

Evaluación de la estabilidad de la placa aterosclerótica en la estimación del riesgo cardiovascular

Evaluation of the stability of atherosclerotic plaques in the estimation of cardiovascular risk

702

Cristóbal Espinoza Díaz, MD¹* <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Ivonne Menéndez Aguilar, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6851-3089>, Germán Bravo Bohórquez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-4945-3882>, Johanna Suárez Orrala, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-1939-0443>, Geovanny García Cox, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8660-4707>, Angélica Zhicay Manotoa, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-0424-5502>, Freddy Betancourt Bohórquez, MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-6327-6440>, Ronald Revelo Mera, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-2542-307X>, Nicole Granda Ortega, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-7517-9549>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS-Sede Ecuador. Proyecto de investigación: "Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe".

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS-Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

Durante varias décadas, la enfermedad cardiovascular (ECV) ha ocupado el primer puesto como causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y por ende representa un problema prioritario en la práctica médica moderna. Ante este panorama, la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) se ha convertido en una parte invariable en la atención clínica de los adultos. En años recientes ha ganado interés el reconocimiento de biomarcadores que puedan ofrecer información adicional y precisa, que permita caracterizar o predecir de manera más individualizada el curso de la enfermedad en cada paciente, y guiar la selección de las intervenciones terapéuticas para la extracción del mayor beneficio posible. Hasta la actualidad, se ha propuesto un extenso catálogo de candidatos para biomarcadores en el contexto de la ECV, relacionados con distintos fenómenos presentes en su etiopatogenia, como la aterosclerosis, la inflamación crónica, la desregulación de mensajeros vasoactivos, la disfunción ventricular y la lesión del miocardio. La primera ha atraído especial interés debido a su papel central en la historia natural de la ECV, donde la formación, progresión, desestabilización y ruptura de la placa aterosclerótica son eventos fundamentales. En esta revisión se comentan los avances recientes en el estudio e implementación de biomarcadores relacionados con la placa aterosclerótica para la evaluación del RCV.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, aterosclerosis, estabilidad de placa, biomarcadores.

Abstract

For several decades, cardiovascular disease (CVD) has occupied the first place as cause of morbidity and mortality worldwide and thus represents a priority problem in modern medical practice. Upon this panorama, estimation of cardiovascular risk (CVR) has become a staple in the clinical management of adults. In recent years, attention has been attributed to the recognition of biomarkers which may offer additional and precise information, in order to characterize or predict in a more individualized manner the course of the disease in each patient, and guide the selection of therapeutic interventions to obtain the maximum possible benefits. To date, an extensive catalogue of biomarker candidates has been proposed in the context of CVD, related to various phenomena present in its pathogeny, such as atherosclerosis, chronic inflammation, dysregulation of vasoactive messengers, ventricular dysfunction, and myocardial injury. The first one has attracted particular interest due to its central role in the natural history of CVD, where the formation, progression, destabilization, and rupture of the atherosclerotic plaque are fundamental events. This review comments on recent advances regarding the research and implementation of biomarkers related to the atherosclerotic plaque for the evaluation of CVR.

Palabras clave: cardiovascular disease, cardiovascular risk, atherosclerosis, plaque stability, biomarkers.

Durante varias décadas, la enfermedad cardiovascular (ECV) ha ocupado el primer puesto como causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y por ende representa un problema prioritario en la práctica médica moderna. La ECV es responsable de más del 50% de las muertes causadas por enfermedades crónicas no comunicables, correspondiendo a aproximadamente 31,3% de la mortalidad global, o alrededor de 17,6 millones de muertes mundialmente por año¹. Hasta 85% de estos casos se deben a enfermedad isquémica coronaria (EIC) o ictus². Esta entidad comporta un impacto conspicuo en el bienestar humano, la calidad de vida, la longevidad y la productividad de las poblaciones, en tanto corresponde a aproximadamente 20% del total de años de vida afectados por discapacidad³.

Ante este panorama, la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) se ha convertido en una parte invariable en la atención clínica de los adultos. Históricamente, este proceso ha sido dominado por la caracterización demográfica y biológica de los individuos a través de la identificación de factores de riesgo conocidos como la edad, los antecedentes familiares, el sedentarismo, los hábitos psicobiológicos y ciertos grupos étnicos particulares⁴. No obstante, en años recientes ha ganado interés el reconocimiento de biomarcadores que puedan ofrecer información adicional y precisa que permita caracterizar o predecir de manera más individualizada el curso de la enfermedad en cada paciente, y guiar la selección de las intervenciones terapéuticas para la extracción del mayor beneficio posible⁵.

Hasta la actualidad, se ha propuesto un extenso catálogo de candidatos para biomarcadores en el contexto de la ECV, relacionados con distintos fenómenos presentes en su etiopatogenia, como la aterosclerosis, la inflamación crónica, la desregulación de mensajeros vasoactivos, la disfunción ventricular y la lesión del miocardio⁶. La primera ha atraído especial interés debido a su papel central en la historia natural de la ECV, donde la formación, progresión, desestabilización y ruptura de la placa aterosclerótica son eventos fundamentales⁷. En esta revisión se comentan los avances recientes en el estudio e implementación de biomarcadores relacionados con la placa aterosclerótica para la evaluación del RCV.

Aterosclerosis: piedra angular en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular

La aterosclerosis es una enfermedad crónica progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y tejido fibrótico en las arterias de gran calibre. Este proceso inicia con la aparición de estrías grasas constituidas por células espumosas, que son macrófagos con alto contenido intracelular de colesterol. Aunque estas lesiones no

tienen significancia clínica, constituyen las precursoras para la progresión de la enfermedad y pueden encontrarse desde edades muy tempranas⁸. Uno de los primeros eventos en este proceso es el atrapamiento de colesterol LDL en la matriz subendotelial, lo cual es favorecido por los estados hiperlipidémicos. El LDL puede difundir pasivamente a través de las uniones intercelulares, donde puede unirse a los proteoglicanos de la matriz extracelular⁹. A continuación, el LDL sufre procesos de oxidación, lipólisis, proteólisis y agregación, lo cual facilita su captura por los macrófagos locales. Además, estos cambios convierten a la molécula de LDL en un compuesto altamente pro-inflamatorio, lo cual potencia los fenómenos previamente descritos¹⁰.

En efecto, la lesión aterosclerótica es un microambiente con muy alta actividad inflamatoria, la cual puede extenderse y típicamente ocurre en el contexto de un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado¹¹. Estas lesiones son ricas en macrófagos, monocitos y linfocitos, que no sólo interactúan con el LDL oxidado, sino que además inhiben la producción de óxido nítrico, un vasodilatador potente. Esto representa uno de los principales componentes de la alteración denominada disfunción endotelial, donde hay un desbalance general hacia la vasoconstricción y el aumento de la resistencia vascular al flujo sanguíneo¹². Además, la inflamación da origen a la formación de una capa fibrosa y proliferación de miocitos lisos en la pared vascular. Esta capa separa el contenido de la lesión del flujo sanguíneo, previniendo la activación de las cascadas tromboticas. Esto corresponde a una placa estable¹³.

Con el avance de la enfermedad, la estructura de la placa puede tornarse inestable, es decir, aumenta la tendencia a la ruptura a medida que incrementa la cantidad de células inflamatorias acumuladas, y se adelgaza el grosor de la capa fibrosa. Esto ocurre como resultado de un desequilibrio en la producción y degradación de la matriz extracelular, lo cual depende del mismo infiltrado inflamatorio¹⁴. Otros rasgos comunes de la lesión inestable son la calcificación y la neovascularización. Ambos fenómenos favorecen la invasión de más células inflamatorias en la lesión¹⁵. Con la ruptura de la capa fibrótica queda expuesto el núcleo de la lesión rico en lípidos y sustancias trombogénicas clave, como el factor tisular y el activador del plasminógeno, que propulsan la iniciación de las cascadas de coagulación, culminando en el evento aterotrombótico con su correlación clínica correspondiente¹⁶.

Nuevos biomarcadores de inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica

En vista del rol protagónico que juega la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica en la patogénesis de la ECV, se han diseñado varias herramientas para su evaluación. Éstas incluyen la examinación histopatológica directa, la histología virtual y la tomografía de coherencia óptica. Las medidas no invasivas, como la evaluación por ultrasonido, la angiografía por tomografía

computarizada y las imágenes por resonancia magnética, han ganado gran popularidad en estudios experimentales recientes¹⁷. No obstante, estas opciones muestran limitaciones importantes en su utilidad práctica, metodológica y logística, al igual que los costos asociados¹⁸.

En este escenario, la implementación de biomarcadores circulantes se torna especialmente atractiva debido a su mayor accesibilidad y sencillez de ejecución. En efecto, un biomarcador óptimo no sólo ofrece información certera y objetiva, sino que además es fácilmente reproducible¹⁹. Otro aspecto importante para justificar el uso de los biomarcadores que puedan aportar información importante añadida a lo ya descrito por la anamnesis y el examen clínico de cada paciente individual; siempre conservando su rol como auxiliares en la evaluación diagnóstica, pronóstica y terapéutica²⁰.

Entre éstos se ha destacado la proteína plasmática A asociada al embarazo (*Pregnancy-associated plasma protein-A*; PAPP-A), una metaloproteínasa de matriz de unión al zinc. Esta molécula participa en la activación del IGF-1, mediando efectos pro-inflamatorios y promoviendo la captura intracelular de lípidos²¹. Los niveles de PAPP-A se han correlacionado con mayor carga de placas con capa fibrosa delgada según histología virtual en pacientes con EIC²². Además, los niveles elevados de PAPP-A se han asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con EIC estable e inestable²³.

Por otro lado, la mieloperoxidasa (MPO) también se ha planteado en este contexto. Esta enzima pertenece a la familia de las hemo peroxidases y es producida por neutrófilos, monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios, promoviendo la oxidación de LDL y reduciendo el eflujo de colesterol. Además, la MPO puede inducir disfunción endotelial, muerte de las células endoteliales y la expresión de factor tisular²⁴. La cuantificación de los niveles de MPO ha mostrado varios usos clínicos. Los niveles elevados de MPO se han asociado con mayor RCV en pacientes prediabéticos²⁵. Además, la cuantificación de los niveles de MPO podría ser especialmente útil para la evaluación del riesgo de mortalidad en las primeras horas posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM)²⁶.

Las metaloproteínasas de matriz (MMP) también han sido analizadas para estos fines. Ésta es una familia de zimógenos secretados por células inflamatorias, que luego de ser activadas por proteínasas, degradan la matriz extracelular y favorecen la ruptura de la placa aterosclerótica. Las formas MMP-2, MMP-8 y MMP-9 son las más prominentes en este microambiente²⁷. Se ha observado que los niveles elevados de MMP-2 se asocian con mayor riesgo de ictus y mortalidad posterior a un síndrome coronario agudo²⁸. La actividad aumentada de MMP-8 en las placas ateroscleróticas en las carótidas se han correlacionado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares²⁹. Finalmente, los niveles de MMP-9 pare-

cen estar asociados a mayor mortalidad cardiovascular y mayor incidencia de insuficiencia cardíaca (IC), pero no de IAM recurrente³⁰.

En este contexto, también son relevantes algunos marcadores de activación plaquetaria, en tanto éste es uno de los eventos inmediatos que procede a la ruptura de la placa, con gran impacto en la iniciación y progresión de la aterotrombosis. Entre éstas, la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2) ha exhibido utilidad clínica. Ésta es un miembro de la superfamilia de la fosfolipasa A2, es principalmente producida por monocitos y macrófagos, y mediante la hidrólisis de los fosfolípidos torna las moléculas de LDL en blancos más vulnerables para la oxidación. Subsecuentemente, la Lp-PLA2 además media la liberación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos oxidados, los cuales son altamente pro-inflamatorios³¹. Los niveles de Lp-PLA2 han demostrado ser un factor predictor para EIC e ictus, independientemente de la influencia de otros factores de riesgo clásicos³². No obstante, aún no existe evidencia suficiente que indique que la determinación de esta enzima ofrezca información adicional a la aportada por los datos clínicos, y aún no se recomienda su uso rutinario de manera abierta³³. Las numerosas isoformas de la versión secretora de la fosfolipasa A2 (sPLA2) también podrían tener algún uso clínico. Entre éstas, sPLA2s, sPLA2-IIA, sPLA2-V y sPLA2-X han sido identificadas en las lesiones ateroscleróticas, y en las regiones del miocardio que han sufrido lesiones por isquemia³⁴. No obstante, de manera similar, el rol causal de la sPLA2 aún no ha sido esclarecido, y no ha sido apoyado por estudios de aleatorización Mendeliana y ensayos clínicos de fase 3³⁵.

Por último, el ligando soluble de CD40 es una molécula señalizadora perteneciente a la superfamilia del factor de necrosis tumoral, y es expresado en varios tipos de células inmunes como linfocitos, células dendríticas, neutrófilos y macrófagos; y células no inmunes como células epiteliales y endoteliales, y células musculares lisas vasculares. Al unirse al receptor CD40, media importantes funciones inmunomoduladoras. El clivaje de este complejo ligando-receptor da origen a la forma soluble del ligando de CD40 (sCD40L). Este producto está involucrado en la progresión de la aterosclerosis mediante su unión a receptores plaquetarios, interviniendo en la promoción de la inflamación y la trombosis³⁶. Inicialmente, los niveles elevados de sCD40L fueron relacionados con mayor CVR, tanto en individuos sanos como en aquellos con EIC preestablecida, en particular con el riesgo de ictus y de ataque isquémico transitorio. Por el contrario, no parece ser predictor de IAM o eventos isquémicos recurrentes³⁷.

Debido a su posición preponderante en el cuadro epidemiológico actual a nivel mundial, la investigación clínica circundante a la ECV se encuentra en constante desarrollo, y se espera que, en el futuro, persista el refinamiento de las estrategias de evaluación. Asimismo, la aterosclerosis y cada uno de sus subprocesos continuarán siendo el foco de intenso estudio, en tanto representan el núcleo de la fisiopatología de esta entidad. Por lo tanto, lucen promisorias las oportunidades a futuro en la evaluación invasiva y no invasiva de la estabilidad de la placa aterosclerótica; especialmente en relación al desarrollo de nuevos biomarcadores circulantes.

No obstante, es importante resaltar algunos aspectos cautelares ante el auge de los biomarcadores para la estimación del RCV. Se ha sugerido que el uso simultáneo de múltiples de estas moléculas pueda mejorar exponencialmente la precisión de la atención médica. En este sentido, es importante la acumulación de mayor evidencia clínica para dilucidar la relevancia de las propuestas, al igual que su rol en el proceso patogénico como participantes activos, o meros fenómenos paralelos, pero no relacionados. Esto permitirá una selección más discriminativa de los candidatos verdaderamente útiles, lo cual devendrá en una mejor atención integral al paciente, en virtud de mayor precisión diagnóstica con mayor grado de costo-efectividad.

References

- McAloon CJ, Osman F, Glennon P, Lim PB, Hayat SA. Global Epidemiology and Incidence of Cardiovascular Disease. En: *Cardiovascular Diseases* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 12 de septiembre de 2019]. p. 57-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128033128000045>
- World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. WHO. 2019 [citado 12 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
- Global Burden of Cardiovascular Diseases Collaboration, Roth GA, Johnson CO, Abate KH, Abd-Allah F, Ahmed M, et al. The Burden of Cardiovascular Diseases Among US States, 1990-2016. *JAMA Cardiol.* 1 de mayo de 2018;3(5):375-89.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
- Traghella I, Mastorci F, Pepe A, Pingitore A, Vassalle C. Nontraditional Cardiovascular Biomarkers and Risk Factors: Rationale and Future Perspectives. *Biomolecules.* 15 de junio de 2018;8(2):40.
- 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.
- Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* agosto de 2014;5(8):927-46.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 14 de septiembre de 2000;407(6801):233-41.
- Fernández-Ruiz I. Active LDL trafficking drives atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* julio de 2019;16(7):384-384.
- Salisbury D, Bronas U. Inflammation and Immune System Contribution to the Etiology of Atherosclerosis: Mechanisms and Methods of Assessment. *Nurs Res.* 2014;63(5):375-85.
- Geng S, Chen K, Yuan R, Peng L, Maitra U, Diao N, et al. The persistence of low-grade inflammatory monocytes contributes to aggravated atherosclerosis. *Nat Commun.* diciembre de 2016;7(1):13436.
- Ponnuswamy P, Schröttle A, Ostermeier E, Grüner S, Huang PL, Ertl G, et al. eNOS Protects from Atherosclerosis Despite Relevant Superoxide Production by the Enzyme in apoE^{-/-} Mice. *PLoS ONE.* 23 de enero de 2012;7(1):e30193.
- Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res.* 19 de febrero de 2016;118(4):692-702.
- Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* noviembre de 2015;278(5):483-93.
- Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol.* agosto de 2017;12:18-34.
- Cimmino G, Cirillo P. Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis. *Cardiovasc Diagn Ther.* octubre de 2018;8(5):581-93.
- Naim C, Douziech M, Therasse É, Robillard P, Giroux M-F, Arseneault F, et al. Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound, Computed Tomography Angiography, and Magnetic Resonance Imaging: An Overview. *Can Assoc Radiol J.* agosto de 2014;65(3):275-86.
- Stefanadis C, Antoniou C, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc.* 15 de marzo de 2017;6(3):e005543.
- Selleck MJ, Senthil M, Wall NR. Making Meaningful Clinical Use of Biomarkers. *Biomark Insights.* enero de 2017;12:1177271917715236.
- 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.
- Lau H, Amarasekara C, Uppal T. Low PAPP-A: what are the clinical implications? *Australas J Ultrasound Med.* febrero de 2012;15(1):26-8.
- Wu X-F, Yang M, Qu A-J, Mintz GS, Yang Y, Shang Y-P, et al. Level of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Correlates With Coronary Thin-cap Fibroatheroma Burden in Patients With Coronary Artery Disease: Novel Findings From 3-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment. *Medicine (Baltimore).* enero de 2016;95(3):e2563.
- Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P, Murphy SA, Chamberlin JS, et al. Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 24 de julio de 2012;60(4):332-8.
- Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Myeloperoxidase and Athe-

- rosclerosis. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* abril de 2013;7(2):102-7.
25. Mahat RK, Singh N, Rathore V. Association of myeloperoxidase with cardiovascular disease risk factors in prediabetic subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* enero de 2019;13(1):396-400.
 26. Nicholls SJ, Tang WHW, Brennan D, Brennan M-L, Mann S, Nissen SE, et al. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain. *Clin Chem.* diciembre de 2011;57(12):1762-70.
 27. Klein T, Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteases. *Amino Acids.* julio de 2011;41(2):271-90.
 28. Lenti M, Falcinelli E, Pompili M, de Rango P, Conti V, Guglielmini G, et al. Matrix metalloproteinase-2 of human carotid atherosclerotic plaques promotes platelet activation. Correlation with ischaemic events. *Thromb Haemost.* junio de 2014;111(6):1089-101.
 29. Peeters W, Moll FL, Vink A, van der Spek PJ, de Kleijn DPV, de Vries J-PPM, et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome. *Eur Heart J.* septiembre de 2011;32(18):2314-25.
 30. Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* septiembre de 2008;29(17):2116-24.
 31. Silva IT, Mello AP, Damasceno NR. Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review. *Lipids Health Dis.* 2011;10(1):170.
 32. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* julio de 2012;33(13):1635-701.
 33. STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1 de mayo de 2014;370(18):1702-11.
 34. Ryu SK, Mallat Z, Benessiano J, Tedgui A, Olsson AG, Bao W, et al. Phospholipase A2 enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 14 de febrero de 2012;125(6):757-66.
 35. Nelson MR, Tipney H, Painter JL, Shen J, Nicoletti P, Shen Y, et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet.* agosto de 2015;47(8):856-60.
 36. Michel NA, Zirlik A, Wolf D. CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis—An Update. *Front Cardiovasc Med.* 20 de junio de 2017;4:40.
 37. 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.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

WWW.REVISTA AVFT.COM