



Revista Latinoamericana de Hipertensión
ISSN: 1856-4550
latinoamericanadehipertension@gmail.com
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Venezuela

Nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular

Morocho Zambrano, Alicia; Espinoza Díaz, Cristóbal; Álvaro Villarruel, Andrade; Carrera Mena, Victoria; Delgado Salazar, Pablo; Cando Guanoluiza, Klever; Vinuesa Vinuesa, Cynthia; Espinoza Ludeña, Raquel
Nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 14, núm. 6, 2019

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170262862015>

Copyright © Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Nuevos biomarcadores en la evaluación del riesgo cardiovascular

Alicia Morocho Zambrano

Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré", Ecuador

aly_531@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-7860-8011>

Redalyc: [https://www.redalyc.org/articulo.oa?](https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170262862015)

id=170262862015

Cristóbal Espinoza Diaz

Universidad de Cuenca, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Andrade Álvaro Villarruel

Universidad de Cuenca, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-4487-0246>

Victoria Carrera Mena

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-4613-6750>

Pablo Delgado Salazar

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0001-5249-5779>

Klever Cando Guanoluisa

Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0003-1725-9361>

Cynthia Vinuesa Vinuesa

Universidad Tecnológica Equinoccial, Ecuador

 <http://orcid.org/g/0000-0003-2417-6644>

Raquel Espinoza Ludeña

Universidad Técnica de Machala. República del Ecuador, Ecuador

 <http://orcid.org/0000-0002-5945-2904>

RESUMEN:

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la primera causa de morbilidad a nivel mundial. Por ende, la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) es una parte constante de la práctica médica cotidiana. La identificación de nuevos biomarcadores y la examinación de su utilidad clínica para la predicción del RCV constituyen uno de los principales objetos de estudio en la investigación biomédica molecular y clínico-epidemiológica. Su implementación exitosa podría resultar en una reducción significativa de la carga asociada a las ECV en términos de calidad de vida, productividad y costos financieros. El uso

NOTAS DE AUTOR

aly_531@hotmail.com

de biomarcadores es una de las piezas centrales del movimiento de la medicina de precisión que persigue ofrecer un cuidado más personalizado, tomando en cuenta variaciones individuales en el contenido genético y la influencia de factores ambientales y del estilo de vida, con la confección de metas terapéuticas más efectivas y puntuales. En relación al RCV, se han identificado nuevos biomarcadores relacionados con la lesión y el estrés miocárdico, la inflamación crónica de bajo grado y varios otros fenómenos fisiopatológicos relevantes. En este artículo se revisan los aspectos esenciales de propuestas novedosas de biomarcadores para la evaluación del RCV.

PALABRAS CLAVE: enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, biomarcadores, inflamación crónica.

ABSTRACT:

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of morbimortality worldwide. Thus, the assessment of cardiovascular risk (CVR) is a constant part of daily medical practice. Identification of new biomarkers and the examination of their clinical utility for the prediction of CVR constitute one of the main study objects of molecular and clinical-epidemiological biomedical research. Their successful implementation may result in a significant reduction of the burden associated to CVD in terms of quality of life, productivity, and financial costs. The use of biomarkers is one of the centerpieces of the precision medicine movement, which aims to offer more personalized care, accounting for individual variations in genetic content and the influence of environmental and lifestyle factors with the establishment of more effective and targeted treatment goals. Regarding CVR, novel biomarkers have been identified in relation to myocardial injury and stress, chronic low-grade inflammation, and various other relevant pathophysiologic phenomena. This article revises essential aspects of new proposals for biomarkers for the evaluation of CVR.

KEYWORDS: cardiovascular disease, cardiovascular risk, biomarkers, chronic inflammation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año la ECV cobra 17,9 millones de vidas globalmente, que corresponden a 31% de la mortalidad mundial total y de las cuales 85% se deben a enfermedad coronaria o cerebro vascular¹. Se considera que uno de los principales motores subyacentes a esta epidemia es el fenómeno de la transición epidemiológica, que involucra un decremento en la prominencia de las enfermedades infecciosas y el auge de las enfermedades crónicas no transmisibles, propulsado por cambios profundos en el estilo de vida del ser humano promedio². Más allá de esto, se proyecta que esta tendencia epidemiológica se prolongue en el futuro con la perpetuación de la influencia de los factores de riesgo cardiovascular (RCV)³.

Por ende, la evaluación del RCV es una parte constante de la práctica médica cotidiana. Típicamente, esta tarea es guiada por una categorización clásica de los factores de riesgo, que se dividen en aquellos modificables, como la edad avanzada, el sexo masculino, el trasfondo étnico y los antecedentes familiares, entre otros; y aquellos no modificables, como el hábito tabáquico, la inactividad física y las dietas aterogénicas⁴. Recientemente, en pro del refinamiento de las estrategias de prevención contra las ECV, se han propuestos nuevos factores de RCV denominados “factores de riesgo emergentes”, entre los cuales se ha incluido la lipoproteína (a), la proteína C-reactiva, la IL-6 y la homocisteína, entre otros⁵.

La identificación de nuevos biomarcadores y la examinación de su utilidad clínica para la predicción del RCV constituyen uno de los principales objetos de estudio en la investigación biomédica molecular y clínico-epidemiológica. Su implementación exitosa podría resultar en una reducción significativa de la carga asociada a las ECV en términos de calidad de vida, productividad y costos financieros⁶. Por lo tanto, en este artículo se revisan los aspectos esenciales de propuestas novedosas de biomarcadores para la evaluación del RCV.

¿Qué características tiene un biomarcador ideal?

Gran parte de la dificultad en la exploración de nuevos biomarcadores para ECV ha girado en torno a fallas en la obtención de una definición conceptual útil de un biomarcador, y en la verificación de la

validez de la correlación entre su rol biológico y su impacto clínico⁷. Según el consenso del Grupo de Trabajo para la Definición de Biomarcadores, son conceptualizados como una característica que puede ser medida y evaluada objetivamente como indicación de procesos biológicos normales, procesos patológicos y respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas⁸. Un biomarcador útil es aquel que permite poner en movimiento intervenciones terapéuticas tempranas, basado en la identificación precisa y confiable de los individuos en riesgo. Por ende, la reproducibilidad y objetividad son características prioritarias⁹.

El uso de biomarcadores es una de las piezas centrales del movimiento de la medicina de precisión que persigue ofrecer un cuidado más personalizado, tomando en cuenta variaciones individuales en el contenido genético y la influencia de factores ambientales y del estilo de vida, con la confección de metas terapéuticas más efectivas y puntuales¹⁰. En este contexto, un biomarcador puede ser farmacodinámico, pronóstico, o predictivo. La primera categoría se refiere a aquellos que miden los efectos de un tratamiento en la progresión de una enfermedad¹¹. El tipo pronóstico provee información sobre el curso probable de la enfermedad en un sujeto no tratado, o tratado con intervenciones convencionales; mientras que los de tipo predictivo son aquellos que permiten identificar a los individuos con mayor probabilidad de responder a un tratamiento determinado¹². Cada una de estas clases puede ser útil en distintos aspectos del ejercicio biomédico en tanto puedan ofrecer información relevante y adicional que no sea simplemente una réplica de los datos ya accesibles clínicamente¹³. En relación al RCV, se han identificado nuevos biomarcadores relacionados con la lesión y el estrés miocárdico, la inflamación, la inestabilidad de la placa aterosclerótica, activación plaquetaria y la activación neurohormonal¹⁴. Esta revisión se centrará en el estudio de los candidatos incluidos en las primeras dos categorías.

Biomarcadores noveles de lesión y estrés miocárdico

La troponina cardíaca engloba un complejo de proteínas globulares contráctiles denominadas T, I y C, que son específicas al corazón y se encuentran en intervalos regulares en los filamentos delgados del músculo estriado, donde inhiben la interacción entre la actina y la miosina, impidiendo la contracción¹⁵. Durante el infarto agudo de miocardio (IAM), las formas I y T son liberadas de los cardiomiocitos necróticos. Éstas han mostrado mayor sensibilidad y especificidad que la mioglobina y la creatin-kinasa MB (CK-MB) en este escenario. Su principal limitación es que tiende a elevarse de forma retrasada, en hasta 6-9 horas, en una proporción significativa de pacientes¹⁶. Estas deficiencias son aliviadas por el uso de tecnologías de detección más refinadas, lo cual ha permitido el desarrollo de los ensayos de troponina cardíaca N ultrasensible (cTnI)¹⁷. Los niveles basales elevados de este biomarcador además se han asociado con mayor riesgo de mortalidad, IAM, ictus e insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad coronaria (EC) estable¹⁸.

Por otro lado, la proteína de unión a ácidos de tipo cardíaco (*Heart-type fatty acid binding protein*; H-FABP) es una proteína citoplásmica de bajo peso molecular hallada en los cardiomiocitos, cuyos niveles séricos se elevan en respuesta a la isquemia y el ejercicio intenso¹⁹. Los niveles elevados de H-FABP han mostrado sensibilidad de 60% y especificidad de 23,53% en las primeras 4 horas del IAM, ascendiendo a 86,96% y 60% respetivamente entre las 4 y 12 horas; valores comparables a los de la cTnI, y superiores a los de la CK-MB²⁰.

Varios señalizadores endocrinos se han estudiado como indicadores de disfunción o estrés miocárdico en relación al desarrollo de IC, entre los cuales destaca la familia de los péptidos natriuréticos. El estiramiento del miocardio induce la producción y secreción de la prohormona del péptido natriurético B, que luego es clivado a su forma N-terminal estable (NT-proBNP)²¹. Este biomarcador ha mostrado predecir el riesgo de IC con mayor precisión que los factores de riesgo clásicos (x); y se ha reconocido como factor de riesgo

independiente para ECV y EC en individuos asintomáticos de múltiples grupos étnicos²². Otra molécula, la fracción medio-regional del pro-péptido natriurético atrial (MR-proANP) ha mostrado utilidad similar al NT-proBNP. Ésta también es producida en los cardiomiocitos ante el estiramiento, y se ha asociado con mayor incidencia de eventos adversos y mortalidad en los pacientes con IC²³.

Otras moléculas han exhibido utilidad similar. La proteína ST2 pertenece a la familia de receptores de IL-1 y participa en la activación de los linfocitos Th2 y la producción de sus citoquinas²⁴. Ésta ha mostrado ser un factor predictor de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa, aunque el límite luego del cual se considera elevada aún no ha sido esclarecido²⁵. La endotelina-1 (ET-1) es un péptido bien conocido con efectos vasoconstrictores y pro-fibróticos que es secretado por las células endoteliales en relación a la presión y el estrés ejercidos en las paredes vasculares²⁶. La porción C-terminal de la pro-ET-1 es una forma más estable en circulación que su forma final, y se asociado con mayor riesgo de IC y muerte cardiovascular en los pacientes con EC y AMI, de manera comparable al NT-proBNP²⁷. La galectina 3 es una proteína de la familia de las lectinas secretada por los macrófagos cardíacos que participa en la progresión de la aterogénesis potenciando la fagocitosis y promoviendo el estrés oxidativo²⁸; y ha mostrado ser un predictor útil de mortalidad en los pacientes con IC²⁹. Finalmente, la neuregulina-1 es un factor de crecimiento pracrino que es liberado desde las células endoteliales en respuesta al estrés oxidativo, la isquemia y el ejercicio, y actúa en los cardiomiocitos adyacentes a través de la familia de receptores tirosín-kinasa ErbB, donde promueve la adaptación a estas condiciones³⁰. La NRG-1 ha mostrado utilidad como predictora de mortalidad en la IC, y como indicador de severidad en la EC³¹.

Biomarcadores noveles de inflamación sistémica

En años recientes, la inflamación crónica de bajo grado se ha identificado como un componente fisiopatológico clave en la patogenia de numerosas enfermedades crónicas, y es particularmente prominente en la ECV y condiciones relacionadas como la DM2 y la obesidad, entre otras alteraciones endocrino-metabólicas³². Esto ha motivado la examinación de los biomarcadores inflamatorios en el contexto de estos trastornos. La proteína C-reactiva ultrasensible (PCR-us) se ha destacado en este sentido. La PCR es miembro de la familia de las pentraxinas, que participan en la respuesta inmune innata, y juega un papel activo y directo muy notorio en el desarrollo de la aterotrombosis³³. Los niveles circulantes de PCR-us permiten estratificar a los pacientes según RCV bajo, moderado y alto, ofreciendo un uso clínico cómodo debido a la sencillez de su interpretación (x). Además, la PCR-us ha mostrado ser un factor predictor independiente para EC, IAM y mortalidad cardiovascular en 10 años³⁴. En la actualidad, las guías de manejo de la Sociedad Europea de Cardiología otorgan una recomendación de clase IIb para el uso de las PCR-us para la evaluación de los pacientes con perfiles de RCV inusuales o moderados³⁵.

El factor de crecimiento-diferenciación 15 (GDF-15) es otro biomarcador de inflamación de utilidad en la ECV, perteneciente a la superfamilia de citoquinas del factor transformante β , y expresado por los macrófagos activados³⁶. Esta molécula se asocia con el estrés oxidativo y la isquemia; no obstante, aún no se ha esclarecido si participa como promotor de estos procesos, o como protector ante los mismos y el desarrollo de ECV³⁷. El GDF-15 es un predictor robusto de muerte cardiovascular y por cualquier causa en los individuos de edad avanzada, lo cual sugiere que interviene en el proceso de envejecimiento celular³⁸. Este biomarcador también luce promisorio como herramienta de estratificación del RCV debido a sus asociaciones estrechas con la ECV, el síndrome coronario agudo (SCA), la EC estable y la IC³⁹. Además, la GDF-15 podría guiar la selección de terapias para el SCA en relación al riesgo de mortalidad. La desventaja principal de esta molécula

es que es no es específica para la ECV, pues también se puede encontrar elevada en pacientes con distintos tipos de malignidades, como cáncer de próstata, colon, y glial ⁴⁰.

Por último, el fibrinógeno es una proteína de fase aguda secretada por el hígado, cuyos niveles incrementan de forma marcada durante la inflamación aguda y participa de forma notable en la agregación plaquetaria, la lesión endotelial, la aterotrombosis y el incremento de la viscosidad plasmática ⁴¹. El fibrinógeno ha demostrado ser un predictor útil de eventos cardiovasculares, con resultados similares a los relacionados con la PCR-us ⁴². Más allá de esto, el fibrinógeno se compone de varios grupos de cadenas polipeptídicas, que incluyen los tipos A α , B β y γ . La última ha mostrado asociaciones importantes con la incidencia de EC, ictus, enfermedad vascular periférica, IC y muerte cardiovascular, y podría participar directamente en la patogénea de la ECV ⁴³.

CONCLUSIONES

Son inmensurables los logros alcanzados hasta la fecha en relación a la evaluación del RCV, y el futuro sólo ofrece muchas más ventanas de oportunidades para mayor mejoría y refinamiento en este campo. Como objeto de estudio, la ECV es llamativa debido a la multiplicidad de elementos involucrados, lo cual dibuja un panorama complejo que da paso al abordaje desde numerosas perspectivas posibles. Un prospecto particularmente interesante es el uso de los micros ARN para la evaluación del RCV, representando un paso agigantado hacia adelantado hacia la medicina personalizada en esta línea de trabajo.

En este escenario, es importante resaltar la importancia de la evaluación holística de los pacientes, sin descuidar el papel central de los datos clínicos y tomando en cuenta aspectos circunstanciales, como la preferencia de los pacientes y la relación costo-beneficio. Asimismo, es prudente observar cuidadosamente la evidencia clínica sobre cada biomarcador en el tiempo, ateniendo a la validez y fuerza de la relación entre su rol biológico natural y su significación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cardiovascular disease [Internet]. 2019 [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://origin.who.int/cardiovascular_diseases/en/
2. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. enero de 2017;6:204800401668721.
3. Vasan RS, Benjamin EJ. The Future of Cardiovascular Epidemiology. *Circulation*. 21 de junio de 2016;133(25):2626-33.
4. Ada Health GmbH. Cardiovascular Disease Risk Factors [Internet]. 2019 [citado 18 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://ada.com/cardiovascular-disease-risk-factors/#targetText=Non%2Dmodifiable%20cardiovascular%20disease%20risk,or%20controlled%20with%20altered%20behavior>.
5. Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J. The Role of Emerging Risk Factors in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. junio de 2017;19(6):28.
6. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*. septiembre de 2017;121(6):677-94.
7. McDermott JE, Wang J, Mitchell H, Webb-Robertson B-J, Hafen R, Ramey J, et al. Challenges in Biomarker Discovery: Combining Expert Insights with Statistical Analysis of Complex Omics Data. *Expert Opin Med Diagn*. enero de 2013;7(1):37-51.
8. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. marzo de 2001;69(3):89-95.

9. Selleck MJ, Senthil M, Wall NR. Making Meaningful Clinical Use of Biomarkers. *Biomark Insights*. enero de 2017;12:117727191771523.
10. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med*. 26 de febrero de 2015;372(9):793-5.
11. Tajik P, Zwinderman AH, Mol BW, Bossuyt PM. Trial designs for personalizing cancer care: a systematic review and classification. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 de septiembre de 2013;19(17):4578-88.
12. Malottki K, Biswas M, Deeks JJ, Riley RD, Craddock C, Johnson P, et al. Stratified medicine in European Medicines Agency licensing: a systematic review of predictive biomarkers. *BMJ Open*. 27 de enero de 2014;4(1):e004188.
13. Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):123-33.
14. Wang J, Tan G-J, Han L-N, Bai Y-Y, He M, Liu H-B. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol JGC*. febrero de 2017;14(2):135-50.
15. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction. *Curr Atheroscler Rep*. marzo de 2016;18(3):12.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. octubre de 2012;33(20):2551-67.
17. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol*. 30 de abril de 2013;61(17):1753-8.
18. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HEA, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 13 de agosto de 2015;373(7):610-20.
19. McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, McConnell RI, Crockard M, Kurth MJ, et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. febrero de 2012;30(2):267-74.
20. Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, Hirayama A, Narumi T, Kadowaki S, et al. Association of heart-type fatty acid-binding protein with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the general population: the Takahata study. *PloS One*. 2014;9(5):e94834.
21. Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 16 de febrero de 2016;133(7):631-8.
22. Daniels LB, Clopton P, deFilippi CR, Sánchez OA, Bahrani H, Lima JAC, et al. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. diciembre de 2015;170(6):1170-83.
23. Karakas M, Jaensch A, Breitling LP, Brenner H, Koenig W, Rothenbacher D. Prognostic value of midregional pro-A-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with stable coronary heart disease followed over 8 years. *Clin Chem*. noviembre de 2014;60(11):1441-9.
24. Januzzi JL. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res*. agosto de 2013;6(4):493-500.
25. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem*. enero de 2012;58(1):257-66.
26. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. abril de 2016;68(2):357-418.
27. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation*. 17 de enero de 2012;125(2):233-40.
28. MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, Miller MR, Newby DE, Sethi T. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Glycobiology*. junio de 2013;23(6):654-63.

29. Chen Y-S, Gi W-T, Liao T-Y, Lee M-TG, Lee S-H, Hsu W-T, et al. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med.* 2016;10(3):329-42.
30. Yin H-K, Li X-Y, Jiang Z-G, Zhou M-D. Progress in neuregulin/ErbB signaling and chronic heart failure. *World J Hypertens.* 2015;5(2):63-73.
31. Geisberg CA, Wang G, Safa RN, Smith HM, Anderson B, Peng X-Y, et al. Circulating neuregulin-1 β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis.* diciembre de 2011;22(8):577-82.
32. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep.* septiembre de 2014;16(9):435.
33. Kamath D, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian J Med Res.* 2015;142(3):261-8.
34. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 9 de enero de 2010;375(9709):132-40.
35. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* agosto de 2015;241(2):507-32.
36. Vocka M, Langer D, Fryba V, Petrtyl J, Hanus T, Kalousova M, et al. Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) as new potential serum marker in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Biomark.* 14 de marzo de 2018;21(4):869-74.
37. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation.* 18 de noviembre de 2014;130(21):1847-58.
38. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Circulation.* 17 de mayo de 2011;123(19):2101-10.
39. Ho JE, Mahajan A, Chen M-H, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A, et al. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. *Clin Chem.* noviembre de 2012;58(11):1582-91.
40. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Yamamoto JF, Fontes JD, Kathiresan S, et al. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* julio de 2013;33(7):1728-33.
41. Lowe GDO. Fibrinogen Assays for Cardiovascular Risk Assessment. *Clin Chem.* 1 de mayo de 2010;56(5):693-5.
42. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 4 de octubre de 2012;367(14):1310-20.
43. Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of Plasma γ' Fibrinogen With Incident Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* diciembre de 2015;35(12):2700-6.