

Asociación entre biomarcadores inmunológicos con el riesgo cardiovascular en adultos jóvenes

Association between immunological biomarkers with cardiovascular risk in young adults

Engelbert Peña Merlano ^{1*}, Anoris Fernández Gutiérrez ², Roberto Navarro Quiroz ³

¹ Universidad del Simón Bolívar, Colombia.

² Corporación Universitaria Rafael Núñez, Colombia.

³ Universidade federal do ABC, Brasil

*Dirigir correspondencia a: engelbert.pena@unisimon.edu.co

Proceso Editorial

Recibido: 27 06 2022

Aceptado: 25 08 2022

Publicado: 01 09 2022

DOI 10.17081/innosa.156

©Copyright 2022.
Peña et al.



RESUMEN

Objetivo: Establecer asociación entre los niveles séricos de biomarcadores inmunológicos con el riesgo cardiovascular en adultos jóvenes. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte trasversal que empleó 130 estudiantes de dos instituciones universitarias en las ciudades de Barranquilla y Santa Marta, Colombia, 55 de género masculino y 75 femenino, con edad promedio de 19,49 años. Los niveles de biomarcadores séricos Antiestreptolisina O (ASLO), Proteína C Reactiva (PCR) y Factor Reumatoide (RF), fueron determinados mediante el método de precipitación de partículas en látex, mientras que el riesgo cardiovascular se estableció mediante la escala Framingham, ajustada según edad. **Resultados:** Para los niveles de riesgo cardiovascular por género, el resultado comparativo demostró mayor riesgo alto en el género masculino (38,1%), comparado con el género femenino (24%), mientras que el riesgo máximo reflejó paridad en ambos géneros (20% para el masculino y 21,3% el femenino); niveles elevados de ASLO se relacionan con riesgo cardiovascular elevado en el 29,97% de los individuos analizados; mientras que la PCR y Factor Reumático presentaron niveles variables en cualquier grado de riesgo cardiovascular. **Conclusión:** El presente estudio demostró que no existe una clara asociación estadística entre los niveles de ASLO, PCR y RF con el riesgo cardiovascular, como sí lo evidencian los del colesterol HDL, en la población estudiada.

Palabras clave: Biomarcador, Riesgo cardiovascular, inflamación, Inmunoanálisis, Framingham.

ABSTRACT

Objective: To establish an association between serum levels of immunological biomarkers with cardiovascular risk in young adults. **Methodology:** Descriptive cross-sectional study that employed 130 students from two university institutions in the cities of Barranquilla and Santa Marta, Colombia, 55 male and 75 female, with an average age of 19.49 years. The serum biomarker levels Antistreptolysin O (ASLO), C-Reactive Protein (CRP) and Rheumatoid Factor (RF) were determined by the latex particle precipitation method, while cardiovascular risk was established using the Framingham scale, adjusted according to age. **Results:** For cardiovascular risk levels by gender, the comparative result showed a higher high risk in the male gender (38.1%), compared to the female gender (24%), while the maximum risk reflected parity in both genders (20% for men and 21.3% for women); high levels of ASLO are related to high cardiovascular risk in 29.97% of the individuals analyzed; while CRP and Rheumatic Factor presented variable levels in any degree of cardiovascular risk. **Conclusion:** The present study showed that there is no clear statistical association between the levels of ASLO, CRP and RF with cardiovascular risk, as evidenced by those of HDL cholesterol, in the population studied.

Key words: Biomarker, Cardiovascular risk, inflammation, Immunoassay, Framingham.

I. INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores inmunológicos han atesorado significancia clínica, tanto en trastornos metabólicos (1), como en enfermedades cardiovasculares o asociadas al cáncer (2). Cuando logran poner de manifiesto respuesta inmune asociada con la inflamación, cobran mayor importancia en la dilucidación de trastornos, sobre todo en población joven, la cual muchas veces suele enmascarar algunos signos cardiovasculares (3). Por lo tanto, aquellos biomarcadores que logren este propósito, tienen prometedores usos en la clínica e investigación (4).

En la población adulta joven, la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) han aumentado, pero siguen siendo difíciles de diagnosticar mediante las formas tradicionales, lo que puede redundar en complicaciones con desenlaces fatales (5).

Tradicionalmente, la predicción del riesgo cardiovascular (RCV) a diez años, se efectúa mediante las escalas Framingham, SCORE y ACC/AHA, incluyendo variables como la edad, ser fumador, la concentración del colesterol HDL, la presión sistólica (PS) y el ser diabético (6).

Sin embargo, durante los procesos inflamatorios cardiovasculares leves, se generan productos como proteínas de la fase aguda, anticuerpos, citocinas, activación de células inmunitarias, tanto mieloides como linfoides, células endoteliales, plaquetas y células presentadoras de antígenos; también se activa la hemostasia y la fibrinólisis, ocasionando trastornos vasculares, que en algunos casos, son silenciosos y van incrementándose con la edad, en asocio con otros factores como la obesidad, el sedentarismo y enfermedades de base como la diabetes mellitus (7). Inclusive, la contaminación del aire también se ha asociado como factor de riesgo determinante de enfermedad cardiovascular (8).

Antiestreptolisina O (ASLO) es un anticuerpo producido contra la exotoxina estreptolisina O, sintetizada por la bacteria *Streptococcus pyogenes* y liberada al torrente sanguíneo durante la infección, ya sea a nivel del tracto respiratorio, piel y tejidos blandos, entre otros órganos (9). La unión ASLO con la estreptolisina O, constituyen inmunocomplejos circulantes, que suelen depositarse en el glomérulo, desencadenando glomerulonefritis, pudiendo incrementar otros trastornos cardiovasculares en la infancia (10).

La proteína C Reactiva (PCR), es un tipo de pentraxina corta producida mayormente en el hepatocito, bajo la influencia de citocinas pro inflamatorias como la Interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) y Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las principales funciones de la PCR son la opsonización, activación del sistema del complemento por la vía clásica y eliminación de células moribundas (11). Esta proteína es considerada como un reactante de fase aguda del proceso inflamatorio y en trastornos metabólicos (12).

En la última década, se ha descrito una Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), cuyos niveles por encima de 3.0 mg/dL son altamente sensibles en eventos cardiovasculares, silentes o difíciles de evidenciar, comportándose, incluso, como predictor de infarto agudo de miocardio (13) (14).

El Factor reumatoide (RF), es una inmunoglobulina (Ig), preferiblemente de tipo M (IgM) capaz de reaccionar contra la fracción cristalizante (Fc) de la IgG, u otra inmunoglobulina (15), lo que le confiere un carácter autoinmune en los individuos que presentan niveles elevados (16). Inclusive, puede tener asociación independiente con el infarto agudo de miocardio (17)

Durante las fases aguda y crónica de la inflamación, se ha observado la relación entre el RF y la activación de linfocitos B, con incremento en la producción de inmunoglobulinas, incidiendo, por tanto,

en la activación del sistema del complemento por la vía clásica, así como en la neutralización, opsonización y eliminación de antígenos provenientes de patógenos, alérgenos y demás tipos (18).

El RF elevado, puede indicar riesgo de complicación por inmunocomplejos circulantes, generadores de trastornos vasculares significativos, sobre todo en personas asintomáticas, portadoras sanas o con Artritis reumatoide (19).

El objetivo del presente estudio fue establecer si existe o no asociación entre los niveles séricos de biomarcadores inmunológicos Antiestreptolisina O (ASLO), Proteína C Reactiva (PCR) y Factor reumatoide (FR), con el riesgo cardiovascular en adultos jóvenes, mediante inmunoprecipitación y escala Framingham, adaptada a la población sujeta de estudio, respectivamente (20).

II. MATERIAL Y METODOS

El estudio fue de tipo descriptivo de corte transversal. La población estuvo conformada por estudiantes de Medicina de las Universidades Simón Bolívar (USB) sede Barranquilla y Cooperativa de Colombia (UCC) sede Santa Marta, Colombia, con edades entre 18 a 24 años. La población total fue de 1925 estudiantes (1025 de USB y 900 de la UCC). La muestra probabilística fue una cohorte de 130 estudiantes, que cumplieron con los criterios de inclusión, seleccionados a partir de un nivel de confianza del 95%, error de muestreo del 5% y una probabilidad del 10%, utilizando el programa Epi Info 7 (7.2.3).

Cada sujeto diligenció cuestionario de evaluación del riesgo cardiovascular y formato de estratificación de riesgo cardiovascular, de las guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en salud pública, del ministerio de salud de Colombia. De igual manera, cada sujeto firmó acta de consentimiento informado, previo al diligenciamiento de los documentos. Se empleó tallímetro de pared con escala de 0 a 200 centímetros; balanza digital, previamente calibrada a cero; cinta métrica con capacidad hasta 2 metros y tensiómetro digital de brazo.

La toma de muestras sanguínea fue obtenida con tubos al vacío sin anticoagulante, siguiendo los protocolos. El suero sanguíneo se obtuvo por centrifugación a 6000 revoluciones por minuto (RPM), durante diez minutos.

Se garantizó la protección de la intimidad de las personas, de acuerdo a la Declaración de Helsinki de 2008 y las disposiciones de resolución 08430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, sobre consentimiento informado e investigaciones con seres vivos. El proyecto fue revisado y aprobado para su ejecución, mediante el código 9256, otorgado por la comisión académica de la Cambridge International University (CIU).

A todos los sujetos se les determinaron las concentraciones séricas de Glucosa, colesterol total, Triglicéridos y Colesterol de alta densidad (HDL), mediante el método enzimático colorimétrico. Mientras que los biomarcadores inmunológicos Antiestreptolisina O (ASLO), Proteína C Reactiva (PCR) y el Factor Reumatoide, se efectuaron por el método de precipitación de partículas de látex.

Para el establecimiento del riesgo cardiovascular, se empleó la escala Framingham, adaptada para población adulta joven, teniendo en cuenta variables como la obesidad, estado nutricional y condición socio económica.

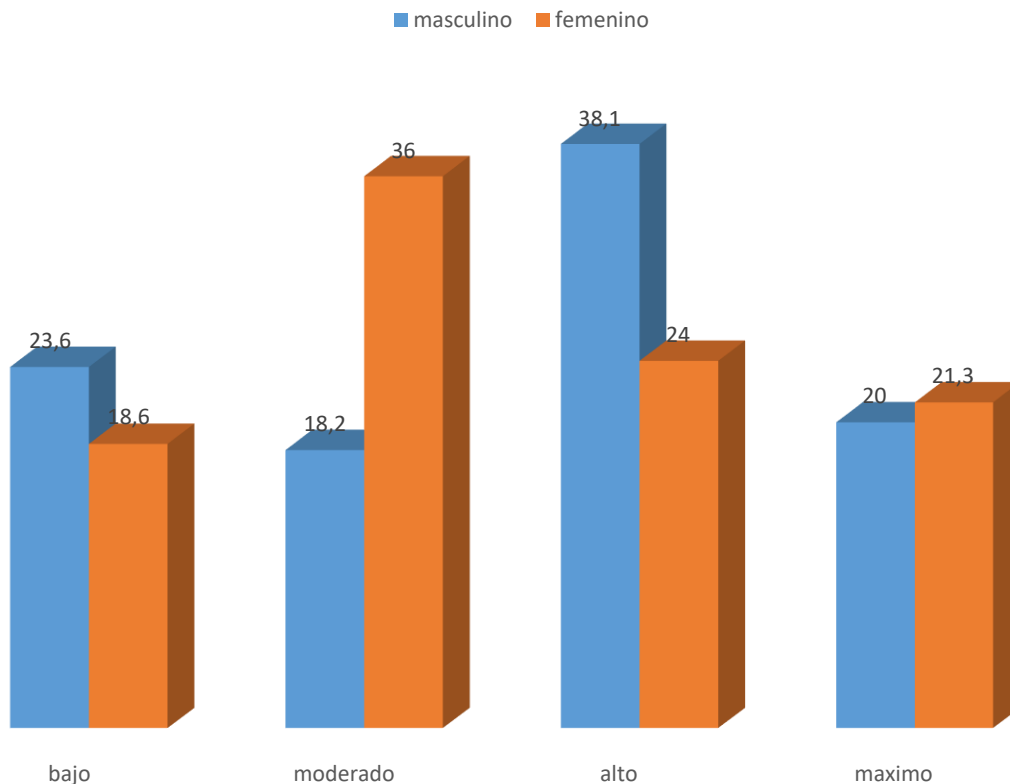
2.1. Análisis estadístico

Para datos demográficos, como las variables (edad, sexo, ciudad residencia), así como los biomarcadores Inmunológicos, se graficaron a partir de estadística descriptiva (media, mediana, frecuencia y desviación estándar). Fueron analizadas las diferencias para cada una de categorías de riesgos cardiovasculares y la correlación para estos, fue testado mediante naturaleza de la distribución de los datos, usando test Shapiro-Wilk normalidad para cada una de las variables numéricas. Fue considerado con significativo ($p < 0.05$). Para variables ordinales y numéricas, fue usado correlación de Spearman, mientras que, para la diferencia entre variables inmunológicas, entre las categorías de riesgos cardiovasculares, fue usado Mann-Whitney-Wilcoxon test con corrección de Bonferroni.

III. RESULTADOS

La población estuvo conformada por 130 individuos, 55 hombres (42,3%) y 75 mujeres (57,7%), con edad promedio de 19,4 años. Para los niveles de riesgo cardiovascular por género, el resultado comparativo demostró mayor riesgo alto en el género masculino (38,1), comparado con el género femenino (24%), mientras que el riesgo máximo reflejó paridad en ambos géneros (20% para el masculino y 21,3% el femenino), observado en (Tabla 1 y gráfico 1).

Gráfico 1. Niveles de riesgo cardiovascular distribuidos por géneros y expresados en porcentajes



Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Género vs Riesgo cardiovascular

Género	Bajo		Moderado		Alto		Máximo	
	x	%	x	%	x	%	x	%
Masculino	13	23,6	10	18,2	21	38,1	11	20
Femenino	14	18,6	27	36	18	24	16	21,3

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado, la comparación entre Antiestreptolisina O (ASLO) y los niveles de riesgo cardiovascular, establecieron que el 20,67% de los diferentes niveles de ASLO, se asociaron con riesgo cardiovascular bajo; mientras que el 29,14% al riesgo cardiovascular moderado; a su vez, el 29,97% de los niveles del biomarcador se asociaron al riesgo cardiovascular alto y el 20% se asoció con riesgo cardiovascular máximo (Tabla 2).

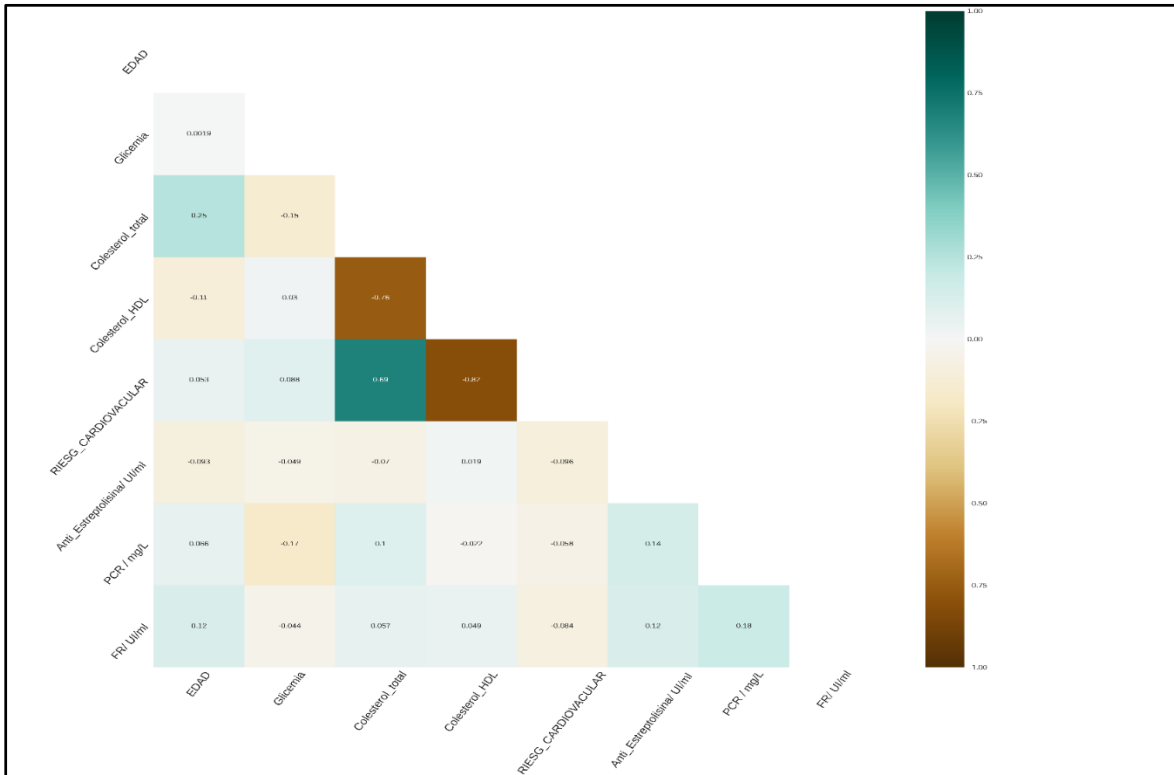
Tabla 2. Riesgo cardiovascular vs Biomarcadores séricos de inflamación

RCV ajustado según FR mayores	Niveles séricos Anti estreptolisina O					Niveles séricos Proteína C Reactiva					Niveles séricos Factor Reumatoide					
	n	b	m	e	Total	n	b	m	e	Total	n	b	m	E	Total	
Bajo	x	8	1	7	11	27	13	3	6	5	27	24	0	3	1	28
	%	6,1	0,77	5,38	8,43	20,68	10	2,3	4,61	3,84	20,75	18,46	0	2,3	0,77	21,53
Moderado	x	17	4	4	13	38	17	7	11	2	37	35	2	1	0	38
	%	13	3,07	3,07	10	29,14	13	5,38	8,43	1,53	28,34	26,9	1,53	0,77	0	29,2
Alto	x	16	2	7	14	39	24	2	7	6	39	36	0	2	0	38
	%	12,3	1,53	5,38	10,76	29,97	18,4	1,53	5,38	4,61	29,92	27,7	0	1,53	0	29,23
Máximo	x	19	0	1	6	26	10	7	2	8	27	26	0	0	0	26
	%	14,6	0	0,77	4,61	19,98	7,7	5,38	1,53	6,15	20,76	20	0	0	0	20

RCV: Riesgo cardiovascular; n: normal; b: bajo; m: moderado; e: elevado; FR: Factor de riesgo

Para las variables glicemia, colesterol total, colesterol HDL, Antiestreptolisina O, Proteína C Reactiva y Factor reumatoide, se utilizó el Test de Mann-Whitney-Wilcoxon con corrección de Bonferroni, analizados con estadística descriptiva (media, mediana, frecuencia y desviación estándar). Fueron analizadas las diferencias para cada una de categorías de riesgos cardiovascular y correlación, para estos fue testado con la naturaleza de la distribución de los datos, usado test Shapiro-Wilk normalidad para cada una de las variables numéricas. Fue considerado con significativo ($p < 0.05$). Para variables ordinales y numéricas, fueron usados correlación de Spearman, mientras que para la diferencia entre variables inmunológicas y entre las categorías de riesgos cardiovasculares, fue usado Mann-Whitney-Wilcoxon test. Para las variables demográficas como edad, sexo, ciudad residencia, así como los biomarcadores Inmunológicos (gráfico 2).

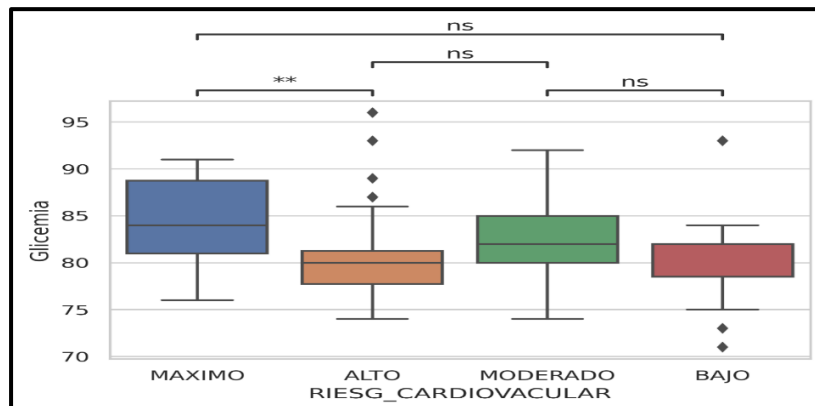
Gráfico 2. Correlación de biomarcadores inmunológicos y riesgo cardiovascular



Mapa de calor que relaciona los diferentes grupos de riesgo cardiovascular y los biomarcadores. Cada una de las variables se encuentra correlacionadas y, adicionalmente, se encuentra el grado de esta correlación, para mayor claridad. HDL: Lipoproteína de alta densidad; PCR: Proteína C Reactiva; FR: Factor reumatoide.

Cuando se analizó la variable glicemia, se evidenció correlación estadística con los grupos de riesgo cardiovascular máximo y alto, demostrado en el gráfico 3.

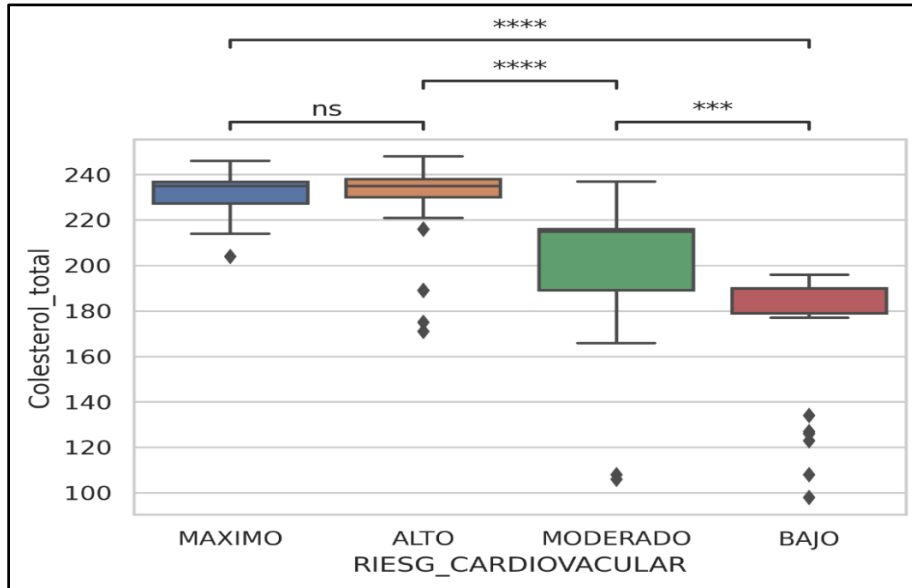
Gráfico 3. Relación entre los niveles de glicemia y el riesgo cardiovascular



Correlación entre niveles de glicemia, con los tipos de riesgo cardiovascular máximo, alto, moderado y bajo. Los grupos de riesgo cardiovascular máximo y alto, presentaron diferencia estadística significativa, mientras que el moderado y bajo, no la presentaron, cuando se comparó con la variable glicemia. **: Diferencia estadística significativa; ns: no significancia estadística.

Se observó una correlación estadística significativa, entre los diferentes grupos de riesgo cardiovascular con el colesterol total, como se aprecia en el gráfico 4. Aunque esta diferencia, no se evidenció en los riesgos máximo y alto.

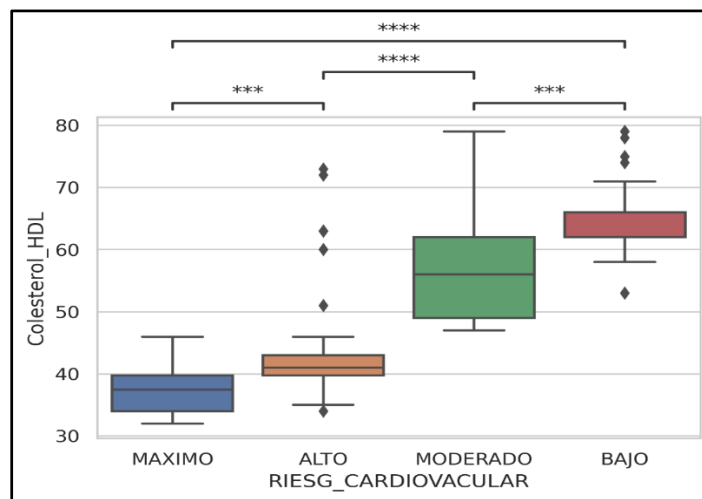
Gráfico 4. Relación entre el riesgo cardiovascular con el colesterol Total



Correlación entre el colesterol total, con los tipos de riesgo cardiovascular. Los riesgos alto, moderado y bajo, presentaron correlación con la variable establecida, mientras que el grupo máximo no la evidenció. **: Diferencia estadística significativa; ns: no significancia estadística.

A diferencia del colesterol HDL, el cual se correlacionó con todos los grupos de riesgo cardiovascular, como se aprecia en el gráfico 5.

Gráfico 5. Relación entre el riesgo cardiovascular con el colesterol Total HDL



Correlación entre el colesterol HDL, con todos los tipos de riesgo cardiovascular. **: Diferencia estadística significativa; HDL: colesterol de alta densidad.

Es importante destacar, que no se evidenció correlación estadística entre los niveles de la Antiestreptolisina O, proteína C Reactiva y Factor reumatoide, en la población sujeta de estudio.

IV. DISCUSIÓN

A pesar que los anticuerpos Antiestreptolisina O se producen a la semana de iniciada la infección, con pico máximo entre la tercera a cuarta semana, y que la recuperación de dichos valores puede durar entre 6 meses a 1 año después, incluso en ausencia de complicaciones o reinfección Estreptocócica, no necesariamente deben estar asociados con el riesgo cardiovascular en esta población, tal vez porque no existe un consenso generalizado acerca de los valores normales de Antiestreptolisina O en la población adulta joven, ni mucho menos asociado a riesgo cardiovascular en esta población (25); distinto a lo que tiene que ver con la proteína C reactiva, que sí puede estar asociada en adolescentes y adultos jóvenes con riesgo cardiovascular (21), tal como fue evidenciado en el presente estudio.

Si se tiene en cuenta que la Proteína C Reactiva es un reactante de fase aguda de la inflamación (1) y que, por sus distintas funciones biológicas, influye en los distintos eventos que subyacen en el riesgo cardiovascular (2, 3), la determinación de su componente de alta sensibilidad (PCRhs), debe considerarse en los procesos infecciosos e inflamatorios, en la población sujeta de estudio (3). Para minimizar este factor, se estableció como criterio de inclusión la no evidencia de signos y síntomas de inflamación e infección, así como la ausencia de fiebre y malestar general.

Los datos encontrados no son por si solos concluyentes en el hecho de su relación con el riesgo cardiovascular, ni tampoco se evidenció diferencia estadística significativa entre los distintos niveles de dicho biomarcador con los niveles de riesgo cardiovascular. Los niveles de Proteína C Reactiva tradicionales proporcionan alta especificidad y baja sensibilidad en el estudio del riesgo cardiovascular, pudiendo mejorarse con la Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), por lo que podría ser una buena alternativa, la determinación de ésta en población adulta joven (22), pero relacionando los niveles de la PCRhs, con el grado de adiposidad en jóvenes, más que con el riesgo cardiovascular (23).

Está ampliamente establecido el uso de la proteína C Reactiva en los procesos inflamatorios, pero no así en el establecimiento de riesgo cardiovascular, cuando se complementaba con marcadores bioquímicos lipídicos (4), los resultados del presente estudio coinciden con esto, pero usando población adulta joven; sin embargo, suelen emplearse otras escalas de riesgo, mientras que aquí se empleó la escala Framingham, la cual es más amplia que las anteriores, ya que involucra los niveles del colesterol de alta densidad (HDL), la presión sistólica, el fumar y si el individuo es diabético o no lo es (20).

A pesar de que los niveles del Factor Reumático no fueron estadísticamente significativos, vale la pena destacar que los resultados bajos y moderados pueden ser significativos en la población estudiada, máxime si la edad y género son considerados, ya que es en esta edad cuando se pueden desencadenar procesos auto inmunes, sin desconocer que pueden existir factores genéticos y ambientales implicados, pero que no fueron motivo de estudio, a pesar de que los Factores Reumáticos están asociados con enfermedades reumáticas como Artritis Reumática, Síndrome de Sjögren, Psoriasis, entre otras, no está bien documentado su uso en enfermedades cardiovasculares y menos aún, en el riesgo cardiovascular, estas patologías, por sí solas ya presentan un riesgo cardiovascular y se incrementan los Factores Reumáticos (24).

Sin embargo, en el presente estudio se trató solo de encontrar la relación entre el factor reumático con el riesgo cardiovascular, sin tener en cuenta la enfermedad de base que presentó la población analizada. Muy a pesar de no encontrarse asociación entre los niveles del Factor Reumatoide con el riesgo cardiovascular, se debe ampliar esta percepción en la población sana, ya que algunas de las patologías auto inmunes suelen ser silenciosas, o no presentar síntomas llamativos en su inicio, mientras que los niveles de estos Factores Reumáticos pueden estar ya aumentados, siendo necesario la intervención en esta población.

V. CONCLUSIONES

A pesar de no hallarse significancia estadística y poca asociación entre ASTO, PCR y FR con el riesgo cardiovascular, los resultados muestran una tendencia entre el riesgo cardiovascular moderado con la PCR ($p = 0,067$), significando que los procesos inflamatorios subyacen en el riesgo cardiovascular en la población adulta joven, Test de Mann-Whitney-Wilcoxon con corrección de Bonferroni.

El género masculino presentó mayor riesgo que el femenino en la población sujeta de estudio, pero no se asoció con los niveles de biomarcadores de inflamación, lo que deja entrever que pueden estar implicados otros factores asociados con estos riesgos, como dieta, factores metabólicos, genéticos o ambientales, los cuales no estuvieron considerados en el objetivo de este estudio, porque este sólo se limitó con el ámbito de respuesta inmune.

Como recomendaciones, habría que ampliar la muestra poblacional, así como el rango de edad en la población sujeta de estudio; incluir otras variables sociodemográficas como el estrato socio económico, tipo de alimentación, antecedentes familiares, factores ambientales como el tabaquismo, ingesta de alcohol y otras, que complementen los factores de riesgo cardiovascular considerados en el presente estudio. También se deben incluir otros biomarcadores séricos más sensibles, como la proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), la cual por si sola puede establecer el riesgo cardiovascular, así como conciliar las escalas de riesgo, empleando otras diferentes a Framingham, ya que el presente estudio, solo consideró como objetivo la asociación de los biomarcadores de inflamación más comunes en el nivel de atención básico, para la población sujeta de estudio.

Agradecimientos: Al Doctor George Fresch M. por su gestión y aporte formativo, así como a las directivas de la Cambridge International University de Málaga, España.

Contribución de los autores: EPM: Administración de proyectos, conceptualización, investigación, metodología, recursos, supervisión, escritura, revisión y edición. AFG: Supervisión, conceptualización, escritura, revisión y edición. RNQ: Conceptualización, datos, metodología, revisión y edición. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Bachmann KN, Wang TJ. Biomarcadores de enfermedad cardiovascular: contribuciones a la predicción del riesgo en personas con diabetes. *Diabetología*. 2018;61(5):987-995. doi:10.1007/s00125-017-4442-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956084/>
2. Tonhajzerova I, Olexova LB, Jurko A Jr, et al. Novel Biomarkers of Early Atherosclerotic Changes for Personalised Prevention of Cardiovascular Disease in Cervical Cancer and Human

- Papillomavirus Infection. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3720. Published 2019 Jul 30. doi:10.3390/ijms20153720 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366035/>
3. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019 [published correction appears in Arq Bras Cardiol. 2021 Apr;116(4):855]. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(4):787-891. Published 2019 Nov 4. doi:10.5935/abc.20190204 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691761/>
 4. Kane AE, Sinclair DA. Frailty biomarkers in humans and rodents: Current approaches and future advances. *Mech Ageing Dev.* 2019;180:117-128. doi:10.1016/j.mad.2019.03.007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31002925/>
 5. Castillo Sánchez M, Galera Morcillo L, Sánchez Sánchez JA, Menárguez Puche JF. Sobrediagnóstico y sobretratamiento en el ámbito cardiovascular: factores de riesgo, no enfermedades. *Aten Primaria.* 2018;50 Suppl 2(Suppl 2):20-29. doi:10.1016/j.aprim.2018.08.005 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30274865/>
 6. Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2018 [published correction appears in Aten Primaria. 2018 Dec;50(10):655]. *Aten Primaria.* 2018;50 Suppl 1(Suppl 1):4-28. doi:10.1016/S0212-6567(18)30360-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866357/>
 7. Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:7092151. Published 2019 Jun 23. doi:10.1155/2019/7092151 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341533/>
 8. Hystad P, Larkin A, Rangarajan S, et al. Associations of outdoor fine particulate air pollution and cardiovascular disease in 157 436 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet Planet Health.* 2020; 4(6):e235-e245. doi:10.1016/S2542-5196(20)30103-0 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559440/>
 9. Zhu L, Olsen RJ, Lee JD, Porter AR, DeLeo FR, Musser JM. Contribution of Secreted NADase and Streptolysin O to the Pathogenesis of Epidemic Serotype M1 Streptococcus pyogenes Infections. *Am J Pathol.* 2017;187(3):605-613. doi:10.1016/j.ajpath.2016.11.003 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28034602/>
 10. Mastrangelo A, Serafinelli J, Giani M, Montini G. Clinical and Pathophysiological Insights Into Immunological Mediated Glomerular Diseases in Childhood. *Front Pediatr.* 2020; 8:205. Published 2020 May 12. doi:10.3389/fped.2020.00205 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478016/>
 11. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018; 9:754. Published 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706967/>
 12. Sun M, Zhang L, Chen S, Liu X, Shao X, Zou H. Association of C-Reactive Protein and Metabolic Disorder in a Chinese Population. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):8228-8242. Published 2015 Jul 17. doi:10.3390/ijerph120708228 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193292/>
 13. Badimon L, Peña E, Arderiu G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430. Published 2018 Mar 2. doi:10.3389/fimmu.2018.00430 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29552019/>
 14. Fonseca FAH, Izar MCO. Proteína C reactiva de alta sensibilidad y enfermedad cardiovascular entre países y etnias. *Clínicas.* 2016;71(4):235-42. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(04)11)
 15. Shiroishi M, Ito Y, Shimokawa K, Lee JM, Kusakabe T, Ueda T. Structure-function analyses of a stereotypic rheumatoid factor unravel the structural basis for germline-encoded antibody autoreactivity. *J Biol Chem.* 2018;293(18):7008-7016. doi:10.1074/jbc.M117.814475 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523691/>
 16. Maibom-Thomsen SL, Trier NH, Holm BE, et al. Immunoglobulin G structure and rheumatoid factor epitopes. *PLoS One.* 2019;14(6): e0217624. Published 2019 Jun 14. doi:10.1371/journal.pone.0217624 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199818/>
 17. Quisi, A , Alici, G . La relación entre el nivel de factor reumatoide sérico y el fenómeno de no reflujó en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a una

- intervención coronaria percutánea primaria. *Anal de laboratorio de J Clin*. 2018; 32:e22598. <https://doi.org/10.1002/jcla.22598>
18. Reyes-Avilés E, Kostadinova L, Rusterholtz A, Cruz-Lebrón A, Falck-Ytter Y. Presence of Rheumatoid Factor during Chronic HCV Infection Is Associated with Expansion of Mature Activated Memory B-Cells that Are Hypo-Responsive to B-Cell Receptor Stimulation and Persist during the Early Stage of IFN Free Therapy. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0144629. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144629>
 19. Mendoza Coussette Ulises, Alonso Biosca María Eugenia. Factor reumatoide con marcadores de riesgo aterogénico en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]*. 2015 Mar [citado 2022 Jun 27] ; 34(1): 33-43. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000100004&lng=es.
 20. Nicole M Armstrong, Katherine J Bangen, Rhoda Au, Alden L Gross, Associations Between Midlife (but Not Late-Life) Elevated Coronary Heart Disease Risk and Lower Cognitive Performance: Results From the Framingham Offspring Study, *American Journal of Epidemiology*, Volume 188, Issue 12, December 2019, Pages 2175–2187, <https://doi.org/10.1093/aje/kwz210>
 21. Gutiérrez Tovar, Diego Alejandro. Validación del empleo de la proteína c reactiva ultrasensible en la determinación del nivel de riesgo cardiovascular en adolescentes de entre 12 a 16 años de la unidad educativa 19 de septiembre de la ciudad de salcedo [disertación]: Universidad Técnica de Ambato; 2014 [tesis] <http://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/8392>
 22. Acevedo M, Arnáiz P, Barja S, Bambs C, Berríos X, Guzmán B. Carvajal J., Cassis B, Navarrete C. Proteína C reactiva y su relación con adiposidad, factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en niños sanos. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 60(10), , Pp 1051-1058, ISSN 0300-8932. <https://doi.org/10.1157/13111237>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893207751631>)
 23. Fernández-Giusti Alicia Jesús, Amemiya-Hoshi Isabel, Acosta-Evangelista Zully Luz, Solis-Acosta Hilda, Cambillo-Moyano Enma, Gutarra-Vela María et al . Proteína C reactiva y su relación con la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular en escolares. *Acta méd. peruana [Internet]*. 2015 Oct [citado 2022 Jun 27] ; 32(4): 229-234. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172015000400006&lng=es.
 24. Hernández Batista Sulema de la Caridad, Villafuerte Morales Johanna Elizabeth, Chimbolema Mullo Sergio Orlando, Pilamunga Lema Cesar Lenin. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades reumáticas. *Rev Cuba Reumatol [Internet]*. 2020 Abr [citado 2022 Jun 27] ; 22(1): e107. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000100003&lng=es.
 25. Pérez-Ybarra L., Chacón M., Gutiérrez C., Hernández, Vianellys, Flores, Karla, Sibrian, Bethelguese, Álvarez, Francisco, *Títulos de antiestreptolisina O en escolares del estado Aragua, Venezuela*. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología [Internet]*. 2012;32(1):13-17. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199424929004>