



Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica (Risk factors for cardiovascular diseases. Bibliographic review)

Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil² ✉

¹ Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

² Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 24 de Abril del 2020.

Aceptado: 9 de Septiembre del 2020.

Publicado online: 22 de Noviembre del 2020.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(20)0902-R

Resumen (español)

Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte y representan casi la mitad de toda la mortalidad global. La aparición de estas enfermedades está estrechamente relacionada con los factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. El objetivo de la investigación fue describir los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y vigente de los potenciales efectos de los diferentes factores de riesgo sobre la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares. Muchas características genéticas, bioquímicas y de la pared vascular pueden ser determinantes del riesgo cardiovascular. Algunos de ellos están relacionados en forma causal con el proceso aterosclerótico. Aunque estos determinantes del riesgo no mejoren la estratificación del riesgo, pueden proporcionar un valioso conocimiento sobre la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. Debe enfatizarse que, incluso si los nuevos determinantes del riesgo no mejoran la estratificación del riesgo, proporcionan un conocimiento valioso sobre la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. La eliminación o modificación de factores de riesgo, junto con el tratamiento farmacológico específico, puede mejorar la supervivencia, reducir la frecuencia de complicaciones y necesidad de intervención, mejorando la calidad de vida. El creciente conocimiento de factores de riesgo suministra una base para que alguno pueda ser utilizado en la práctica clínica cotidiana en un futuro cercano.

Palabras clave (español)

Enfermedades Cardiovasculares; Factores de riesgo; Epidemiología; Prevención

Abstract (english)

Cardiovascular disease is the most common cause of death, accounting for almost half of all global mortality. The appearance of these diseases is closely related to risk factors for the development of atherosclerosis. The objective of the research was to describe the risk factors for cardiovascular diseases. A bibliographic search was carried out in the electronic databases of biomedical scientific literature to investigate the eligible articles in the last 30 years. The evidence was included because it was relevant and currently in force on the effects of different risk factors on the epidemiology of

cardiovascular diseases. Many genetic, biochemical, and vascular wall characteristics can be determinants of cardiovascular risk. Some of them are causally related to the atherosclerotic process. Although these risk determinants do not improve risk stratification, they can provide valuable insight into the pathophysiology of cardiovascular disease. It must be emphasized that even if the new risk determinants do not improve risk stratification, they provide valuable insight into the pathophysiology of cardiovascular disease. Elimination or modification of risk factors, together with specific pharmacological treatment, can improve survival, reduce the frequency of complications and the need for intervention, improving quality of life. Increasing knowledge of risk factors provides a basis for some to be used in everyday clinical practice in the near future.

Keywords (english)

Cardiovascular Diseases; Risk factors; Epidemiology; Prevention.

Introducción

El concepto de factor de riesgo fue presentado a mediados del siglo XX, cuando investigadores del estudio Framingham identificaron de forma inicial los elementos responsables del desarrollo de aterosclerosis coronaria (1). Posteriormente, factores adicionales han demostrado relaciones con el proceso aterosclerótico. Pero mientras que algunos confirmaron su importancia, otros fueron descartados. Desde el punto de vista epidemiológico, el factor de riesgo es la característica o propiedad asociada a mayor riesgo de desarrollar una enfermedad o condición por un individuo o grupo poblacional (2,3). Estos pueden ser factores de riesgo clásicos y modernos (tabla 1).

Las acciones preventivas en sujetos asintomáticos y aparentemente sanos están basadas en la evaluación del riesgo cardiovascular total,

considerando los factores de riesgo más importantes para cada individuo. Existen sistemas para evaluar el riesgo de muerte en los siguientes 10 años en una población sana que incluyen 5 factores de riesgo que conducen a enfermedades cardiovasculares: edad, género, concentraciones séricas de colesterol, presión arterial sistólica y hábito tabáquico (4). Este sistema fue desarrollado con datos de países con alto y bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares. La necesidad de mejorar la capacidad de predecir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares es la razón de realizar investigaciones que evalúan la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población adulta (5).

Diferentes investigaciones han mostrado diferencias significativas en la frecuencia de factores de riesgo y mortalidad cardiovascular. Además, se han incluido nuevos factores de riesgo como concentraciones de homocisteína y proteína C reactiva

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Hábito tabáquico
Factores modificables	<ul style="list-style-type: none"> • Inactividad física • Dislipidemia • Diabetes • Hipertensión arterial • Obesidad • Síndrome metabólico • Factores trombóticos • Homocisteína
Factores no modificables	<ul style="list-style-type: none"> • Marcadores de proceso inflamatorio • Edad • Género • Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura. • Diagnóstico de enfermedades cardiovasculares u otros procesos de aterosclerosis • Marcadores genéticos

de alta sensibilidad (6). El objetivo de la investigación fue describir los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

Metodología de la búsqueda de la información

Entre enero y diciembre de 2019 fueron examinadas las bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UP To DATE, OVIDSP, ScienceDirect, SciELO y PUBMED) para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años (1986 - 2016). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "enfermedades cardiovasculares", "factores de riesgo", "epidemiología" y "prevención". Se incluyeron los artículos disponibles en inglés y en español. Fueron escogidos estudios realizados en humanos, animales y cultivos celulares en idioma inglés y español. Muchas de las bases biológicas de los factores de riesgo cardiovasculares han sido reportados en los últimos 30 años. La evidencia fue incluida debido a que era relevante y actualmente vigente de los efectos de los diferentes factores de riesgo sobre la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.

Factores de riesgo clásicos

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen 9 factores de riesgo clásicos potencialmente modificables como hábito tabáquico, dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad, factores psicosociales, dieta y actividad física, los cuales son responsables de más del 90 % del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, estos factores de riesgo son similares para diferentes grupos poblacionales, independientemente de región del mundo, religión, raza, género o edad (7).

Edad. La probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Presumiblemente como consecuencia de la exposición a diferentes factores de riesgo por largos periodos de tiempo, así como disminución del diámetro arterial asociada al proceso de envejecimiento. La disminución del impacto de todos los factores de riesgo en diferentes momentos de la vida probablemente altera el momento de aparición de estas enfermedades.

Algunas observaciones demuestran que el desarrollo de cardiopatía isquémica está sucediendo cada vez con mayor frecuencia en sujetos más jóvenes. Actualmente la incidencia de infarto del miocardio en menores de 45 años es de aproximadamente 10 % (8).

Aunque en este grupo de sujetos se puede presentar con mayor frecuencia de otras causas de oclusión de la arteria coronaria como: hipercoagulabilidad (especialmente en mujeres con hábito tabáquico que utilizan en forma concomitante anticonceptivos orales), anomalías congénitas de la arteria coronaria o espasmo arterial (especialmente bajo los efectos de drogas de uso ilegal como la cocaína). En 80 % de los pacientes que sufren infarto del miocardio es debido a aterosclerosis de las arterias coronarias (9).

Género. El riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en hombres comparado con mujeres (10). Sin embargo, la mortalidad en hombres ha disminuido en las últimas décadas comparado con las mujeres que han experimentado un aumento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente en los grupos de mayor edad (11). La incidencia de enfermedad cardíaca coronaria en menopáusicas es similar a la de hombres de su misma edad. Las mujeres más jóvenes tienen una tasa de mortalidad después de un infarto del miocardio más elevada comparado con los hombres de la misma edad. Además, las mujeres diabéticas tienen más probabilidades de morir por enfermedades cardiovasculares comparado con los hombres diabéticos. Las mujeres con diagnóstico de fibrilación auricular tienen mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica que los hombres. La falta de evidencia con respecto a las diferencias entre los géneros ha llevado a suposiciones erróneas sobre los efectos de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, llevando a diagnóstico incorrecto y tratamiento subóptimo, lo que influye significativamente en el pronóstico de estas pacientes (10).

Hipertensión arterial. La hipertensión arterial es un factor de riesgo conocido para enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal en estudios epidemiológicos (12). El aumento de la presión arterial sistólica es un factor de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria similar al aumento de la presión diastólica. La hipertensión sistólica aislada también es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cerebrovascular (13). Los pacientes con hipertensión generalmente tienen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes y/o dislipidemia) comparado con aquellos sujetos con presión arterial normal. Debido a la posible interacción entre estos factores, el riesgo cardiovascular general en personas hipertensas es superior al de la población general (14). Diferentes ensayos clínicos demuestran que los fármacos antihipertensivos pueden disminuir el riesgo

de desarrollo de enfermedad cerebrovascular, cardiovascular e insuficiencia cardíaca asociado a la hipertensión arterial. El valor objetivo de presión arterial en prevención primaria y secundaria es menor a 140 / 90 mm de Hg y en pacientes con diabetes menor de 130 / 80 mm de Hg (15).

Obesidad. Estudios epidemiológicos han demostrado que el aumento del índice de masa corporal elevado está asociado con aumento de la mortalidad por causa cardiovasculares. La obesidad es más común en las mujeres, probablemente asociado a menor actividad física (16). La acumulación de tejido graso, especialmente abdominal, tiene efectos potenciadores sobre otros factores de riesgo, como hipertensión, dislipidemias, alteración de la tolerancia a la glucosa e insulinoresistencia (17). El índice de masa corporal es el más comúnmente utilizado como medida de riesgo antropométrico. No obstante, la medición de la relación cintura / cadera agrega información sobre el riesgo cardiovascular (18). La obesidad está asociada con la hipertrofia ventricular izquierda (19). La reducción de peso es fundamental en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares (11,20).

Síndrome metabólico. El síndrome metabólico es la combinación de obesidad central o insulinoresistencia con otros factores de riesgo como hipertensión, bajas concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad, concentraciones elevadas de triglicéridos y glicemia en ayunas (21,22). Todos estos componentes del síndrome metabólico son fuertemente afectados por el estilo de vida. El énfasis principal del tratamiento de los sujetos con esta condición debe ser la disminución de peso corporal y el aumento de la actividad física. Sin embargo, algunos componentes del síndrome metabólico pueden necesitar tratamiento farmacológico.

Diabetes mellitus. La insulinoresistencia, hiperinsulinemia e intolerancia a la glucosa promueven el desarrollo de aterosclerosis (23). Tanto la diabetes insulino dependiente como la diabetes no insulino dependiente aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y arterial periférica. La incidencia de diabetes aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres con edad similar. Comparado con los hombres, las mujeres con diabetes tienen 50 % más de probabilidades de sufrir enfermedad cardíaca coronaria que puede ser mortal (24). El impacto sobre el riesgo cardiovascular causado por la diabetes puede explicarse por los efectos adversos de la diabetes sobre otros factores de riesgo, como hipertensión o

dislipidemia, así como el efecto directo de la hiperglucemia o la diabetes (25). Las recomendaciones actuales para el manejo de la diabetes indican la necesidad de un tratamiento activo de los factores de riesgo adicionales (26).

Dislipidemia. Las concentraciones séricas elevadas de colesterol son un factor de riesgo cardiovascular (especialmente de enfermedad cardíaca coronaria) en ambos sexos (27). Estudios epidemiológicos, angiográficos y clínicos confirman el papel central de las lipoproteínas de baja densidad en la etiopatogenia de la aterosclerosis (28,29). También existe fuerte asociación negativa entre las bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular tanto en mujeres como en hombres (30). Sin embargo, los datos que indican que el aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad disminuye el riesgo de complicaciones severas en sujetos con enfermedad cardiovascular es contradictoria (31). La posibilidad de altas concentraciones de triglicéridos como factor de riesgo para la aterosclerosis aún no tiene una respuesta clara. Alguna evidencia sugiere que la hipertrigliceridemia puede ser un factor de riesgo independiente de enfermedad cardíaca coronaria (32), mientras que otros datos indican que pierden importancia predictiva de los triglicéridos después de considerar otros factores de riesgo, especialmente la concentración de lipoproteínas de alta densidad (33). Otros resultados muestran, de forma indirecta, que la disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos causa disminución significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares (34).

Lipoproteína (A). La importancia de la elevación de las concentraciones de la lipoproteína (a) como factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares ha sido demostrada en estudios tanto prospectivos como retrospectivos. Existe relación independiente entre las concentraciones séricas de lipoproteína (a) superiores a 30 mg/dL y enfermedad cardiovascular, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular, re-estenosis después de angioplastia coronaria y cambios en la derivación de arteria coronaria (35). Las concentraciones elevadas acentúan los potenciales efectos negativos del aumento de las concentraciones séricas de colesterol. La disminución de las concentraciones séricas de lipoproteínas de baja densidad disminuye el potencial aterogénico de la lipoproteína (a) (36). Sin embargo, alguna evidencia no ha logrado demostrar el posible vínculo entre las concentraciones de lipoproteína (a) y la enfermedad cardiovascular (35). Las concentraciones

probablemente deberían determinarse en pacientes con enfermedad cardiovascular sin otros factores de riesgo conocidos.

Hábito tabáquico. Existe evidencia que el hábito tabáquico aumenta en forma significativa la morbi-mortalidad por causas cardiovasculares. La severidad de los efectos adversos está asociados a la cantidad de cigarrillos diarios y duración del hábito tabáquico (37). Es importante hacer notar que el tabaquismo pasivo también aumenta el riesgo cardiovascular (38). Tanto la nicotina como el monóxido de carbono inhalados con parte del humo del tabaco producen vasoconstricción, disminuye las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, aumenta la concentración de lipoproteínas de baja densidad y la coagulabilidad sanguínea (39). El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular, independientemente de la duración del hábito tabáquico y cantidad de cigarrillos consumidos (40).

Inactividad física. La falta de actividad física regular, que puede contribuir al inicio más temprano y progresión de la enfermedad cardiovascular, es un problema importante para la salud. La evidencia indica que la disminución marcada de la actividad física entre los jóvenes puede contribuir en forma significativa a la aparición de enfermedades cardiovasculares secundarias a aterosclerosis. El estilo de vida sedentario duplica el riesgo de muerte prematura y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de la actividad física en adultos puede mejorar la esperanza de vida al retrasar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (11). Las formas de entrenamiento físico con ejercicios regulares, al disminuir los efectos de la aterosclerosis, pueden reducir la mortalidad general entre 20 % y 25 % (41). La promoción de actividad física entre escolares, en el sitio de trabajo, durante el tiempo libre y después de la jubilación, puede contribuir a retrasar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Factores psicosociales. Cada vez existe mayor número de evidencia que demuestra que los factores psicosociales como bajo nivel socioeconómico, aislamiento social, falta de apoyo social, estrés laboral - familiar y emociones negativas (incluida depresión y hostilidad), afectan el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con enfermedad establecida lleva a agravamiento del curso clínico y pronóstico. Además de asociarse con mayor riesgo de severidad del cuadro clínico y mortalidad luego del primer incidente de enfermedad cardíaca coronaria, pueden obstaculizar los esfuerzos para cambiar estilos de vida y promoción de

actividades de promoción de la salud, afectando el estado de ánimo en los sujetos afectados. Estos factores no aparecen en forma individual, sino que se van acumulando en el sujeto o grupos de persona. Existe evidencia creciente que indica que las acciones destinadas a contrarrestar los factores de riesgo psicosocial, así como a promover un estilo de vida saludable, pueden prevenir la aparición y progresión de las enfermedades cardiovasculares (11).

Factores de riesgo modernos

Para comprender la patogénesis de la enfermedad cardiovascular y determinar los potenciales riesgos, se ha hecho hincapié en la búsqueda de factores para mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular. Existen factores de riesgo adicionales que aumentan la capacidad predictiva de los modelos existentes. Varios factores genéticos, marcadores bioquímicos o propiedades vasculares pueden ser determinantes del riesgo cardiovascular.

Algunos de estos factores están asociados con la aterotrombosis, como polimorfismos genéticos o factores de coagulación. Otros son considerados como causantes de la enfermedad (proteína C reactiva) o como marcadores tempranos del daño de la pared vascular (aumento del grosor de la íntima media carotídea e índice de calcificación de la arteria coronaria). No está claro si cada uno de estos elementos representa la causa o una etapa de daño vascular.

Factores genéticos. Las enfermedades cardiovasculares prematuras en familiares de primer grado (menos de 55 años en hombres y menos de 65 años en mujeres) están asociado con un aumento del riesgo para los sujetos. El riesgo de enfermedad cardíaca coronaria también aumenta cuando se tienen varios parientes jóvenes con diagnóstico de enfermedad cardíaca coronaria (42). El infarto del miocardio y otras enfermedades cardiovasculares asociadas a aterosclerosis, especialmente en edades tempranas, están fuertemente influenciadas por factores genéticos. Los polimorfismos genéticos pueden predisponer al desarrollo de estas enfermedades mediante cambios de inserción / eliminación y polimorfismos de un solo nucleótido. Se han identificado múltiples variantes de polimorfismos que están asociados en forma significativa en el riesgo cardiovascular. Estos incluyen polimorfismos de apolipoproteína E, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor de la enzima convertidora

de angiotensina y la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (43).

Existe alto riesgo de desarrollo temprano de enfermedad cardíaca coronaria en sujetos con hipercolesterolemia familiar, cuya frecuencia aproximada es de 1 caso por cada 500 personas. Es causada por la mutación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad y está presente en 5 % - 10 % de las personas que desarrollan enfermedad cardíaca coronaria antes de los 55 años de edad. Otra forma común de dislipidemia severa es la hiperlipidemia compleja familiar. Esta enfermedad ocurre aproximadamente en 1 de cada 100 personas y depende de varios trastornos genéticos (42). Cambios en el estilo de vida y uso de estatinas (incluso en jóvenes con hipercolesterolemia sin enfermedad) prolonga y mejora la calidad de vida (44). Sin embargo, aproximadamente 3 % de los sujetos tienen alteraciones en el gen de apoproteína B-100, que es un ligando del receptor de lipoproteínas de baja densidad. Este defecto genético parece tener un curso clínico más leve comparado con la mutación del gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (45).

Homocisteína. Estudios epidemiológicos indican que existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con altas concentraciones plasmáticas de homocisteína. La magnitud del riesgo ha sido estimada desde 20 % en estudios de cohorte prospectivos hasta 80 % en estudios retrospectivos (46-48). Esta elevación de las concentraciones está asociada en forma significativa con desarrollo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, muerte por enfermedad cardiovascular y progresión de la enfermedad cardíaca coronaria (49). Sin embargo, otras investigaciones no han confirmado estos hallazgos (50,51). Una de las causas más importantes de hiperhomocisteinemia es la deficiencia de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12. La dieta rica en ácido fólico disminuye las concentraciones de homocisteína. No obstante, no existe evidencia de efectos benéficos de la suplementación de ácido fólico y/o vitaminas B en la disminución de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular o diabetes, a pesar de la disminución de la hiperhomocisteinemia (52,53). Las concentraciones séricas aumentan en forma significativa en sujetos con antecedentes de hábito tabáquico, hipertensión e hiperlipidemia (42). En estos pacientes es recomendable controlar otros factores de riesgo.

Marcadores de inflamación. La principal forma de progreso de la aterosclerosis es a través de la inflamación. La evidencia que asocia inflamación y

aterogénesis proviene de estudios de enfermedad cardíaca coronaria. Los marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva, son fuertes predictores de eventos cardiovasculares futuros. En sujetos con enfermedad coronaria estable, las concentraciones más elevadas de proteína C reactiva identifican un aumento en el riesgo de síndrome coronario agudo. En pacientes con angina inestable y/o infarto del miocardio, estos valores indican peor pronóstico y riesgo de complicaciones durante la hospitalización y el seguimiento de 6 - 12 meses (54).

La proteína C reactiva es también indicador de disfunción vascular endotelial, promueve la aparición de trombos y aumenta el número de células inflamatorias dentro de la pared arterial. Las concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva, junto con las concentraciones de amiloide A, pueden demostrar un proceso inflamatorio más severo en la pared arterial, con invasión de células inflamatorias, liberación de enzimas proteolíticas, daño del revestimiento fibroso y ruptura placa aterosclerótica (55).

Las citocinas proinflamatorias también tienen un papel fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. El factor de necrosis tumoral alfa aumenta la expresión de receptores de monocitos en la superficie del endotelio dañado, provocando aumento en el número de células que pasan al espacio endotelial y allí se transforman en macrófagos. Existe evidencia de concentraciones elevadas en pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio y enfermedad coronaria inestable. Las concentraciones elevadas luego del infarto del miocardio pueden aumentar el riesgo de infartos posteriores (56), pero esta relación no ha podido ser demostrada en pacientes sin infarto al miocardio previo (57).

La interleucina-6, otra citocina proinflamatoria, también está asociada al riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Existe evidencia de concentraciones elevadas en pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, incluido el infarto de miocardio, así como en individuos sanos con antecedente de infarto de miocardio (58,59). También existe asociación positiva entre las concentraciones de interleucina-6, interleucina-18 y factor de necrosis tumoral-alfa con factores de riesgo cardiovascular, pero sin efecto confirmado sobre eventos cardiovasculares posteriores (60). Las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias muestran fuerte relación con los valores de otros marcadores séricos de inflamación, como proteína C reactiva, fibrinógeno o amiloide A y son un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares futuros (61).

Las concentraciones de interleucina-6 están elevadas en algunos casos de infecciones bacterianas y virales, por lo que pueden fomentar la aparición y desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Sin embargo, no se ha demostrado correlación significativa entre el aumento de los títulos de inmunoglobulina G contra *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simple y citomegalovirus con el riesgo cardiovascular, así como con las concentraciones de marcadores pro-inflamatorios (62,63). El uso de estatinas en prevención primaria ha mostrado que los sujetos sanos sin hiperlipidemia, pero con concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva ultra-sensible, presentan disminución significativa en la frecuencia de eventos cardiovasculares (64). Por lo tanto, el tratamiento anti-inflamatorio es útil en el tratamiento y prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Factores trombogénicos. Existe evidencia de un posible vínculo entre las concentraciones plasmáticas elevadas de fibrinógeno y el riesgo de enfermedad cardiovascular (65). La disminución de estas concentraciones en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria disminuye el número de muertes por causas cardíacas y cerebrovasculares (66). El cese del hábito tabáquico, pérdida de peso corporal, actividad física regular y uso de fibratos pueden reducir en forma marcada las concentraciones de fibrinógeno. También existe asociación entre el riesgo de eventos cardíacos coronarios y las concentraciones de factor von Willebrand, dímero D, factor de coagulación VII e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (67).

La fuerza de la asociación entre estos factores trombogénicos con las enfermedades cardiovasculares depende de factores modificables asociados al estilo de vida. Se ha descrito estrecha asociación entre el hábito tabáquico y las concentraciones de fibrinógeno y dímero D (42). En mujeres mayores de 35 años, el hábito tabáquico y uso de anticonceptivos orales en forma concomitante resulta en mayor número de episodios de síndrome coronario agudo secundario debido a coágulos sanguíneos. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales con baja concentraciones de etinilestradiol tienen concentraciones significativamente más elevadas de fibrinopéptido A y fibrinógeno, mientras que las mujeres fumadoras no presentan aumento compensatorio de la antitrombina III (68). El hábito tabáquico tiene efectos marcados sobre el sistema de coagulación e intensifica los procesos patológicos asociados a sus alteraciones.

Infecciones virales. La mortalidad relacionada a infecciones virales, y en especial a la influenza, es mayor en personas con enfermedades

cardiovasculares comparado con otras enfermedades crónicas. La influenza causa mayor sintomatología en pacientes con enfermedad cardiovascular y diabetes. El riesgo de complicaciones, hospitalización y muerte por influenza es mayor en sujetos mayores de 65 años con enfermedades crónicas (69). Actualmente existen dos hipótesis probables que explican como las infecciones virales puede acelerar la aparición de patologías cardiovasculares. La primera hipótesis propone que la infección produce anticuerpos contra las lipoproteínas de baja densidad, lo que provoca desarrollo y progresión de las lesiones ateroscleróticas en el vaso. La segunda hipótesis indica la posible presencia del agente infeccioso en la pared vascular, lo que lleva a reacciones autoinmunes localizadas que intensifican el proceso de aterogénesis (70).

La vacunación contra influenza en personas con enfermedades cardiovasculares protege tanto contra muertes por causas cardiovasculares como por otras causas (71). La administración de la vacuna tiene efecto protector, especialmente en sujetos mayores, ya que reduce la necesidad de hospitalización, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, reduce el riesgo de enfermedad cerebrovascular (72). Esto puede ser útil en sujetos con diagnóstico de diabetes, quienes a menudo presentan enfermedades cardiovasculares en forma concomitante (73). También puede ser usada como prevención secundaria de personas con enfermedad cardíaca coronaria y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas (72,74).

Contaminación ambiental. Estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado los efectos de la contaminación ambiental en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Contaminantes ambientales (como monóxido de carbono, óxido de nitrógeno, dióxido de azufre, ozono, plomo y polvo) aumentan la frecuencia de hospitalización y mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Existe aumento significativo insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias en este grupo de pacientes (75). Se debe prestar especial atención al hecho que la elevada concentración de partículas de polvo con diámetro menor o igual a 2,5 µm está asociada con mayor riesgo de infarto del miocardio (76). La exposición a largo plazo a este tipo de polvo está asociada con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (enfermedad cardíaca coronaria, infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular) y mayor mortalidad por estas causas en menopáusicas (77).

La exposición al polvo, tanto a largo como a corto plazo, causa aumento de la frecuencia cardíaca,

presión arterial, concentraciones de fibrinógeno y otros factores de coagulación, espasmos arteriales, aumento de las concentraciones de proteína C reactiva, disfunción endotelial y reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (78). Todo esto produce cambios isquémicos en la electrocardiografía, característicos de la aparición de angina de pecho, arritmias ventriculares graves y mayor riesgo de síndromes coronarios agudos (79,80). Controlar la calidad del aire y reducir las emisiones de escapes de automóviles y polvos industriales es parte de las estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares.

Frecuencia cardíaca. El aumento de la frecuencia cardíaca está asociado con mayor riesgo de mortalidad general. La frecuencia cardíaca en reposo elevada aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la población general y en pacientes hipertensos, diabéticos y con enfermedad coronaria preexistente (81). Este también es un factor de riesgo independiente de mortalidad por enfermedad cardiovascular, particularmente en hombres (82). La actividad cardíaca aumentada en reposo facilita la aparición de arritmias e isquemia miocárdica, así como la progresión de aterosclerosis. Los beneficios del tratamiento con betabloqueantes posterior al infarto de miocardio parecen ser dependientes del efecto cronotrópico negativo (83). Otros betabloqueantes e inhibidores selectivos de los canales de calcio también han demostrado ser efectivos (84).

Grosor de la íntima-media carotídea. La medición del grosor de la íntima-media carotídea por ecografía en modo B puede detectar lesiones ateroscleróticas tempranas antes que ocurra obstrucción del vaso. El grosor normal es de 0,9 – 1,5 milímetros. Valores superiores a estos indican engrosamiento de la pared y estrechamiento de la luz del vaso, mientras que valores superiores a 1,5 milímetros indica presencia de placa aterosclerótica. Estas medidas también están asociadas con desarrollo de enfermedades cardiovasculares y son predictoras independientes de infarto del miocardio y enfermedad cerebrovascular (85,86). Varios factores de riesgo afectan el grosor de la íntima-media carotídea y el tratamiento farmacológico puede detener el progreso o reducir el grosor de las lesiones carotídeas pre-existentes (87). Además, puede ser considerado un indicador de severidad de la aterosclerosis y permite evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en personas asintomáticas con riesgo cardiovascular moderado (88).

Calcificación de las arterias coronarias. El índice de calcificación de las arterias coronarias,

evaluado mediante tomografía computada, es un marcador de severidad de las lesiones ateroscleróticas (89). Diferentes informes indican la importancia pronóstica, particularmente significativa en pacientes con riesgo moderado, de enfermedad cardíaca coronaria en los siguientes 10 años (90). Aunque existen diferencias entre grupos poblacionales, ya que en Europa el índice de calcificación es más bajo comparado con la población de América del Norte, especialmente en personas con enfermedades cardiovasculares no tratadas (91). La predicción del riesgo por el índice de calcificación de la arteria coronaria por debajo del valor de 100 unidades de Agatston es considerada demasiado bajo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria hemodinámicamente significativa. Mientras que valores por encima de 400 unidades está asociado con alto riesgo para desarrollar la enfermedad (92).

Un índice de calcificación de la arteria coronaria alto permite predecir la enfermedad cardíaca coronaria de forma independiente a otros factores de riesgo y a las concentraciones de proteína C reactiva (93). El grado de calcificación también puede asociarse con la aparición e intensidad de la vasoconstricción en la coronariografía clásica. Sin embargo, no ha sido posible demostrar asociación entre la ubicación de las calcificaciones y ubicación de las estenosis coronarias críticas. Un valor del índice de 0 unidades permite excluir la enfermedad cardíaca coronaria (94). Sin embargo, no todas las investigaciones comparten estos hallazgos. Algunos informes han demostrado que aproximadamente 19 % de los pacientes con valor de 0 puede experimentar estenosis significativa de las arterias coronarias, y aproximadamente el 12 % deben someterse a procedimientos de revascularización en los siguientes 30 días (95). Es necesario obtener mayor información de ensayos clínicos para establecer si este puede ser un marcador confiable para evaluar las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias.

Conclusión

Las enfermedades cardiovasculares asociadas a aterosclerosis aparecen lentamente. Los síntomas generalmente pueden manifestarse en estadios avanzados de la enfermedad. La prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en sujetos asintomáticos es fundamental. La eliminación o modificación de factores de riesgo, junto con el tratamiento farmacológico específico, puede mejorar la supervivencia, reducir la frecuencia de

complicaciones y necesidad de intervención, mejorando la calidad de vida.

Numerosos factores de riesgo facilitan comprender los procesos que conducen a la aterosclerosis, aunque algunos de estos factores no mejoran la estratificación de los sujetos de acuerdo al riesgo cardiovascular. El creciente conocimiento de factores de riesgo suministra una base para que alguno

pueda ser utilizado en la práctica clínica cotidiana en un futuro cercano.

Conflictos de interes

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

Referencias

1. Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, Sanchez RJ, Khan I, Elassal J, D'Agostino RB Sr, Peterson ED, Sniderman AD. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2019; 139: 1603-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006; 113: 791-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Preventing Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016; 58: 463. [[PubMed](#)]
4. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, Segura A, Rigo F, Elosua R, Carbayo JA, Gavrila D, Moral I, Tuomilehto J, Muñiz J; ERICE study group. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68: 205-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018; 320: 281-297. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Jin J. Risk Assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors. *JAMA*. 2018; 320: 316. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, Rao-Melacini P, Zhang X, Pais L, Agapay S, Lopez-Jaramillo P, Damasceno A, Langhorne P, McQueen MJ, Rosengren A, Dehghan M, Hankey GJ, Dans AL, Elsayed A, Avezum A, Mondo C, Diener HC, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Pogosova N, Weimar C, Iqbal R, Diaz R, Yusoff K, Yusufali A, Oguz A, Wang X, Penaherrera E, Lanan F, Ogah OS, Ogunniyi A, Iversen HK, Malaga G, Rumboldt Z, Oveisgharan S, Al Hussain F, Magazi D, Nilanont Y, Ferguson J, Pare G, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016; 388: 761-75. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Kim MS, Kang SJ, Lee CW, Han S, Park DW, Lee SW, Kim YH, Park SW, Park SJ, Kim JJ. Prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic healthy subjects: an intravascular ultrasound study of donor hearts. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20: 465-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L, Singh M. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(1): 136-156. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015; 241(1): 211-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Barbazza E, Yegeubayeva S, Akkazieva B, Tsoyi E, Zheleznyakov E, Tello JE. Improving clinical practice in primary care for the prevention and control of noncommunicable diseases: a multi-actor approach to two regional pilot projects in Kazakhstan. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019; 9(2): 129-139. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Yang WY, Zhang ZY, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Blood Pressure Indexes Associated With Mortality and Cardiovascular Outcomes-Reply. *JAMA*. 2019; 322: 2343-2344. [[PubMed](#)]
13. Midha T, Idris M, Saran R, Srivastava A, Singh S. Isolated systolic hypertension and its determinants - A cross-sectional study in the adult population of Lucknow district in North India. *Indian J Community Med*. 2010; 35: 89-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in women: Recent advances and lingering questions. *Hypertension*. 2017; 70: 19-26. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957-67. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, Jousilahti P, Salomaa V, Valsta L, Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010; 39: 504-18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Yang X, Luo W, Han S, Zha L, Zhang J, Li X, Zhao H, Liang S, Zhao R. Prevalence of high-risk coronary plaques in patients with and without metabolic syndrome and the relationship with prognosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20: 73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Page JH, Rexrode KM, Hu F, Albert CM, Chae CU, Manson JE. Waist-height ratio as a predictor of coronary heart disease among women. *Epidemiology*. 2009; 20: 361-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Halland H, Lønnebakken MT, Pristaj N, Saeed S, Midtbø H, Einarsen E, Gerdtts E. Sex differences in subclinical cardiac disease in overweight and obesity (the

- FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28: 1054-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Efrat M, Tepper S, Birk RZ. From fat cell biology to public health preventive strategies - pinpointing the critical period for obesity prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013; 26: 197-209. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20: 12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Kalra S, Gupta Y. Metabolic Syndrome: The drums are beating. *J Pak Med Assoc.* 2015; 65: 1148. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Suzuki S, Iida K, Murakoshi N, Niho B, Yoshida T, Enomoto T, Koseki S, Watanabe S, Yamaguchi I. A slight increase of fasting plasma glucose after 2 years was associated with electrocardiogram changes suggestive of coronary heart disease in normal subjects. *Clin Cardiol.* 2005; 28: 225-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Ashraf H, Ahmad J. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: A critical analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13: 300-305. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 25. Sone H, Yamada N. Progress in clinical care of cardiovascular diseases complicated with diabetes mellitus. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2009; 98: 794-801. [\[PubMed\]](#)
 26. Weitzman S. The link between diabetes and cardiovascular disease: The epidemiological perspective. *Isr Med Assoc J.* 2016; 18: 709-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol and Myocardial Infarction in Normal Weight, Overweight, and Obese Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2018; 64: 219-230. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Izawa A, Kashima Y, Miura T, Ebisawa S, Kitabayashi H, Yamamoto H, Sakurai S, Kagoshima M, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U; ALPS-AMI Investigators. Assessment of lipophilic vs. hydrophilic statin therapy in acute myocardial infarction – ALPS-AMI study. *Circ J.* 2015; 79: 161-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 29. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2020; 305: 139-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. Ohmura H. Triglycerides as Residual Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2019; 83: 969-970. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 31. Robins SJ, Collins D, Nelson JJ, Bloomfield HE, Asztalos BF. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 1172-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 32. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Antihypertensive treatment, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen male study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010; 8: 215-22. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 33. Poledne R, Kovář J. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk. *Vnitr Lek.* 2020; 65: 783-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 34. Iakobishvili Z, Hasin T, Klempfner R, Shlomo N, Goldenberg I, Brenner R, Kornowski R, Gerber Y. Association of Bezafibrate Treatment With Reduced Risk of Cancer in Patients With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1171-9. [\[PubMed\]](#)
 35. Krintus M, Kozinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014; 51: 263-79. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 36. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, Ezhov MV, Adamova IY, Pokrovsky SN. Elevated lipoprotein(a) concentration and presence of subfractions of small dense low-density lipoproteins as independent factors of risk of ischemic heart disease. *Kardiologiya.* 2016; 56: 5-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 37. Iversen B, Jacobsen BK, Løchen ML. Active and passive smoking and the risk of myocardial infarction in 24,968 men and women during 11 year of follow-up: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28: 659-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 38. Clark ML, Butler LM, Koh WP, Wang R, Yuan JM. Dietary fiber intake modifies the association between secondhand smoke exposure and coronary heart disease mortality among Chinese non-smokers in Singapore. *Nutrition.* 2013; 29: 1304-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 39. Menotti A, Puddu PE. Lifetime prediction of coronary heart disease and heart disease of uncertain etiology in a 50-year follow-up population study. *Int J Cardiol.* 2015; 196: 55-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 40. Pirie K, Peto R, Reeves GK, Green J, Beral V; Million Women Study Collaborators. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013; 381: 133-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 41. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 1-12. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 42. Brotons Cuixart C, Lobos Bejarano JM. Nuevas guías europeas de prevención cardiovascular y su adaptación española. *Aten Primaria.* 2017; 49: 201-203. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 43. Joseph PG, Pare G, Anand SS. Exploring gene-environment relationships in cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2013; 29: 37-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 44. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet.* 2020; 63: 103831. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 45. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1297-1302. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 46. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 422-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

47. Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2003; S131-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015; 14: 6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Peng HY, Man CF, Xu J, Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015; 16: 78-86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Wong CK, Hammett CJ, The R, French JK, Gao W, Webber BJ, Elliott JM, Hamer AW, Ormiston JA, Webster MW, Stewart RA, Ameratunga RV, White HD. Lack of association between baseline plasma homocysteine concentrations and restenosis rates after a first elective percutaneous coronary intervention without stenting. *Heart.* 2004; 90: 1299-302. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Pizzolo F, Friso S, Olivieri O, Martinelli N, Bozzini C, Guarini P, Trabetti E, Faccini G, Corrocher R, Girelli D. Homocysteine, traditional risk factors and impaired renal function in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 698-704. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1578-88. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008; 299: 2027-36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol.* 2013; 168(6): 5126-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Papacosta O, Lowe GD. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62: 2357-62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Szulc A, Jastrzebska-Maj E, Kobielski-Gembala I. Serum tumour necrosis factor-alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2003; 14: 431-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 494-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006; 17: 699-706. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000; 101: 1767-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Welsh P, Woodward M, Rumley A, Lowe G. Associations of plasma pro-inflammatory cytokines, fibrinogen, viscosity and C-reactive protein with cardiovascular risk factors and social deprivation: the fourth Glasgow MONICA study. *Br J Haematol.* 2008; 141: 852-61. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2015; 238: 296-303. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Siscock DS, Schwartz SM, Corey L, Grayston JT, Ashley R, Wang SP, Psaty BM, Tracy RP, Kuller LH, Kronmal RA. Chlamydia pneumoniae, herpes simplex virus type 1, and cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2000; 102: 2335-40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Arcari CM, Gaydos CA, Nieto FJ, Krauss M, Nelson KE. Association between Chlamydia pneumoniae and acute myocardial infarction in young men in the United States military: the importance of timing of exposure measurement. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 1123-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Kunze R. C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial.* 2019; 23: 494-496. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 867-79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Goldenberg I, Benderly M, Sidi R, Boyko V, Tenenbaum A, Tanne D, Behar S. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). *Am J Cardiol.* 2009; 103: 41-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Ghebre MA, Wannamethee SG, Rumley A, Whincup PH, Lowe GD, Morris RW. Prospective study of seasonal patterns in hemostatic factors in older men and their relation to excess winter coronary heart disease deaths. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 352-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, Sciomer S, Gastaldelli A, Kaski JC; Working Group on "Gender difference in cardiovascular disease" of the Italian Society of Cardiology. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol.* 2019; 286: 190-7. [[PubMed](#)]
69. Zhang WQ, Yu J, Chen LL, Cheng FF, Zhang R, Gao JM, Zhang J, Zhao GM, Tian JM, Zhang T. Hospitalization rates for influenza-associated severe acute respiratory illness in children younger than five years old in Suzhou of China, 2016-2018. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za*

- Zhi. 2019; 53: 1056-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
70. Toplak N, Avcin T. Influenza and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 619-26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
71. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J.* 2004; 25: 25-31. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
72. Bittner V, Sanderson BK. Influenza vaccination in secondary prevention: an opportunity missed. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007; 27: 202-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
73. Romeo GR, Abrahamson MJ. The 2015 standards for diabetes care: maintaining a patient-centered approach. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 785-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
74. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018; 51: pii: 1701794. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
75. Tan YQ, Rashid SKA, Pan WC, Chen YC, Yu LE, Seow WJ. Association between microenvironment air quality and cardiovascular health outcomes. *Sci Total Environ.* 2020; 716: 137027. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
76. Wolf K, Schneider A, Breitner S, Meisinger C, Heier M, Cyrys J, Kuch B, von Scheidt W, Peters A; KORA Study Group. Associations between short-term exposure to particulate matter and ultrafine particles and myocardial infarction in Augsburg, Germany. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218: 535-42. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
77. de Kluizenaar Y, van Lenthe FJ, Visschedijk AJ, Zandveld PY, Miedema HM, Mackenbach JP. Road traffic noise, air pollution components and cardiovascular events. *Noise Health.* 2013; 15: 388-97. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
78. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D, Rubenfire M, Brook RD, Ferri C. Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Curr Pharm Des.* 2016; 22: 28-51. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
79. Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 110: 634-42. [\[PubMed\]](#)
80. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Künzli N. Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. *Environ Pollut.* 2017; 230: 1000-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
81. Anselmino M, Ohrvik J, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2010; 31: 3040-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
82. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993; 70: 49-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
83. Park JJ, Kim SH, Kang SH, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ. Differential effect of β -blockers according to heart rate in acute myocardial infarction without heart failure or left ventricular systolic dysfunction: A cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 2476-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
84. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009; 30: 540-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
85. Effoe VS, Rodriguez CJ, Wagenknecht LE, Evans GW, Chang PP, Mirabelli MC, Bertoni AG. Carotid intima-media thickness is associated with incident heart failure among middle-aged whites and blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000797. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
86. Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, Prejbisz A, Demkow M, Kadziela J, Naruszewicz M, Januszewicz M, Juraszynski Z, Korewicki J, Ruzyllo W. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 1058-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
87. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, Shear CL, Duggan WT, Vicari RM, Grobbee DE, Kastelein JJ; RADIANCE 2 Investigators. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007; 370: 153-160. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
88. Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, Kränkel N, Halle M, Krauss RM, Scherr J. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 394-406. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
89. Gziut AI. Comparative analysis of atherosclerotic plaque distribution in the left main coronary artery and proximal segments of left anterior descending and left circumflex arteries in patients qualified for percutaneous coronary angioplasty. *Ann Acad Med Stetin.* 2006; 52: 51-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
90. Patel AR, Bamberg F, Branch K, Carrascosa P, Chen M, Cury RC, Ghoshhajra B, Ko B, Nieman K, Pugliese F, Schoepf J, Blankstein R. Society of cardiovascular computed tomography expert consensus document on myocardial computed tomography perfusion imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020; 14: 87-100. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
91. Schmermund A, Möhlenkamp S, Berenbein S, Pump H, Moebus S, Roggenbuck U, Stang A, Seibel R, Grönemeyer D, Jöckel KH, Erbel R. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. *Atherosclerosis.* 2006; 185: 177-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
92. Willeminck MJ, van der Werf NR, Nieman K, Greuter MJW, Koweek LM, Fleischmann D. Coronary artery calcium: A technical argument for a new scoring method. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019; 13: 347-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
93. Dirrachs T, Penzkofer T, Reinartz SD, Kraus T, Mahnken AH, Kuhl CK. Extracoronary Thoracic and Coronary Artery Calcifications on Chest CT for Lung Cancer Screening: Association with Established Cardiovascular Risk Factors - The "CT-Risk"

- Trial. Acad Radiol. 2015; 22: 880-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Javadrashid R, Salehi A, Tarzamni MK, Aslanabadi N, Pak N. Diagnostic efficacy of coronary calcium score in the assessment of significant coronary artery stenosis. Kardiol Pol. 2010; 68: 285-91. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE,

Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-

Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59: 379-87. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Bravo-Henríquez A, Fernández-Ramírez A, Reyna-Villasmil E. Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Revisión bibliográfica. *Avan Biomed* 2020; 1: 3-15.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.