

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

BIOMARCADORES DE LA ARTERIOSCLEROSIS COMO PREDICTORES DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO COMPLICADA

Nayel García Sánchez¹, Jorge Luis León Álvarez².

RESUMEN

Justificación: Se han propuesto nuevos biomarcadores de la aterosclerosis. Se espera del uso de los mismos que los sujetos en riesgo incrementado de daño cardiovascular sean identificados tempranamente y tratados adecuadamente. **Objetivo:** Examinar las asociaciones de los nuevos biomarcadores de aterosclerosis con un constructo clínico-epidemiológico de riesgo cardiovascular (RCV) en la hipertensión arterial no complicada y sin lesión de órganos diana. **Diseño del estudio:** Analítico, transversal. **Material y método:** El RCV se estratificó en 100 sujetos hipertensos (*Hombres:* 56.0%; *Edades \geq 60 años:* 22.0%; *Estadio I de progresión:* 78.0%; *Evolución $<$ 5 años:* 49.0%) no complicados a partir del sexo, la edad, la práctica del tabaquismo, las cifras tensionales y el valor del colesterol total sérico. Adicionalmente se midió ultrasonográficamente el grosor de la túnica íntima de la carótida media (GIM). Se examinaron las asociaciones entre el RCV, la presencia de albuminuria, y las concentraciones séricas de hemoglobina glicosilada, troponina T, péptido natrurético, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno y Cistatina C. **Resultados:** El 69.0% de los sujetos mostró RCV entre moderado-elevado. El 12.0% de los pacientes se presentó con GIM $>$ 1.0 mm. Un RCV incrementado se asoció con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, e hiperuricemia. El RCV incrementado también se asoció con disminución del filtrado glomerular, estimado éste de la Cistatina C. **Conclusiones:** Aún en ausencia de lesión de órganos diana, los sujetos hipertensos pueden mostrar un filtrado glomerular disminuido revelado mediante el uso de la Cistatina C. El daño glomerular revelado podría resultar de la resistencia a la acción de la insulina y/o la influencia deletérea de las cifras tensionales elevadas crónicamente. **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. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Biomarcadores / Aterosclerosis / Riesgo cardiovascular / Hipertensión arterial.*

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: 5 de Agosto del 2016. Aceptado: 27 de Agosto del 2016.

INTRODUCCIÓN

En un artículo precedente se examinó el comportamiento de biomarcadores selectos de la arteriosclerosis en la hipertensión arterial no complicada con lesión de órgano diana.¹ De todos los biomarcadores examinados, solo la Creatinina sérica (y por extensión el filtrado glomerular estimado de este analito) se asoció con el grosor de la túnica íntima (GIM) de la arteria carótida media: el descriptor utilizado en la investigación para establecer el desarrollo y progresión de la lesión aterosclerótica.¹

El GIM se puede estimar de forma no invasiva mediante técnicas ultrasonográficas que no siempre están disponibles para el médico de asistencia y los grupos básicos de trabajo.²⁻³ Esta circunstancia dificultaría la elaboración de juicios pronósticos en aquellos sujetos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), como la hipertensión arterial (HTA) y la Diabetes mellitus (DM); o alteraciones bioquímicas como la hiperglicemia en ayunas y las dislipidemias.

En años recientes se ha avanzado el concepto de “riesgo cardiovascular” (RCV) como un constructo clínico-epidemiológico que señala cuán probable es que un paciente desarrolle en cualquier momento de los 12 meses siguientes al examen médico un accidente cardíaco agudo (mortal o no) según el sexo, la edad, el tabaquismo, las cifras tensionales, y el colesterol sérico total.⁴⁻⁵ La ocasión fue propicia entonces para examinar las asociaciones entre el RCV y los biomarcadores de la arteriosclerosis examinados anteriormente,¹ y evaluar así la capacidad diagnóstica y predictiva de biomarcadores novedosos de la arteriosclerosis.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Analítico, transversal.

Serie de estudio: Las características demográficas, clínicas, antropométricas y bioquímicas de la serie de estudio han sido expuestas previamente.¹ La serie de estudio quedó conformada por 100 pacientes hipertensos de uno u otro sexo (*Hombres*: 56.0%), con edades ≥ 18 años (*Edades ≥ 60 años*: 22.0%), sin lesión de órgano diana, que fueron atendidos consecutivamente en la Consulta especializada del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba) entre el Primero de Octubre del 2013 y el 30 de Septiembre del 2014.

El 78.0% de los pacientes se encontraba en el estadio I de progresión de la enfermedad hipertensiva. El 47.0% tenía menos de 5 años de evolución de la enfermedad. El 83.0% de ellos mostró valores del Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 25.0 Kg.m⁻² en el momento de la inclusión en el estudio.

El GIM se estimó ultrasonográficamente en los sujetos examinados.¹ Se empleó un valor de 1.0 mm como punto de corte para denotar la lesión aterosclerótica encontrada como necesitada de intervención médica.⁶

Establecimiento del riesgo cardiovascular global: El riesgo cardiovascular (RCV) es un constructo epidemiológico-clínico que determina la probabilidad de un sujeto no diabético de padecer un episodio cardiovascular mortal en algún momento dentro de los próximos 10 años.⁴⁻⁵

El RCV integra las influencias del sexo, la edad, el tabaquismo, las cifras corrientes de la tensión arterial y la medicación empleada para el control antihipertensivo; y el valor corriente del colesterol sérico total.

El RCV se estratificó como sigue:⁴⁻⁵ *Mínimo*: RCV < 10%; *Moderado*: Entre 10 – 40%; y *Elevado*: > 40%; respectivamente.

Determinaciones bioquímicas: Las determinaciones bioquímicas incluyeron glicemia en ayunas, triglicéridos, colesterol total y sus fracciones, cuerpos azoados, cistatina C, Troponina T (TnT), péptido atrial natrurético (BNP), hemoglobina glicosilada, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR), fibrinógeno.

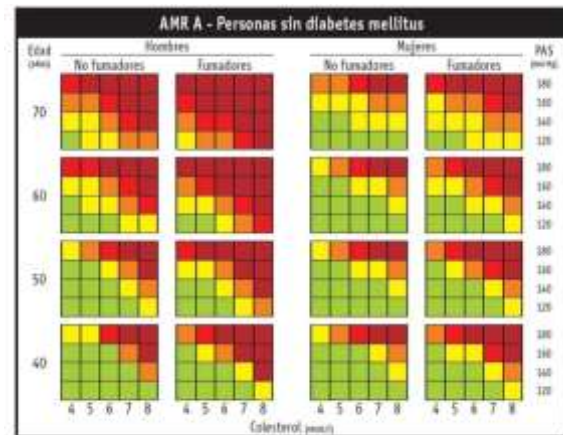
Las determinaciones bioquímicas se hicieron en una muestra de sangre obtenida por punción venosa antecubital a la admisión del paciente en la investigación tras una noche de ayunas, y empleando los procedimientos analíticos vigentes localmente en el Servicio de Laboratorio Clínico del hospital de pertenencia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

El filtrado glomerular corriente del paciente se estimó indistintamente de la Creatinina sérica y la Cistatina C sérica mediante ecuaciones predictivas descritas en la literatura internacional.⁷⁻⁹

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.¹⁰ El método identifica concentraciones urinarias de Albúmina > 30 mg.L⁻¹. La Albuminuria se determinó en 72 de los pacientes de la serie de estudio.¹

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos demográficos, clínicos, antropométricos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio fueron almacenados 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.

Figura 1. Nomograma empleado en la calificación del riesgo cardiovascular de los pacientes examinados en este estudio. Para más detalles: Consulte la sección “Material y Método” de este artículo.



Fuente: Referencias [4], [5].

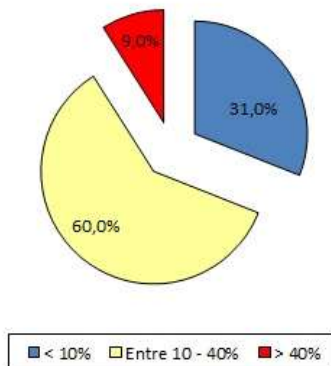
Los datos recolectados se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable.

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 arteriosclerosis se distribuyeron según el RCV.

La naturaleza y la fuerza de la asociación entre los biomarcadores de aterosclerosis y el RCV se examinó mediante tests de independencia basados en la distribución ji-cuadrado;¹¹ o la distribución “t” de Student.¹¹ 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.¹² En todo momento se recurrió a un nivel menor del 5% para denotar las asociaciones como significativas.

Figura 2. Distribución del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos sin lesión de órgano diana.



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

RESULTADOS

La Figura 2 muestra la distribución del RCV en la presente serie de estudio. El 60.0% de los pacientes mostró un RCV moderado a la inclusión en la investigación.

La Tabla 1 muestra las asociaciones del RCV con los descriptores de la aterosclerosis empleados previamente. Las asociaciones entre el RCV, por un lado, y el sexo y la edad, por el otro; pueden interpretarse como referencias circulares incluidas en la construcción del riesgo. Cabe esperar lesiones ateroscleróticas más

extensas y complejas con edades avanzadas. Pueden concurrir edades avanzadas y tiempos prolongados de evolución de la enfermedad hipertensiva. La circunferencia de la cintura (CC) se comporta diferenciadamente según el sexo. El IMC y la CC son indicadores de la adiposidad corporal del sujeto. En una parte importante de la serie de estudio pueden concurrir valores aumentados de la CC con tiempos prolongados de evolución de la enfermedad hipertensiva, máxime cuando el exceso de peso afectó al 83.0% de los enfermos.

Finalmente, la Tabla 2 muestra las asociaciones entre el RCV, por un lado, y los biomarcadores de aterosclerosis determinados en la serie de estudio, por el otro. El RCV se asoció con los uratos séricos, los triglicéridos, el colesterol total y las distintas fracciones determinadas. El RCV también se asoció con el filtrado glomerular estimado de la cistatina C sérica. Valores incrementados del RCV concurren con hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia (con cifras disminuidas de la fracción HDL y aumentadas de la LDL); y filtrado glomerular disminuido.

DISCUSIÓN

Este trabajo expande, complementa y completa otro precedente que ha servido para examinar la utilidad diagnóstica y predictiva de biomarcadores tradicionales a la vez que novedosos de aterosclerosis en aras de una identificación más temprana, y con ello, una intervención más oportuna y efectiva, de la enfermedad cardiovascular.¹ Estos biomarcadores fueron determinados en pacientes hipertensos sin lesión de órganos diana que en el momento de la inclusión en el estudio presentaban diferentes estadios de progresión y tiempos de evolución de la enfermedad hipertensiva.

Tabla 1. Asociaciones entre el riesgo cardiovascular y los descriptores de aterosclerosis. Se muestran los valores del coeficiente de correlación de Pearson para cada pareja de predictores.

	RCV	GIM	Sexo	Edad	Estadio de progresión de HTA	Tiempo de evolución de HTA	IMC	CC
RCV	1.000							
GIM	0.051	1.000						
Sexo	-0.407 [†]	0.066	1.000					
Edad	0.604 [†]	0.228 [†]	0.020	1.000				
Estadio de progresión de HTA	0.185	-0.041	0.040	-0.004	1.000			
Tiempo de evolución de HTA	0.378 [†]	-0.047	-0.111	0.460 [†]	0.065	1.000		
IMC	-0.029	-0.056	0.061	-0.014	0.094	0.117	1.000	
CC	0.155	-0.057	-0.323 [†]	0.061	-0.005	0.198 [†]	0.776 [†]	1.000

Leyenda: RCV: Riesgo cardiovascular. 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.

Los biomarcadores de inflamación, daño miocárdico y procoagulación estuvieron poco representados en la serie de estudio, pero ello pudiera haberse anticipado de la poca repercusión de la enfermedad hipertensiva sobre el árbol arterial, si se juzga del valor corriente del GIM. Se ha de destacar que apenas el 10.0% de los pacientes examinados mostró GIM > 1.0 mm: punto de corte que ha sido empleado para denotar la lesión aterosclerótica como importante.⁶ La mayoría de los enfermos transitaba por el estadio I de progresión de la enfermedad hipertensiva, lo que implicaría que el aumento constatado de las cifras tensionales era cuando más moderado. En la misma cuerda, casi la mitad de los pacientes acumulaba menos de 5 años de evolución. Estudios ulteriores deberán examinar el comportamiento de los biomarcadores propuestos en sujetos hipertensos con estadios avanzados de progresión de la enfermedad hipertensiva, y tiempos prolongados de evolución.

El RCV se asoció significativamente con estados de hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. A mayores valores del RCV, más elevadas las concentraciones séricas de los uratos, los triglicéridos y el colesterol total. Si estos hallazgos bioquímicos se contextualizan dentro de la alta prevalencia del exceso de peso en la serie de estudio examinada, entonces se podría describir la situación bioquímica configurada como propia de un estado de resistencia periférica aumentada a la acción de la insulina que podría preceder a la aparición de cualquiera de las formas de la ECV.

No se debe pasar por alto que el conocimiento del colesterol total sérico se integra dentro del constructo del RCV. Era de esperar entonces que los sujetos con RCV incrementados se distinguieran por la hipercolesterolemia.

Tabla 2. Asociaciones del riesgo cardiovascular con 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	RCV		
	< 10%	Entre 10 – 40	> 40
Número de casos	31	60	9
Glucosa en ayunas, mmol.L ⁻¹	5.1 \pm 0.7	5.3 \pm 0.9	5.5 \pm 0.8
Uratos, μ mol.L ⁻¹	284.7 \pm 68.1	325.6 \pm 103.5	372.0 \pm 105.8 [¶]
Uratos > 340 μ mol.L ⁻¹ , %	12.9	38.3	66.7 [§]
Creatinina sérica, μ mol.L ⁻¹	77.8 \pm 18.5	82.7 \pm 28.9	92.1 \pm 8.7
FG, MDRD, mL.minuto ⁻¹	88.2 \pm 16.6	90.9 \pm 26.1	79.6 \pm 13.6
Cistatina C, ng.mL ⁻¹	1.0 \pm 0.3	1.2 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3
FG, Grubb, mL.minuto ⁻¹	123.9 \pm 30.6	77.7 \pm 19.9	60.5 \pm 24.2 [¶]
FG, Grubb < 60 mL.minuto ⁻¹ , %	25.8	48.3	55.6 ^γ
Triglicéridos, mmol.L ⁻¹	1.1 \pm 0.4	1.8 \pm 0.9	1.7 \pm 0.4 [¶]
Triglicéridos > 1.8 mmol.L ⁻¹	9.7	36.7	33.3 [§]
Colesterol total, mmol.L ⁻¹	4.9 \pm 0.9	5.4 \pm 1.3	5.8 \pm 1.2 [¶]
Colesterol total > 5.2 mmol.L ⁻¹	35.5	56.7	88.9 [§]
HDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	1.5 \pm 0.4	1.1 \pm 0.3	1.0 \pm 0.4 [¶]
HDL-Colesterol < 0.9 mmol.L ⁻¹	6.5	23.3	33.3 ^γ
LDL-Colesterol, mmol.L ⁻¹	2.7 \pm 0.8	3.2 \pm 1.1	3.3 \pm 0.9 [¶]
LDL-Colesterol > 3.4 mmol.L ⁻¹	16.1	38.3	55.5 [§]
BNP, pg.mL ⁻¹	48.5 \pm 38.0	59.0 \pm 45.2	99.3 \pm 141.1
TnT, ng.mL ⁻¹	6.8 \pm 7.3	6.5 \pm 6.0	7.2 \pm 4.3
Fibrinógeno, mg.dL ⁻¹	300.1 \pm 98.8	331.9 \pm 98.9	318.3 \pm 60.0
Proteína C reactiva, g.L ⁻¹	4.2 \pm 6.1	6.1 \pm 7.9	4.0 \pm 5.5
Hemoglobina glicosilada, %	5.2 \pm 1.0	5.5 \pm 0.9	5.5 \pm 1.2
Albuminuria *	Presente: 48.4%	Presente: 51.7%	Presente: 44.4%

[§] 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.

^γ $p = 0.08$. Test de Kruskal-Wallis.

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 100.

No obstante lo anterior, fue llamativo que en el estrato máximo del RCV concurrieran también la hipertrigliceridemia, y las concentraciones séricas disminuidas de la HDL-colesterol, a la vez que aumentadas de la fracción LDL.

Por otro lado, la constatación de filtrados glomerulares disminuidos entre

aquellos pacientes con RCV elevado llamaría la atención sobre la instalación de un daño renal que ha sido propiciado, por un lado, por el decursar de la propia enfermedad hipertensiva; y la resistencia a la insulina, por el otro. Las señales de alarma se reforzarían después de observar que casi la mitad de los pacientes en cualquiera de los

estratos del RCV se presentó con albuminuria detectable. Luego, aún en ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad renal crónica, el sujeto hipertenso muestra ya elementos de disfunción renal que requieren ser intervenidos de forma inmediata. Unida a la intervención farmacológica, es imperiosa la corrección de estilos de vida, actividad física y de alimentación del sujeto hipertenso que resulten en la reducción de la grasa abdominal: especialización topográfica de la grasa corporal que ha sido vinculada con el desarrollo y la progresión de la insulinoresistencia y las dislipidemias.¹³

Se ha de destacar que la albuminuria fue un hallazgo (casi) universal en la presente serie de estudio, y afectó a todos los pacientes examinados, independientemente de la categoría del RCV. La albuminuria es una grave señal de daño endotelial renal, aún en ausencia de afectación del filtrado glomerular.¹⁴ En virtud de la significación semiótica de la albuminuria en un paciente hipertenso, y la extensión de este hallazgo en la serie presente de estudio, se hace imperativa la integración de esta determinación dentro de los protocolos corrientes de asistencia y tratamiento de la enfermedad hipertensiva.

A diferencia del estudio acompañante, en este trabajo se observó que un RCV incrementado se asociaba con hiperuricemia. El ácido úrico es un metabolito azoado excretado por el riñón que resulta de la utilización de las bases nitrogenadas.¹⁵ La dieta es la principal fuente del ácido rico corporal.¹⁶ La hiperuricemia puede originarse de la incapacidad del organismo de disponer de las cantidades generadas del metabolito, bien por defectos enzimáticos, bien por sobrecarga metabólica ante ingresos dietéticos excesivos.¹⁷ Si bien la hiperuricemia ha sido propuesta como un biomarcador novedoso de aterosclerosis, es probable que la misma sea un componente más del síndrome metabólico derivado de la

resistencia a la insulina antes que un evento metabólico individualizado.¹⁸⁻¹⁹ De hecho, la hiperuricemia no se asocia forzosamente a trastornos de la función cardiovascular en sujetos aparentemente sanos.²⁰⁻²² Lo anterior es particularmente relevante dada la prevalencia del exceso de peso en la presente serie de estudio.

En la pasada década han ocurrido mejoras sustanciales en la evaluación del RCV. Una mejor apreciación de los efectos aterogénicos de los factores conocidos de RCV se ha acompañado de una mayor comprensión de la integración de estos factores dentro de un perfil de riesgo global que proporcionaría un poder predictivo superior a cualquier factor de riesgo examinado aisladamente. El conocimiento del comportamiento de los “nuevos” biomarcadores permitiría asignar el paciente hipertenso (aún en ausencia de lesión de órgano-diana) a una categoría diagnóstica inmediatamente superior, y ello se traduciría en una mejor ventana de oportunidad para intervenciones médicas, farmacológicas y nutricionales que puedan modificar favorablemente el pronóstico de la enfermedad y evitar la ocurrencia de complicaciones (muerte incluida).

No obstante, la incorporación en la práctica diagnóstica de los nuevos biomarcadores de la aterosclerosis puede oscurecer las interacciones que podrían establecer con los ahora denominados tradicionales. Estas interacciones deberían ser examinadas en estudios ulteriores con hipertensos complicados, primero; e hipertensos aquejados también de Diabetes mellitus: un importante factor de riesgo endotelial y vascular.

CONCLUSIONES

El riesgo cardiovascular en sujetos hipertensos sin lesión de órganos diana se asocia con hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y

filtrado glomerular disminuido (cuando éste se estima del comportamiento de la Cistatina C). El daño renal revelado podría ser causado por la resistencia a la insulina secundaria al exceso de peso y/o el decursar de la propia enfermedad hipertensiva y el impacto negativo de cifras tensionales crónicamente elevadas.

Futuras extensiones

Estudios de naturaleza transversal como el expuesto en este artículo deberían ir seguidos de otros longitudinales que examinen la incidencia en el tiempo de algunas de las formas de la gran crisis aterosclerótica (GCA) para, de esta manera, estimar el riesgo relativo de ocurrencia de las mismas en presencia de valores alterados de los biomarcadores de la aterosclerosis empleados en esta investigación.

SUMMARY

Rationale: *New biomarkers for atherosclerosis have been proposed. It is expected from their use peoples at increased risk of cardiovascular damage to be early identified and adequately treated. Objective:* *To examine the associations between the new biomarkers of atherosclerosis and a clinical-epidemiological construct of cardiovascular risk (CVR) in high blood pressure (HBP) not complicated with lesion of target-organs. Study design:* *Analytical, cross-sectional. Material and method:* *CVR was stratified in 100 un-complicated, hypertensive subjects (Males: 56.0%; Agees \geq 60 years: 22.0%; Stage I of HBP progression: 78.0%; Evolution < 5 years: 49.0%) from sex, age, tobacco use, blood pressure figures, and serum total cholesterol value. In addition, thickness of the intima layer of the carotid artery (GIM) was ultrasonographically measured. Associations between CVR, presence of albuminuria, and serum concentrations of glycated hemoglobin, troponin T, blood natruretic peptid, high sensitive C reactive protein, fibrinogen and Cystatin C. Results:* *Sixty-nine percent of the subjects showed CVR between moderate-high.*

Twelve of the patients presented with GIM > 1.0 mm. An increased CVR was associated with hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, and hyperuricemia. Increased CVR was also associated with reduction of the glomerular filtration rate when estimated from Cystatin C. Conclusions: *Even in the absence of lesion of target-organs, hypertensive subjects might show a reduced glomerular filtration rate as revealed with Cystatin C. Revealed glomerular damage might result from resistance to insulin action and/or deleterial influence of chronically elevated blood pressure. García Sánchez N, León Álvarez JL. Biomarkers of atherosclerosis as predictors of cardiovascular risk in uncomplicated high blood pressure. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(2):275-283. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Subject headings: *Biomarkers / Atherosclerosis / Cardiovascular risk / High blood pressure.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
4. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-9.
5. 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.
6. 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.
7. Aminbakhsh A, Mancini GBJ. Carotid intima-media thickness measurements: What defines an abnormality? A systematic review. Clin Invest Med 1999;22:149-57.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Microalb-Látex. Juego de reactivos para la determinación de albúmina en muestras de orina. Manual del usuario. Registro número 0308-15. Helfa Diagnósticos. Habana. Cuba.
 12. Santana Porbén S, Martínez Canalejo, H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Editorial EAE Académica Española. Madrid: 2012.
 13. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Estadísticas no Paramétricas. Editorial Publicia. Saarbrücken: 2013. ISBN: 978-3-639-55468-7.
 14. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2583-9.
 15. 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.
 16. Talbott JH, Seegmiller JE. Gout and uric acid metabolism. Thieme Medical Publishers. New York: 1976.
 17. Wyngaarden JB, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. Grune & Stratton. New York: 1976.
 18. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: Visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. Metabolism 1998;47:929-33.
 19. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: An active component or an innocent bystander? Metabolism 2006; 55:1293-301.
 20. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Int Med 1999;131:7-13.
 21. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. JAMA 2000;283(18):2404-10.
 22. Viuzzi F, Parodi D, Leoncini G, Parodi A, Falqui V, Ratto E; *et al.* Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. Hypertension 2005;45:991-6.