

Factores de riesgo cardiovascular: desde los clásicos hasta los emergentes a la luz de las nuevas evidencias

Cardiovascular Risk Factors: From the Classics to the Emerging in the Light of New Evidence

Natalia Rocío Flórez Bastidas¹, Estefanie Osorio-Llanes², Karen Torres Rodríguez³, Andrés Alfonso Salcedo Orozco⁴, Sergio Felizzola Gil⁵, Angie González-Guerrero⁶, Franklin Torres-Jiménez⁷, Liliana Carranza⁸, Wendy Rosales Rada⁹, Evelyn Mendoza-Torres¹⁰

Recibido: 19/03/2023

Aceptado: 25/05/2023

Publicado: 15/06/2023

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afectando especialmente a la población mayor de 60 años, pueden manifestarse según su origen en enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio, angina pectoris, insuficiencia cardíaca, y muerte súbita) y enfermedad cerebrovascular (accidentes cerebrovasculares y eventos isquémicos transitorios). Varios factores de riesgo asociados al desarrollo de las ECV han sido descritos; los factores clásicos (modificables y no modificables), y otros que se han añadido a la lista como producto de las nuevas evidencias como es el caso de la inflamación, trombosis, estrés, alteraciones en los niveles de péptidos natriuréticos, metales pesados/contaminantes

¹ Residente de primer año de Ginecología y obstetricia, Universidad Libre Seccional Barranquilla. nataliarflorezb@unilibre.edu.co.

² Microbióloga, Allied Research Society Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-8682-8874>.

³ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. karen-torres@unilibre.edu.co.

⁴ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. asalcedo146@gmail.com.

⁵ Médico general, Universidad Libre Seccional Barranquilla. sergioafelizzola@gmail.com.

⁶ Estudiante, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-7035-1813>. Angiegonzalezg@unilibre.edu.co.

⁷ Magíster en Ciencias Inmunológicas, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <http://orcid.org/0000-0001-7166-0557>. franklintj654@hotmail.com.

⁸ Doctora en Toxicología Ambiental, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0003-0739-3479>. lilianap.carranzal@unilibre.edu.co.

⁹ Doctora en Biociencias, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-8032-291X>. wendyrosales@gmail.com.

¹⁰ Doctora en Bioquímica, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-4586-3753>. evemendoza5@hotmail.com.

ambientales, insuficiencia renal y algunos agentes infecciosos. El objetivo de este artículo es presentar el estado del arte asociado con los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) clásicos y las evidencias que soportan los FRC emergentes.

Palabras clave: Factores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, riesgo cardiovascular, corazón.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of morbidity and mortality worldwide, especially affecting the population over 60 years of age, they can manifest depending on their origin in coronary disease (acute myocardial infarction, angina pectoris, sudden cardiac arrest, heart failure and sudden death) and cerebrovascular disease (strokes and transient ischemic events). Several risk factors associated with the development of CVD have been described, the classic factors (modifiable and non-modifiable), and others that have been added to the list as a result of new evidence, such as inflammation, thrombosis, stress, alterations in the levels of natriuretic peptides, heavy metals/environmental pollutants, renal insufficiency, and some infectious agents. The objective of this article is to present the state of the art associated with classic cardiovascular risk factors (CRFs) and the evidence that supports emerging CRFs.

Keywords: Risk factors, cardiovascular risk factors, coronary heart disease, cerebrovascular disease.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen la principal razón de morbimortalidad a escala global en la época presente. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2015 fallecieron 17,7 millones de individuos debido a padecimientos cardiovasculares, lo que representó un 31% de la totalidad de decesos registrados en todo el planeta. (1). Las ECV avanzan de manera silenciosa sin dar apenas señales de alarma (2). Existen dos grupos principales de ECV: 1) La enfermedad coronaria que comprende el infarto agudo de miocardio (IAM), angina de pecho, falla cardíaca y muerte súbita; y 2) La enfermedad cerebrovascular que comprende los accidentes cerebrovasculares (ACV) y los eventos isquémicos transitorios (EIT) (3). En Colombia, la prevalencia de FRC es alta incluso desde la infancia, presentando un mayor número en las áreas urbanas en comparación con las áreas rurales del país; además, existe escasa información publicada por fuentes confiables sobre esta problemática, y esto se ve reflejado en las altas tasas de morbilidad y

mortalidad (4). El conocimiento de estos factores de riesgo es una herramienta importante, tradicionalmente se han descrito FRC clásicos relacionados con la aparición de ECV, como el tabaquismo, el alcohol, el sedentarismo, la dieta, la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia, la diabetes mellitus (DM), el sobrepeso y la obesidad, además de factores inherentes al paciente como el género, la edad y su genética. Debido a que son enfermedades de un alto gasto económico para todos los países, el conocimiento y manejo de los FRC es de gran utilidad, no solo para el personal de salud, sino para la población en general, debido a que conlleva a la concientización sobre el verdadero impacto que ejercen las ECV en personas de cualquier edad o género. A los FRC clásicos se han sumado FRC emergentes que han sido identificados gracias al avance de la ciencia, y el desarrollo de nuevas tecnologías. Estos FRC afectan la calidad de vida de las personas y aumentan el riesgo de complicaciones si no se detectan oportunamente. El objetivo de esta revisión panorámica es mostrar el estado del arte sobre los FRC clásicos y las evidencias que soportan la aparición de FRC emergentes (5). Para esto, se emprendió una búsqueda bibliográfica para recopilar evidencia a partir de artículos originales y de revisión en su mayoría de los últimos 10 años. Se hizo la búsqueda en las bases de datos Medline, BioMed central, Scopus, ScienceDirect y Scielo, con las palabras clave: enfermedad cardiovascular, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, corazón y factores emergentes de enfermedad cardiovascular.

Enfermedad coronaria

En diversos estudios se ha encontrado que la enfermedad coronaria constituye entre un tercio y la mitad del total de casos de enfermedad cardiovascular, siendo el tabaquismo uno de los factores de riesgo principales a modificar (4).

Infarto agudo de miocardio (IAM)

La expresión IAM se emplea cuando se presenta una situación patológica que ocurre en el contexto de una isquemia prolongada del tejido miocárdico, provocada por una obstrucción parcial o completa de las arterias coronarias. Esta condición se confirma mediante la presencia de señales clínicas de daño al músculo cardíaco, la detección de incrementos y/o disminuciones en los niveles de troponina cardíaca, y al menos un valor que supera el percentil 99 de referencia; además, síntomas de isquemia miocárdica (malestar o dolor difuso en pecho, en las extremidades superiores, mandibular o epigástrico, palpitaciones, disnea, fatiga), cambios isquémicos en el electrocardiograma, aparición de ondas Q patológicas o identificación de trombo coronario por angiografía o autopsia (6). Los tipos más frecuentes de IAM son el tipo I y el tipo II, en donde en el IAM tipo I el mecanismo de lesión es una disrupción de placa aterosclerótica, y el IAM tipo II es un proceso irreversible que tiene como mecanismo fisiopatológico la lesión miocárdica en el contexto de un desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno en los vasos coronarios (6).

Angina pectoris

La Angina Pectoris se describe como dolor torácico que se presenta en el contexto de cardiopatía isquémica estable, en la cual hay un desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno hacia los vasos coronarios, relacionado con isquemia o hipoxia, pero este aún es un proceso reversible. Generalmente es desencadenado por ejercicio, esfuerzo, emociones (7). De acuerdo con la severidad del cuadro y con el mayor impacto que tengan los factores de riesgo presentes en la persona, la angina se clasifica según su funcionalidad (8-10) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación funcional de la angina pectoris

| CLASE DE ANGINA | DESCRIPCIÓN |
|-----------------|---|
| CLASE I | Desencadenada con ejercicio o actividad ordinaria extenuante, rápida o prolongada (caminar, subir escaleras). |
| CLASE II | Desencadenada con esfuerzo moderado. Ligera limitación de las actividades ordinarias al realizarse rápidamente, después de las comidas, en frío, bajo estrés emocional o durante las primeras horas después de despertarse. |
| CLASE III | Angina con esfuerzo leve. Dificultad para caminar una o dos cuadras, o subir un tramo de escaleras a un ritmo y condiciones normales. |
| CLASE IV | Angina en reposo. Condiciones en las que el cuerpo tiene una alta demanda de oxígeno o poca oferta de oxígeno (fiebre, anemia, hipertiroidismo, hipoglucemia, dolor, neumonía, cardiomiopatías). |

Fuente: Tomado y adaptado de Canadian Cardiovascular Society.

Insuficiencia cardíaca

Según las guías de insuficiencia cardíaca del American College of Cardiology Foundation y la American Heart Association de 2013 (11), se describe como un síndrome clínico complejo que se origina a partir de cualquier alteración estructural o funcional que afecte la capacidad del corazón para llenar o bombear sangre de manera efectiva desde el ventrículo. Sus manifestaciones principales incluyen síntomas como dificultad para respirar y fatiga, los cuales pueden restringir la capacidad del individuo para realizar ejercicio. Además, este síndrome a menudo se manifiesta con la retención de líquidos, lo

que puede dar lugar a la acumulación de líquido en los pulmones, en el área abdominal y/o la aparición de hinchazón en las extremidades. Este síndrome puede resultar de varios desórdenes en el pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas, o por vías metabólicas (12), pero la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen síntomas debidos a una función miocárdica del ventrículo izquierdo deteriorada. La New York Heart Association (NYHA) la clasifica según su funcionalidad (12-13) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación funcional de la insuficiencia cardíaca

| CLASIFICACIÓN NYHA | DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA INSUFICIENCIA CARDÍACA |
|-----------------------------|--|
| CLASE I (LEVE) | Pacientes con enfermedad cardíaca, pero sin que resulte en limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa fatiga excesiva, palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o fuertes), disnea (dificultad para respirar) o dolor anginoso (dolor en el pecho). |
| CLASE II (LEVE) | Pacientes con enfermedad cardíaca que resulta en una ligera limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. La actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |
| CLASE III (MODERADA) | Pacientes con enfermedad cardíaca que produce una marcada limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. Una actividad inferior a la normal causa fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |

| | |
|--------------------------|---|
| CLASE IV (SEVERA) | Pacientes con enfermedad cardíaca que resulta en la incapacidad de realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza alguna actividad física, aumenta la incomodidad. |
|--------------------------|---|

Fuente: Tomado y adaptado de NYHA.

Paro cardíaco y muerte súbita

El paro cardíaco súbito y la muerte cardíaca súbita hacen referencia a la interrupción repentina de la actividad cardíaca que resulta en una pérdida inmediata de la función circulatoria, generalmente causada por la presencia de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular. Estos eventos ocurren principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca estructural (que puede no haber sido diagnosticada previamente), particularmente enfermedad cardíaca coronaria (14-15). El evento es referido como un paro cardíaco súbito si una intervención o una reversión espontánea ocurre y recupera la circulación; y el evento es referido como muerte cardíaca súbita si el paciente fallece. Los factores de riesgo que están relacionados con la aparición de paro cardíaco súbito y muerte súbita son el tabaquismo, el ejercicio (el riesgo de paro cardíaco súbito aumenta transitoriamente durante y hasta 30 minutos luego de ejercicio agotador; sin embargo, el riesgo actual de que suceda es muy bajo), historia familiar de paro cardíaco súbito (asociado con un aumento del 1.5-1.8 de riesgo para sufrir paro cardíaco súbito), valores de reacción en cadena de polimerasa (PCR) sérico aumentados, ingesta excesiva de alcohol y/o cafeína, ácidos grasos elevados en plasma (asociados con arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita tras un IAM) (15).

Factores de riesgo cardiovascular clásicos

Los factores de riesgo son descritos como un condicionante que aumenta la posibilidad de desarrollar una patología (16) y para la ECV se han descrito varios de estos. La OMS clasificó los FRC en no modificables (herencia y genética), comportamentales/modificables (tabaco, dieta inadecuada, alcohol, inactividad física) y metabólicos/fisiológicos (sobrepeso y obesidad, HTA, hiperglucemia e hiperlipidemia) (17), pero existen otras modalidades que los clasifican en modificables (hipercolesterolemia, DM, HTA, obesidad, sedentarismo, estrés, tabaquismo) y no modificables (sexo, edad, genéticos) demostrando que aún no hay un consenso (16).

Factores de riesgo modificables

Tabaquismo

El tabaquismo es definido como la dependencia o adicción al tabaco, la cual es principalmente inducida por uno de sus componentes activos, la nicotina. La acción de esta sustancia conduce a un patrón de consumo abusivo y compulsivo de tabaco (18). En Colombia, el 7,0% de la población del país utiliza tabaco, y las enfermedades asociadas al consumo de tabaco generan un costo directo anual de más de 4,5 billones de pesos al sistema de salud. La recaudación de impuestos por la venta de cigarrillos solo cubre aproximadamente el 10% de este gasto (19). El tabaquismo es un FRC significativo, ya que la incidencia de enfermedades coronarias en las personas que fuman es aproximadamente tres veces mayor que en aquellas que no fuman, esto se debe a que la nicotina del humo del cigarro aumenta la presión arterial, ya que estimula la producción de varios neurotransmisores, incluyendo la epinefrina, la norepinefrina, la dopamina, la acetilcolina y la vasopresina (20).

Consumo de alcohol

En la actualidad, existe una controvertida asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de ECV. Existen estudios que indican que el consumo moderado de alcohol podría estar relacionado con una reducción del riesgo de ECV. Sin embargo, también hay investigaciones que sugieren que el consumo de alcohol podría aumentar el riesgo de desarrollar estas patologías (21). La relación entre el consumo de alcohol y las ECV es un tema complejo y sigue siendo objeto de debate y estudio en la comunidad médica y científica. El consumo provoca mayor acumulación de grasa en el organismo desencadenando alteraciones en los niveles de triglicéridos (TG) y colesterol total (CT), produce también HTA y un estado hipercoagulante induciendo a arritmias cardiacas y reduciendo el flujo sanguíneo cerebral. Fernández-Solà a través de un metaanálisis encontró que el riesgo cardiovascular (RCV) tiende a aumentar con un consumo de alcohol que excede los 60 gramos por día. En contraste, niveles bajos de consumo, es decir, menos de 30 gramos diarios, se han asociado con un menor riesgo de ECV (22).

Sedentarismo o inactividad física

Actualmente, el sedentarismo se considera un problema de salud pública, teniendo en cuenta que podría llegar a afectar a más del 40% de la población mundial, definiéndose como la falta de movimiento físico diario en su cantidad mínima (25-30 minutos) (22). El sedentarismo es un FRC que se ha asociado al desarrollo de algunas enfermedades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), HTA, síndrome metabólico, ECV, cáncer y mortalidad (23). En la actualidad, diversos estudios demuestran que existe una asociación directa entre el sedentarismo y la muerte por ECV, explicándose que una persona sedentaria tiene 1.9 veces más posibilidades de tener un ECV que una persona que se ejercita (22-23).

Dieta

La dieta recomendada en pacientes con ECV debe ser baja en grasas saturadas, ácidos grasos trans y colesterol (24). Algunos alimentos se han considerado saludables para el corazón a lo largo del tiempo, como las frutas, verduras y cereales integrales. Sin embargo, la percepción de alimentos como el aceite de oliva, el pescado y los frutos secos ha variado en el pasado en cuanto a su salud para el corazón (25). De igual manera, la investigación nutricional sigue avanzando, y las recomendaciones sobre la salud cardiovascular pueden ajustarse en consecuencia; se aconseja disminuir el consumo de bebidas azucaradas, carnes, productos con harinas refinadas y alimentos con alto contenido de azúcares.

Hipertensión arterial

La HTA se define como una tensión sistólica igual o superior a 140 mm Hg y una tensión diastólica igual o superior a 90 mm/Hg (26). Afecta aproximadamente a uno de cada cuatro adultos y reduce la esperanza de vida entre 10 y 15 años. Se calcula que alrededor de un 40% a 50% de los hipertensos desconocen que la padecen, lo que imposibilita su tratamiento precoz (27). La HTA puede causar complicaciones mayoritariamente las cardíacas, principalmente porque el corazón tiene que introducir la sangre hacia los órganos con una presión muy elevada, y hace un esfuerzo extra, lo que provoca que este aumente su tamaño, desembocando en lo que se denomina hipertrofia ventricular (28). El aumento anormal del tamaño del ventrículo puede propiciar el desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca, que ocurre cuando la función del corazón falla y ya no puede bombear la sangre de manera eficaz.

Dislipidemias

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para las ECV. Incluye una variedad de trastornos en el metabolismo de los lípidos, tanto relacionados con la

cantidad (aumento del LDL o disminución del HDL) como con la calidad de las grasas (por ejemplo, la presencia de partículas pequeñas y densas de LDL). Ancel Keys, de la Universidad de Minnesota, con un estudio en 7 países demostró que un CT de 250mg/dL aumenta el riesgo cardiovascular al doble, mientras si la cifra es de 300 mg/dL, el riesgo se cuadruplica. Mientras que a través de un metaanálisis donde se observaron 38 estudios, demostraron que cada vez que se reduce el CT en un 10%, se ha observado que la mortalidad cardiovascular disminuye en un 15%, y la mortalidad general se reduce en un 11% (29). En general, se recomienda un nivel de CT inferior a los 200 mg/dl. Entre los 200 mg/dl y los 239 mg/dl, el nivel de CT se considera elevado o al límite y es aconsejable reducirlo. Un nivel de 240 mg/dl o más de CT se considera elevado y es necesario tomar medidas para reducirlo. Las partículas de LDL transportan el colesterol a las células, y los valores por debajo de 100mg/dl de estas se consideran óptimos, entre 100-129mg/dl casi óptimo, entre 130-159mg/dl está al límite, entre 160-189 mg/dl es un valor alto y de 190 mg/dl o más se considera muy alto.

Diabetes mellitus

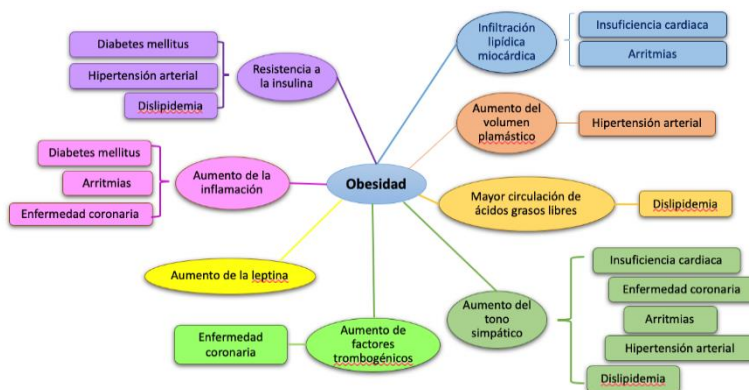
La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que se desarrolla cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza de manera eficaz la insulina que se produce (30). Para el diagnóstico de DM se siguen los criterios ADA-ISPAD (2014): glucosa en ayunas > 126 mg/dl, 2 horas post sobrecarga oral de glucosa = 200 mg/dl en dos ocasiones y/o síntomas de DM con glucemia = 200 mg/dl (31). Las personas que padecen este trastorno tienen más riesgo de sufrir una ECV, ya que los valores de glucosa que se aumentan en sangre (hiperglucemia) dañan progresivamente los vasos sanguíneos y aceleran el proceso de arteriosclerosis, aumentando el riesgo de padecer una ECV: angina, IAM (así como sus complicaciones y la mortalidad posterior al IAM) y la muerte cardíaca súbita (32). El RCV de una persona con diabetes de sufrir un evento cardiovascular se asemeja al riesgo de una persona no diabética que ha tenido un IAM (32). Es cierto que la DM aumenta la probabilidad de padecer enfermedades

cerebrovasculares y afectación de las arterias periféricas. En el caso de la afectación cerebral, es importante destacar que la glucosa puede ingresar al cerebro sin necesidad de insulina, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica directamente desde la sangre.

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (33). El índice de masa corporal (IMC) es una medida simple que relaciona el peso y la altura de una persona, y se utiliza comúnmente para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). Según las definiciones de la OMS, el sobrepeso se define como un IMC igual o superior a 25, mientras que la obesidad se define como un IMC igual o superior a 30.00. El IMC es una herramienta valiosa para evaluar el sobrepeso y la obesidad en adultos, ya que proporciona una medida consistente y aplicable a personas de todas las edades y de ambos sexos (33). La asociación entre obesidad y enfermedad coronaria está parcialmente mediada por FRC tradicionales como HTA, dislipidemia y DM, aunque estos factores de riesgo no explican totalmente la asociación entre obesidad y enfermedad coronaria (Figura 1). La aterosclerosis coronaria, probablemente se inicia o acelera debido a varios mecanismos que son potenciados por la obesidad. Algunos de estos mecanismos incluyen un aumento en el tono simpático (el sistema nervioso simpático), un aumento en la circulación de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, y un aumento en el volumen intravascular, entre otros factores.

Figura 1. Asociación entre la obesidad y factores de riesgo tradicionales para ECV



Fuente: Elaboración propia.

Factores de riesgo no modificables

Género

En el Estudio de Framingham se observó que la mujer desarrollaba la enfermedad coronaria unos diez años más tarde que el varón, y esto se explica por qué después de los 50 años, los niveles de CT alcanzan una meseta en los hombres, mientras que en la mujer continúan aumentando (29). Este dato se ha atribuido al efecto protector de las hormonas femeninas, como lo demuestra el aumento en las tasas de enfermedades cardíacas en las mujeres después de la menopausia. Esto se debe a la disminución de los niveles de estrógenos, que anteriormente proporcionaban una cierta protección cardiovascular en las mujeres (16). Es importante describir el comportamiento de los FRC en un género con respecto al otro. En el estudio de Framingham, la obesidad aumentó el riesgo en un 64% en las mujeres, en comparación con un 46% en los hombres. La prevalencia de sedentarismo es mayor entre las mujeres en comparación con los hombres. También se observa una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en mujeres mayores de 60 años en comparación con los hombres, y la HTA parece estar menos controlada en mujeres que en hombres. Entre las mujeres, la dislipidemia tiene el

riesgo atribuible poblacional más alto (47,1%), en comparación con todos los otros factores de riesgo conocidos (29).

Edad

Es conocido que la prevalencia de las ECV varía de acuerdo al grupo etario, encontrándose en valores menores al 15% en hombres y 9% en mujeres en edades entre los 20-39 años, cifra que aumenta significativamente en las siguientes dos décadas donde puede existir una prevalencia de cerca del 40% para ambos sexos, panorama que no mejora en los años siguientes en donde existe una prevalencia que ronda el 74% en personas de entre 60-79 años, mientras que para mayores de 80 años es de 78% en hombres y más de 84% en mujeres; esto muestra indiscutiblemente la asociación que existe entre el aumento de la edad y la prevalencia de ECV (29).

Genéticos

Hace aproximadamente 20 años, en el Estudio de Framingham, se sugirió que la susceptibilidad innata a ECV estaba relacionada con una historia familiar de enfermedad cardíaca prematura, lo que confería un mayor riesgo. En ese estudio, se encontró que tener antecedentes de muerte por enfermedad coronaria en familiares estaba asociado con un aumento del 30% en el riesgo de padecer ECV. Esta asociación genética puede ser directamente con una ECV o puede ser indirecta generando otro tipo de afección o enfermedad que será a futuro un FRC (29). Estudios en diversas poblaciones, indican que una historia de antecedentes familiares de ECV aumenta la predisposición para el desarrollo de DM2, obesidad/sobrepeso y dislipidemias. Se han identificado mutaciones responsables de la obesidad, que se conocen como mutaciones monogénicas, en genes relacionados con la leptina, su receptor, la pro-opiomelanocortina (POMC) y los receptores de la melanocortina (MC). La mutación en el gen MC4R, que codifica para el

receptor de melanocortina 4, es una de las formas más comunes de mutaciones genéticas que pueden contribuir a la obesidad (22, 29).

Nuevos factores de riesgo cardiovascular

Inflamación

A través del tiempo se ha descrito el papel de los procesos inflamatorios en la génesis y desarrollo de las placas ateromatosas, producto de un proceso multifactorial y de larga evolución (35). La evolución de enfermedades que generan procesos inflamatorios crónicos sistémicos promueve la rotura de placas inestables, lo que terminará produciendo un estado protrombótico que en un gran porcentaje de casos terminará produciendo algún evento cardiovascular (35). Múltiples estudios prospectivos en prevención primaria y secundaria han descrito numerosos biomarcadores de inflamación y demostraron que el incremento de la proteína C-reactiva ultrasensible (PCRu) se asocia con un incremento del RCV (35). Distintos mecanismos inflamatorios coexistentes en la aterosclerosis están siendo evaluados como dianas terapéuticas, con el objetivo de lograr una reducción del RCV residual. En el estudio CANTOS, se logró demostrar la eficacia de un anticuerpo monoclonal que inhibe la IL-1 β , lograron disminuir los niveles de PCRu, llevando a la reducción de un 15% en eventos de IAM, ACV o muerte cardiovascular en los participantes tratados con el fármaco en comparación con el placebo, sin embargo, se observó un aumento en el riesgo de infecciones fatales en un grupo reducido de pacientes (35). Otro fármaco antiinflamatorio con potenciales beneficios a nivel cardiovascular es la colchicina, que disminuye la PCRu y reduce los eventos cardiovasculares en prevención secundaria, modificando de manera favorable la composición de la placa vulnerable (36). Se han estudiado modelos de enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas, tales como la artritis reumatoidea (AR), con los cuales se ha demostrado que el control de la actividad de la enfermedad y la carga inflamatoria con los FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) están directamente relacionados con una disminución del RCV en personas con una enfermedad

autoinmune, lo que sugiere que estas enfermedades deben considerarse como condiciones sistémicas que están asociadas con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (37).

Metaflamación y desórdenes inmunometabólicos

El término “Metaflamación” se define como inflamación metabólica crónica, que subyace las alteraciones funcionales a nivel celular en los diversos órganos blancos vitales para el ser humano (38). Las citoquinas, ejercen un efecto pleiotrópico y redundante en toda la economía corporal. Se ha demostrado que la vía de señalización orquestada por el TNF- α y su receptor (dependiente de TRAF, Tumor necrosis factor receptor-associated factor), al igual que la vía de señalización usada por los receptores tipo Toll (TLR) (dependiente del MyD88, Myeloid differentiation primary response, inhiben la señalización celular mediada por la insulina y su receptor, a través de la acción de la proteína Janus Kinasa (JNK) sobre el adaptador IRS-1 (39). Este escenario molecular se ha observado a nivel del tejido adiposo humano en donde se ha demostrado que TNF- α produce resistencia a la insulina (40), a través de la fosforilación del sustrato IRS-1 en una cadena lateral de serina, lo que altera la capacidad de la insulina para fosforilar IRS-1, alterando la regulación inhibitoria de la Insulina sobre la lipólisis, favoreciendo la acción de cAMP y cGMP sobre la proteína Kinasa A (PKA) y proteína Kinasa G (PKG) lo cual favorece a la acción de las lipasas sobre el adipocito y la consecuente liberación de ácidos grasos y glicerol al torrente sanguíneo (41).

Trombosis

El tromboembolismo venoso (TEV), conformado por la trombosis venosa profunda (TVP) o el tromboembolismo pulmonar (TEP), es una situación clínica complicada, siendo la tercera enfermedad vascular más frecuente después del IAM y el derrame cerebral. La mayor causa de muertes por TEV son las causadas por el TEP (42). Hay perspectivas que

retan a las posturas tradicionales que sugieren que la trombosis arterial y la venosa son patologías distintas; dichas perspectivas promueven las estrategias de prevención que involucran ambas situaciones clínicas, aunque aún hay incertidumbre sobre hasta dónde estas entidades comparten FRC. Se ha encontrado una asociación consistente entre la edad avanzada, el tabaquismo y el grado de adiposidad con el riesgo de TVE (42). Para la aterotrombosis se han determinado FRC como tabaquismo, dislipidemia, HTA, DM, obesidad, dieta, actividad física, consumo de alcohol y factores psicosociales (42).

Estrés

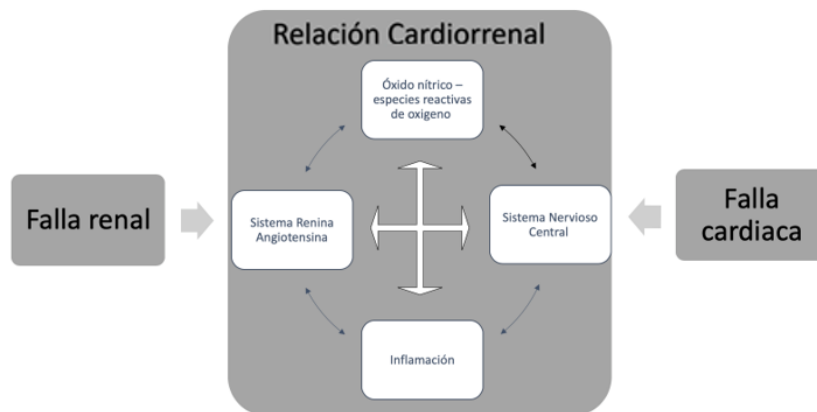
En la población adulta, el estrés favorece la rotura de la placa ateromatosa y la aparición de complicaciones secundarias a esta como IAM o ACV. Además, la respuesta fisiológica del organismo al estrés genera un aumento en la actividad simpática y favorecerá la aparición de arritmias cardiovasculares (43). Las alteraciones que se presentan en la regulación de estas vías serían las responsables de estas patologías todo esto secundario a un estímulo estresante externo (43).

Insuficiencia renal

Existe una estrecha asociación entre las cardiopatías y la falla renal, la cual parece incidir independientemente del grupo de edad, sexo o antecedentes personales patológicos, debido a que el riesgo de muerte para un hombre de 30 años es equiparable con otro de 80 años (44). Alrededor del 30-40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca padecen de insuficiencia renal crónica, definida como una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ y es causa principal de muerte en estos pacientes (44). Así, los principales procesos que contribuirían a la aparición o progresión de la disfunción cardiorenal se pueden categorizar en tres mecanismos; los de origen hemodinámicos, neurohumorales y los asociados a ECV (44). Además, la interrelación entre los tres procesos es clara al visualizar las adaptaciones neurohumorales del sistema nervioso

simpático y la activación del sistema renina angiotensina (SRA); además de la progresión de mecanismos patogénicos como los mediadores inflamatorios que inducen respuestas inmunitarias innatas y adaptativas alteradas, alteraciones ácido-básicas, y trastornos óseos, la proteinuria, anemia, estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la atrofia muscular y alteraciones en el metabolismo del factor de crecimiento de fibroblastos (Figura 2) (45).

Figura 2. Mecanismo patogénico cardiorenal



Fuente: Elaboración propia.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son hormonas secretadas por los cardiomiocitos en respuesta al estiramiento de la pared ventricular o atrial (46), que pueden ser cuantificados en plasma (47). Estos cumplen un papel fundamental en la remodelación cardiovascular, en el mantenimiento del volumen homeostático y en la respuesta a isquemia (46). Cuando el corazón sufre daños, el cuerpo puede liberar más PN como un mecanismo para aliviar la tensión en el corazón. La medición de los niveles de PN en la sangre de una persona ha demostrado ser útil para identificar a aquellos que tienen daño cardíaco establecido y están en mayor riesgo de experimentar eventos cardiovasculares

como un ataque cardíaco o ACV, así como un mayor riesgo de mortalidad (47). Se observó que el aumento en el nivel del PN se asociaba con un incremento significativo en el riesgo de muerte, en el riesgo de desarrollo de un primer evento cardiovascular, insuficiencia cardíaca, fibrilación atrial, ACV o EIT. Sin embargo, los niveles de este péptido no se asociaban significativamente con el riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria (46).

En el estudio de Wang et al. (2004) publicado en The New England Journal of Medicine, en el que se estudiaron 3346 personas sin falla cardíaca, relacionando los niveles de PN plasmáticos y el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca, los autores concluyeron que los niveles de PN predecían una amplia variedad de eventos cardíacos y la relación más fuerte se obtuvo con falla cardíaca y fibrilación auricular, además, se observaron asociaciones importantes entre los PN y el riesgo de muerte por diversas causas, derrame cerebral, EIT y primeros eventos cardiovasculares. No se encontró asociación entre los niveles de PN y el riesgo de enfermedad coronaria (47).

Metales pesados

Uno de los metales pesados que causa problemas cardiovasculares es el Arsénico, cuyo consumo crónico por encima de los valores de referencia que estableció la OMS favorece la aparición de placas ateroscleróticas, HTA, ACV e IAM. Es importante recalcar que el riesgo es directamente proporcional a la cantidad de arsénico a la que se expone el individuo. El arsénico una vez dentro del torrente sanguíneo estimula las enzimas NOX (NAD(P)H oxidasa) del endotelio que son grandes productoras de superóxido, que al contacto con el óxido nítrico (NO) del endotelio, lo inactiva. Esto produce disfunción vasomotora y rigidez de los vasos, lo que colabora en el proceso de aterosclerosis (48). Otro de los metales que es capaz de alterar el sistema cardiovascular es el Mercurio, que una vez en la circulación es capaz de producir estrés oxidativo, lo que favorece el desarrollo de ECV, por su contribución en las arritmias, HTA, en el desarrollo de la placa aterosclerótica y la variabilidad del ritmo cardíaco. El plomo también aumenta el RCV en

adultos, generalmente la exposición puede ser accidental, por inhalación de partículas de plomo generadas por la combustión de materiales que contienen este metal.

Agentes infecciosos

El mecanismo fisiopatológico detrás de las infecciones está explicado por la aparición de taquicardia secundaria al proceso febril que puede resultar en la descompensación del paciente gracias al acortamiento del llenado diastólico (49). Si el patógeno tiene tropismo por el tejido pulmonar la infección grave genera hipoxemia y un aumento de la poscarga del ventrículo derecho que puede incrementar la presión pulmonar, desembocando así, en un desequilibrio entre las demandas y aportes de oxígeno que se profundizan aún más en presencia de comorbilidades (49). Los virus invaden las células musculares cardíacas donde inducen a necrosis o apoptosis mediante mecanismos de señalización celular. La participación de leucocitos como parte de la activación del sistema inmune innato permite reconocer ciertos patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) gracias a sus receptores tipo Toll, estos receptores son específicos y activan la cascada inflamatoria con la activación de varias vías de señalización dependientes del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), que a su vez contribuye a la liberación de citocina inflamatoria como IL-1, IL-6, IL-12 e interferón beta-1B (INF β -1B) e interferón alfa (IFN- α) como ocurre con los virus tipo Adenovirus y Enterovirus (49). Por parte de las bacterias, *Porphyromonas gingivalis* es un patógeno anaerobio Gram negativo que se ha relacionado con el desarrollo de ECV, en efecto, sus factores de virulencia y las endotoxinas bacterianas precipitan el desarrollo de cardiopatías con la estimulación de procesos patológicos como la disfunción endotelial, la acumulación de líquidos, la remodelación vascular, la aterotrombosis y la inflamación sistémica (50) que activa vías de degradación endógenas con una gran capacidad destructiva.

Por otro lado, la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) también se acompaña con patologías cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, miocarditis,

tromboembolismo arterial y venoso y arritmias. El mecanismo fisiopatológico que relaciona a esta enfermedad infecciosa con el desarrollo de enfermedad cardiovascular incluye la inflamación sistémica, la coagulopatía y la invasión del SARS-CoV2 (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus, agente etiológico causante de la COVID-19 que utiliza como receptor la Enzima convertidora de Angiotensina tipo 2 (ECA2), que cumple funciones importantes en la homeostasis cardiovascular como miembro del sistema renina-angiotensina (SRA) y responsable de la formación de péptidos vasoactivos como la angiotensina-(1-9) y la angiotensina-(1-7) (51-53).

Homocisteína

El aumento de los niveles plasmáticos de Homocisteína, aminoácido que resulta del catabolismo de otros aminoácidos como metionina y cisteína, afecta negativamente los vasos sanguíneos desencadenando complicaciones trombóticas que llevan al desarrollo de enfermedad cardiovascular (54). Algunos mecanismos que explican esta relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular son la disminución en la síntesis de óxido nítrico y el incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno que llevan al aumento en la expresión de citoquina proinflamatorias (55, 56).

Depresión

En los últimos años ha aumentado la evidencia acerca el impacto de la salud psicológica sobre las ECV. Particularmente, mayor depresión se ha asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Krittanawong et al. hicieron un meta-análisis con el propósito de determinar la incidencia de enfermedad cardiovascular entre pacientes con mayor desorden depresivo y encontraron que la esta enfermedad psicológica se asociaba con un alto riesgo de incidencia de accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. Además, la depresión aumentaba el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular (57).

Perspectivas y conclusiones

Las ECV siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Sin embargo, sigue existiendo una gran brecha en el reconocimiento del impacto de las ECV como un problema de salud pública para pasar a identificar el mejor paquete de soluciones y entregarlas a toda la población. Las ECV fueron la causa de 6,2 millones de muertes que ocurrieron entre las edades de 30 y 70 años en 2019 (1). Se necesita un mayor enfoque en la implementación de intervenciones y políticas de salud en todos los países para alcanzar las metas relacionadas con el objetivo de desarrollo sostenible y lograr una disminución del 30% en la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles para el año 2030. Estas políticas de salud deben contemplar los FRC emergentes debido a que podrían estar contribuyendo significativamente en la aparición de ECV. Sin embargo, se necesitan un mayor número de estudios poblacionales que demuestren el impacto de los FRC emergentes en la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Por otro lado, en la situación actual debido a la pandemia por COVID-19, gran parte de la carga de enfermedad adicional puede ser por ECV debido a los cambios en la prestación de servicios de salud e inconvenientes en el seguimiento a pacientes con factores de riesgo de ECV. Se necesitan investigaciones que exploren el impacto de la pandemia por COVID-19 sobre la prevalencia de factores de riesgo de ECV y complicaciones derivadas.

Declaración de conflicto de intereses

El presente estudio se llevó a cabo sin ningún conflicto de interés por parte de los autores. El hecho de que los investigadores no tengan intereses personales, financieros o cualquier otro tipo de conflicto que pudiera influir en los resultados o en las conclusiones del estudio, fortalece la confianza en la objetividad y la fiabilidad de los hallazgos obtenidos.

Referencias

1. Fundación Española del Corazón. Las cifras de la enfermedad cardiovascular. 2018. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/blog-impulso-vital/3264-las-cifras-de-la-enfermedad-cardiovascular.html/>. Consultado 6 mayo 2022.
2. Goldsborough E 3rd, Osuji N, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51(3):483-509.
3. Duarte J, Lobo R, Rhenals S, Ruiz J. Tendencias en la mortalidad por accidente cerebrovascular en el Departamento del Atlántico: 1985 a 2014. Universidad del norte. 2020. <http://hdl.handle.net/10584/9731>
4. Briceño G, Céspedes J, Leal M, Vargas S. Vista de Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en escolares de un área rural y de una urbana en Colombia. *Revista Biomédica*. 2018; 38: 545-54.
5. Katsiki N, Doumas M. Factores de riesgo cardiovascular emergentes y poblaciones específicas de pacientes con mayor riesgo cardiovascular. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021; 19(3): 241-42.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
7. Braunwald, E. Stable Ischemic Heart Disease; or: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann D, Tomaselli G (Eds.) Elsevier Español. 11ª edición, Madrid, España, 2019, pp. 1209-70.
8. Knuuti J, Wijns G, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77.
9. Pérez DE, Rey JR. Cardiopatía Isquémica: Angina de pecho. 2016. Disponible en: <https://docplayer.es/525056-Cardiopatía-isquémica-angina-de-pecho.html>. Consultado 6 mayo 2022.
10. Owlia M, Dodson JA, King JB, Derington CG, Herrick JS, Sedlis SP, et al. Angina Severity, Mortality, and Healthcare Utilization Among Veterans with Stable Angina. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):012811.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Javed M, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):240-327.
12. Soto JR, Verbeke S. Disfunción Tiroidea Y Corazón. *Rev Médica de Clínica Las Condes*. 2015;26(2):186-97.
13. American Heart Association. Cardiac Failure Classification. Specifications Manual for Joint Commission National Quality Measures. 2018. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure>. Consultado 6 mayo 2022.
14. Texas Heart Institute. Paro cardíaco súbito. 2016. Disponible en: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/paro-cardiaco-subito/#:~:text=Se%20produce%20un%20paro%20card%C3%ADaco,si%20no%20recibe%20tratamiento%20inmediato>. Consultado 6 Mayo 2022.
15. Up to Date. Overview of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death. 2014. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-sudden-cardiac-arrest-and-sudden-cardiac-death>. Consultado 6 mayo 2022.
16. Fundación Cardiológica Argentina. Factores de Riesgo. 2011. Disponible en: <https://www.fundacioncardiologica.org/4-Factores-de-Riesgo.note.aspx>. Consultado 6 mayo 2022.
17. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

18. Fundación Española del Corazón. Tabaquismo. 2012. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/153-prevensec/cardiopatia-isquemica/1685-tabaquismo.html>. Consultado 6 mayo 2022.
19. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Hoja informativa sobre el tabaco. 2019. <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/hoja-informativa-tabaco>. Consultado 6 mayo 2022.
20. González EM, Figueroa DA. Tabaquismo y su relación con las enfermedades cardiovasculares. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2017;17(2):225-35.
21. Martínez MA, Leiva AM, Petermann-Rocha F, Garrido A, Celis-Morales C. More than 100 g of alcohol consumption a week increases the risk of cardiovascular diseases and decreases life expectancy. Revista Médica de Chile. Sociedad Medica de Santiago. 2018;146(9):1087-8.
22. Castro-Juárez CJ, Cabrera-Pivaral CE, Ramírez-García SA, García-Sierra L, Morales-Pérez L, Ramírez-Concepción HR. Risk factors for cardiovascular disease in Mexican adults. Revista Médica MD. 2017;8.9(2):152-62.
23. Leiva AM, Martínez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez R, Díaz X, et al. El sedentarismo se asocia a un incremento de factores de riesgo cardiovascular y metabólicos independiente de los niveles de actividad física. Revista Médica Chile. 2017;145(4): 458-67.
24. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, Sacks FM, Thorndike AN, Van Horn L, Wylie-Rosett J. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(23):e472-e487.
25. Berciano S, Ordovás JM. Nutrición y salud cardiovascular. Rev Española de Cardiología. 2014;67(9):738-47.
26. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo. 2013. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?sequence=1. Consultado 06 Mayo 2022.;Error! Referencia de hipervínculo no válida.
27. Lira MT. Impacto De La Hipertensión Arterial Como Factor De Riesgo Cardiovascular. Rev Médica Clínica Las Condes. 2015;26(2):156-63.
28. Cedeño-Torres JL. Evolución y efectos de la hipertensión arterial en adolescentes. Dominio las Ciencias. 2016;2:235-46.
29. Ruiz-Mori E. Riesgo y Prevención Cardiovascular. Sociedad Peruana de Cardiología. 2016;1:3-130. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Consultado 06 mayo 2022.
30. Organización Mundial de la Salud. Diabetes. 2015. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Consultado 06 mayo 2022.
31. Barrio R. Actualización de la diabetes tipo I en la edad pediátrica. AEPap (ed). Curso de Actualización Pediatría 2016. 2016;3:369-77.
32. Arrieta F, Iglesias P, Pedro-Botet J, Tébar FJ, Ortega E, Nubiola A, et al. Diabetes mellitus and cardiovascular risk: Working group recommendations of Diabetes and Cardiovascular Disease of the Spanish Society of Diabetes (SED, 2015). Clínica e Investigación en Arterioesclerosis. 2015;27(4):181-92.
33. Gargallo-Vaamonde J, Álvarez-Món MA. Obesidad y sobrepeso. Medicina - Programa de formación médica continuada Acreditado. 2012;13(14):767-76.

34. Fundación Española del Corazón. Sexo - Género. 2016. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/marcadores-de-riesgo/sexo-genero.html>. Consultado 02 mayo 2022.
35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
36. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients with Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2):305-16.
37. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036.
38. Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity* 2013;38:633-643.
39. Agrawal N, Delanoué R, Mauricio A, Basco D, Pasco M, Thorens B, et al. The Drosophila TNF Eiger is an adipokine that acts on insulin-producing cells to mediate nutrient response. *Cell Metabolism*. 2016;23(5):675-84.
40. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity o Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>.
41. Boni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, Bouzakri K, Meier DT, Prazak R, et al. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology*. 2009;150(12):5218-29.
42. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):163-73.
43. Cohen B, Edmondson D, Kronish I. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and cardiovascular disease. *American Journal of Hypertension*. 2015;28(11):1295-1302.
44. Schefold J, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker S, von Haehling S. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(10):610-623.
45. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Renal Compression in Heart Failure: The Renal Tamponade Hypothesis. *JACC Heart Fail*. 2022;10(3):175-183.
46. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med*. 2004;350(7):655-663.
47. Ryan F, Ryan C, Ledwidge M, McDonald K, Watson C, Keane C et al. Natriuretic peptide-guided treatment for the prevention of cardiovascular events in patients without heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
48. Saborío Morales L, Hidalgo Murillo L. Consumo de arsénico y riesgo cardiovascular. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2015;32(1):114-118.
49. Farmakis D, Parissis J, Lekakis J, Filippatos G. Insuficiencia cardiaca aguda: epidemiología, factores de riesgo y prevención. *Revista Española de Cardiología*. 2015;68(3):245-248.
50. Chistiakov D, Orekhov A, Bobryshev Y. Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Exp Mol Pathol*. 2016;100(1):220-235.
51. Abdel Moneim A, Radwan MA, Yousef AI. COVID-19 and cardiovascular disease: manifestations, pathophysiology, vaccination, and long-term implication. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(7):1071-1079.

52. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro PF, Jalil JE, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015;9(4):217-37.
53. Luna P, Fernanda Pérez M, Castellar-Lopez J, Chang A, Montoya Y, Bustamante J, et al. Potential of Angiotensin-(1-7) in COVID-19 Treatment. *Curr Protein Pept Sci.* 2023;24(1):89-97.
54. Gospodarczyk A, Marczewski K, Gospodarczyk N, Widuch M, Tkocz M, Zalejska-Fiolka J. Homocysteine and Cardiovascular Disease - A Current Review. *Wiad Lek.* 2022;75:2862-2866.
55. Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(10):991-1003.
56. Zhan B, Xu Z, Zhang Y, Wan K, Deng H, Wang D, et al. Nicorandil reversed homocysteine-induced coronary microvascular dysfunction via regulating PI3K/Akt/eNOS pathway. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110121.
57. Krittanawong C, Maitra NS, Qadeer YK, Wang Z, Fogg S, Storch EA, et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. *Am J Med.* 2023;136(9):881-895.