍNA

La hiperhomocisteinemia es considerada un factor de riesgo tanto aterogénico como trombogénico

MECANISMOS PATOGENICOS PROPUESTOS

⇒ Autooxidación de Hcy genera especies reactivas del oxígeno que lesionan las células endoteliales

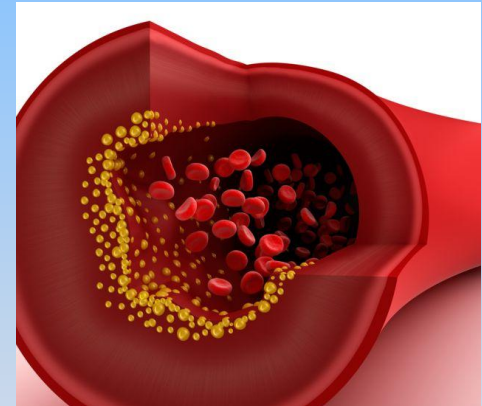
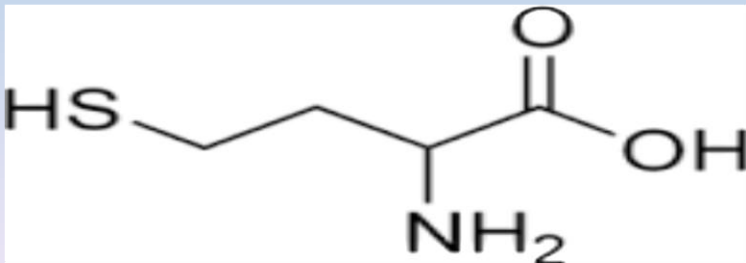
⇒ Efecto citotóxico directo

⇒ Los productos de la autooxidación de la Hcy estimularían: Oxidación de LDL

Proliferación de CML

Producción de factores de coagulación

Agregación plaquetaria



HOMOCISTEÍNA

VALORES DE REFERENCIA: 5 a 15 $\mu\text{moles/l}$



< 10 $\mu\text{moles/l}$ en
ptes con
antecedentes CV.

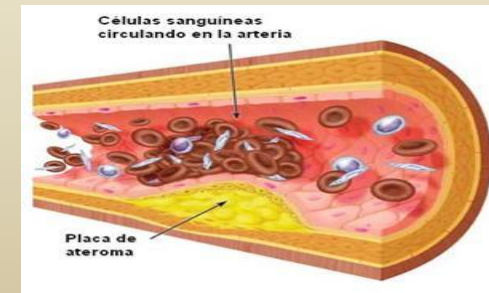
HIPERHOMOCISTEINEMIA

Moderada: 15 a 50 $\mu\text{moles/l}$

Elevado: > 50 $\mu\text{moles/l}$

Diferentes estudios han mostrado que por cada 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento en la concentración de homocisteína el riesgo cardiovascular se incrementa un 2 – 3 %.

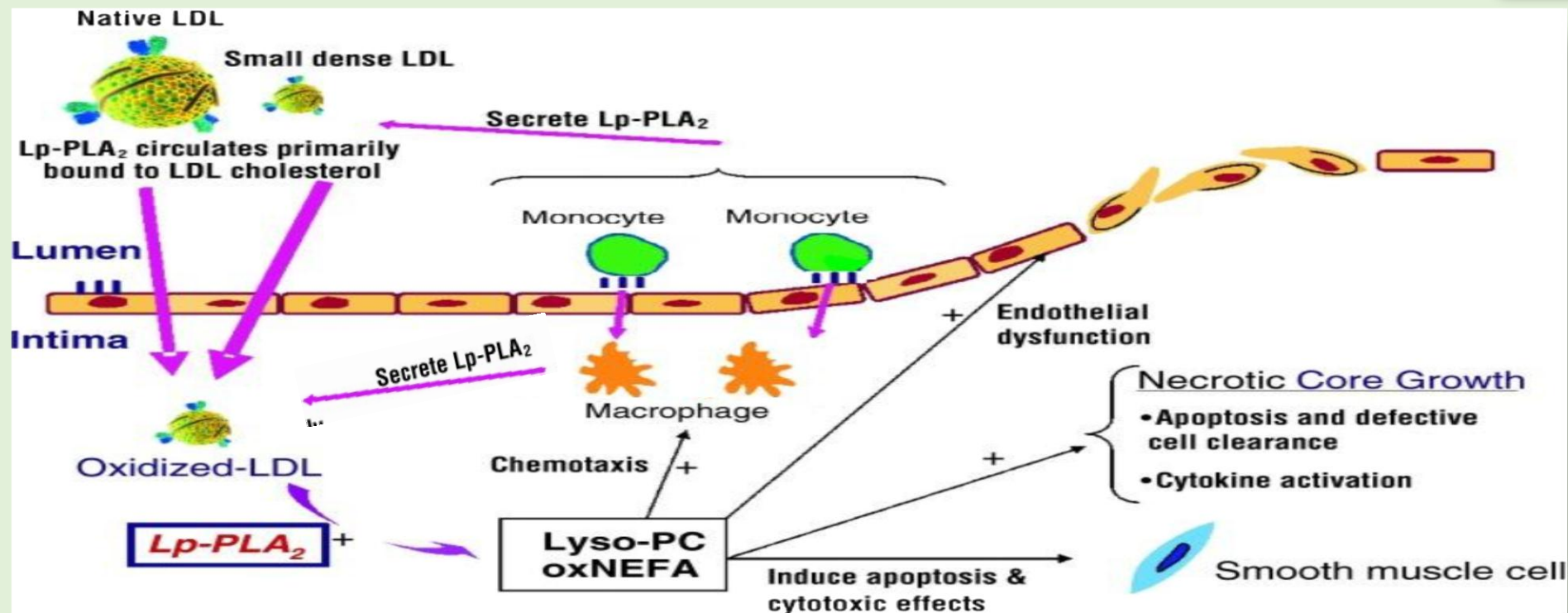
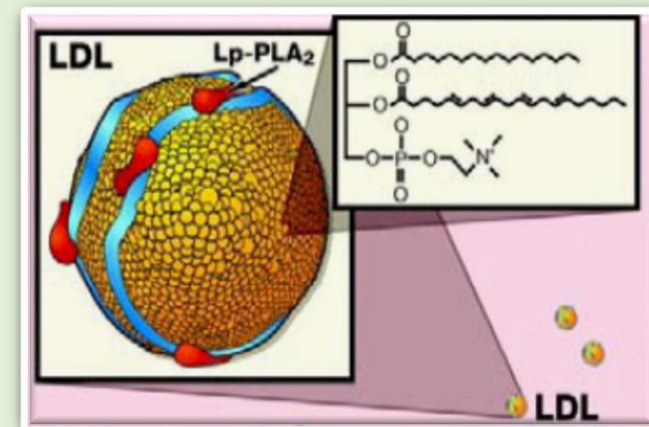
Dosaje: HPLC, ECLIA, QUIMIOL.



Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp - PLA₂)

Enzima perteneciente a la familia de Fosfolipasas A2, hidrolizan Fosfolípidos

Secretada principalmente por los monocitos y macrófagos en la capa fibrosa endotelial con lesiones propensas a ruptura



Es el único marcador que evalúa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y eventos isquémicos asociados aterosclerosis



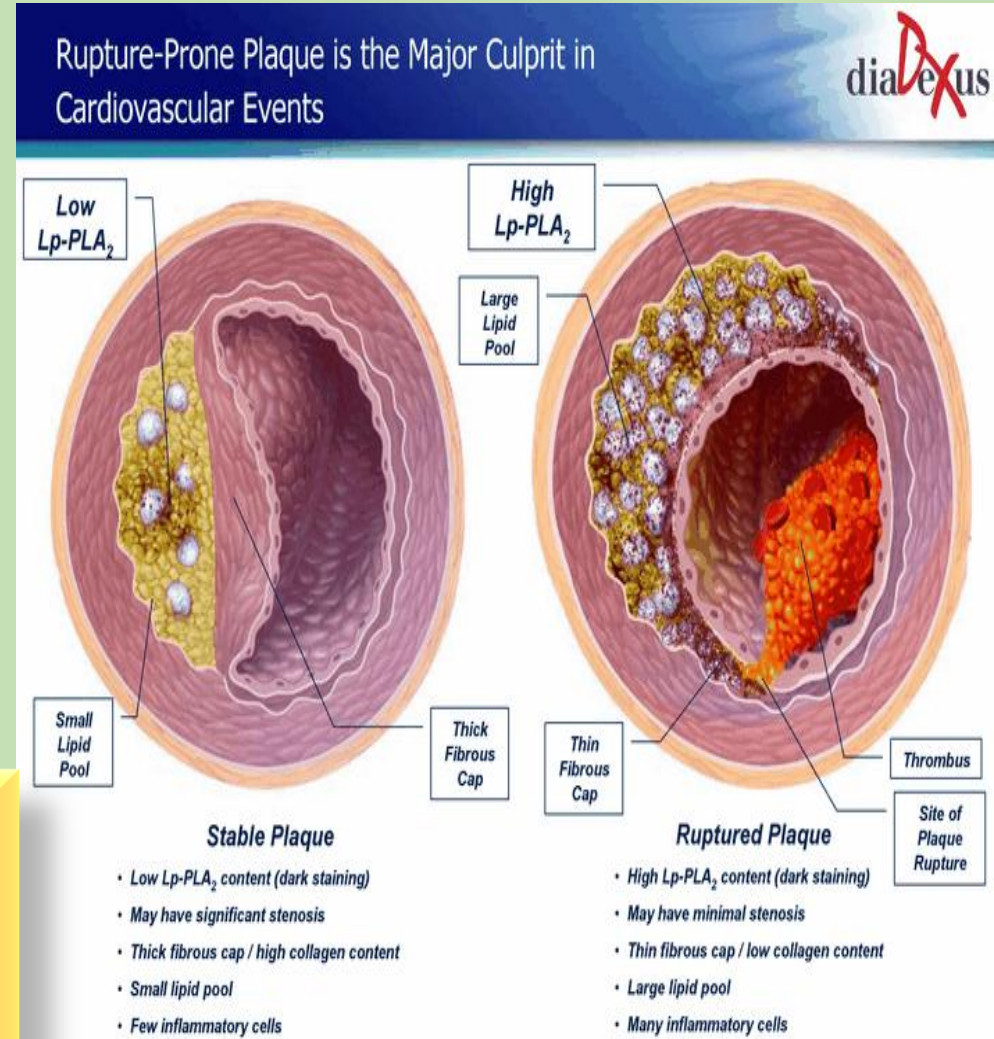
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp - PLA₂)

¿Qué ventajas representa su determinación?

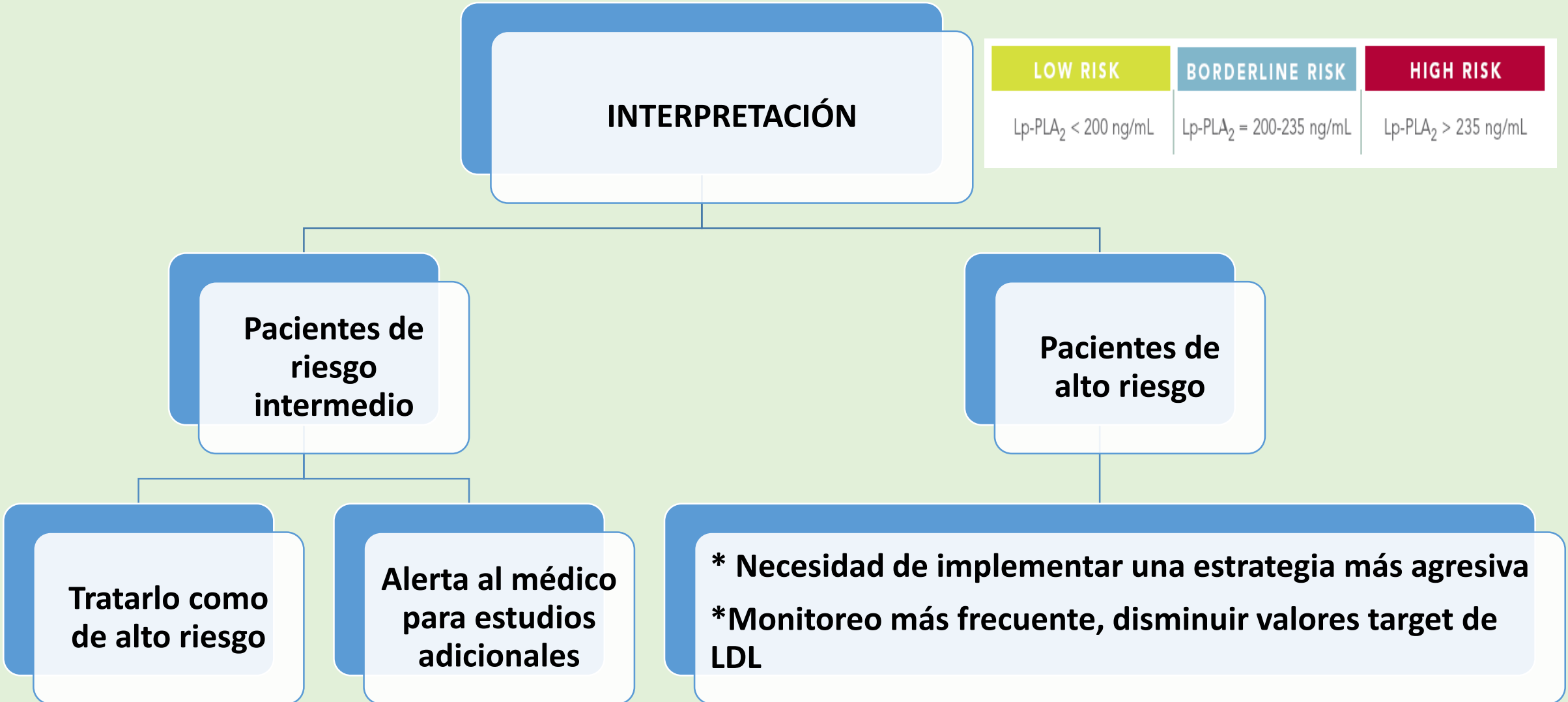
- ✗ Marcador de riesgo de ruptura de placa. LDL no es un predictor confiable de riesgo de shock, el 68% de eventos CV ocurren por rotura de placa y no estenosis.
- ✗ Es independiente de los Factores de Riesgo Cardiovasculares
- ✗ SE PRODUCE EN LA MISMA PLACA

¿ A quien realizar la prueba?

- ✗ Pacientes con riesgo moderado o alto (de acuerdo a los factores clásicos) de ECV o eventos isquémicos.



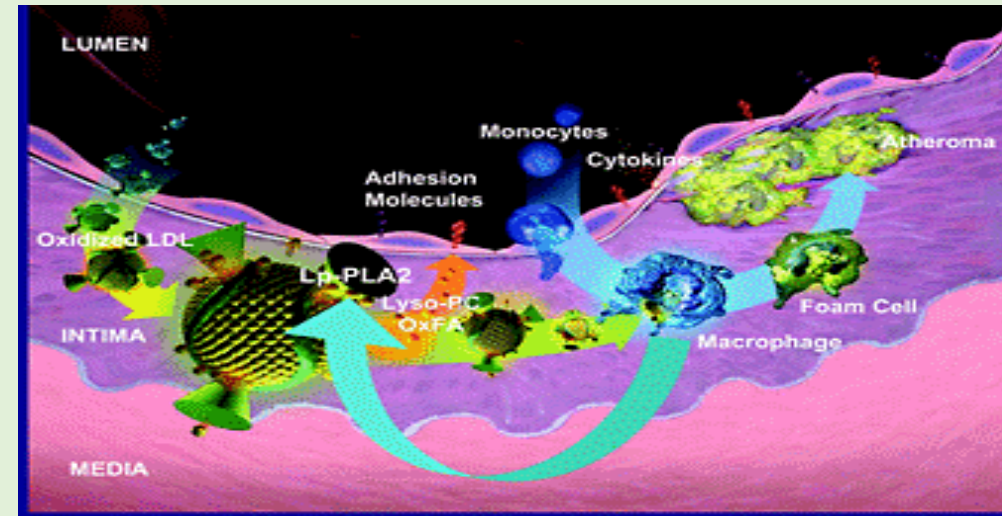
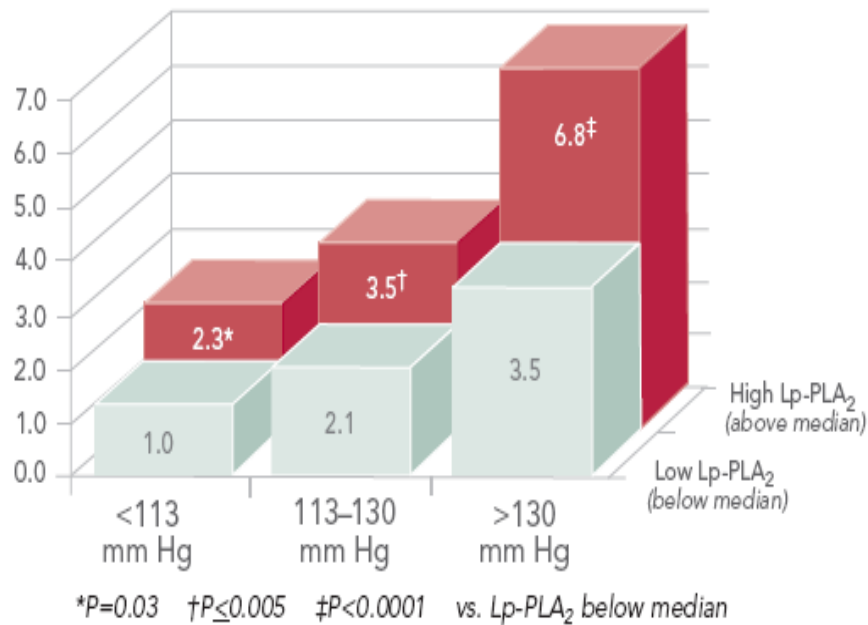
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp - PLA₂)



Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp - PLA₂)

ARIC STUDY: ELEVATED LP-PLA₂ INCREASES RISK OF ISCHEMIC STROKE IN BORDERLINE HYPERTENSION

RISK RATIOS FOR ISCHEMIC STROKE BASED ON LP-PLA₂ LEVEL AND SYSTOLIC BLOOD PRESSURE



¿Cómo mejora el test el manejo de los pacientes?

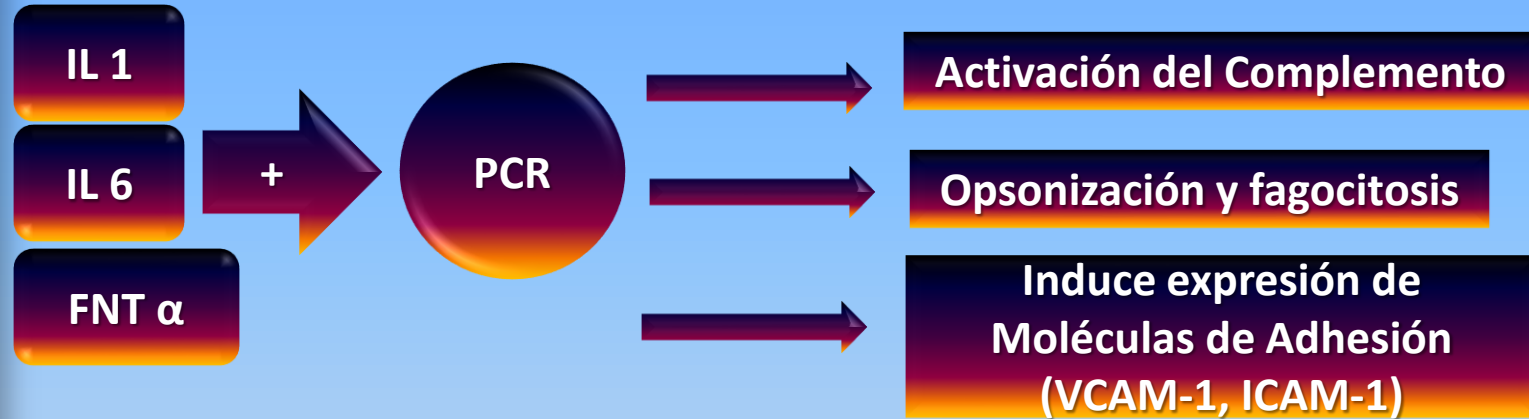
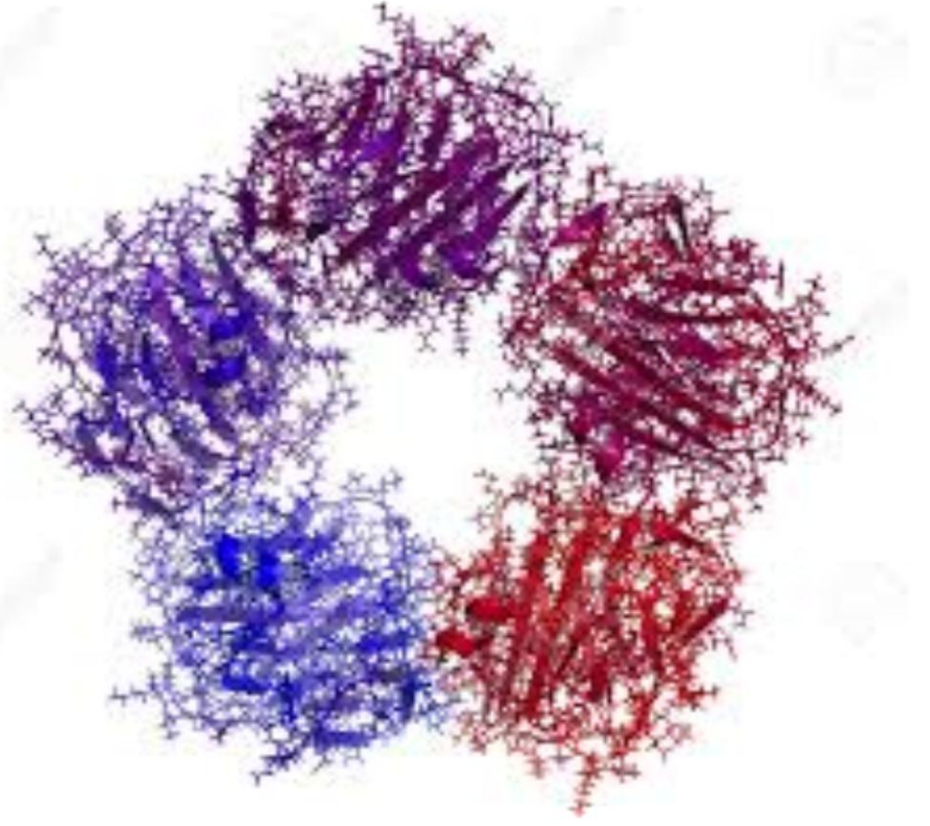
Identifica riesgo oculto para ataque cardíaco y shock (colesterol no predice shock)

Pacientes con Lp-LPA₂ elevada y presión arterial alta tienen un riesgo 6 veces mayor de shock isquémico (estudio ARIC)

PCR ULTRASENSIBLE (PCR HS)

Proteína de fase aguda compuesta de 5 unidades globulares cíclicas idénticas

Liberada por el hígado en respuesta de citoquinas inflamatorias



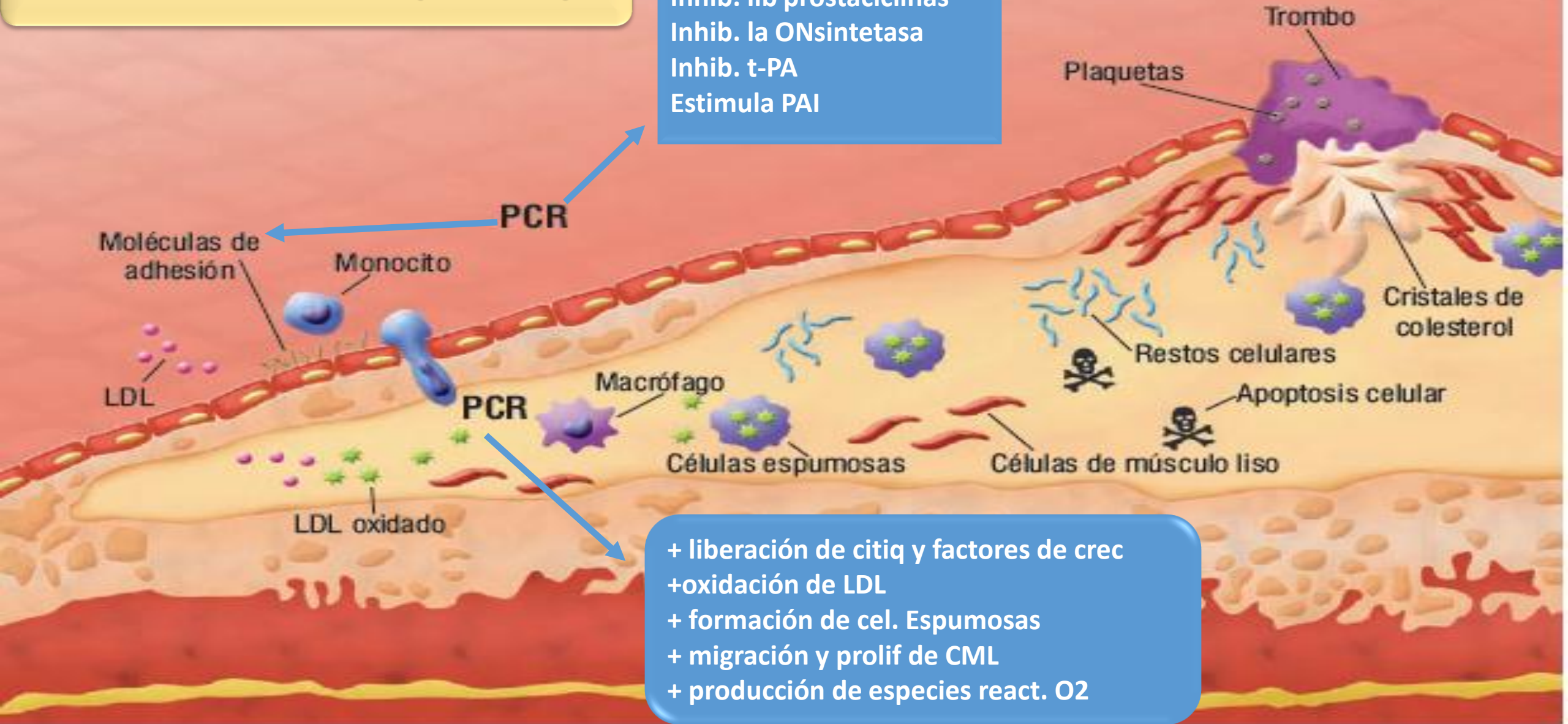
En la placa de ateroma los macrófagos son los principales productores



CONTRIBUYE A LA DISFUNCIONALIDAD DEL ENDOTELIO

PCR ULTRASENSIBLE (PCR HS)

Inhib. lib prostaciclina
Inhib. la ONsintetasa
Inhib. t-PA
Estimula PAI



PCR

PCR

+ liberación de citq y factores de crec
+ oxidación de LDL
+ formación de cel. Espumosas
+ migración y prolif de CML
+ producción de especies react. O2



PCR ULTRASENSIBLE (PCR HS)

PARA SER USADO COMO MARCADOR DE RCV FUE NECESARIO DESARROLLAR MÉTODOS DE ALTA SENSIBILIDAD PARA PODER CUANTIFICAR VALORES DENTRO DEL RANGO NORMAL (según métodos convencionales: VN < 0,5mg/dl)

PUEDE UTILIZARSE PARA RECATEGORIZAR PACIENTES CON RIESGO MODERADO (EN LOS LÍMITES DEL PUNTO DE CORTE)

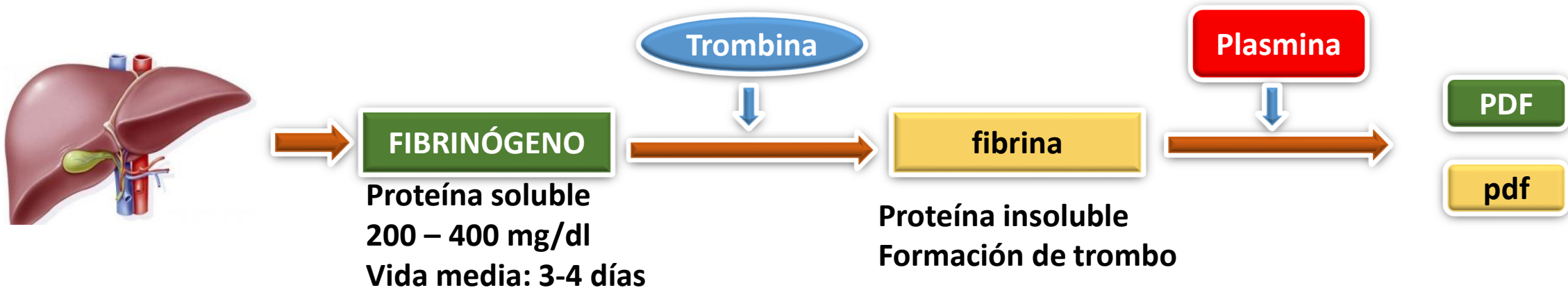
VALORES DE REFERENCIAS: < 0,1 mg/ dl BAJO RIESGO

0,1 – 0,3 mg/ dl RIESGO MEDIO

> 0,3 mg/dl ALTO RIESGO

METODO DE DETERMINACIÓN: INMUNOTURBIDIMETRÍA

FIBRINÓGENO



Además de su función biológica en la hemostasia, se ha observado que el Fibrinógeno participa en los 3 mecanismos más importantes de la fisiopatología de las enfermedades cardiovascular.

INFLAMACIÓN

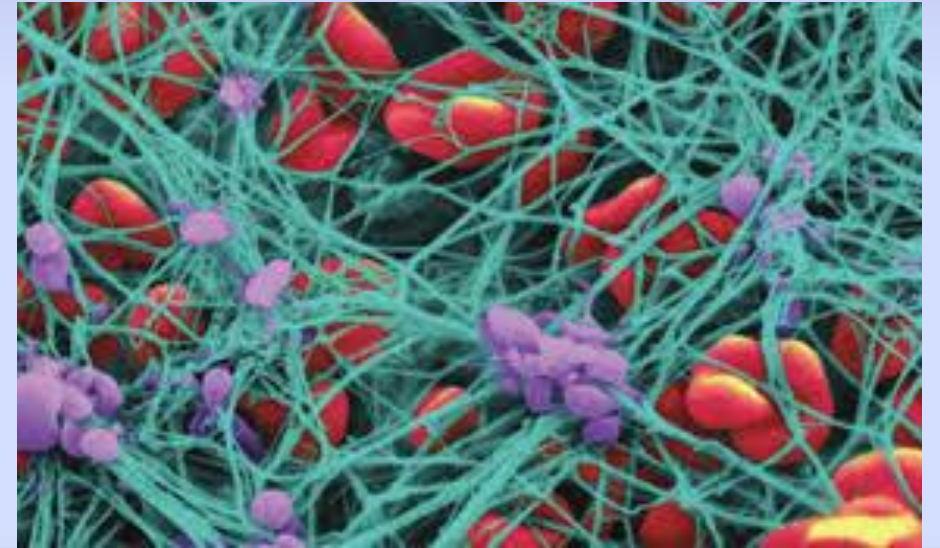
ATEROGÉNESIS

TROMBOGÉNESIS

FIBRINÓGENO

Los estados de HIPERFRINOGENÉMIA están asociados a la mayoría de los Factores de Riesgo Cardiovascular comunes

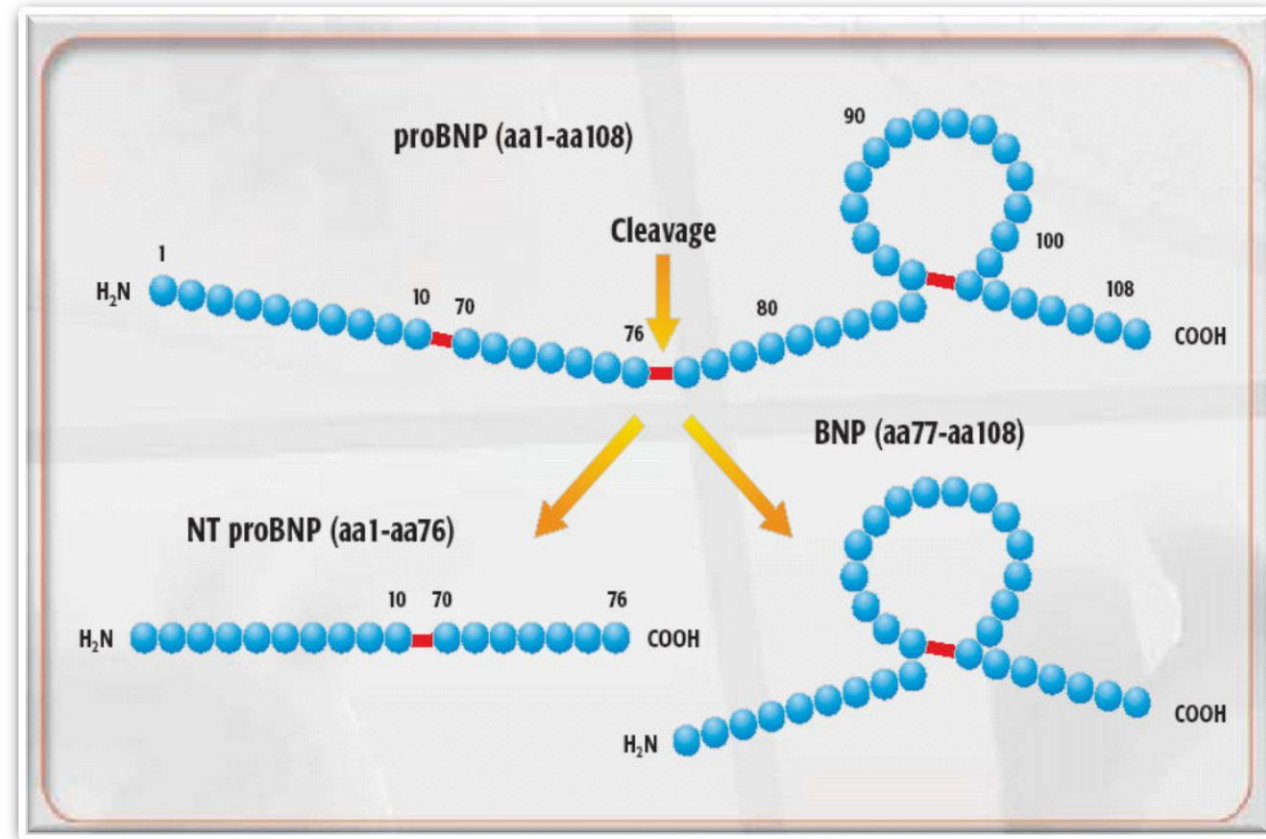
- * SEXO: las concentraciones de fibrinógeno son mayores en mujeres que en hombres
- * EDAD: su concentración aumenta con la edad
- * IMC >30
- * Bajas concentraciones de HDL y Altas de LDL
- Ejercicios intensos y no moderado
- * Uso de anticonceptivos
- * menopausia
- * stress



NT- pro BNP

El **PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL o Tipo B (BNP)**, se sintetiza como una pro-hormona llamada PRO-BNP que luego por acción de una proteasa se escinde en PRO-BNP N-TERMINAL y en BNP (que es la hormona biológicamente activa). Ambos son liberados luego al torrente sanguíneo.

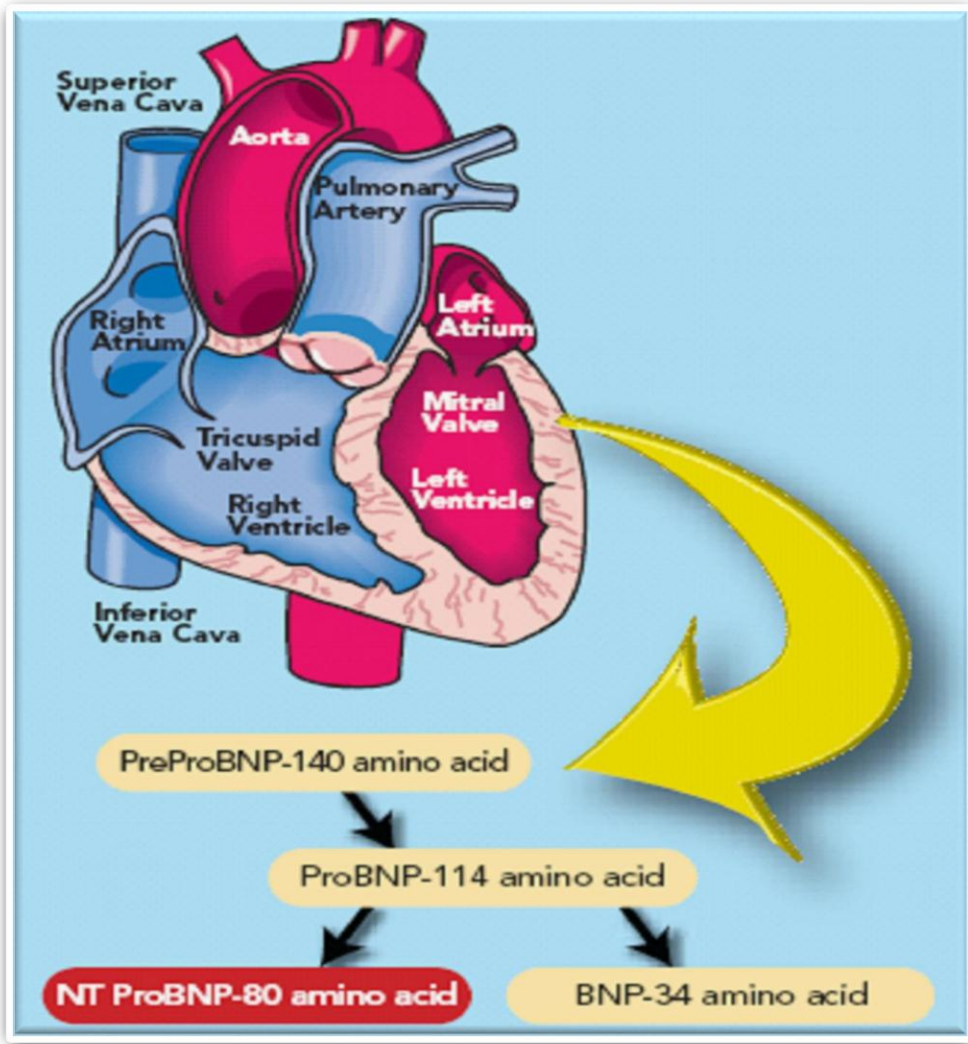
Los cardiomiocitos secretan BNP y NTpro-BNP como respuesta a la dilatación de la pared del miocardio. Esto se ve incrementado en la Insuficiencia Cardíaca.



Difieren en su vida media biológica. En el NT-PROBNP es de 60-120 minutos, en el BNP es de 20 minutos.

NT- pro BNP

Utilidad clínica



Se utiliza en el diagnóstico, pronóstico, estratificación de riesgo y seguimiento de la Insuficiencia Cardíaca

Es el marcador más adecuado para pronosticar la mortalidad a un año en pacientes con Síndrome Coronario Agudo

La alta sensibilidad del marcador NT-proBNP permite detectar trastornos cardíacos leves en ptes asintomáticos

Puede determinarse antes de una cirugía no cardíaca para evaluar el riesgo cardíaco pre-operatorio del paciente

NT- pro BNP

Valor pronóstico.

Las concentraciones en sangre están relacionadas con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. **Valores elevados a menudo se asocian con peor pronóstico.**

A pesar de que NT-proBNP se suele emplear para identificar una insuficiencia cardíaca, la presencia de **niveles elevados en personas con síndrome coronario agudo indica un mayor riesgo de complicaciones y recurrencias.**



Valor de seguimiento

Sirve **para guiar la terapia de la IC**, disminuyendo así la posibilidad de eventos vasculares comparativamente con el seguimiento meramente clínico.

Un paciente con IC con niveles de ProBNP normal implica que el tratamiento es el correcto y que no necesita intensificarse.

NT- pro BNP

< 45 años: hasta 97.3 pg/ml

45 a 54 años: hasta 121 pg/ml

55 a 64 años: hasta 198 pg/ml

65 a 74 años: hasta 285 pg/ml

> 75 años: hasta 526 pg/ml

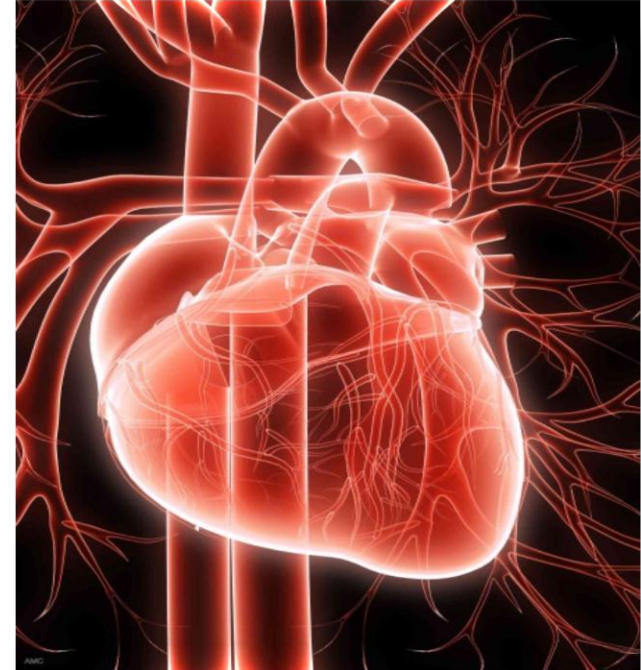
SENSIBILIDAD: 95%

ESPECIFICIDAD: 68%

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: 58%

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: 97%

Puntos de corte ,según edad, en el diagnóstico de ICC (percentil 95%)

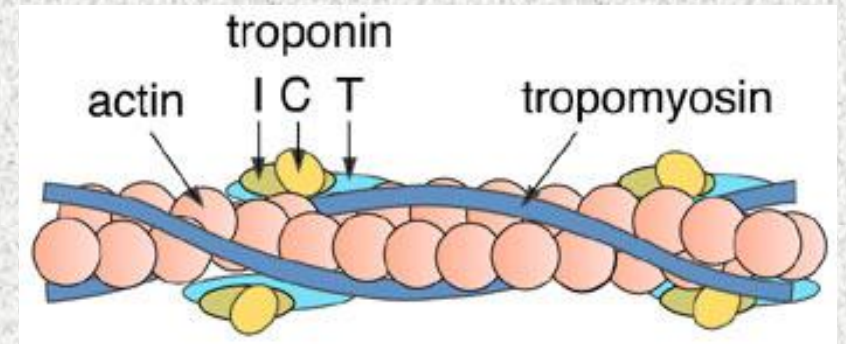


Los niveles de NT-proBNP son más altos en personas mayores que en las jóvenes.

Existen aumentos moderados en otras patologías como la falla renal, EPOC, anemia, shock séptico, etc.

Troponinas

- La Troponina (Tn) es el complejo proteínico regulador de la función contráctil del músculo estriado.
- Consta de tres componentes polipeptídicos distintos:
- Troponina C: que fija el Calcio
- Troponina T (TnTc): que liga el complejo Troponina a la Tropomiosina
- Troponina I (TnIc): que es la subunidad inhibidora del complejo troponina / tropomiosina.



Troponinas

Métodos de detección: Inmunoanálisis (Ac Monoclonales)

TnT

TnI

ESPECÍFICAS DE MUSCULO
CARDÍACO

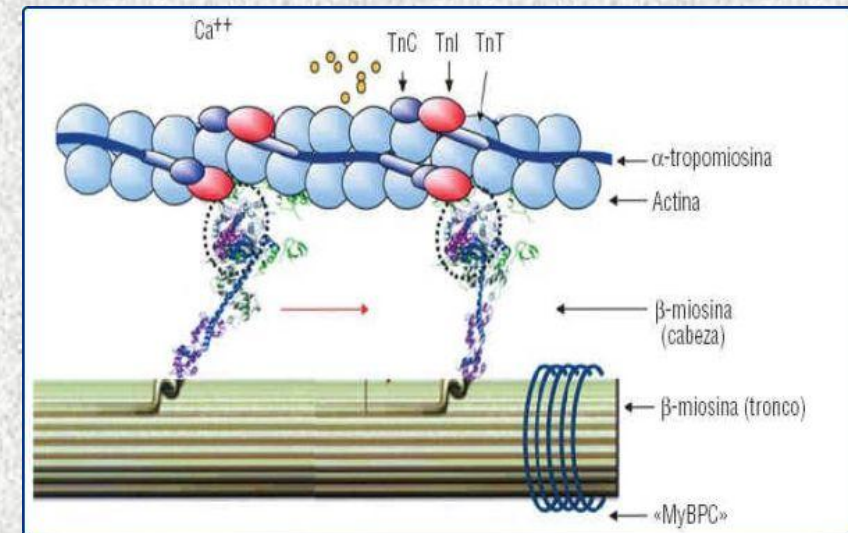
Nuevos Métodos

TnT Us

Límite de detección de 3 ng/l

Capaces de detectar y cuantificar con precisión el nivel de Tn permitiendo identificar casos de daño miocárdico previamente indetectables (lesión miocárdica sin isquemia: angina inestable, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc.)

Valor de referencia (percentil 95): 12.7 – 24,9 ng/l.



VITAMINA D

Es una pro-hormona liposoluble producida principalmente por la piel por efecto de la luz solar. Necesita de dos hidroxilaciones sucesivas (en hígado y riñón) para convertirse en la forma bioactiva (calcitriol)

Las dos formas más importantes son:

Vitamina D3 (Colecalciferol): Producida por el organismo , los rayos UV estimulan su síntesis.

Vitamina D2 (Ergocalciferol) : Proveniente de la dieta (pescados grasos, huevo, leche) y en menor concentración en circulación.

Función

Regulación del metabolismo Fosfo-Cálcico
(densidad ósea)

Deficiencia: ≤ 20 ng/ml
Insuficiencia: 21 – 29 ng/ml
Normal: 30 – 100 ng/ml

VITAMINA D



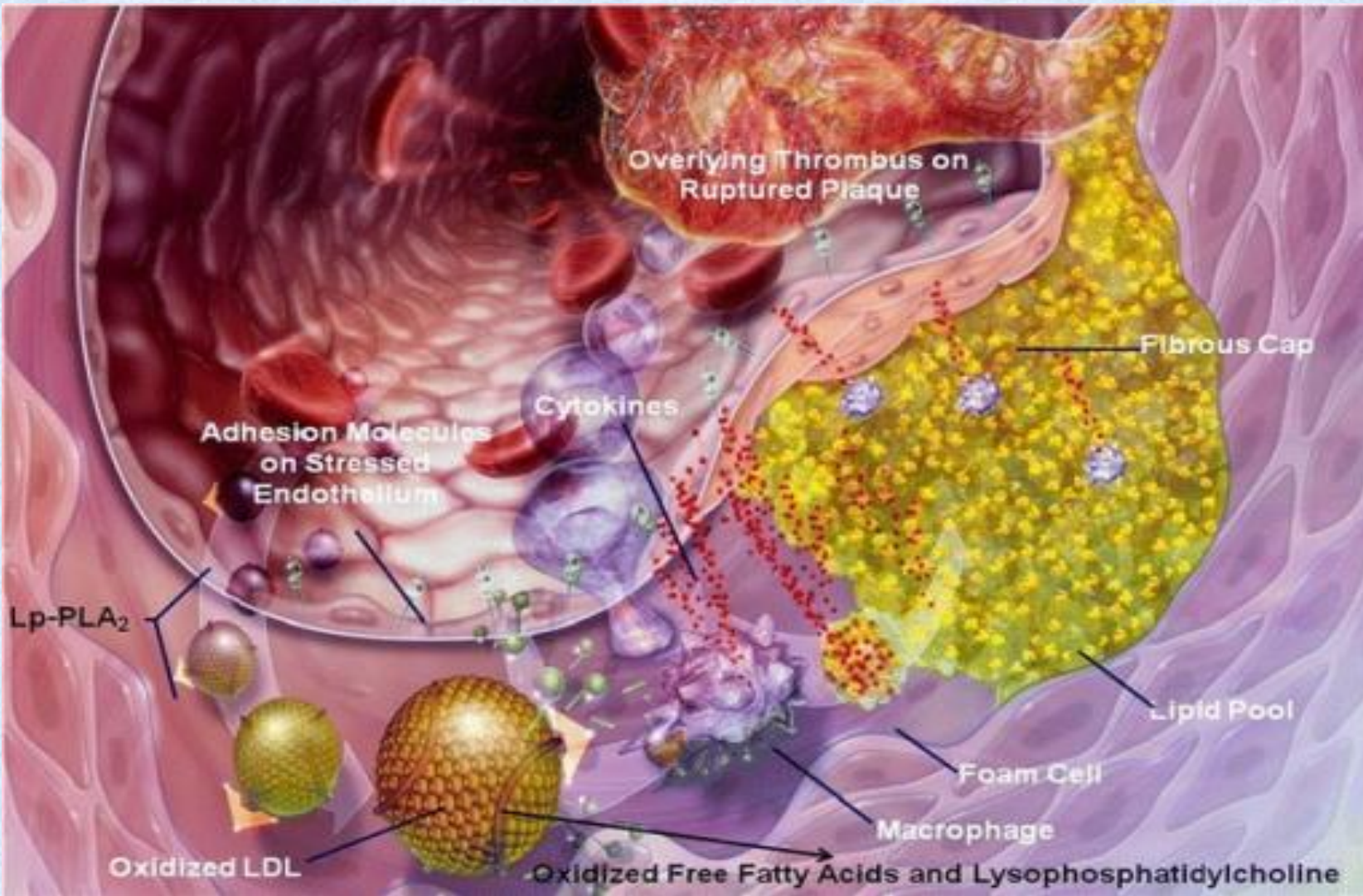
Potenciales funciones cardioprotectoras

- ★ Reducción del nivel inflamatorio por medio de receptores presentes en las células endoteliales
- ★ Regulación del gen de la Renina
- ★ Inhibición de la secreción de citoquinas por los linfocitos
- ★ Factor necesario para la angiogénesis

VITAMINA D

Diversos estudios clínicos han relacionado el déficit de Vitamina D con enfermedades cardiovasculares:

- Framingham Offspring Study:** Incluyó 1739 pacientes , seguimiento 5.4 años. Demostró un significativo aumento de eventos CV relacionados con disminución en la concentración de Vitamina D
- Health Professional Follow Up Study:** 18225 pacientes seguidos durante 10 años obtuvo resultados similares.
- Meta-análisis de Wang y Col.:** Analizó 65994 casos de 19 estudios observacionales y halló relaciones lineales inversas entre la concentración de Vit.D y la mortalidad cardiovascular, enfermedad coronaria y ACV
- Estudio “ VITAL “** Explora la utilidad de administrar Vit.D y ác. grasos marinos en la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Incluirá 20000 hombres > 50 años y 20000 mujeres > 55 años. Por 5 años.



¡Gracias!

hbrescia@cibic.com.ar



Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Tabla 1
Clases de recomendación

Grados de recomendación	Definición	Expresiones propuestas
<i>Clase I</i>	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
<i>Clase II</i>	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
<i>Clase III</i>	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda