


Productos de oxidación avanzada de proteínas: un nuevo marcador de aterosclerosis

Advanced oxidation protein products: a new marker for subclinical atherosclerosis

 Jennifer Gordon MD.^{1*}  Cristóbal Espinoza MD MSc.^{1,2}  Lizeth Velasco MD.¹  Vanessa Guañina MD.¹  Alicia Morocho MD. MSc.¹  Zoila del Cisne Espinoza Inv.^{1,3}  Joe Vera MD.³

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

²Universidad Católica de Cuenca, Sede Azogues, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Azogues, Ecuador.

³Universidad Católica de Cuenca, Carrera de Odontología, Cuenca, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Jennifer Gordon, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

Correo electrónico: jennyggordonc@gmail.com

Recibido: 06/10/2022 Aceptado: 09/15/2022 Publicado: 11/10/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7878735>

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares representan un problema de salud pública dada su amplia extensión en la población y los costos que estas representan. Por tal motivo, su detección temprana es imperante en el manejo de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. La búsqueda de indicadores accesibles y reproducibles es apremiante en la actualidad. En este orden de ideas, surge la premisa de que los productos de oxidación avanzada de proteínas (POAP) pueden funcionar como un marcador indirecto del engrosamiento de la capa íntima de la carótida, ya que estos están estrechamente correlacionados con un estatus oxidativo activo, lo cual es de típico de las patologías ateroscleróticas. Aunque diferentes estudios han mostrado que efectivamente los POAP se correlacionan con aterosclerosis subclínica, se requieren de más investigaciones para lograr estandarizar su utilización en hombres y mujeres y poder llegar a un punto de corte que permita separar aquellos individuos de bajo riesgo de los de alto riesgo. Su detección es técnicamente complicada, pero sirven como marcadores de estrés oxidativo activo y pudiesen funcionar como marcadores de aterosclerosis subclínica. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de producción de POAP y la evidencia clínica que sustenta su utilización como marcador de aterosclerosis subclínica.

Palabras clave: Productos de oxidación avanzada de proteínas, aterosclerosis subclínica, enfermedades cardiovasculares, riesgo cardiovascular, biomarcadores.

ABSTRACT

Cardiovascular disease represents a public health problem, given its broad extension in the population and the costs it represents. Thus, its early detection is imperative in the management of patients with high cardiovascular risk. The search for accessible and reproducible indicators is of utmost importance at present. This emerges the premise of the advanced oxidation protein products (AOPP) working as indirect markers of the thickening of the carotid intima layer, as these are closely correlated with an active oxidative state, which is typical of atherosclerotic diseases. Although different studies have shown that AOPP are indeed correlated with subclinical atherosclerosis, further research is required to standardize its utilization in men and women and achieve cutoffs to separate subjects at low risk and high risk. Their detection is technically complicated, but they may work as markers of active oxidative stress and markers of subclinical atherosclerosis. The objective of this review is to assess the mechanisms of production of AOPP and the clinical evidence substantiating their utilization as markers of subclinical atherosclerosis.

Keywords: Advanced oxidation protein products, subclinical atherosclerosis, cardiovascular disease, cardiovascular risk, biomarkers.

INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son el principal contribuyente de morbilidad y mortalidad a nivel global, con una prevalencia que se ha duplicado desde los años 90 hasta llegar a los alarmantes 523 millones de individuos afectados. De igual manera, las muertes por ECV han aumentado de manera consistente hasta llegar a las 18,6 millones de muertes para el año 2019¹. Adicionalmente, las ECV contribuyen sustancialmente a los índices de discapacidad²⁻¹⁰; en efecto, los años de discapacidad ajustados por edad prácticamente se han duplicado desde 1990¹. Las condiciones más relevantes pertenecientes al compendio de las ECV son la enfermedad isquémica coronaria (EIC) y el ictus, seguidos de otras condiciones como insuficiencia cardíaca (IC), arritmias y otras¹¹.

En la mayoría de los casos, las ECV se pueden atribuir en gran medida a los procesos de aterosclerosis de medianos y grandes vasos, volviendo la aterosclerosis uno de los factores de riesgo más importantes al momento de evaluar el riesgo cardiovascular de los pacientes¹². Por tanto, la detección temprana de la aterosclerosis antes de las etapas clínicas resulta tan importante en el cálculo de riesgo individual de cada paciente. El engrosamiento anormal de la capa íntima de la carótida (ECIC) precisado a través de ultrasonografía es aceptado comúnmente como un marcador de aterosclerosis subclínica, pero resulta inaccesible para ciertos grupos de pacientes por sus costos y por las dificultades técnicas que presenta, siendo muy técnico-dependiente¹³. Por la razón anterior, las guías clínicas actuales no recomiendan evaluar el ECIC por medio de ultrasonografía como un proceso rutinario¹⁴.

Por tal motivo, ha surgido la necesidad de encontrar otros marcadores de aterosclerosis subclínica que permitan identificar precozmente los pacientes en riesgo de ECV. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio multifactorial que frecuentemente se ve relacionado con procesos de estrés oxidativo. De esta manera, los productos de oxidación avanzada de proteínas (POAP) suelen formarse como consecuencia del desbalance oxidativo previamente mencionado¹⁵. Su detección es técnicamente complicada, pero sirven como marcadores de estrés oxidativo activo y pudiesen funcionar como marcadores de aterosclerosis subclínica. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos de producción de POAP y la evidencia clínica que sustenta su utilización como marcador de aterosclerosis subclínica.

Productos de oxidación avanzada de proteínas: mecanismos etiopatogénicos

La modificación de la estructura proteica a través de procesos oxidativos, resultantes del estrés oxidativo, es un proceso irreversible que como fin último conlleva a modificaciones patológicas del sistema vascular. Los POAP típicamente se forman cuando una proteína reacciona con oxidantes clorinados, como las cloraminas y el ácido hipocloroso (HOCl)¹⁶.

La mayor parte de los POAP son transportados por la albumina y en los análisis de plasma urémico se ha logrado distinguir POAP de bajo y de alto peso molecular (para la albumina monomérica y polimérica respectivamente) (x). Este grupo de compuestos incluyen a proteínas con enlaces de di-tirosina, pentosidina y productos de proteínas con enlaces carbonilo activos¹⁶.

Típicamente, la formación de los POAP es catalizada por mieloperoxidasas durante el estrés oxidativo, generando la oxidación de grupos específicos de aminoácidos como la cisteína, metionina, lisina y arginina. De igual forma, se ha reportado que el clivaje del esqueleto de la proteína en conjunto con la alfa amidación y la aducción de grupos aldehídos reactivos juegan un papel importante en la formación de los POAP¹⁷. Dados los mecanismos que originan los POAP, es de entender por qué se relacionan tanto con estrés oxidativo e inflamación. Se ha demostrado que los niveles de POAP están significativamente aumentados en ciertas condiciones inflamatorias como la enfermedad renal crónica, la diabetes mellitus (DM) y la artritis reumatoide^{9,10}.

En general, la formación de los POAP resulta del desbalance oxidativo antes presentado. Dado que medir las especies reactivas de oxígeno resulta complicado debido a su alta diversidad y corta vida media, los POAP sirven como biomarcadores de daño proteico mediado por oxidación y pueden ser utilizados de forma segura para reflejar el estatus oxidativo del paciente¹⁶. Ya se ha investigado la relación que existe entre los POAP, el estrés oxidativo y la aterosclerosis, y se ha concluido que los POAP confieren mayor riesgo de desarrollar placas ateromatosas²⁰. Sin embargo, dado que la aterosclerosis es un evento que propiamente aparece por estrés oxidativo, es difícil determinar si la asociación entre los POAP y la formación de la placa ateromatosa es directamente causal de los POAP o simplemente coinciden ambos fenómenos por pertenecer a un mismo mecanismo fisiopatogénico, lo cual se explorará en apartados posteriores.

Productos de oxidación avanzada de proteínas: un marcador de aterosclerosis subclínica

La evidencia actual sugiere que la elevación de los POAP puede funcionar como un marcador indirecto para aterosclerosis subclínica. Un estudio realizado en Hungría con aproximadamente 8000 participantes mayores de 20 años analizó los niveles de POAP en conjunto con la medición del ECIC como marcador de aterosclerosis subclínica. En toda la población se encontró que existía una correlación negativa entre los niveles de POAP y de HDL, mientras que los niveles de LDL se correlacionaron positivamente con los niveles de POAP²¹. La premisa anterior probablemente surja del hecho que el colesterol HDL confiere un factor protector mientras que el colesterol LDL confiere mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis debido a los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la placa ateromatosa²².

Asimismo, el estudio encontró que, a mayor índice de masa corporal, mayores niveles de POAP, lo cual muestra el mismo comportamiento que con el colesterol²³. De la misma

manera, los niveles de POAP se correlacionaron positivamente con el tamaño máximo del ECIC, pero solo en hombres ($p < 0.033$). Sin embargo, no hubo correlación significativa entre los POAP y el ECIC en el análisis univariado²¹. No obstante, en el análisis multivariado los niveles de POAP se correlacionan tanto con los valores medios como máximos de ECIC en hombre con un odds ratio (OR) de 1,92 y 1,68 respectivamente. Cabe destacar que esta correlación no se evidenció en mujeres, solo en hombres²¹. Los autores refieren que es generalmente aceptado que el género femenino tiene menos riesgo de padecer ECV y que estas tienden a desarrollarse más tarde en la vida, justificando así la falta de correlación entre los niveles de POAP y el género femenino. También, afirman que posiblemente los resultados varíen si se analizan poblaciones más grandes y de mayor edad²¹.

Otro estudio buscó analizar los niveles de POAP en diferentes patologías cardiovasculares como la aneurisma de aorta abdominal (AAA), la enfermedad vasculooclusiva aortoiliaca (EVOI) y la enfermedad renal crónica (ERC). Los primeros resultados arrojaron que los individuos con AAA y AOID presentaron los mayores valores de POAP de todos los grupos, lo cual sugiere que los niveles de POAP están más correlacionados con las patologías de índole vascular que con las patologías de índole renal¹⁶. Sin embargo, dentro del grupo de pacientes con ERC se segmentó la población en individuos prediálisis (PRE) y en terapia hemodialítica (HD). Se encontró que los individuos en HD tenían mayores niveles de POAP que los individuos PRE, sugiriendo así que los individuos bajo HD sufren de mayor estrés oxidativo que aquellos con un estado de función renal más óptimo²¹.

Por el contrario, la carbonilación de proteínas mostró ser mucho mayor en los individuos PRE y HD que en los individuos con AAA y EVOI. La primera explicación para esto asume que las vías clásicas de la aterosclerosis y la aterosclerosis relacionada a ERC son diferentes entre sí²⁴. Dada la intensa correlación entre los POAP y las patologías vasculares, es presumible que el estrés oxidativo presente se correlacione con múltiples mecanismos como la hipertensión, la disfunción endotelial y la actividad incrementada de metaloproteinasas²⁵. La oxidación de proteínas es uno de los procesos que más se correlaciona con estrés oxidativo intenso y daño a la pared vascular. Por tanto, es esperable que los marcadores de POAP se correlacionen estrechamente con patologías relacionadas a procesos ateroscleróticos como la AAA y la EVOI¹⁶.

En líneas generales, los niveles de POAP son marcadores de estrés oxidativo que podrían correlacionarse con modificaciones tempranas de las paredes vasculares. En este sentido, la detección de POAP podría funcionar como un marcador indirecto de aterosclerosis subclínica, como se ha mencionado en estudios anteriores²¹. Sin embargo, se requieren de más estudios que demuestren su utilidad y verosimilitud en otras poblaciones y en mujeres para considerarlo un marcador válido para aterosclerosis subclínica o por lo menos tan válido como la ultrasonografía, la cual es el gold estándar para determinar modificaciones tempranas de las paredes vasculares²⁶.

CONCLUSION

Las ECV representan un problema de salud pública dada su amplia extensión en la población y los costos que estas representan. Por tal motivo, su detección temprana es imperante en el manejo de los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Sin embargo, las guías actuales no recomiendan la utilización sistemática de la ultrasonografía para detectar hallazgos tempranos de ECIC, por lo que es necesario encontrar otros métodos que sean más accesibles y reproducibles. En este orden de ideas, surge la premisa de que los POAP pueden funcionar como marcadores indirectos de ECIC ya que estos están estrechamente correlacionados con un estatus oxidativo activo, lo cual es de típico de las patologías ateroscleróticas. Aunque diferentes estudios han mostrado que efectivamente los POAP se correlacionan con aterosclerosis subclínica, se requieren de más investigaciones para lograr estandarizar su utilización en hombres y mujeres y poder llegar a un punto de corte que permita separar aquellos individuos de bajo riesgo de los de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 22 de diciembre de 2020;76(25):2982-3021.
2. Bermúdez V, Mendoza L, Cabrera M, Leal N, Nucette L, Nuñez J, et al. Niveles séricos de óxido nítrico en pacientes con crisis hipertensiva. *Latinoam Hipertens*. 2009;4(2):39-43.
3. Contreras F, Terán L, Barreto N, de la Parte M, Simonovis N, Velasco M. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores α_1 de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):121-8.
4. Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M. Ácido úrico: Diabetes e hipertensión. *Diabetes Int*. 2010;2(4):76-89.
5. Contreras F, Lares M, Sánchez de Mayorca E, Fragoza S. Indicadores bioquímicos de disfunción endotelial en pacientes diabéticos e hipertensos. *Diabetes Int*. 2012;4(1):12-7.
6. Espinoza Diaz CI, Culqui Barrionuevo MA, Amaguaya Maroto GE, Laura Laura LL, Rosero Padilla PA, Rodríguez Toapanta LE. Adherencia al tratamiento antihipertensivo: un reto multidisciplinario. *Sindr Cardiometaabólico*. 2019;9(1):1-5.
7. Garcés Ortega JP, Bermúdez V, Ortiz R, Velecela Abambari JV, Yunga Brito MB, Ludizaca González DP, et al. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en la población adulta de Cumbe, Ecuador. *Latinoam Hipertens*. 2017;12(4):135-40.
8. Ortiz Benavides R, Ortiz Benavides A, Villalobos M, Rojas J, Torres Valdez M, Singuencia Cruz W, et al. Prevalencia de hipertensión arterial en individuos adultos de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Sindr Cardiometaabólico*. 2014;4(1):10-21.
9. Ortiz R, Romero Toro EG, Rivera Vega EV, Hurtado Benavides JJ, Espinoza Diaz CI, Morocho Zambrano A de los Á, et al. Variación

- en la prevalencia de hipertensión arterial al emplear los criterios AHA-2017 en adultos de 2 poblaciones rurales de Ecuador. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2018;37(3):289-92.
10. Siguencia W, Ortiz R, Torres M, Bermúdez V, Cárdenas Calle JP, Figueroa Novillo CR, et al. La actividad física baja se relaciona con hipertensión arterial y obesidad. Un reporte de la población rural de Cumbe, Ecuador. *Síndr Cardiometabólico.* 2017;7(1):67-76.
 11. Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health.* 25 de febrero de 2021;21(1):401.
 12. Momiyama Y, Adachi H, Fairweather D, Ishizaka N, Saita E. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2014;8(Suppl 3):67-70.
 13. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* marzo de 1993;87(3 Suppl):II56-65.
 14. 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.
 15. Pignatelli P, Menichelli D, Pastori D, Violi F. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights. *Kardiol Pol.* 2018;76(4):713-22.
 16. Gryszyńska B, Formanowicz D, Budzyń M, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Formanowicz P, et al. Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases. *BioMed Res Int.* 2017;2017:4975264.
 17. Selmeci L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radic Res.* octubre de 2011;45(10):1115-23.
 18. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* agosto de 2007;77(2):188-92.
 19. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kilic E, Ates F, Karakukcu C, et al. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct.* agosto de 2006;24(4):307-11.
 20. Mo ZC, Xiao J, Tang SL, Ouyang XP, He PP, Lv YC, et al. Advanced oxidation protein products exacerbates lipid accumulation and atherosclerosis through downregulation of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 expression in apolipoprotein E knockout mice. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(11):2760-70.
 21. Bagyura Z, Takács A, Kiss L, Dósa E, Vadas R, Nguyen TD, et al. Level of advanced oxidation protein products is associated with subclinical atherosclerosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 1 de enero de 2022;22(1):5.
 22. Hao W, Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. *PLoS One.* 2014;9(3):e90497.
 23. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis.* 15 de agosto de 2021;11(4):504-29.
 24. Kon V, Linton MF, Fazio S. Atherosclerosis in chronic kidney disease: the role of macrophages. *Nat Rev Nephrol.* enero de 2011;7(1):45-54.
 25. McCormick ML, Gavril D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* marzo de 2007;27(3):461-9.
 26. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Peñalvo JL, Gómez-Talavera S, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. *J Am Coll Cardiol.* 18 de julio de 2017;70(3):301-13.