

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE BIOMARCADORES DE LA ARTERIOSCLEROSIS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO COMPLICADA

Nayel García Sánchez¹, Jorge Luis León Álvarez².

RESUMEN

Justificación: La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las primeras causas globales de mortalidad. La formación de placas ateroscleróticas que ocluyen progresivamente la luz arterial subyace en la génesis de la ECV. La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores de riesgo de desarrollo de ECV. Se han descrito novedosos biomarcadores de aterosclerosis para detectar aquellos sujetos no identificados necesariamente mediante los usados tradicionalmente. **Objetivo:** Evaluar el comportamiento de biomarcadores novedosos de aterosclerosis en la HTA no complicada y sin afectación de órganos diana. **Diseño de estudio:** Analítico, transversal. **Serie de estudio:** Cien pacientes hipertensos (*Hombres: 56.0%; Edades ≥ 60 años: 22.0%; Estadio I de progresión: 78.0%; Evolución < 5 años: 49.0%*) sin afectación de órganos diana que acudieron consecutivamente a la Consulta especializada del Servicio de Medicina Interna, Hospital “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). **Material y método:** Se examinaron las asociaciones entre el grosor de la íntima de la carótida media (GIM), la presencia de albuminuria, y las concentraciones séricas de hemoglobina glicosilada (HbA1c), troponina T (TnT), péptido natrurético (BNP), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), fibrinógeno y Cistatina C (Cyst). **Resultados:** Un GIM aumentado se asoció con Creatinina sérica elevada y filtrado glomerular disminuido. La albuminuria fue prevalente entre los hipertensos. **Conclusiones:** La Creatinina sérica puede señalar al hipertenso con aterosclerosis de la vasculatura renal. **García Sánchez N, León Álvarez JL.** Sobre el comportamiento de biomarcadores de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(2):252-274. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras claves: *Biomarcadores / Aterosclerosis / Hipertensión arterial / Daño cardiovascular.*

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. ² Médico, Especialista de Segundo grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.
Recibido: 2 de Agosto del 2016. Aceptado: 23 de Agosto del 2016.

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis es responsable de la elevada morbi-mortalidad atribuida globalmente a la enfermedad cardiovascular (ECV).¹⁻⁴ Se estima que más del 80% de la mortalidad por ECV ocurre en los países en desarrollo.⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que las tres cuartas partes de la mortalidad por ECV pudieran ser prevenidas. La prevención de la ECV estaría sustentada en la detección precoz de la misma y el control de los factores de riesgo, junto con la promoción de estilos de vida saludables.⁵⁻⁷

La arteriosclerosis es una enfermedad sistémica, de etiología multifactorial, que progresa habitualmente de manera silente hasta la cuarta o quinta décadas de la vida.⁸ Tal es así que numerosas personas aparentemente sanas debutan con la ECV en ocasión de un primer evento de entre los comprendidos dentro de la gran crisis aterosclerótica (GCA), a saber:⁹ infarto del miocardio, angina de pecho, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma, e incluso la muerte súbita, sin que haya presentado algún síntoma previo. Estos pacientes serían denotados como “vulnerables”, o lo que es lo mismo, individuos asintomáticos que son susceptibles de desarrollar arteriosclerosis y que se encuentran en un riesgo incrementado de sufrir complicaciones potencialmente graves a causa de la misma.¹⁰⁻¹¹ Bajo este precepto, surge entonces uno de los desafíos más novedosos a los que se enfrenta la prevención cardiovascular: la identificación de aquellos pacientes definidos como vulnerables.¹² Así, todos los esfuerzos estarían dirigidos hacia la detección precoz de la ECV mediante el desarrollo de mejores métodos diagnósticos y el tratamiento temprano y agresivo de la vulnerabilidad de la placa aterosclerótica.¹³

Una placa aterosclerótica “vulnerable” es aquella susceptible de sufrir complicaciones.¹⁴ La “vulnerabilidad” de la placa constituye un fenómeno multifocal dentro del que múltiples placas se pueden accidentar, pero sólo una de ellas progresará lo suficiente como para transformarse en una lesión culpable que se exprese clínicamente. La conversión de una placa “no vulnerable” en otra “vulnerable” dependerá en última instancia de múltiples factores genéticos, inflamatorios y ambientales, así como de la activación de la cascada de la coagulación en respuesta a estímulos locales y sistémicos.¹⁵⁻¹⁶ Como consecuencia de este complejo proceso es que emergen los pacientes reconocidos correspondientemente como “vulnerables”.

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los principales factores contribuyentes al desarrollo de la ECV.¹⁷⁻¹⁸ La HTA afecta aproximadamente al 30.9% de la población con edades ≥ 15 años en Cuba.¹⁹

La morbimortalidad asociada a la HTA está relacionada fundamentalmente con las complicaciones vasculares de la misma.²⁰⁻²² La HTA incrementa el riesgo de lesión de los lechos vasculares de órganos tan diversos como la retina, el cerebro, los vasos sanguíneos, el corazón, y el riñón. Por consiguiente, el objetivo principal del tratamiento de la HTA no debería ser solo el control de las cifras tensionales; sino, además, reducir el riesgo de daño cardiovascular.²³⁻²⁴ Ello implicaría entonces detectar precozmente (para prevenir después) la lesión vascular subyacente. Es por ello que en las últimas décadas se han hecho posibles acciones terapéuticas (no solo farmacológicas) para prevenir, detener y/o revertir el daño endotelial todavía subclínico.²⁵⁻²⁶

Tradicionalmente la evaluación de la ECV, y la emisión de pronósticos sobre el impacto de la misma sobre el estado de salud del sujeto, se han hecho mediante factores de riesgo clásicos como la creatinina sérica y

los lípidos séricos.²⁷⁻²⁸ Mediante la escala de riesgo de Framingham, se ha revelado que el grueso de la población puede mostrar un riesgo entre bajo – moderado de desarrollar una ECV.²⁹⁻³⁰ Pero ello equivale a afirmar que entre un 10 – 20% de la población en cuestión puede sufrir un evento cardiovascular importante en cualquier momento dentro de los 10 años siguientes.

Tabla 1. Dominios del riesgo cardiovascular y moléculas representativas.

Dominio	Moléculas
Inflamación	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
Disfunción endotelial y estrés oxidativo	Homocisteína
Procoagulación	Dímero D Fibrinógeno
Activación neurohormonal	Péptido natrurético (Pro BNP)
Daño renal	Albuminuria Cistatina C
Necrosis miocárdica	Troponinas
Resistencia a la insulina	Hemoglobina glicosilada

Fuente: Referencias [35] – [37].

Los factores clásicos de riesgo cardiovascular que tienen a la arteriosclerosis como sustrato anatómico-patológico se han incluido en los modelos actuales de predicción del riesgo de ECV, y pueden explicar hasta el 85% de la ocurrencia de la ECV.³¹ Sin embargo, tales factores no alcanzan a explicar la presencia de la ECV en sujetos calificados como de “riesgo mínimo” (léase también disminuido).³²⁻³³ Ello ha justificado la búsqueda de marcadores no tradicionales de riesgo cardiovascular,³⁴⁻³⁵ que comprenderían biomarcadores de inflamación, disfunción endotelial y estrés

oxidativo, procoagulación, activación neurohumoral, daño renal, necrosis miocárdica, y resistencia a la insulina.³⁶⁻³⁷

Sin embargo, y llegado este punto, debe quedar dicho que la aterosclerosis representa una enfermedad inflamatoria que afecta todo el árbol arterial, que comienza a edad temprana, y cuya expresión clínica depende del tiempo de evolución.³⁸ Por lo tanto, se hace difícil estimar la velocidad de progresión de la lesión aterosclerótica, que puede diferir marcadamente en individuos aparentemente comparables. Para cada nivel de exposición a los factores de riesgo, la magnitud de la enfermedad aterosclerótica varía en forma considerable, y ello probablemente se deba a diferencias genéticas en la susceptibilidad a la aterosclerosis.

La comprensión de ambas premisas sustenta la estrategia actual de identificación del paciente vulnerable con mayor riesgo de sufrir las complicaciones potencialmente más graves de la ECV. Resultaría entonces atractiva una estrategia basada esencialmente en la detección no invasiva de la aterosclerosis subclínica (esto es, mediante biomarcadores) que se complemente después con los factores tenidos como clásicos.³⁹⁻⁴¹ Se ha avanzado también que la detección de estados inflamatorios y/o protrombóticos pudiera ser de utilidad adicional en la estratificación del riesgo cardiovascular.⁴²⁻⁴³

No obstante lo dicho anteriormente, la literatura existente devuelve criterios divergentes sobre la utilidad en la práctica clínica rutinaria de los biomarcadores “novedosos”, más allá de la aportada por los tradicionales.⁴⁴⁻⁴⁵ Ello ha justificado la conducción de esta investigación que ha estado orientada a evaluar la utilidad diagnóstica de varios de los marcadores denotados como “novedosos” en la predicción de lesiones ateroscleróticas clínicamente silentes en sujetos hipertensos atendidos ambulatoriamente.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Analítico, transversal.

Locación del estudio: Consulta ambulatoria de Medicina Interna verticalizada en la atención y seguimiento de la HTA, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba).

Serie de estudio: Fueron elegibles para participar en esta investigación los pacientes hipertensos no diabéticos, de uno u otro sexo, con edades ≥ 18 años, sin lesión de órgano diana, atendidos ambulatoriamente entre el Primero de Octubre del 2013 y el 30 de Septiembre del 2014, y que consintieron en participar en la investigación después de la lectura, explicación y firma del acta correspondiente.

De cada paciente se establecieron los antecedentes de ECV prematura en familiares de primer grado (Edad de debut: *Mujeres:* ≤ 65 años vs. *Hombres:* ≤ 55 años). El tabaquismo se diagnosticó mediante los criterios definidos por el Grupo de Tarea de las Sociedades Europeas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la HTA.⁷⁶

La presión arterial se midió en el brazo contralateral a la admisión del paciente en la investigación mediante procedimientos estandarizados. Se hicieron dos lecturas consecutivas separadas entre sí por 2 minutos (como mínimo), y se registró la lectura más elevada. Si la diferencia entre las lecturas fuera de 5 (o más) mm Hg se efectuó una tercera; y se registró el promedio de las 3 lecturas hechas.

La progresión de la enfermedad hipertensiva fue calificada según las cifras encontradas de la tensión arterial:⁴⁷ *Estadio I:* Cifras sistólicas 140 – 159 mm Hg junto con cifras diastólicas 90 – 99 mm Hg; *Estadio II:* Cifras sistólicas 160 – 179 mm Hg junto con cifras diastólicas 100 – 109 mm Hg; y *Estadio III:* Cifras sistólicas ≥ 180

junto con cifras diastólicas ≥ 110 mm Hg; respectivamente.

Establecimiento de la lesión arteriosclerótica del tronco carotídeo: La presencia de lesiones arterioscleróticas en la arteria carótida se estableció después de medición con *ecodoppler* del grosor (milímetros) de la íntima media (GIM).⁴⁸ Brevemente, se rastrearon ambas arterias carótidas entre la común y la interna mediante una máquina de ultrasonido Alfa 5 Prosoud SU 5500 y un transductor lineal de 7.5 MHz de frecuencia teniendo al paciente en decúbito supino. El GIM se midió en la pared posterior de cada una de las carótidas en los siguientes tres puntos: último centímetro de carótida común, bulbo carotídeo y primer centímetro de la carótida interna. Se registró el valor promedio de las 6 determinaciones hechas.

Los valores del GIM se dicotomizaron como sigue:⁴⁹⁻⁵⁰ *Aceptables:* Hasta 1.0 mm vs. *Patológicos:* > 1.0 mm.

Mediciones antropométricas: En cada paciente se midieron la Talla (centímetros), el peso corporal (kilogramos), y la circunferencia de la cintura (centímetros) mediante procedimientos estandarizados internacionalmente.⁵¹⁻⁵²

Los valores de la circunferencia de la cintura (CC) se estratificaron según el sexo del sujeto como sigue:⁵³ *Aceptables:* *Mujeres:* < 88 cm vs. *Hombres:* < 102 cm; y *Elevados:* *Mujeres:* ≥ 88 cm vs. *Hombres:* ≥ 102 cm; respectivamente.

El Índice de Masa Corporal (IMC, Kg.m^{-2}) se calculó con los valores corrientes de la Talla y el Peso corporal. Los valores obtenidos del IMC se distribuyeron como sigue:⁵¹⁻⁵² *Peso disminuido para la Talla:* $\text{IMC} < 18.5 \text{ Kg.m}^{-2}$; *Peso adecuado para la Talla:* $18.5 \leq \text{IMC} < 24.9 \text{ Kg.m}^{-2}$; y *Peso excesivo para la Talla:* $\text{IMC} \geq 25.0 \text{ Kg.m}^{-2}$; respectivamente.

Lípidos séricos: Las concentraciones séricas de los triglicéridos (mmol.L^{-1}), el colesterol total (mmol.L^{-1}), y las HDL-colesterol (mmol.L^{-1}) se determinaron en una muestra de sangre después de una noche en ayunas. Las concentraciones séricas de las LDL-colesterol (mmol.L^{-1}) se obtuvieron mediante la fórmula de Friedewald.⁵⁴

Los lípidos séricos se dicotomizaron como sigue: *Triglicéridos:* Elevados: $> 1.8 \text{ mmol.L}^{-1}$; *Colesterol total:* Elevados: $> 5.2 \text{ mmol.L}^{-1}$; *HDL-Colesterol:* Disminuidos: $< 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$; y *LDL-Colesterol:* Elevados: $> 3.4 \text{ mmol.L}^{-1}$.

Cuerpos azoados: Los cuerpos azoados se midieron en sangre venosa tras una noche en ayunas. El filtrado glomerular se estimó de las concentraciones séricas de creatinina mediante la ecuación desarrollada en el estudio MDRD.⁵⁵

Cistatina C: Alternativamente, el filtrado glomerular se estimó de las cifras séricas de Cistatina C (mg.L^{-1}) mediante la ecuación desarrollada por Grubb *et al.*⁵⁶⁻⁵⁷ La Cistatina C se determinó mediante un método inmunoturbidimétrico amplificado con partículas de látex.

Albuminuria: La presencia de albúmina en una muestra matutina de orina se determinó mediante un método inmunoenzimático de fase seca soportado sobre tiras de celulosa.⁵⁸ El método detecta la presencia de albuminuria en concentraciones superiores a los 30 mg.L^{-1} .

Biomarcadores cardíacos: Las concentraciones séricas del péptido natrurético (Pro BNP, pg.mL^{-1}) y la troponina cardíaca T (TnT, ng.mL^{-1}) se determinaron en una muestra de sangre venosa mediante reacciones de quimioluminiscencia.

Hemoglobina glicosilada: El impacto de estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos sobre la homeostasis metabólica se determinó de los valores corrientes de la hemoglobina

glicosilada mediante un método inmunológico basado en partículas de látex.

Fibrinógeno: La existencia de estados procoagulantes se determinó de las concentraciones séricas de fibrinógeno (mg.dL^{-1}). En presencia de un exceso de trombina, el tiempo de coagulación de un plasma convenientemente diluido se relaciona directamente con las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad: La presencia de estados proinflamatorios se estableció de las concentraciones séricas de la Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) mediante un método turbidimétrico inmovilizado sobre partículas de látex.

Otras determinaciones bioquímicas: La presencia de estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos se determinó de las concentraciones séricas de glucosa (mmol.L^{-1}) tras una noche de ayunas.

Las determinaciones bioquímicas se hicieron en una muestra de sangre obtenida por punción venosa antecubital a la admisión del paciente en la investigación tras una noche de ayunas, y empleando los procedimientos analíticos vigentes localmente en el Servicio de Laboratorio Clínico del hospital de pertenencia de los autores.

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos demográficos, clínicos, antropométricos, y bioquímicos de los pacientes estudiados se ingresaron en un contenedor digital construido *ad hoc* con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

El sistema SPSS (SPSS Inc., New York) versión 17.0 de gestión estadística se empeló en el análisis de los resultados.

Los datos recolectados se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), agregación

(frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable.

Para cada variable bioquímica se calculó la frecuencia de resultados patológicos como el número de valores mayores (menores) que el punto de corte empleado en el diagnóstico bioquímico (según fuera el caso).

Los resultados patológicos de los biomarcadores de aterosclerosis se distribuyeron según la edad, el estadio de progresión y el tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva, el GIM, el IMC, y la CC.

La naturaleza y la fuerza de la asociación entre los biomarcadores de aterosclerosis y las variables predictoras del estudio se examinó mediante tests de independencia basados en la distribución ji-cuadrado;⁵⁹ o la distribución "t" de Student.⁵⁹ Anticipando la partición de la serie de estudio en $k \geq 3$ subgrupos de tamaño desigual, se aplicó el test de Kruskal-Wallis para evaluar diferencias entre-subgrupos en el comportamiento del biomarcador.⁶⁰ En todo momento se recurrió a un nivel menor del 5% para denotar las asociaciones como significativas.

Consideraciones bioéticas: La presente investigación se condujo atendiendo al trato ético del paciente, el respeto a su autonomía y capacidad de decisión, y observando la máxima justicia. El principio de La beneficencia guió el tratamiento y la divulgación de los resultados la investigación.

Los sujetos participaron en la investigación después de leer y firmar el correspondiente consentimiento informado. A cada uno de los pacientes se le explicó la naturaleza y los objetivos del estudio, y su importancia para el desarrollo del conocimiento acerca de la condición médica que padecen. Los datos obtenidos fueron utilizados con fines científicos, y tratados con discreción y confidencialidad.

Tabla 2. Características demográficas, clínicas, antropométricas, e imagenológicas de los pacientes examinados. Para cada característica se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados, y el número y [entre corchetes] el porcentaje de casos en cada estrato de distribución de la categoría.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 56.0 Femenino: 44.0
Edad, años, media \pm s	51.1 \pm 11.1
Edad, años	< 60 años: 78.0 \geq 60 años: 22.0
Tabaquismo	Presente: 31.0 Ausente: 69.0
Estadio de progresión de la enfermedad hipertensiva	Estadio I: 78.0 Estadio II: 19.0 Estadio III : 3.0
Tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva	< 5 años: 47.0 5 – 10 años: 25.0 + 10 años: 28.0
IMC, Kg.m ⁻² , media \pm s	28.4 \pm 4.1
IMC, Kg.m ⁻²	< 18.5: 1.0 18.5 – 24.9: 16.0 \geq 25.0: 83.0
CC, centímetros, media \pm s	101.5 \pm 9.8
CC, centímetros	CC \geq Punto de corte: [¶] 76.0
Grosor de la túnica íntima de la carótida, mm, media \pm s	0.80 \pm 0.15
Grosor de la túnica íntima de la carótida	GIM \leq 1.0: 88.0 GIM > 1.0: 12.0

Leyenda: IMC: Índice de Masa Corporal. CC: Circunferencia de la cintura.

[¶] Punto de corte para CC: *Hombres*: 102 cm vs. *Mujeres*: 88 cm.

Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 100.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó conformada finalmente con los primeros 100 pacientes atendidos en la Consulta ambulatoria verticalizada en el tratamiento y seguimiento de la HTA.

La Tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas, antropométricas e imagenológicas de los pacientes examinados. Prevalcieron los hombres. La edad promedio fue de 51.1 ± 11.1 años. El 22.0% de los sujetos examinados tenía edades ≥ 60 años.

El tabaquismo estaba presente en la tercera parte de la serie de estudio. La tasa de tabaquismo encontrada fue similar a la reportada para la población cubana en la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles en Cuba.¹⁹ La prevalencia del tabaquismo en Cuba es superior a la referida para el mundo.⁶¹

La enfermedad hipertensiva se encontraba en el estadio I de progresión en el 78.0% de los pacientes. Casi la mitad de ellos tenía menos de 5 años de evolución de la HTA.

El IMC promedio fue de 28.4 ± 4.1 Kg.m⁻². El 83.0% mostró un peso excesivo para la talla. Se ha reportado una prevalencia nacional del 59.8% del exceso de peso en adultos.⁶² La CC promedio fue de 101.5 ± 9.8 cm. El 76.0% de los examinados se presentó con valores aumentados de la CC para el sexo.

El GIM promedio fue de 0.80 ± 0.15 mm. Poco más de la cuarta parte de los sujetos examinados tenía valores de GIM > 1.0 mm.

La Tabla 3 muestra las asociaciones observadas entre los distintos predictores de la lesión aterosclerótica. Se hubiera esperado que no existieran asociaciones entre los mismos más allá de la influencia del azar.

Tabla 3. Asociaciones entre los distintos predictores del daño aterosclerótico. Se presenta el valor estimado del coeficiente de correlación de Pearson para cada pareja de predictores.

	GIM	Sexo	Edad	Estadio de progresión de la HTA	Tiempo de evolución de la HTA	IMC	CC
GIM	1.000						
Sexo	0.066	1.000					
Edad	0.228 [¶]	0.020	1.000				
Estadio de progresión de la HTA	-0.041	0.040	-0.004	1.000			
Tiempo de evolución de la HTA	-0.047	-0.111	0.460 [¶]	0.065	1.000		
IMC	-0.057	0.061	-0.014	0.094	0.117	1.000	
CC	-0.056	-0.323 [¶]	0.061	-0.005	0.198 [¶]	0.776 [¶]	1.000

Leyenda: GIM: Grosor de la túnica íntima de la carótida. HTA: Hipertensión arterial. IMC: Índice de Masa Corporal. CC: Circunferencia de la cintura.

[¶] p < 0.05.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

Tabla 4. Estado de los biomarcadores tradicionales | novedosos de arterioesclerosis examinados en esta investigación. Para cada biomarcador se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados. En el caso de la Albuminuria, se presentan las observaciones positivas respecto del número de casos ensayados.

Biomarcador	Hallazgos
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.9
Uratos, μ mol.L ⁻¹	317.1 \pm 96.6
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	82.2 \pm 24.9
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	89.0 \pm 22.7
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.2 \pm 0.4
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	90.4 \pm 18.8
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.8
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 1.2
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.1 \pm 1.1
BNP, pg.mL ⁻¹	49.2 \pm 68.9
TnT, ng.mL ⁻¹	6.7 \pm 6.3
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	328.0 \pm 96.4
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	5.3 \pm 7.1
Hemoglobina glicosilada, %	5.4 \pm 0.9
Albuminuria [¶]	Presente: 50 [69.4]

[¶]No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 100.

Se observaron asociaciones entre la edad, por un lado, y el GIM y el tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva, por el otro; así como las que sostenían la CC con el sexo, el tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva y el IMC. Estas asociaciones podrían representar referencias circulares dada la concurrencia natural en el sujeto examinado de edades avanzadas con un diagnóstico de HTA de larga data, y el comportamiento diferenciado de la CC según el sexo del individuo. Igualmente, a

edades mayores cabe esperar lesiones ateroscleróticas más complejas y extendidas.

La Tabla 4 muestra el estado de los biomarcadores tradicionales | novedosos de arterioesclerosis examinados en esta investigación. Los valores promedio de los biomarcadores se encontraban dentro de los intervalos de referencia biológica. De acuerdo con el punto de corte, los biomarcadores examinados se comportaron de la manera siguiente (en orden descendente): *Albuminuria*: 69.4%; *Colesterol total* > 5.2 mmol.L⁻¹: 53.0%; *FG* (según Grubb para la Cistatina C) < 60 mL.minuto⁻¹: 42.0%; *LDL-Colesterol* > 3.4 mmol.L⁻¹: 33.0%; *Uratos* > 340 μ mol.L⁻¹: 33.0%; *Triglicéridos* > 1.8 mmol.L⁻¹: 28.0%; *Proteína C reactiva* > 6 mg.L⁻¹: 22.0%; *HDL-Colesterol* < 0.9 mmol.L⁻¹: 19.0%; *Fibrinógeno* > 400 mg.dL⁻¹: 19.0%; *Glucosa en ayunas* \geq 6.5 mmol.L⁻¹: 9.0%; *Hemoglobina glicosilada* > 6.4%: 8.0%; *FG* (según la ecuación MDRD) < 60 mL.minuto⁻¹: 5.0%; *Creatinina sérica* > 128 μ mol.L⁻¹: 3.0%; *TnT* > 24.9 ng.mL⁻¹: 2.0%; y *BNP* > 400 pg.mL⁻¹: 1.0%; respectivamente. Se ha de destacar que la albuminuria solo se completó en 72 pacientes de la serie de estudio.

La Tabla 5 muestra la influencia del sexo sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. Las concentraciones promedio de los cuerpos azoados fueron mayores en los hombres, pero estas diferencias no se trasladaron hacia el filtrado glomerular estimado de la ecuación MDRD. Asimismo, los hombres sostuvieron valores numéricamente superiores del FG estimado de la cistatina C, pero estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Tabla 5. Influencia del sexo sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente.

Biomarcador	Sexo	
	Masculino	Femenino
Número de casos	56	44
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.7	5.3 \pm 0.9
Uratos, μ mol.L ⁻¹	348.6 \pm 95.9	277.0 \pm 82.4 [¶]
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	90.1 \pm 20.8	71.7 \pm 26.1 [¶]
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	90.9 \pm 26.2	86.7 \pm 17.2
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.2 \pm 0.3	1.1 \pm 0.5
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	78.1 \pm 27.2	106.2 \pm 26.3
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.7	1.5 \pm 0.9
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.1 \pm 1.1	5.6 \pm 1.1
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.1 \pm 0.3	1.5 \pm 0.4 [¶]
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	2.9 \pm 0.9	3.3 \pm 1.2
BNP, pg.mL ⁻¹	64.9 \pm 70.8	52.3 \pm 37.8
TnT, ng.mL ⁻¹	7.5 \pm 7.7	5.6 \pm 3.5
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	316.3 \pm 97.1	326.3 \pm 96.1
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	5.9 \pm 7.9	4.5 \pm 6.1
Hemoglobina glicosilada, %	5.3 \pm 1.0	5.5 \pm 0.8
Albuminuria [§]	Presente: 48.2%	Presente: 52.3%

[§] No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

[¶] $p < 0.05$. Test "t" de Student para comparaciones independientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

Los valores promedio de la HDL-colesterol fueron superiores en las mujeres: comportamiento esperado por demás dada la protección aportada por los estrógenos ováricos contra el riesgo aterosclerótico. Se debe hacer notar también que los valores promedio de la HDL-colesterol en ambos sexos fueron mayores que 0.9 mmol.L⁻¹: punto de corte escogido para la calificación de este biomarcador.

La Tabla 6 muestra la influencia de la edad sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. La edad tuvo solo una influencia marginal sobre el filtrado glomerular estimado de la Cistatina C: *Edades \geq 60 años*: 63.9 mL.minuto⁻¹ vs. *Edades < 60 años*: 97.9 mL.minuto⁻¹

($\Delta = 34.0$; $p = 0.05$; test de comparación de medias independientes).

La Tabla 7 muestra la influencia del estadio de progresión de la enfermedad hipertensiva sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. Los valores encontrados de los biomarcadores fueron independientes del estadio de progresión de la enfermedad. Las diferencias observadas no alcanzaron fuerza estadística.

Tabla 6. Influencia de la edad sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente.

Biomarcador	Edad	
	< 60 años	\geq 60 años
Número de casos	78	22
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.8	5.4 \pm 1.0
Uratos, μ mol.L ⁻¹	308.1 \pm 94.1	349.0 \pm 100.9
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	80.4 \pm 20.6	87.7 \pm 36.4
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	90.7 \pm 22.0	83.2 \pm 24.6
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.1 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	97.9 \pm 16.6	63.9 \pm 19.5 [¶]
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.8	1.7 \pm 0.9
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 1.1	5.3 \pm 1.3
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.1 \pm 1.1	3.1 \pm 1.0
BNP, pg.mL ⁻¹	56.2 \pm 44.7	70.5 \pm 93.6
TnT, ng.mL ⁻¹	6.2 \pm 5.4	8.2 \pm 8.7
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	314.0 \pm 97.6	345.1 \pm 90.0
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	5.4 \pm 7.2	5.2 \pm 7.0
Hemoglobina glicosilada, %	5.3 \pm 0.9	5.6 \pm 1.0
Albuminuria [§]	Presente: 47.4%	Presente: 59.1%

[§] No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

[¶] p = 0.05. Test “t” de Student para comparaciones independientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

La Tabla 8 muestra la influencia del tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. Las concentraciones séricas de uratos y fibrinógeno fueron mayores a medida que se prolongó el tiempo de evolución de la enfermedad. Análogamente, la frecuencia de casos “patológicos” del biomarcador se incrementó con tiempos prolongados de la enfermedad.

La Tabla 9 muestra la influencia del IMC sobre el comportamiento del biomarcador de aterosclerosis. Solo los triglicéridos séricos se asociaron con el IMC: valores elevados de los triglicéridos se observaron con IMC mayores. Igualmente,

un mayor número de casos de hipertrigliceridemia concurren con valores aumentados del IMC.

La Tabla 10 muestra la influencia de la CC sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. Los valores encontrados de los biomarcadores fueron independientes del valor de la CC. Las diferencias observadas no alcanzaron fuerza estadística.

Tabla 7. Influencia del estadio de progresión de la enfermedad hipertensiva sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente.

Biomarcador	Estadio de progresión		
	I	II	III
Número de casos	78	19	3
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.8	5.4 \pm 1.0	4.8 \pm 1.3
Uratos, μ mol.L ⁻¹	317.5 \pm 98.3	320.5 \pm 94.1	286.0 \pm 93.6
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	80.6 \pm 21.1	86.2 \pm 37.7	93.7 \pm 17.6
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	89.9 \pm 22.9	87.1 \pm 22.0	78.3 \pm 25.9
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.2 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	1.1 \pm 0.4
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	92.4 \pm 27.5	82.5 \pm 49.7	88.7 \pm 41.7
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.8	1.7 \pm 1.0	1.2 \pm 0.4
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 1.3	5.3 \pm 0.8	4.7 \pm 1.1
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.41	1.1 \pm 0.3	1.3 \pm 0.5
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.1 \pm 1.1	3.2 \pm 0.9	2.5 \pm 1.0
BNP, pg.mL ⁻¹	58.2 \pm 58.9	60.7 \pm 54.5	79.1 \pm 97.8
TnT, ng.mL ⁻¹	6.5 \pm 5.6	8.0 \pm 8.8	3.3 \pm 0.5
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	316.2 \pm 89.0	332.2 \pm 127.6	368.3 \pm 53.4
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	4.5 \pm 6.0	7.6 \pm 9.1	12.2 \pm 17.0
Hemoglobina glicosilada, %	5.4 \pm 0.9	5.3 \pm 1.0	5.9 \pm 0.3
Albuminuria [§]	Presente: 50.0%	Presente: 42.1%	Presente: 100.0%

[§] No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

Finalmente, la Tabla 11 muestra la influencia del GIM sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis examinados en este estudio. Concentraciones séricas aumentadas de Creatinina se asociaron con GIM $>$ 1.0 mm. Estas diferencias se trasladaron al FG estimado mediante la ecuación MDRD: el FG fue significativamente menor en los pacientes con GIM $>$ 1.0 mm. Se ha de notar que las cifras promedio de la PCR fueron mayores cuando GIM $>$ 1.0 mm. Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron fuerza estadística.

DISCUSIÓN

Este estudio ha examinado el comportamiento de biomarcadores tradicionales | novedosos de aterosclerosis en pacientes hipertensos sin afectación de órganos diana que fueron atendidos en una consulta especializada. Se destaca la elevada frecuencia de albuminuria en la serie de estudio. También se observó una alta prevalencia de dislipidemias, dadas por valores elevados del Colesterol sérico total a expensas de la fracción LDL. Se debe señalar que la hipertrigliceridemia afectó al 28.0% de los pacientes estudiados.

Tabla 8. Influencia del tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente. En casos selectos, se expone el porcentaje de casos con valores anómalos del biomarcador.

Biomarcador	Años de evolución		
	< 5	Entre 5 – 10	> 10
Número de casos	47	25	28
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.2 \pm 0.9	5.2 \pm 0.7	5.5 \pm 0.9
Uratos, μ mol.L ⁻¹	294.2 \pm 84.4	309.0 \pm 101.2	362.8 \pm 99.3 [¶]
Uratos > 340 μ mol.L ⁻¹ , %	19.1	36.0	53.6 [§]
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	85.3 \pm 29.9	83.0 \pm 20.5	75.7 \pm 17.9
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	86.1 \pm 22.1	89.1 \pm 22.7	93.9 \pm 25.2
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.1 \pm 0.3	1.2 \pm 0.3	1.3 \pm 0.5
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	98.0 \pm 25.0	68.8 \pm 28.0	97.1 \pm 23.9
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.4 \pm 0.7	1.9 \pm 1.0	1.7 \pm 0.7
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 1.2	5.1 \pm 1.2	5.4 \pm 1.2
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.1 \pm 1.0	3.1 \pm 1.2	3.0 \pm 1.0
BNP, pg.mL ⁻¹	57.7 \pm 47.4	65.7 \pm 53.1	56.5 \pm 79.1
TnT, ng.mL ⁻¹	7.4 \pm 8.1	6.8 \pm 4.5	5.3 \pm 3.3
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	305.8 \pm 94.0	298.7 \pm 84.3	365.8 \pm 98.7 [¶]
Fibrinógeno > 400 mg.dL ⁻¹ , %	12.8	12.0	35.7 [§]
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	5.0 \pm 7.2	5.6 \pm 7.4	5.7 \pm 7.1
Hemoglobina glicosilada, %	5.3 \pm 1.0	5.4 \pm 1.0	5.5 \pm 1.0
Albuminuria [*]	Presente: 53.2%	Presente: 40.0%	Presente: 53.6%

* No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

[¶] p < 0.05. Test de Kruskal-Wallis para k \geq 3 muestras independientes.

[§] p < 0.05. Test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

La serie de estudio se destacó también por el predominio de la hiperuricemia y las cifras disminuidas del FG según los valores de la Cistatina C, tenida por muchos como un indicador superior del daño renal.⁶³

La investigación se extendió para examinar la dependencia del comportamiento del biomarcador correspondiente respecto de predictores demográficos y antropométricos de la aterosclerosis. El sexo solo explicó los cambios en la fracción HDL del colesterol que son atribuidos al efecto protector de los

estrógenos ováricos.⁶⁴ Sin embargo, la edad no introdujo diferencias en los valores de los biomarcadores considerados, aunque se debe mencionar que el FG estimado de la Cistatina C fue numéricamente menor en aquellos con edades \geq 60 años. De los predictores antropométricos considerados, solo el IMC fue el que se asoció con frecuencias superiores de hipertrigliceridemias.

Tabla 9. Influencia del Índice de Masa Corporal sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente. En casos selectos, se expone el porcentaje de casos con valores anómalos del biomarcador.

Biomarcador	IMC, Kg.m ⁻²	
	< 25.0	\geq 25.0
Número de casos	17 ^β	83
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.6	5.3 \pm 0.9
Uratos, μ mol.L ⁻¹	294.8 \pm 86.5	321.7 \pm 98.4
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	84.5 \pm 17.1	81.7 \pm 26.3
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	86.0 \pm 21.2	89.7 \pm 23.1
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.1 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	110.4 \pm 28.6	86.4 \pm 38.7
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.2 \pm 0.5	1.7 \pm 0.8 [¶]
Triglicéridos > 1.8 mmol.L ⁻¹ , %	11.7	31.3 [§]
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.0 \pm 1.0	5.3 \pm 1.2
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.4	1.3 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.0 \pm 0.7	3.1 \pm 1.1
BNP, pg.mL ⁻¹	62.2 \pm 50.2	58.7 \pm 60.6
TnT, ng.mL ⁻¹	5.6 \pm 4.4	6.9 \pm 6.6
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	320.9 \pm 81.4	320.8 \pm 99.6
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	5.6 \pm 4.4	6.9 \pm 6.6
Hemoglobina glicosilada, %	5.2 \pm 1.1	5.4 \pm 0.9
Albuminuria *	Presente: 58.8%	Presente: 48.2%

^β Se incluyó un paciente con IMC < 18.5 Kg.m⁻².

* No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido naturrético. TnT: Troponina T.

[¶] p < 0.05. Test "t" de Student para comparaciones independientes.

[§] p < 0.05. Test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

Las características clínicas de la HTA tales como el estadio de progresión (dado por las cifras tensionales registradas en el paciente) y el tiempo de evolución tampoco influyeron sobre el comportamiento de los biomarcadores. Las dependencias observadas entre los Uratos y el fibrinógeno respecto del tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva también pudieran ser explicadas por la edad del sujeto.

Las repercusiones económicas y sociales de la aterosclerosis sobre la salud de individuos y poblaciones, y el trazado correspondiente de políticas de prevención,

explica y justifica los esfuerzos para contener la incidencia creciente de la misma. El mejor conocimiento de la fisiopatología del daño aterosclerótico, y la relación que guarda con la ECV, reafirma el interés por buscar nuevos biomarcadores que sirvan para identificar las personas en riesgo incrementado de daño cardiovascular antes de que desarrollen un evento clínico importante, estratificar el riesgo, y permitir con ello que se puedan aplicar intervenciones precoces que sirvan para reducir la morbi-mortalidad.⁶⁵⁻⁶⁶

Tabla 10. Influencia de la circunferencia de la cintura sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente.

Biomarcador	CC, cm	
	\leq Punto de corte	$>$ Punto de corte
Número de casos	24	76
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.7	5.3 \pm 0.9
Uratos, μ mol.L ⁻¹ , media \pm s	308.1 \pm 86.8	320.0 \pm 99.9
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	84.7 \pm 19.5	81.1 \pm 26.5
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	91.8 \pm 27.9	88.2 \pm 20.9
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.2 \pm 0.3	1.1 \pm 0.4
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	82.3 \pm 31.8	93.0 \pm 33.8
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.9	1.6 \pm 0.8
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.1 \pm 1.0	5.3 \pm 1.2
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.1 \pm 0.4	1.3 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	2.9 \pm 0.8	3.1 \pm 1.1
BNP, pg.mL ⁻¹	73.2 \pm 61.5	55.0 \pm 57.5
TnT, ng.mL ⁻¹	5.9 \pm 2.7	6.9 \pm 7.0
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	315.9 \pm 77.1	322.3 \pm 102.1
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	3.9 \pm 6.5	5.7 \pm 7.4
Hemoglobina glicosilada, %	5.2 \pm 1.0	5.4 \pm 0.9
Albuminuria [§]	Presente: 58.3%	Presente: 47.3%

[§] No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido natrurético. TnT: Troponina T.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

La lesión aterosclerótica, y por ende, el daño cardiovascular, pueden ser modelados mediante biomarcadores tradicionales como los cuerpos azoados (dentro de los cuales se destaca la creatinina sérica), los triglicéridos, y el colesterol total sérico y las distintas fracciones lipídicas.⁶⁷⁻⁶⁸ Existe una abundante literatura que permite afirmar que las concentraciones séricas aumentadas de estos biomarcadores pueden señalar a aquellos sujetos en riesgo inminente de una GCA como para intervenirlos con medicamentos y cambios en los estilos de vida y alimentación.⁶⁹

El presente estudio confirma estos hallazgos dada la elevada frecuencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, y concentraciones elevadas de la fracción

LDL; unidas a cifras altas de Creatinina sérica.

En años recientes, y en un esfuerzo para mejorar la capacidad diagnóstica del daño aterosclerótico, se han puesto a disposición de los grupos básicos de trabajo biomarcadores novedosos que podrían emular de forma más cercana los cambios que ocurren en la lesión aterosclerótica. Un reciente meta-análisis de 52 estudios prospectivos que incluyeron 246,699 pacientes sin historia de ECV encontró que la determinación adicional de fibrinógeno y PCR de alta sensibilidad podría ayudar a prevenir un evento cardiovascular adicional en los próximos 10 años por cada 400 – 500 pacientes estudiados.⁷⁰

Tabla 11. Influencia del grosor de la túnica íntima de la carótida sobre el comportamiento de los biomarcadores de aterosclerosis. En cada estrato del predictor se muestran la media \pm desviación estándar de los valores observados del biomarcador correspondiente.

Biomarcador	GIM, mm	
	≤ 1.0	> 1.0
Número de casos	88	12
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 0.8	5.2 \pm 1.0
Uratos, μ mol.L ⁻¹	313.8 \pm 94.1	341.4 \pm 115.5
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	77.8 \pm 17.7	112.7 \pm 44.1 ¶
Creatinina sérica > 128 μ mol.L ⁻¹ , %	0.0	25.0 §
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	92.8 \pm 20.9	61.5 \pm 15.7 ¶
FG, MDRD, < 60 mL.minuto ⁻¹ , %	1.1	33.3 §
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.1 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	93.3 \pm 22.1	69.7 \pm 37.9
FG, Grubb, < 60 mL.minuto ⁻¹ , %	38.6	66.7
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.6 \pm 0.7	1.8 \pm 1.1
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	5.3 \pm 1.2	5.3 \pm 1.0
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.3 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	3.1 \pm 1.1	3.2 \pm 0.9
BNP, pg.mL ⁻¹	55.6 \pm 45.3	86.6 \pm 117.8
TnT, ng.mL ⁻¹	6.7 \pm 6.6	6.6 \pm 3.7
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	320.3 \pm 98.2	324.5 \pm 85.3
Proteína C reactiva, mg.L ⁻¹	4.8 \pm 6.5	9.1 \pm 10.4
Hemoglobina glicosilada, %	5.4 \pm 0.9	5.3 \pm 1.0
Albuminuria *	Presente: 48.9%	Presente: 58.3%

* No se pudo completar la determinación en 28 pacientes.

Leyenda: FG: Filtrado glomerular. BNP: Péptido naturrético. TnT: Troponina T.

¶ $p < 0.05$. Test "t" de Student para comparaciones independientes.

§ $p < 0.05$. Test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

La quinta parte de los sujetos incluidos en la presente serie de estudio se presentó con valores elevados de fibrinógeno y PCR, pero el comportamiento de estos biomarcadores fue esencialmente independiente de los predictores empleados para describir la progresión de la lesión aterosclerótica, más allá de las asociaciones mencionadas del fibrinógeno con la edad del sujeto, lo que ameritaría investigaciones ulteriores. Acevedo *et al.* (2007) encontraron que la PCR se correlacionó directa y significativamente el grado de adiposidad

regional | corporal, aunque no con marcadores de la aterosclerosis subclínica.⁷¹

La posible capacidad diagnóstica y predictiva de otros biomarcadores novedosos de aterosclerosis como la TnT, el BNP y la hemoglobina glicosilada se vio oscurecida por la baja frecuencia de valores patológicamente elevados de los mismos. Era de esperar una baja tasa de valores elevados de la hemoglobina glicosilada al limitar la serie de estudio a pacientes hipertensos no complicados, y sin otra afección acompañante. Por otro lado, es

probable que la baja expresión de valores “patológicos” de la TnT y el BNP obedezca a la poca repercusión de la enfermedad hipertensiva sobre la estructura y funcionalidad del músculo cardíaco.

El hallazgo más destacable de la investigación concluida es la asociación entre un filtrado glomerular disminuido y un GIM > 1.0 mm. Fue posible contar para este estudio con estimados ultrasonográficos del grosor de la túnica íntima de la carótida que pudieran reflejar el daño aterosclerótico presente en los sujetos examinados. Se esperaba que a mayores valores de GIM, mayores serían las concentraciones séricas de los biomarcadores.⁷² El hallazgo señalado indica la existencia de lesiones de la microvasculatura renal que se trasladan hacia una función glomerular afectada, y hace imperativo que en todo paciente hipertenso se examine el estado de la función glomerular mediante la determinación de la Creatinina sérica y su conversión en un estimado del filtrado glomerular utilizando para ello las ecuaciones predictivas que se han descrito en la literatura.⁵⁵ Hemmelgarn *et al.* (2010) encontraron en 920,985 sujetos participantes en una investigación concluida en la ciudad canadiense de Alberta que el riesgo de infarto miocárdico y mortalidad cardiovascular, por un lado, y la progresión de la enfermedad renal por el otro, se asociaban al estado del filtrado glomerular, y esta asociación se sostenía aun en ausencia de albuminuria.⁷³

La Cistatina C ha sido propuesta como un indicador temprano del daño glomerular, compensando así las insuficiencias que le han sido adscritas a la Creatinina sérica.⁷⁴ Rodilla *et al.* (2008) demostraron que la Cistatina C se correlacionó más estrechamente con el estado del FG antes que otros biomarcadores del riesgo cardiovascular después de estudiar 283 pacientes hipertenso.⁷⁵ La heterogeneidad clínica de la serie de estudio descrita en este

trabajo resultó en una importante variabilidad biológica del comportamiento de la Cistatina C en este estudio, lo que oscureció las probables asociaciones de este analito con descriptores como la edad y el GIM. Una mejor selección del paciente, unida a una estratificación superior de las series ulteriores de estudio, podrían servir para mejorar la capacidad de la Cistatina C como diagnosticador y predictor de la lesión aterosclerótica y el daño cardiovascular.

Por último, debería mencionarse la elevada frecuencia de albuminuria observada en la presente serie de estudio. Habiendo completado la determinación de este biomarcador de daño renal en el 72.0% de la serie de estudio, se constató que la albuminuria cuantificable estaba presente en casi el 70.0% de los pacientes hipertenso examinados. La albuminuria *per se* es un signo de mal pronóstico de la evolución de la enfermedad hipertensiva, y señala un daño glomerular presente tal como para explicar la fuga de proteínas de incluso tamaño mediano a través de un glomérulo que se ha hecho “permeable” al paso de las mismas.⁷⁶ Se ha de destacar que la albuminuria puede ocurrir independientemente de las cifras séricas de Creatinina y Cistatina C, y ello justificaría la determinación prospectiva de esta proteína en el enfermo hipertenso.⁷⁷

Llegado este punto, se debe hacer notar que la cuantificación “absoluta” de la albuminuria pudiera estar sesgada por numerosas influencias analíticas, entre ellas, la densidad de la muestra de orina.⁷⁸ Se ha propuesto el índice Albúmina/Creatinina para paliar los probables errores de diagnóstico que puedan adscribirse a tales influencias.⁷⁹ El índice Albúmina/Creatinina pudiera ulteriormente convertirse en un estimado confiable de la albuminuria de 24 horas, incrementando así la capacidad diagnóstica y predictiva de esta determinación.⁸⁰

CONCLUSIONES

En sujetos hipertensos no complicados con lesiones de órgano-diana, y que se destacan por la prevalencia del exceso de peso, la Creatinina sérica (y el filtrado glomerular estimado a partir de ella) se asoció con un grosor aumentado de la túnica íntima de la carótida: indicativo de la existencia de daño aterosclerótico de la microvasculatura renal que se traslada hacia una función glomerular disminuida. La albuminuria fue una característica dominante de la serie de estudio, independientemente de los descriptores examinados de la lesión aterosclerótica.

EPÍLOGO

La progresión del daño aterosclerótico en la presente serie de estudio se ha modelado del grosor de la túnica íntima de la arteria carótida estimado ultrasonográficamente. Si bien éste es un proceder no invasivo, es muy probable que no esté disponible para los médicos y los grupos básicos de trabajo que se desempeñan en la comunidad. No obstante, el riesgo cardiovascular podría estimarse independientemente mediante un constructo que integre el sexo y la edad del sujeto, así como los valores del colesterol sérico total, las cifras tensionales y la práctica del tabaquismo.⁸¹⁻⁸² En un trabajo acompañante se discute el comportamiento de los biomarcadores propuestos de aterosclerosis en los pacientes hipertensos que son asignados a estratos diferentes del riesgo cardiovascular de acuerdo con el constructo antes mencionado.⁸³

Futuras extensiones

La homocisteína (Hcy) se ha propuesto también como un biomarcador novedoso de la aterosclerosis. La Hcy es un aminoácido azufrado que aparece como un producto

intermediario del metabolismo de la metionina. Cifras séricas elevadas de Hcy pueden indicar riesgo cardiovascular incrementado.⁸⁴ Futuras investigaciones deberían evaluar el comportamiento de la Hcy en la HTA no complicada con lesión de órganos diana.

Un estudio concluido recientemente en la institución de pertenencia de los autores encontró valores séricos promedio de Hcy de $12.3 \pm 3.8 \mu\text{mol.L}^{-1}$ en sujetos que aguardaban por un cateterismo percutáneo.⁸⁵ El 23.1% de los sujetos estudiados presentaba valores de Hcy $> 15 \mu\text{mol.L}^{-1}$. El 24.8% de los enfermos intervenidos desarrolló un evento cardiovascular mayor (ECAM) en algún momento de los 12 meses siguientes de observación. Los niveles séricos elevados de Hcy no se asociaron con el desarrollo de ECAM 12 meses después del cateterismo.⁸⁵

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por toda la ayuda prestada en la culminación de este trabajo.

SUMMARY

Rationale: Cardiovascular disease (CVD) is one of the first global causes of mortality. Development of atherosclerotic plaques progressively occluding arterial lumen lies at CVD onset. Blood hypertension (HBP) is one of the main risk factors for CVD onset. Novel atherosclerosis biomarkers have been described for detecting those subjects not necessarily identified by those traditionally ones used.

Objective: To assess the behavior of novel atherosclerosis biomarkers in HBP not complicated with damage to target-organs.

Study design: Analytical, cross-sectional. **Study serie:** One-hundred HBP patients (Males: 56.0%; Ages ≥ 60 years: 22.0%; HBP Stage I: 78.0%; Evolution < 5 years: 49.0%) without damage to target-organs consecutively assisted

at the Outpatient Clinic, Service of Internal Medicine, "Hermanos Ameijeiras" Hospital (Havana city, Cuba). **Material and method:** Associations between Carotid intima-media thickness (CIM), presence of albuminuria, and serum concentrations of glycated hemoglobin (HbA1c), troponin T (TnT), blood natriuretic peptide (BNP), high sensitivity C reactive protein (hsCRP), fibrinogen and C Cystatin (Cyst) were examined. **Results:** An augmented GIM was associated with elevated serum Creatinine and reduced glomerular filtration rate. Albuminuria was prevalent among HBP subjects. **Conclusions:** Serum Creatinine can signal HBP patients with atherosclerosis of kidney vasculature. **García Sánchez N, León Álvarez JL.** On the behavior of atherosclerosis biomarkers in blood hypertension. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(2):252-274. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Biomarkers / Atherosclerosis / Blood High Pressure / Cardiovascular damage.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth G, Mensah G, Ezzati M, Murray CJ, Naghavi M. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980-2010: The Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129:1483-92.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD; *et al.* Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:933-44.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2929-33.
- Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost effective management. *Circulation* 2005; 112:3547-53.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS; *et al.* 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-84.
- Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: Elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *The Lancet* 2014;384(9937):45-52.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M; *et al.*; for the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- Badimon J, Badimon L, Fuster V. Fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica coronaria. *Clin Invest Ateroscl* 2002;14:258-71.
- Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM; *et al.* Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J; *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108: 1664-72.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J; *et al.* From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003;108: 1772-8.

12. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97: 1837-47.
13. Waxman S, Ishibashi F, Muller JE. Detection and treatment of vulnerable plaques and vulnerable patients: Novel approaches to prevention of coronary events. *Circulation* 2006;114:2390-411.
14. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW; *et al.* Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J* 2004;25:1077-82.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92: 657-71.
16. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455): 217-23.
18. Mittal BV, Singh AK. Hypertension in the developing world: Challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:590-8.
19. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no trasmisibles. Cuba 2010-2011. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2014. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/indice_p.htm. Fecha de última visita: 12 de Julio del 2016.
20. Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Dis Chest* 1969;56:43-52.
21. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971; 27:335-46.
22. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P; *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet* 1990;335(8692):765-74.
23. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Hebert P; *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 2, short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet* 1990;335(8693):827-38.
24. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.
25. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
26. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *The Lancet* 2001;358(9290):1305-15.
27. Schillaci G, Reboldi G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161:886-91.
28. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry I. J. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997;28:557-63.
29. Shurtleff D. The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease [Editores: Kannel WB, Gordon T]. US Department of Health, Education, and Welfare. Public

- Health Service. National Institutes of Health. Bethesda: 1974.
30. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
 31. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ; *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
 32. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: Risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391-5.
 33. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston Miller N; for the 34th Bethesda Conference Task Force #1. Identification of coronary heart disease risk: Is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74.
 34. Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl):A53-A61.
 35. Greenland P, Smith Jr SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;104:1863-7.
 36. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
 37. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest J* 2010;137:263-72.
 38. Fernández-Britto Rodríguez JE. La lesión aterosclerótica: Estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998;17:112-27.
 39. Guterbaum T, Gæde P. Multiple risk factor intervention to prevent cardiovascular disease. A high powered and evidence based approach. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:173-4.
 40. Bakris GL. New insights from risk factors to treatment implications. *Nature Rev Cardiol* 2012;9:75-7.
 41. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, *et al.* International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
 42. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A; *et al.* Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107-16.
 43. Fernández Miranda C, para el Grupo Multidisciplinario para el estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: Exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Medicina Clínica [Barcelona]* 2007;128:344-51.
 44. Carbayo Herencia JA. Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular? *Clin Invest Arterioscl* 2012;24:57-70.
 45. Tartaglione J. ¿Son necesarios los biomarcadores para la detección de pacientes de riesgo? *Rev Argentina Cardiología* 2010;78:245-6.

46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M; *et al*; for the Task Force for the Management of Arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
47. Martínez C, Pérez González R, Córdoba Vargas L, Santín Peña M, Macías Castro I. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999;15:46-88.
48. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC; *et al*. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:33-8.
49. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-9.
50. Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-57.
51. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
52. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. Pp 44-47.
53. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Fecha de última visita: 11 de Diciembre del 2015.
54. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
55. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130: 461-70.
56. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:153-62.
57. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G; *et al*. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.
58. Microalb-Látex. Juego de reactivos para la determinación de albúmina en muestras de orina. Manual del usuario. Registro número 0308-15. Helfa Diagnósticos. La Habana. Cuba.
59. Santana Porbén S, Martínez Canalejo, H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2012.
60. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Estadísticas no Paramétricas. Editorial Publicia. Saarbrücken: 2013. ISBN: 978-3-639-55468-7.
61. Samet JM, Soon-Young Y. Gender, women, and the tobacco epidemic. World Health Organization. Geneva: 2010. Disponible en:

- <http://www.who.int/iris/handle/10665/44342>. Fecha de última vista: 20 de Mayo del 2015.
62. Acosta Jiménez SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23: 297-308.
 63. Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: Prospects and limitations. *Cur Op Nephrol Hypertension* 2011;20:631-9.
 64. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C; *et al.* A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* 2007;176(Suppl):S1-S44.
 65. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Kevin Rogers, Fleming C; *et al.* Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the U.S. preventive services *Ann Intern Med* 2009;151:496-507.
 66. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Torres F, Castillo J, Kaski JC. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2011;11(Suppl):B21-B28.
 67. Jurkowitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: Results from the prospective community-based Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2919-25.
 68. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins AI and B, and HDL density subfractions in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104: 1108-13.
 69. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR; *et al.* Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 1994;89:975-90.
 70. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367: 1310-20.
 71. Acevedo M, Arnáiza P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B; *et al.* Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1051-8.
 72. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, *et al.* Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
 73. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR; *et al.* Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
 74. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2007;115:173-9.
 75. Rodilla E, Costa JA, Pérez Lahiguera F, González C, Miralles A, Pascual JM. Relación del cistatina C con otros parámetros de riesgo vascular en pacientes con hipertensión arterial.

- Medicina Clínica [Barcelona] 2008; 130:6-9.
76. Hsu CC, Brancati F, Astor B, Kao WH, Steffes M, Folsom AR; *et al.* Blood pressure, atherosclerosis, and albuminuria in 10,113 participants of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Hypertension* 2009;27: 397-409.
 77. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Clausen P, Appleyard M, Jensen G. Microalbuminuria and its relation to cardiovascular disease and risk factors. A population-based study of 1254 hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 1997;11:727-32.
 78. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA, Wallace JF, Hiar AM. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta* 2000; 294:139-55.
 79. Guy M, Borzomato JK, Newall RG, Kalra PA, Price CP. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann ClinBiochem* 2009;46: 468-76.
 80. Salabarría González JR, Santana Porbén S, Liriano Ricabal MR. Concentración urinaria de una sustancia a partir del índice de excreción. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015;62:119-26.
 81. Elosua R, Morales Salinas A. Determinación del riesgo cardiovascular total. Caracterización, modelización y objetivos de la prevención según el contexto sociogeográfico. *Rev Esp Cardiol* 2011;11(Supl):E2-E12.
 82. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R; *et al.* Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: Versión resumida. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(1):e1-e49.
 83. García Sánchez N, León Álvarez JL. Biomarcadores de la arteriosclerosis como predictores del riesgo cardiovascular en la hipertensión arterial no complicada. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2016;26(2):275-283.
 84. Voutilainen S, Alfthan G, Nyssönen K; *et al.* Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness. *Ann Med* 1998;30:300-6.
 85. Rosabal Nieves EL, Denis de Armas R, Leyva Quert AY. La homocisteína como indicador de la efectividad del intervencionismo coronario percutáneo. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2015; 25:276-91.