



## CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



### ORIGINAL

## Nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. ¿Pueden influir en la clasificación del riesgo cardiovascular?

Julio A. Carbayo Herencia<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos, Clínica Nuestra Señora del Rosario, Albacete, España

<sup>b</sup> Grupo de Enfermedades Vasculares de Albacete (GEVA), Albacete, España

Recibido el 19 de octubre de 2011; aceptado el 7 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2011

### PALABRAS CLAVE

Aterosclerosis;  
Enfermedad  
cardiovascular;  
Factores de riesgo;  
Biomarcadores

### KEYWORDS

Atherosclerosis;  
Cardiovascular  
disease;  
Risk factors;  
Biomarkers

**Resumen** Los nuevos marcadores de riesgo vascular constituyen un grupo de herramientas que pueden ser consideradas de utilidad en la reclasificación de pacientes situados en riesgo cardiovascular intermedio, ya que el uso de las escalas de riesgo de las enfermedades cardiovasculares que tienen como base la aterosclerosis (Framingham, REGICOR, SCORE, etc.) no explican completamente la aparición de dichas enfermedades. La detección de estos pacientes implicaría un control más intenso de los factores de riesgo establecidos y, por tanto, es de esperar una disminución en la aparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica, todavía primera causa de muerte en los países desarrollados. En el presente trabajo se revisan los marcadores implicados en la aparición de la enfermedad aterosclerótica, con especial detenimiento en los que pueden modificar la estratificación del riesgo en los pacientes, sobre todo los situados en el riesgo intermedio.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

### New cardiovascular risk markers. Can they influence the classification of cardiovascular risk?

**Abstract** The new cardiovascular risk markers are a group of tools that can be considered useful in the reclassification of patients at intermediate-risk, since the use of risk scales of cardiovascular disease that are based on atherosclerosis, such as the Framingham, REGICOR, SCORE, etc., risk scores, do not fully explain the appearance of these diseases. The detection of these patients would imply a stronger control of the classic risk factors, and therefore we can expect a decrease in the appearance of clinical manifestations of atherosclerotic disease, still the leading cause of death in developed countries. In this article we review the markers involved in the development of atherosclerosis, with particular scrutiny on those that can modify the risk stratification of patients, especially those at intermediate-risk.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jacarbayoh@telefonica.net](mailto:jacarbayoh@telefonica.net)

## Introducción

En la actualidad, los factores de riesgo (FR) cardiovascular (FRCV) bien establecidos y utilizados para calcular el riesgo cardiovascular (RCV) en un paciente determinado pueden no estar presentes entre el 10<sup>1</sup> y el 50% de los casos de enfermedad cardiovascular (ECV) acontecida<sup>2</sup>, y por tanto, no explicar completamente la aparición de la ECV<sup>3</sup>, lo que representa una importante limitación. Numerosos estudios han mostrado nuevos factores sensibles y específicos que pueden contribuir tanto a explicar esta diferencia o parte de ella, como a mejorar nuestra habilidad para predecir el RCV global, especialmente en pacientes de alto riesgo. Para que estos nuevos factores presenten relación causal con la aterosclerosis, deben cumplir los criterios de causalidad de Sir Austin Bradford Hill (al menos los más sólidos): *fuerza de la asociación* (cuanto más alejado esté el riesgo relativo [si esta es la medida de asociación utilizada] de 1, más fuerte es la asociación y menos probable es que esta asociación esté justificada por un sesgo), *consistencia* (repetición de la asociación en diferentes personas y lugares), *precedencia temporal* de la causa, *asociación independiente* de otros FR, el FR debe presentar *plausibilidad biológica* así como *gradiente dosis-respuesta*, y que la *modificación del FR* (en caso que sea modificable) se siga de una *disminución del riesgo de enfermedad*.

Nos referiremos a estos factores como *nuevos marcadores de RCV*, también conocidos como factores de riesgo emergentes, los cuales, aun insuficientemente establecidos, pueden influir en el desarrollo de la aterosclerosis —y, por tanto, en la estratificación del riesgo— y cuyo peso podrá establecerse con el progreso de la investigación en curso<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio es describir los marcadores de riesgo más relevantes, sin incluir las técnicas de imagen, su influencia en el desarrollo de la aterosclerosis y si deben ser utilizados en la valoración de la predicción del riesgo de la ECV.

## Marcadores de riesgo cardiovascular considerados

Seguidamente exponemos el orden que se seguirá en el presente estudio. Los 5 primeros apartados corresponden a los factores que podrían contribuir a facilitar la estratificación del riesgo del paciente y, con ello, la actitud preventiva o terapéutica.

- Aterosclerosis subclínica.
- Marcadores de inflamación.
- Homocisteína.
- Lipoproteína(a).
- Factores de riesgo genéticos.
- Otros marcadores de RCV.

## Aterosclerosis subclínica

Como es conocido, la detección de la enfermedad aterosclerótica en cualquier lecho vascular clasifica al paciente en la categoría del RCV más alto, por lo que cualquier FR presente será abordado como si de prevención secundaria

se tratase, intensificando su control. Es decir, se trata de descubrir lesiones ateroscleróticas en individuos aparentemente sanos que las padecen, ya que están en una situación de alto riesgo de padecer ECV.

La detección de la aterosclerosis subclínica se realiza por diversas técnicas. Algunas son asequibles, como el índice tobillo-brazo (ITB), mientras que otras, como las que estudian la pared arterial (grosor íntima-media carotídeo, calcio en arterias coronarias, vasodilatación mediada por flujo, ecografía vascular con contraste, tomografía computarizada multidetector, resonancia magnética e imagen molecular), están menos disponibles o en estudio y son complejas<sup>5</sup>.

## Asociación con la ECV

En este apartado nos referiremos, por su más fácil disponibilidad, al ITB. Los valores patológicos frecuentemente se encuentran asociados con cualquiera de los FR mayores. Así, en población española se ha encontrado en el 91,5% de los casos asociado al menos a un FR mayor (hipertensión, hipercolesterolemia, hábito de fumar o diabetes mellitus)<sup>6</sup>. Por otro lado, un ITB patológico ha demostrado recientemente ser un factor de riesgo independiente de mortalidad por todas las causas y del combinado morbilidad cardiovascular y mortalidad global<sup>7</sup>. Se considera patológico un valor menor de 0,9 y mayor de 1,4. Un valor superior a 1,4 indica que la calcificación puede estar presente en las arterias<sup>8</sup>, y este valor predice la mortalidad por ECV y por todas las causas con la misma intensidad que un valor <0,90<sup>9</sup>.

## Importancia clínica

La determinación del ITB se considera muy útil para la estratificación del riesgo, complementado a los FRCV tradicionales en pacientes con RCV intermedio (entre el 10 y el 20% según clasificación del estudio de Framingham o entre el 3 y el 4% si se utiliza el sistema SCORE)<sup>10</sup>, ya que su detección asintomática identificaría a sujetos con riesgo elevado. De acuerdo con nuestros resultados, en tanto no se disponga de evidencia de la eficacia de un cribado, se debería medir en todos los pacientes  $\geq 70$  años, dada su alta prevalencia y considerar la edad  $\geq 50$  años, ya que a esta edad comienza a elevarse la prevalencia de la enfermedad arterial periférica medida por este método<sup>4,5,7,11</sup>, sobre todo en diabéticos.

## Marcadores de inflamación

La inflamación está presente en el proceso aterosclerótico. Desde un punto de vista fisiopatológico, en todos los estadios de este proceso (inicio, crecimiento y complicación de la placa aterosclerótica) puede considerarse como una respuesta inflamatoria al daño endotelial, de modo que cada paso en el proceso aterosclerótico implica a moléculas bioactivas características de la inflamación<sup>12</sup>. Es decir, puede considerarse a la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria que ocurre como respuesta al daño endotelial<sup>13</sup>.

Por tanto, para identificar y medir estos biomarcadores en la sangre se han realizado numerosas investigaciones y otras están en marcha. Así, podemos considerar

**Tabla 1** Características analíticas de los marcadores de inflamación

	Estabilidad	Disponibilidad de análisis	Estándares disponibles	Coefficiente de variación
<i>Moléculas de adhesión</i>	Inestable (excepto congelado)	Limitado	No	<15%
<i>Citocinas</i>	Inestable (excepto congelado)	Poca	Sí	<15%
<i>Reactantes de fase aguda</i>				
Fibrinógeno	Inestable <sup>a</sup> (excepto congelado)	Mucha	Sí	<8%
Amiloide sérico A	Estable	Única	Sí	<9%
PCR de alta sensibilidad	Estable	Mucha	Sí	<10%
<i>Recuento leucocitario</i>	Estable	Mucha	Sí	<3%

Modificada de Pearson et al.<sup>12</sup><sup>a</sup> Si la sangre está correctamente anticoagulada es estable al menos 12 h refrigerada o algunas horas a temperatura ambiente.

marcadores inflamatorios con características predictoras de riesgo cardiovascular los siguientes:

- Moléculas de adhesión (molécula de adhesión intracelular 1 [ICAM-1], molécula de adhesión vascular 1 [VCAM-1], selectina-E, selectina P).
- Citocinas (interleucinas 1 $\beta$ , 6, 8 y 10 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]).
- Reactantes de fase aguda:
  - Fibrinógeno.
  - Amiloide A.
  - Proteína C reactiva.
- Recuento leucocitario.

Uno de los principales problemas de estos biomarcadores es la medición de los valores y sus puntos de corte en las determinaciones analíticas. Para que estos FR puedan ser utilizados se ha considerado: estabilidad del análisis, disponibilidad comercial, estandarización (permite la comparación de los resultados) y precisión (medida por el coeficiente de variación [CV]).

En la [tabla 1](#) se exponen las características de los análisis disponibles de los marcadores de inflamación, y se puede observar que los reactantes de fase aguda presentan aceptables CV. Tanto la determinación de las moléculas de adhesión como de las citocinas presentan imprecisión, pobre estandarización en el caso de las moléculas de adhesión y problemática estandarización en el caso de las citocinas, motivos por los que son excluidas para ser consideradas de uso rutinario en el laboratorio clínico. El fibrinógeno es relativamente inestable, y si no se analiza inmediatamente debe ser rápidamente separado de las células y congelado. El amiloide sérico A presenta un único análisis nefelométrico comercial disponible, utilizado solamente para investigación. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRs) o PCR ultrasensible puede ser determinada por varios métodos (radioinmunoensayo, inmunonefelometría, inmunturbidimetría, inmunoluminometría y ELISA). Su determinación presenta ventajas sobre los marcadores citados anteriormente: a) es muy estable: las muestras sanguíneas son estables 3 días a temperatura ambiente, 7 días refrigeradas y mayor tiempo si están congeladas; b) algunos métodos de determinación automática son comercialmente asequibles, y c) para estandarización de la calibración de los

*kits* hay material sérico de referencia disponible. Todo ello hace que el mejor marcador en la actualidad desde el punto de vista del análisis en laboratorio sea la PCRs<sup>14</sup>.

#### Asociación con la ECV e importancia clínica del recuento leucocitario, el fibrinógeno y la proteína C reactiva

**Recuento leucocitario.** Aunque se conoce desde hace tiempo que un recuento leucocitario elevado se ha asociado a un mayor RCV<sup>15</sup>, su utilidad presenta limitaciones (aumenta con el hábito de fumar y su elevación no es específica de la ECV, ya que está relacionado con muchas otras enfermedades). Aun así, en un metaanálisis realizado por Danesh et al.<sup>16</sup> y comparando el primer tercil de la distribución de los leucocitos (tomado como referencia) con el último tercil, el riesgo relativo (RR) de presentar ECV fue 1,4 (IC 95%: 1,3-1,5).

**Fibrinógeno.** Se ha observado desde hace unos 30 años que concentraciones elevadas de fibrinógeno se han asociado con la ECV (enfermedad cardíaca coronaria [ECC] y accidente cerebrovascular [ACV]) como FR independiente<sup>17</sup>, y también con todas las causas de mortalidad en pacientes de ambos sexos después de ajustar por los FR estándar, situación observada recientemente en población española<sup>18</sup>. También de publicación reciente, en el estudio SIESTA, junto al NT-proBNP, han sido los dos únicos biomarcadores relacionados con la aparición de ECV durante el seguimiento<sup>19</sup>. En el metaanálisis de Danesh ya citado<sup>16</sup>, al comparar el primer tercil (tomado como referencia) de la distribución del fibrinógeno con el último, en 18 estudios tanto en prevención primaria como secundaria, el RR para desarrollar ECV fue de 1,8 (IC 95%: 1,6-2,0). Se considera hiperfibrinogenemia un valor de fibrinógeno >400 mg/dl<sup>20</sup>.

**Proteína C reactiva.** Sintetizada en los hepatocitos como respuesta a las citocinas (interleucina 6), la proteína C reactiva puede incrementar sus concentraciones en suero hasta 100 veces, y aunque es conocida desde 1929, su uso ha estado restringido, como marcador poco específico, a las enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes y cáncer<sup>21</sup>. Posteriormente, con el desarrollo del análisis ultrasensible, en estudios caso-control anidados se pudo mostrar que valores elevados de PCRs (intervalo 1-5  $\mu$ g/ml) aparecían en prevención primaria como un fuerte predictor de coronariopatía, infarto de miocardio, ACV y arteriopatía periférica después de ajustar por los tradicionales FR<sup>22</sup>.

Valores elevados de la PCR que también se han relacionado con el hábito de fumar<sup>23</sup>, la obesidad<sup>24</sup> y confirmado con el ACV<sup>25</sup> y enfermedad arterial periférica<sup>26</sup>.

Estas asociaciones se han resaltado en otro metaanálisis<sup>27</sup> en el que tanto en prevención primaria como secundaria el RR de padecer ECC, comparando el primer tercil (referencia) con el último tercil de la distribución de la PCR, fue de 1,9 (IC 95%: 1,5-2,3). Más adelante, en una actualización, ajustando por otros FR, los efectos de la PCR fueron menores (RR: 1,45 [IC 95%: 1,25-1,68])<sup>28</sup>, y los autores atribuyeron estos moderados efectos a la aparición de nuevos estudios que, diseñados más específicamente, han demostrado menos consistencia de los efectos de la PCR como predictor de la ECV. Esta disminución de la influencia de la PCR en el metaanálisis citado<sup>28</sup> muestra lo que suele suceder: que se sobreestime la magnitud del efecto de un nuevo FR en los estudios iniciales, hasta que posteriores estudios, mejor diseñados, se aproximan a su valor real<sup>29</sup>. En este sentido, aún queda por dilucidar el peso y la especificidad de este marcador, ya que no todos los estudios son concordantes: el estudio SIESTA<sup>19</sup> no halló que la PCR aportara información predictiva adicional, mientras que en el estudio de Zethelius et al.<sup>3</sup>, sí. El Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular aconseja su determinación en pacientes con riesgo intermedio<sup>30</sup>, y en este sentido, recientemente el estudio JUPITER ha mostrado un mayor beneficio en individuos asintomáticos con cifras de colesterol LDL (cLDL) <130 mg/dl y PCR >2 mg/dl tratados con rosuvastatina, frente a los que no, y obtuvieron mejores resultados los sujetos que experimentaron un descenso conjunto de la PCR y el cLDL<sup>31</sup>, lo cual indica que este biomarcador puede ser objeto de tratamiento farmacológico. Mientras el debate, aún de actualidad, se dilucida, en la práctica clínica las cifras de PCR se clasifican en 3 categorías, clasificación basada en la distribución de este parámetro en la población (más de 15 estudios poblacionales y una inclusión de más de 40.000 personas): riesgo bajo: <1,0 mg/l; riesgo medio: 1,0-3,0 mg/l, y alto riesgo: >3,0 mg/l. Valores >3,0 mg/l, en ausencia de inflamación aguda, incrementan en 2 veces el RR de ECV comparado con el riesgo bajo<sup>32</sup>.

## Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido formado durante la demetilación de la metionina, y en su metabolismo intervienen las vitaminas B<sub>2</sub> (riboflavina), B<sub>6</sub> (piridoxina), B<sub>12</sub> (cobalamina) y el ácido fólico<sup>33</sup>. El 70% de ella circula por la sangre ligada a proteínas y el 30% en forma libre. La total (Hcy) se suele determinar en el plasma por enzimoinmunoanálisis, de modo automático, y se puede obtener en la mayoría de laboratorios, si bien la estandarización aún no se ha conseguido<sup>34</sup>. Sin embargo, la concentración de Hcy en plasma o suero es estable<sup>35</sup> (4 días a temperatura ambiente, algunas semanas a 4 °C y años en plasma almacenado a -20 °C).

Son muchos los factores que influyen en la concentración de la Hcy<sup>36</sup>. La **tabla 2** muestra estos factores y el grado de afectación en los valores plasmáticos de Hcy<sup>37</sup>. De ahí la dificultad de definir cuáles serían las concentraciones normales de Hcy. Aunque el valor de referencia se debe interpretar según la edad y el sexo, algunos autores consideran un único punto de corte, que en individuos con un buen estado

**Tabla 2** Factores que influyen en los valores plasmáticos de la homocisteína total

Factores	Efecto
<b>Factores genéticos</b>	
Homocistinuria	↑↑↑
Heterocigotos para la CβS	↑
Síndrome de Down	↓
Homocigotos MTHFR 677C→T	↑
<b>Factores fisiológicos</b>	
Aumento de la edad	↑
Sexo masculino	↑
Embarazo	↓
Posmenopausia	↑
<b>Estilos de vida</b>	
Ingesta de vitaminas (folato, B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>2</sub> )	↓
Tabaquismo	↑
Café	↑
<b>Situaciones clínicas</b>	
Deficiencia de folato	↑
Deficiencia de cobalamina	↑↑↑
Deficiencia de vitamina B <sub>6</sub>	↑
Insuficiencia renal	↑↑
Deficiencia de hormona del crecimiento	↑
Trastornos hiperproliferativos	↑
Hipotiroidismo	↑
Hipertiroidismo	↓
Estadio temprano de diabetes	↓
Estadio tardío de diabetes	↑
<b>Fármacos</b>	
Antagonistas del folato (metotrexato, trimetoprim, anticomiciales, fenotiazinas)	↑
Antagonistas de la cobalamina (óxido nítrico, metformina)	↑
Antagonistas de la vitamina B <sub>6</sub> (azaribina, niacina, teofilina)	↑
Producción de homocisteína (análogos de la adenosina, creatina, L-Dopa)	↑
Compuestos sulfidrilos (D-penicilamina, N-acetilcisteína, mesna)	↓
Estrógenos y tamoxifeno	↑
Andrógenos	↑
<b>Otros</b>	
Ciclosporina	↑
Diuréticos	↑
Fibratos (fenofibrato y bezafibrato, pero no gemfibrozil) <sup>33</sup>	↑
Simvastatina	↓

CβS: cistationina-β-sintasa; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa; ↑: aumento moderado de homocisteína total (Hcy) (16-30 μmol/l); ↑↑: aumento intermedio de Hcy (31-100 μmol/l); ↑↑↑: aumento severo de Hcy (>100 μmol/l)<sup>37</sup>; ↓: descenso de homocisteína total.

Adaptada de Llevadot et al.<sup>34</sup> y Refsum et al.<sup>35</sup>.

vitamínico y hábitos de vida saludables estaría en 12 μmol/l<sup>35,36</sup>. La variabilidad intraindividual anual total (biológica y analítica) en individuos sanos es del 8%, similar a la del colesterol total<sup>35</sup>.



### Asociación con la ECV

La hiperhomocisteinemia (HHcy) es considerada en la actualidad un factor de riesgo tanto de aterogénesis (en cualquier lecho vascular) como de trombogénesis<sup>38</sup>, puesto de manifiesto tanto en estudios transversales como de casos-control y prospectivos, si bien hay que reflejar que la fuerza de la asociación ha sido más débil cuando se ha tratado de estudios prospectivos, indicando con ello que la HHcy puede identificar la aterosclerosis, pero también refleja respuestas metabólicas e inflamatorias no predictoras de ECV<sup>39</sup>, además de que en los estudios prospectivos se parte de una población más sana<sup>36</sup>. Se ha encontrado asociaciones con ECC<sup>40</sup>, ACV<sup>41,42</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>43</sup>, estenosis carotídea<sup>44</sup>, demencia y enfermedad de Alzheimer<sup>45,46</sup>, insuficiencia renal<sup>47</sup> y complicaciones durante el embarazo y malformaciones congénitas<sup>48</sup>. Un estudio de base poblacional corrobora estos hallazgos, encontrando incrementos de la morbilidad CV y mortalidad por otras causas con niveles elevados de Hcy y asociación de niveles bajos de Hcy con adecuados niveles de folato y vitamina B<sub>12</sub>, incidiendo en la relación continua entre los valores de Hcy y los factores asociados sin un umbral de corte aparente<sup>49</sup>.

Igualmente, pacientes con HHcy severa (>100 μmol/l) por causas genéticas que afectan al metabolismo de la Hcy presentan aterosclerosis prematura en todos los territorios vasculares arteriales, además de riesgo de trombosis venosa profunda y trombosis venosa recurrente<sup>39</sup>, así como relacionada con riesgo de ECV<sup>50</sup>.

De los estudios expuestos anteriormente<sup>38,39</sup> se desprende que la HHcy es un FR independiente para la ECV y que la relación es lineal<sup>48</sup>. El mecanismo que podría explicar esta relación sería el efecto nocivo de la Hcy sobre el endotelio, sobre la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su actividad protrombótica, si bien se precisan estudios experimentales<sup>51,52</sup>.

De uno de los metaanálisis citados<sup>38</sup>, basado en estudios de cohortes, se infiere que la magnitud del descenso de la Hcy en 3 μmol/l se asociaría a un descenso del 16% (11-20%) del riesgo de ECC, del 24% (15-33%) del riesgo de ACV y del 25% (8-38%) del riesgo de trombosis venosa profunda. En nuestro medio, el 15-17% de pacientes con tromboembolia venosa presentaban HHcy<sup>53</sup>. A la inversa, como hemos comentado anteriormente, un aumento de los niveles de Hcy se comporta como un FR para la morbilidad por ECV y para la mortalidad por otras causas, así como para enfermedades comunes (hipertensión arterial, dislipidemia...) y estilos de vida<sup>49</sup>. Es decir, la Hcy se puede considerar un factor pronóstico en ciertos grupos con un perfil de alto riesgo para ECV.

### Importancia clínica

Dado que la HHcy es sensible al tratamiento con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> (se puede lograr una reducción del 25% de la concentración de Hcy con un suplemento de 0,5-5,7 mg de ácido fólico por día, incrementada en un 7% si se añaden 0,5 mg diarios de vitamina B<sub>12</sub> [0,02-1 mg/día])<sup>37</sup>, podría pensarse que un descenso así obtenido de los niveles de HHcy prevendría la ECV.

En prevención primaria parece adecuado mantener una ingesta continuada de las vitaminas implicadas en la HHcy. Así, un seguimiento de 2.000 finlandeses durante 10 años

redujo el riesgo de infarto de miocardio a la mitad en el grupo que más folatos ingería<sup>54</sup>. De modo parecido, otro seguimiento de más de 40.000 varones sin ECV durante 14 años disminuyó un 30% el riesgo de ACV en el grupo que también ingería más folatos<sup>55</sup>.

En prevención secundaria, en cambio, la adición de ácido fólico no parece producir el beneficio esperado. Según los resultados del estudio HOPE2, suplementos combinados de ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> no demostraron la reducción de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio y ACV frente a placebo, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida<sup>56</sup>, aunque la administración de ácido fólico sí mejoró la disfunción endotelial en pacientes con ECV de modo independiente a la reducción de la Hcy (incrementando la producción de óxido nítrico y eliminando los radicales superóxidos), atribuyendo con ello unos efectos pleiotrópicos al ácido fólico, además de su efecto sobre la HHcy<sup>57</sup>.

Del análisis de 12 ensayos clínicos se desprende que la fuerza de la asociación de la Hcy con el RCV es más débil de lo que se pensaba, y se espera que la prolongación de estos estudios en el tiempo aporte resultados fiables que relacionen la Hcy con el RCV<sup>58</sup>.

### Lipoproteína(a)

La lipoproteína(a) o Lp(a) es una partícula lipoproteica descubierta en 1963 por Kare Berg, que identificó una variante genética de la LDL que definió como un determinante genético al que llamó antígeno (a) de lipoproteína o Lp(a)<sup>59</sup>.

Químicamente, la Lp(a) está formada por una partícula de LDL y una glucoproteína llamada apo(a) que se encuentra unida a la apoB<sub>100</sub> de la LDL por un puente disulfuro, es decir, es una partícula con un contenido lipídico similar a la LDL pero con un contenido proteico mayor, debido a que contiene un mol de apo(a) por mol de apoB<sub>100</sub>. El estudio de secuencia de aminoácidos y de bases del ADN apreció un alto parecido entre la apo(a) y el plasminógeno, e incluso los genes que codifican ambas proteínas, adyacentes en el cromosoma 6 humano, proceden de un gen ancestral común del que se diversificaron hace más de 80 millones de años<sup>60</sup>. La región terminal de la apo(a) (terminal carboxilo) es homóloga en un 94% al plasminógeno. Ambos están formados por unidades denominadas *kringles* (nombre tomado por su parecido estructural a un pastel de Dinamarca, llamado así, *kringle*), que en el caso del plasminógeno contiene 5 dominios (K1, K2, K3, K4 y K5) y el de la apo(a) presenta múltiples copias de K4 (de 12 a 50).

Esta homología (especialmente en el *kringle* 4), hace que la Lp(a) compita con el plasminógeno en su capacidad para unirse a la fibrina, cualidad que explicará algunas de las acciones de la Lp(a)<sup>1,61</sup>. El peso molecular de la apo(a) varía entre 187.000 daltons [para una apo(a) que contiene 12 *kringles* 4] y 662.000 daltons [para una apo(a) que contiene 50 *kringles*]<sup>62</sup>, variación debida a la presencia de una serie de isoformas cuyo peso molecular depende del número de dominios *kringle* 4 (más peso molecular cuanto más *kringle* 4) y del grado de glucosilación de la proteína. Se conocen al menos 6 isoformas de apo(a) clasificadas según su movilidad electroforética con respecto a la de la apoB<sub>100</sub>.

La isoforma se llamaría B, cuando migra de modo similar a la apo B<sub>100</sub>, F (del inglés *faster*) si la movilidad es más rápida y S (del inglés *slower*) si la movilidad es progresivamente menor (S1, S2, S3 y S4). Tiene su importancia porque las isoformas con menor número de *kringles* 4 repetidos (F, B, S1 y S2) son las que más interfieren con la acción del plasminógeno y, por tanto, más se asocian a un mayor riesgo de ECC<sup>1</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de la Lp(a) presentan una amplia distribución (entre 1 mg/dl y 200 mg/dl), atribuida en parte al polimorfismo genético de estas partículas y a su tamaño, presentando una relación inversa con el peso molecular de la apo(a). Estos niveles, en cada individuo, están determinados por factores genéticos en un 90%, quedando un margen de modificación de solo el 10%<sup>61</sup>. Se considera que existe un exceso de Lp(a) cuando la concentración plasmática supera los 30 mg/dl.

El catabolismo de la Lp(a) no es bien conocido. Esta interactúa con baja afinidad con el receptor de las LDL, y en cambio es captada por los macrófagos (receptor *scavenger*) de la pared arterial, donde las partículas, especialmente las modificadas (principalmente por oxidación), son internalizadas<sup>63</sup>. Ambas vías no explican la degradación de la Lp(a) del plasma, por lo que se ha sugerido que podría representar un medio de transporte de las LDL a zonas de reparación de la pared arterial, aportando colesterol a los fibroblastos<sup>64</sup> y permitiendo así su proliferación, hecho considerado como una ventaja selectiva en la evolución más que una intervención debida al azar, en opinión de Brown y Goldstein<sup>65</sup>.

### Asociación con la ECV

El potencial aterotrombótico de esta lipoproteína es conocido: su incorporación a los macrófagos transforma a estos en células espumosas con liberación de citocinas, que a su vez estimulan la proliferación de las células musculares lisas en la pared arterial<sup>66</sup>, contribuyendo a la progresión de la placa de ateroma. Por su similitud con el plasminógeno, compite con este en su capacidad de unión a la fibrina, facilitando con ello los fenómenos trombóticos<sup>67</sup>.

Esta fisiopatología tiene su reflejo en estudios realizados (casi todos los estudios caso-control realizados han encontrado una fuerte asociación entre niveles elevados de Lp(a) y la ECC): un aumento de Lp(a) (>30 mg/dl) se ha asociado de modo independiente a la arteriopatía periférica<sup>68</sup>, al ACV (excepto en hombres blancos)<sup>69</sup> y a la reestenosis coronaria después de angioplastia y *bypass* coronario<sup>1</sup>. También ha resultado ser el FR que mejor discrimina la aparición de ECC en pacientes afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota después de ajustar por otros FR<sup>70</sup>; del mismo modo se ha asociado a patrones severos de aterosclerosis coronaria en individuos jóvenes<sup>71</sup>, y similar efecto ocurre cuando el aumento de la Lp(a) coincide con valores de colesterol transportado en las LDL (cLDL) superiores a 120-130 mg/dl<sup>72</sup>.

Por otro lado, la persistencia de valores elevados de Lp(a) después de lograr un descenso importante del cLDL contribuye a un avance menor de la aterosclerosis y a un menor riesgo de ECC, postulándose que pacientes en el percentil 90 de la distribución de la Lp(a) no padecen un mayor RCV si se alcanza un control correcto de los valores del cLDL<sup>73</sup>.

### Importancia clínica

Por todo lo expuesto, parece aconsejable una terapia hipocolesterolemizante más agresiva en presencia de niveles de Lp(a) elevados<sup>72</sup>. Relacionada con la ECC, un metaanálisis de 27 estudios prospectivos ha demostrado una moderada fuerza de asociación entre la Lp(a) y la ECC independiente de los FR establecidos, si bien quedan por dilucidar cuestiones como la asociación de los diferentes polimorfismos de la Lp(a) sobre la ECC, o la ausencia de ensayos clínicos que demuestren el beneficio de disminuir los valores plasmáticos de la Lp(a) con la menor incidencia de ECC<sup>74</sup>.

### Factores genéticos

Ya es conocido que una historia precoz de ECV incrementa el riesgo de padecerla. Recientemente, esta relación ha sido establecida en 1,7 veces en mujeres y 2 veces en varones<sup>75</sup>, pero no debe ser considerada causa única de influencia genética. Polimorfismos genéticos que han demostrado estar implicados en la ECV han sido considerados FR emergentes por la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease<sup>76</sup>. La [tabla 3](#) refleja estos polimorfismos, la cual indica las mínimas condiciones precisas en su determinación como para ser incluidos en el manejo del RCV<sup>77</sup>.

### Otros marcadores de RCV

#### Apolipoproteína B

Ya no se discute la evidente relación entre la hipercolesterolemia (especialmente a expensas del cLDL) y la ECV. De hecho, las guías terapéuticas que tienen como objetivo el control de la hipercolesterolemia se basan en la concentración plasmática del cLDL. Pero resultados de estudios epidemiológicos y ensayos clínicos indican que la concentración plasmática de apolipoproteína (apo) B (única apolipoproteína de las LDL) es superior a la del colesterol total y del cLDL como indicadora de RCV (predice ECC prematura en dislipidemias genéticas<sup>78</sup>), ya que la determinación total de apo B refleja de una manera directa las lipoproteínas aterogénicas que la contienen (LDL y lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]). De hecho, un grupo de 30 expertos pertenecientes a 10 países abogan por su incorporación en todas las guías como un indicador de RCV, considerando que el límite debería estar en <80 mg/dl en pacientes de alto riesgo y no en <90 mg/dl, como está admitido en la actualidad<sup>79</sup>.

No obstante, su determinación está indicada como criterio diagnóstico de la hiperlipidemia familiar combinada<sup>1</sup>.

### Infecciones

Estudios amplios han mostrado asociaciones entre agentes infecciosos de modo crónico como *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, citomegalovirus y ECC. Sin embargo, un metaanálisis que valoró la relación de *C. pneumoniae*, el agente infeccioso que más fuerte relación había demostrado con la ECC, no encontró esta asociación<sup>80</sup>, permaneciendo la misma incertidumbre largo tiempo planteada de si estos agentes pueden ser causa de la

**Tabla 3** Polimorfismos asociados con el desarrollo de la aterosclerosis

Polimorfismo y gen	OR	Frecuencia <sup>a</sup>
1. G20210A en el gen del factor II ( <i>protrombina</i> )	1,3	0,02
2. gly460trp en el gen alfa adducin ( <i>ADD1</i> )	2,3 <sup>b</sup>	0,19
3. glu298asp (G894T) en el gen de la óxido nítrico sintasa ( <i>NOS3</i> )	1,3	0,35
4. cys112arg, arg158cys en el gen de la apolipoproteína E ( <i>APOE</i> )	Presencia €4: 1,4	112arg, 158arg (E4): 0,17 €3/4: 0,24 €4/4: 0,02
5. leu33pro en la subunidad β3 integrin (glucoproteína trombocito IIIa, <i>ITGB3</i> )	1,2	0,15
6. 4G/5G en el gen del activador inhibidor 1 del plasminógeno ( <i>PAI1</i> )	1,3	0,47
7. val640leu en el gen de la p-selectina ( <i>SELP</i> )	1,6 <sup>c</sup>	0,11
8. C582T en el gen de la interleucina 4 ( <i>IL4</i> )	1,4 <sup>c</sup>	0,17
9. C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa ( <i>MTHFR</i> )	1,2 <sup>d</sup>	0,35
10. Haplotipo HapA en el gen de la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa ( <i>ALOX5AP</i> )	1,8 <sup>d</sup>	0,10

OR: odds ratio para la aterosclerosis en portadores del alelo o haplotipo menos frecuente.

Modificada de Assmann et al.<sup>76</sup>

<sup>a</sup> Frecuencia del alelo o haplotipo menos común en la población general.

<sup>b</sup> En individuos con presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg.

<sup>c</sup> OR en accidente cerebrovascular.

<sup>d</sup> Solo está incrementado el riesgo en homocigotos.

aterosclerosis o meros acompañantes del proceso inflamatorio<sup>81</sup>. Recientemente se ha observado que cultivos de células implicadas en la aterogénesis son fácilmente infectados por *Chlamydia*, y los autores indican que la misma puede estar relacionada con la aterosclerosis coronaria, si bien quedan importantes aspectos por dilucidar, incluido el tratamiento antiinfeccioso<sup>82</sup>.

## Biomoléculas de origen cardíaco

### Péptido natriurético cerebral (BNP)

De los tres péptidos natriuréticos conocidos (atrial o tipo A [ANP], cerebral o tipo B [BNP] y tipo C [CNP]), el BNP es el que mayor interés ha despertado<sup>83</sup>. El BNP, aislado inicialmente del cerebro porcino, deriva de una prohormona (proBNP) que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Una vez liberada, por efecto de la proteasa furina se divide en el fragmento N terminal (NT-proBNP), molécula inerte, y BNP, molécula biológicamente activa, secretándose en una proporción 1:1<sup>84</sup>. Ambos se encuentran sobre todo en los miocitos del ventrículo izquierdo, liberándose como respuesta a sobrecargas de presión o volumen, aunque también se han detectado en tejido auricular y ventricular derecho<sup>85</sup>. La vida media del BNP es de 18 min y se elimina del plasma por endopeptidasas neutras y por receptores específicos. El NT-proBNP, al ser inerte, no tiene una eliminación activa, y su eliminación corresponde al riñón. Su vida media es de 60-120 min, y presenta además una mayor estabilidad que el BNP después de la extracción sanguínea de la muestra<sup>86</sup>. Entre las funciones del BNP se puede citar la inhibición del sistema simpático y de la secreción de renina, angiotensina II y aldosterona; produce vasodilatación, descenso de la presión arterial y estimula la secreción de sodio y agua<sup>84</sup>. Ambos péptidos alcanzan su mayor utilidad como biomarcadores, con utilidad diagnóstica y pronóstica de la insuficiencia cardíaca, única enfermedad cardiovascular cuya prevalencia e

incidencia aumentan, constituyendo la principal causa de hospitalización en adultos mayores de 65 años<sup>86-88</sup>.

Aunque nuevos estudios están en marcha para establecer el peso de las determinaciones de los péptidos natriuréticos tipo B y el modo de introducción en la clínica habitual, también se ha observado que su inclusión en un modelo, conjuntamente con los FRC establecidos, proporciona una mejor predicción de la ECV en prevención secundaria<sup>89</sup>, también observado recientemente en el estudio SIESTA<sup>19</sup>, por lo que la información adicional del RCV de este biomarcador puede ser de interés en clínica.

### Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*insulin-like growth factor tipe 1* [IGF-1])

El IGF-1 y sus proteínas reguladoras se secretan por células del sistema cardiovascular. El IGF-1 se une a las proteínas de unión IGFBP permitiendo la unión con el receptor y, por tanto, la acción del IGF-1 (facilita la quimiotaxis de los macrófagos, la captación de LDL y la liberación de citocinas proinflamatorias en el subendotelio). Alteraciones en este eje (IGF-1-IGFBP-proteasas de las IGFBP) pueden estimular la aterosclerosis coronaria<sup>85</sup>.

De una de las proteínas de unión (IGFBP-4) se ha aislado una nueva proteasa específica, una metaloproteasa con características proaterogénicas (*pregnancy-associated plasma protein-A* [PAPP-A] o proteína plasmática A asociada al embarazo), que podría ser un nuevo marcador de identificación de placas ateroscleróticas vulnerables, ya que se ha encontrado elevada en pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio<sup>90</sup>.

Por tanto, moléculas de síntesis cardíaca emergen como esperanzadores marcadores cuya importancia y aplicación precisa en clínica aún está por definir.

### LDL oxidadas

La oxidación de las LDL, una vez atravesado el endotelio vascular, hace que cambie su comportamiento biológico:

se vuelven citotóxicas, quimiotácticas para los monocitos e inducen la expresión de algunas citocinas, como TNF- $\alpha$  o interleucina 1. A su vez, son fagocitadas por los monocitos, transformándose en células espumosas y, por tanto, incrementando la aterogénesis<sup>91</sup>.

Las LDL oxidadas pueden ser medidas mediante técnicas directas, como el uso de anticuerpos monoclonales o auto-anticuerpos contra las mismas, o técnicas indirectas, como la concentración plasmática y urinaria de isoprostanos y la determinación de la concentración sérica de dienos conjugados, técnicas de las que aún se desconoce su utilidad en clínica<sup>1</sup>.

### LDL pequeñas y densas

La elevación de este tipo de lipoproteínas está asociada positivamente con el riesgo de ECC, y aunque algún estudio las considera FR independientes, están fuertemente relacionadas con otros FRCV, como la hiperapobetalipoproteinemia, la hipertrigliceridemia, la acumulación de remanentes de las VLDL y la disminución del cHDL y apo A1<sup>29,92</sup>. Su aterogenicidad se debe a que estas partículas presentan una menor afinidad por los receptores de las LDL y atraviesan fácilmente el endotelio vascular, oxidándose más fácilmente. No se dispone de una metodología de bajo coste que permita valorar estas lipoproteínas<sup>29</sup>.

### Alteración de la glucemia en ayunas

Ya es conocido y puesto de manifiesto en los primeros 20 años del estudio de Framingham que la incidencia de ECV fue unas dos veces mayor en pacientes con diabetes mellitus (DM) que en los individuos que no padecían la enfermedad<sup>93</sup>. Al ser la glucemia una variable continua, cabe esperar que la glucemia en ayunas alterada (valores entre 100 y 125 mg/dl) pueda intervenir como FRCV, ya que se ha demostrado que estos pacientes presentaron más aterosclerosis coronaria subclínica comparados con individuos sin alteraciones de la glucosa, pero menos que los diagnosticados de DM. También se apreció en este estudio que los pacientes diagnosticados previamente de DM presentaron una OR de 6,0 (IC 95%: 1,4-25,2) frente a 2,1 (IC 95%: 0,8-5,5) de los diabéticos de nuevo diagnóstico, lo que confirma la elevada carga de aterosclerosis subclínica coronaria que presentan los pacientes diabéticos<sup>94</sup>. Hay consenso en considerar la alteración de la glucemia en ayunas como FRCV, pero de menor entidad que la DM<sup>29</sup>.

### Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2)

La Lp-PLA2 pertenece a la familia de las fosfolipasas A2, superfamilia de enzimas que hidrolizan los fosfolípidos. Secretada principalmente por los monocitos-macrófagos en la capa fibrosa endotelial con lesiones propensas a la ruptura, se une a las LDL, especialmente las partículas pequeñas y densas. El 80% es transportada en el plasma unida a las LDL, y el resto es distribuida entre las HDL y las VLDL. Actúa produciendo la hidrólisis de las LDL oxidadas, hecho que ocurre cuando las LDL se oxidan en el espacio subendotelial. La hidrólisis de las LDL oxidadas por la Lp-PLA2 produce lisofosfatidilcolina (lisoFC) (que desempeña un importante papel en la aterogénesis: deteriora la función endotelial, causa muerte celular por rotura de las membranas e induce apoptosis en células

musculares lisas y macrófagos) y ácidos grasos oxidados (AGOx), que también son biológicamente activos, presentando función quimiotáctica para los monocitos (ambos, lisoFC y AGOx, presentan propiedades proinflamatorias). Por tanto, la Lp-PLA2 es la enzima responsable del incremento de lisoFC contenida en las LDL oxidadas, las cuales presentan su conocido potencial aterogénico precisamente por el alto contenido en lisoFC<sup>95,96</sup>.

La Lp-PLA2 circulante es, pues, un marcador de inflamación que estudios epidemiológicos han relacionado con el aumento del riesgo para la ECV, especialmente por su relación con la placa vulnerable. Desde que el estudio WOSCOPS<sup>97</sup> comunicó en un diseño caso-control la asociación independiente de la Lp-PLA2 con la ECV, otros estudios de cohortes han corroborado el hallazgo, como el estudio ARIC (la Lp-PLA2 y la PCR son complementarias para identificar sujetos de alto riesgo para desarrollar ECC<sup>98</sup> y ACV<sup>99</sup>), el estudio Rotterdam (en población general, la Lp-PLA2 es un predictor independiente de ECC y ACV)<sup>100</sup>, el estudio MONICA Augsburg (elevados valores de Lp-PLA2 predicen una futura ECC, independientemente de la PCR, la cual puede ser aditiva en la predicción)<sup>101</sup> y más recientemente, concentraciones elevadas de Lp-PLA2 pueden predecir futuros episodios cardiovasculares en pacientes que ya presentaban ECC<sup>102</sup>, así como al mes de padecer un síndrome coronario agudo los valores más elevados de Lp-PLA2 se asociaron con un incremento del riesgo de padecer infarto de miocardio, angina inestable, revascularización, ACV o muerte<sup>103</sup>.

La masa de Lp-PLA2 puede ser medida por inmunoanálisis (PLAC test), con resultados fiables y reproducibles si se realizan correctamente. La actividad de la Lp-PLA2 también puede medirse en plasma humano.

Por otro lado, la inhibición de la Lp-PLA2 presenta efectos antiaterogénicos, como se ha podido observar en cultivos celulares, donde un inhibidor de la misma abolía los efectos de las LDL oxidadas, al tiempo que disminuía las concentraciones de lisoFC y AGOx. También las estatinas y los fibratos han demostrado disminuir los valores plasmáticos de la Lp-PLA2. Otros fármacos capaces de inhibir la actividad enzimática de la Lp-PLA2 están siendo evaluados<sup>104</sup>.

Falta por demostrar con nuevos estudios diseñados en esta dirección si estas opciones terapéuticas son capaces de mejorar la estabilidad de la placa aterosclerótica, los resultados clínicos en los pacientes de alto riesgo y la disminución de la morbimortalidad de origen cardiovascular<sup>105</sup>.

## Implicación y valoración conjunta de los nuevos marcadores de riesgo en la prevención de la enfermedad cardiovascular

### Implicación de los nuevos marcadores de RCV

Aunque el método para valorar el RCV podrá mejorar en las poblaciones, especialmente en prevención primaria, distará de ser perfecta, de modo que habrá pacientes con múltiples FR que no desarrollarán ECV, mientras que otros sin FR incluidos en las [tablas 1-3](#) de predicción, sí<sup>106</sup>, mostrando niveles de incertidumbre en cuanto a las predicciones y, en consecuencia, en cuanto a las actividades preventivas a desarrollar. En esta incertidumbre influyen otros factores



distintos a los FR clásicos<sup>107</sup>; de hecho, el NCEP-ATP III ya reconoció que el riesgo para desarrollar ECC está influido por los factores de riesgo emergentes, los cuales, estando presentes en personas seleccionadas, podrían variar el grado del riesgo de ECC y, por tanto, se modularía el juicio clínico y las decisiones terapéuticas<sup>108</sup>. Así parecen corroborarlo los estudios que se han publicado posteriormente, con las limitaciones expuestas en apartados anteriores. Por tanto, es preciso tener en cuenta estos nuevos factores para una mejor valoración y tratamiento de nuestros pacientes, pero ¿cómo?

En opinión de los miembros de la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease<sup>76</sup>, la presencia de FR emergentes permitiría reclasificar a un paciente en riesgo intermedio o alto a la categoría inmediatamente superior del riesgo. Los pacientes asintomáticos se clasificarían inicialmente en riesgo bajo o moderado (<10% de episodios cardiovasculares en los próximos 10 años), riesgo intermedio (10-20% de episodios a los 10 años) y alto riesgo (>20%), mediante ecuaciones de riesgo (Framingham, Framingham adaptado a la población española o SCORE). En caso de utilizar el sistema SCORE, el riesgo intermedio estaría entre el 3 y el 5%<sup>10</sup>. Los pacientes sintomáticos automáticamente se clasificarían como alto riesgo. En la [tabla 4](#) se exponen los FR requeridos para este propósito, bien entendido que, en ausencia de evidencia epidemiológica, el uso de los puntos de corte propuestos están sujetos a juicio del clínico. Si se utilizan las Guías europeas de reciente aparición<sup>75</sup>, en la estimación del RCV se hace referencia a que el mismo puede ser mayor (sin que se indique expresamente un cambio de categoría) en las siguientes situaciones (entre otras): valores elevados de PCR, fibrinógeno, homocisteína y Lp(a). Se incluye el fibrinógeno, no contemplado por los miembros de la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease<sup>76</sup>, de modo que el juicio clínico vuelve a ser determinante en la actitud a tomar en estos pacientes.

Los resultados de los ensayos clínicos HPS<sup>109</sup>, PROVE-IT<sup>110</sup> y TNT<sup>111</sup> apoyan que la reducción del cLDL a valores de 70 mg/dl estaría indicada en pacientes con alto riesgo, con lo que ello implica en la intensidad del tratamiento de estos pacientes (altas dosis de estatinas y/o terapia combinada). Junto a la aparición de otros grandes ensayos clínicos con estatinas (PROSPER<sup>112</sup>, ALLHAT-LLT<sup>113</sup> y ASCOT-LLA<sup>114</sup>),

el objetivo para descender el cLDL se vio modificado a los tres años de la aparición del NCEP-ATP III, especialmente en pacientes de muy alto riesgo, en los que es aconsejable un descenso <70 mg/dl<sup>115</sup>.

Por tanto, basándose en la utilización de los FR establecidos y los FR emergentes, la International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease<sup>76</sup> propone la estratificación del riesgo y las metas a conseguir en el cLDL, tal como se muestra en la [tabla 5](#).

Se puede apreciar que la determinación de los FR emergentes considerados en la [tabla 4](#) no influye en las personas con riesgo bajo o moderado, pero sí en cambio en los individuos asintomáticos con riesgo intermedio, que pasarían de la clase IIb a la clase IIIa (riesgo alto), con diferentes objetivos terapéuticos. Del mismo modo, tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos con riesgo alto pasarían a la categoría de riesgo muy alto, con disminución opcional del cLDL a <70 mg/dl, si bien después del estudio TNT (este estudio demostró que la morbimortalidad cardiovascular fue un 22% menor en los pacientes con ECC estable que alcanzaron valores de cLDL de 77 mg/dl, frente a los que alcanzaron un valor medio de 101 mg/dl con un tratamiento menos intenso [80 mg de atorvastatina frente a 10 mg de la misma estatina]) no se debería dudar mucho en elegir esta opción.

En cuanto a la disponibilidad de los nuevos FR, el diagnóstico por la imagen de la aterosclerosis (aunque su determinación sea a intervalos poco frecuentes) no parece muy accesible, excepto en contados casos y a efectos de investigación. Y la determinación de los FR emergentes de base genética (solo precisan un análisis a lo largo de la vida) por el momento también aparece lejano. Por el contrario, sí son accesibles las determinaciones de la Lp(a), la PCR, el fibrinógeno y la homocisteína.

### Valoración conjunta de los nuevos marcadores de riesgo

La determinación de algunos de los nuevos marcadores de riesgo considerados permite ayudar a identificar pacientes de alto riesgo, los cuales precisan un seguimiento y un tratamiento más intenso de sus FRCV establecidos. Pero hay

**Tabla 4** Nuevos factores de riesgo utilizados en la estimación de la enfermedad cardíaca coronaria

A	Evidencia de aterosclerosis por medios diagnósticos de imagen no invasivos (p. ej., presencia de calcio en las arterias coronarias por encima del percentil 75 o incremento del grosor de la íntima-media carotídea). Índice tobillo-brazo patológico (menor de 0,9 o mayor de 1,4)
B	Lipoproteína(a) $\geq 30$ mg/dl
C	Proteína C reactiva de alta sensibilidad $>3$ mg/l en ausencia de inflamación aguda
D	Homocisteína $\geq 12$ $\mu$ mol/l
E	Presencia de 4 o más factores de riesgo genéticos mostrados en la <a href="#">tabla 3</a> , especialmente en pacientes con historia familiar positiva de enfermedad cardíaca coronaria <sup>a</sup>

La presencia del factor A y/o dos o más de los factores B, C, D y E inclina la balanza hacia la clasificación del paciente a la categoría del riesgo más alto. (Entiéndase que tanto esta lista como los puntos de corte pueden variar con la aportación de nuevas evidencias.)

Modificada de Assmann et al.<sup>76</sup>

<sup>a</sup> Indica presencia de enfermedad cardíaca coronaria en pacientes de primer grado antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres (utilizando la escala de Framingham).

**Tabla 5** Estratificación del riesgo y objetivos a lograr en los valores plasmáticos del cLDL

Clase	Características	Categoría del riesgo	Objetivo cLDL
<i>Pacientes sintomáticos</i>			
Ia	ECC + FR clásicos mal controlados (fumar, DM, síndrome metabólico) y/o FR emergentes expuestos en la tabla 4)	Riesgo muy alto	<100 mg/dl o <70 mg/dl como opción terapéutica
Ib	ECC	Riesgo alto	<100 mg/dl
<i>Pacientes asintomáticos</i>			
IIa	Riesgo de ECC a los 10 años >20% y FR emergentes expuestos en la tabla 4	Riesgo muy alto	<100 mg/dl <70 mg/dl, opcional
IIb	Riesgo de ECC a los 10 años >20%	Riesgo alto	<100 mg/dl
IIIa	Riesgo de ECC a los 10 años entre el 10 y el 20% y FR emergentes expuestos en la tabla 4	Riesgo alto	<100 mg/dl
IIIb	Riesgo de ECC a los 10 años entre el 10 y el 20%.	Riesgo intermedio	<130 mg/dl
IV	Riesgo de ECC a los 10 años <10%	Riesgo bajo o moderado	<160 mg/dl

cLDL: colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; ECC: enfermedad cardíaca coronaria; FR: factores de riesgo.

Modificada de Assmann et al.<sup>76</sup>

pocos estudios que combinen varios de estos biomarcadores para predecir la ECV.

Mientras que la PCR, el fibrinógeno, la Lp(a) y la homocisteína han mostrado asociación con la ECV<sup>116</sup>, otros estudios han obtenido resultados dispares. Así, Lee et al.<sup>117</sup>, en un estudio que incluía la PCR, la interleucina 6, el amiloide sérico A y la homocisteína total con los tradicionales FR, hallaron que la interleucina 6 y la homocisteína total fueron los biomarcadores independientes relacionados con la mortalidad debida a ECC y todas las causas de mortalidad en una cohorte seguida durante 8,5 años. Folsom et al.<sup>118</sup> valoraron 19 nuevos marcadores de ECC, observando los cambios que se producían en las curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) con la introducción de los nuevos marcadores en los modelos que incluían a los FR tradicionales. De los 19 marcadores, la Lp-PLA2, la vitamina B<sub>6</sub>, la interleucina 6 y la trombomodulina son los que aumentaron el área bajo la curva ROC. No así la PCR, que no añadió cambios significativos. Wang et al.<sup>119</sup>, tras una mediana de seguimiento de 7,4 años, hallaron que 10 biomarcadores, entre los que se encontraban la PCR, el BNP, el fibrinógeno y la homocisteína, contribuyeron adicionalmente a los FR convencionales solo de forma moderada en la predicción del RCV. Sin embargo, Zethelius et al.<sup>3</sup> sí encontraron que una combinación de biomarcadores, entre los que se encontraban la PCR, el BNP y otros que reflejaban lesión miocárdica, mejoraban sustancialmente el riesgo en varones con una media de edad de 71 años, y los resultados del estudio SIESTA<sup>19</sup>, ya citado, demostraron en prevención

secundaria que el fibrinógeno y el NT-proBNP mejoraban la predicción del RCV.

## Consideraciones finales

Aunque la mayoría de los nuevos FR ha demostrado una relación independiente con la ECV, su aportación a la predicción del RCV ha mostrado resultados dispares, bien es cierto que en poblaciones diferentes, en diferentes situaciones clínicas y en diferentes combinaciones de los nuevos FR. En general, los FR que intervienen en el proceso inflamatorio han demostrado una mayor consistencia, como es el caso de la PCR, el fibrinógeno o la Lp-PLA2, mientras que otros aparecen como prometedores marcadores de riesgo, como es el caso del NTproBNP y la PAPP-A. De cualquier modo, ninguno de los considerados está incluido en las tablas de predicción del RCV más utilizadas (Framingham y SCORE) para mejorar la predicción individual; sin embargo, las escalas de riesgo Reynolds sí incorporan en el cálculo del riesgo de la enfermedad cardiovascular total tanto la PCR como la historia familiar de ECV<sup>120,121</sup>, de modo que estas escalas ya ofrecen la incorporación de uno de estos nuevos marcadores como una información adicional que mejora la predicción del RCV. Sí parece que estos nuevos factores influyen en la progresión de la placa de ateroma, y aunque la medida del cLDL permanece como piedra angular en la prevención de la ECV, más de la mitad de episodios cardiovasculares ocurren en pacientes sin hiperlipidemia manifiesta<sup>122</sup>, lo que refleja la

influencia de otros FR, entre ellos los aquí referidos, como indicábamos en la introducción.

### ¿Debemos solicitarlos como prueba complementaria en nuestros pacientes?

Indudablemente, las guías tienen como función principal informar y no sustituir el sentido clínico del médico, el cual debe considerar individualmente a cada paciente, pero en el momento actual (bien por falta de estandarización en la determinación del FR, bien porque su valor real independiente es cuestionado, bien porque no existe tratamiento específico o bien porque no existe evidencia del beneficio conseguido con su control) podemos contestar a la pregunta que *no de modo rutinario* en la práctica clínica<sup>29,123</sup>.

Sí nos pueden ayudar en la estratificación del riesgo. El amplio margen de ECV que las guías no son capaces de predecir y la capacidad de alguno de los marcadores citados de modificar el riesgo hace que los pacientes en riesgo intermedio puedan beneficiarse mediante la determinación de alguno de estos marcadores o de alguna técnica adicional de imagen, la cual no ha sido objeto de esta revisión. Solo hemos abordado el ITB, que debe convertirse en una herramienta accesible para ser utilizada en los pacientes candidatos. Una guía de orientación podría ser considerando lo expuesto en las [tablas 4 y 5](#), solicitando los FR disponibles en el laboratorio de referencia o las pruebas complementarias precisas (y que también estén disponibles), identificando con ello a los pacientes de alto y muy alto riesgo susceptibles de un tratamiento y un control más intensos de sus FRCV establecidos, bien entendido —se insiste sobre ello— que es el sentido clínico del médico frente a un paciente concreto quien guiará la decisión final, en tanto nuevos estudios y el nivel de evidencia logrado sitúen a estos nuevos factores en su línea de flotación correcta, bien salvando unos, bien hundiendo otros, término ingeniosamente utilizado por Mostaza y Lahoz<sup>124</sup>.

### Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses que declarar.

### Bibliografía

1. Pintó X, Meco JF. Factores emergentes de riesgo cardiovascular. En: Millán J, editor. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I. Barcelona: Masson; 2005. p. 457–70.
2. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar P, Rey Calero del J. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y «emergentes»: implicaciones para la investigación y la prevención. Clin Invest Arterioscler. 2001;1 Suppl 13:23–30.
3. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2008;358:2107–16.
4. Villar F, Rodríguez Artalejo F, Banegas JR. Epidemiología de los factores de riesgo cardiovascular. En: Millán J, editor. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I. Barcelona: Masson; 2005. p. 343–56.
5. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Torres F, Castillo J, Kaski JC. New tools for cardiovascular risk stratification. Rev Esp Cardiol (Supl). 2011;11:21–8.
6. Carbayo JA, Divisón JA, Escribano J, López-Abril J, López de Coca E, Artigao LM, et al. Using ankle-brachial index to detect peripheral arterial disease: Prevalence and associated risk factors in a random population sample. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17:41–9.
7. Carbayo JA, Artigao LM, Divisón JA, Caldevilla D, Sanchis C, Torres P. Índice tobillo-brazo e incidencia de la mortalidad por todas las causas y morbilidad cardiovascular en una cohorte prospectiva de origen poblacional. Clin Invest Arterioscl. 2011;23:21–8.
8. Al-Qaisi M, Nott DM, King DH, Kaddoura S. Ankle Brachial Pressure Index (ABPI): An update for practitioners. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:833–41.
9. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle Brachial Index to all cause and cardiovascular disease mortality. The Strong Heart Study. Circulation. 2004;109:733–9.
10. Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. Rev Esp Cardiol. 2007;60:184–95.
11. Mostaza JM, Lahoz C. Who should have the ankle-arm index measured? Med Clin (Barc). 2010;135:312–3.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107:499–511.
13. Farmer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. Curr Atheroscler Rep. 2002;4:92–8.
14. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. Laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: A background paper. Circulation. 2004;110:e572–6.
15. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. Circulation. 1991;83:836–44.
16. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. JAMA. 1998;279:1477–82.
17. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA. 1987;258:1183–6.
18. Carbayo JA, Caldevilla D, Artigao LM, Martínez R, Divisón JA, López-Abril J, et al. El fibrinógeno predice la mortalidad por todas las causas en una cohorte prospectiva de origen poblacional en la provincia de Albacete. Clin Invest Arterioscl. 2011;23:3 (especial Congreso).
19. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, Cruz Fernández JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome—Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. Atherosclerosis. 2010;212:636–43.
20. Fernández-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Fuertes A, Gómez de la Cámara A. Infección crónica por *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con enfermedad coronaria. Relación con el incremento de los valores de fibrinógeno. Med Clin (Barc). 2002;119:561–4.
21. Yeh ET, Palusinski RP. C-reactive protein: The pawn has been promoted to queen. Curr Atheroscler Rep. 2003;5:101–5.

22. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
23. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: A population based cross sectional study. *BMJ*. 1996;312:1061-5.
24. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-5.
25. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: The Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-9.
26. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. 1998;97:425-8.
27. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:199-204.
28. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1387-97.
29. Rubies-Prat J. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine*. 2005;9:2506-13.
30. Fernández-Miranda C, Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:344-51.
31. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Geneset J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373:1175-82.
32. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WL, Alexander RW, Biasucci LM, et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice. Report from the laboratory science discussion group. *Circulation*. 2004;110:e545-9.
33. Kalra DK. Homocysteine and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6:101-6.
34. Llevadot J, Blanco Vaca F, González Sastre F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:544-53.
35. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem*. 2004;50:3-32.
36. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:613-21.
37. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases. A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:178-82.
38. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202-8.
39. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: Causal or casual? *Arch Intern Med*. 2000;160:422-34.
40. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*. 1999;159:1077-80.
41. Boston AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:352-5.
42. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-22.
43. Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA*. 2003;289:1251-7.
44. Selhub J, Jacques PF, Boston AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1995;332:286-91.
45. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346:476-83.
46. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:636-43.
47. Boston AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:891-900.
48. Wollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:962-8.
49. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: A community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*. 2006;136 Suppl 6:S1731-40.
50. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2023-31.
51. Córdoba A, Blanco Vaca F, González Sastre F. La hiperhomocisteinemia, un nuevo marcador de riesgo cardiovascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:715-25.
52. Haynes WG. Hyperhomocysteinemia, vascular function and atherosclerosis: Effects of vitamins. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16:391-9.
53. González Y, Souto JC, Mateo J, Córdoba Porras A, Arcelus R, Blanco-Vaca F, et al. Moderate hyperhomocysteinemia is a high prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica*. 1998;83:1126-7.
54. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation*. 2001;103:2674-80.
55. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke*. 2004;35:169-74.
56. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-77.
57. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*. 2004;15:64-79.
58. B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: A review of the design and power of the large randomized trials. *Am Heart J*. 2006;151:282-7.
59. Berg K. A new serum type system in man. The Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.



60. Lasunción MA, Alvarez JJ, Carrero P, Gómez-Coronado D, Herrera E, Teruel JL. Bioquímica y clínica de la lipoproteína(a). En: De Oya M, editor. Metabolismo lipídico. Madrid: IMC; 1994. p. 153-71.
61. Enríquez L, Matas P. Lipoproteína (a): fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. Med Clin (Barc). 2001;116:746-9.
62. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. Circulation. 2004;109 Suppl III:15-9.
63. Sattler W, Kostner GM, Waeg G, Estébanez H. Oxidation of lipoprotein (a): A comparison with low density lipoprotein. Biochem Biophys Acta. 1991;81:65-74.
64. Rubies J. La lipoproteína(a) en los adultos. En: De Oya M, editor. Metabolismo lipídico. Madrid: IMC; 1994. p. 9.
65. Brown MS, Goldstein JL. Teaching old dogmas new tricks. Nature. 1987;330:113-4.
66. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a): Its role in atherosclerotic thrombotic disease. Clin Genet. 1997;52:281-92.
67. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989;86:3847-51.
68. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronek A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. Circulation. 2006;113:2623-9.
69. Ohira T, Schreiner PJ, Morrisett JD, Chambless L E, Rosamond WD, Folsom AR. Lipoprotein(a) and incident ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke. 2006;37:1407-12.
70. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E, et al. Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1990;322:1494-9.
71. Zorio E, Falco C, Arnau MA, España F, Osa A, Ramon LA, et al. Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. Haematologica. 2006;91:562-5.
72. Illingworth DR. New risk factors for coronary heart disease. Am J Med. 1999;107:19S-21S.
73. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). JAMA. 1995;274:1771-4.
74. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation. 2000;102:1082-5.
75. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32:1769-818.
76. Assmann G, Cullen P, Fruchart JC, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A, et al. Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15:373-81.
77. Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: A useful clinical management tool or possible misinformation? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:628-36.
78. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. J Intern Med. 2006;259:473-80.
79. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: Report of the thirty-person/ten-country panel. J Intern Med. 2006;259:247-58.
80. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Chlamydia Pneumoniae Ig G titres and coronary heart disease: Prospective study and meta-analysis. BMJ. 2000;321:208-13.
81. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? Lancet. 1997;350:430-6.
82. Millán J, Recarte C, López Paredes C, Domingo F, Teigell Garcia L, Filgueira J, et al. Efectos de la infección in vitro de células monocítico-macrofágicas por *Chlamydia* y su relación con los valores de lípidos. Clin Invest Arterioscl. 2011;23:201-10.
83. Forteza-Rey J, García Raja A. Péptido natriurético ventricular tipo B. Med Clin (Barc). 2003;121:381-3.
84. Bayés-Genís A. El corazón como órgano endocrino. ¿Cuál es la relevancia? [editorial]. Endocrinol Nutr. 2005;52:273-6.
85. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: Molecular aspects. Eur J Heart Fail. 2004;6:261-8.
86. Bayés-Genís A. NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. Rev Esp Cardiol. 2005;58:1142-4.
87. Anguita M, Montes P, Jordan A, Casares G, Gómez I, Recio J, et al. Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. Rev Esp Cardiol. 2006;59:465-72.
88. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genís A, Ordoñez-Llanos J, Santaló-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure: An international pooled analysis at 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2005;27:330-7.
89. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation. 2006;114:201-8.
90. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bayley KR, Christiansen M, Holmes Jr DR, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker of acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345:1022-9.
91. Millán J, Alvarez-Sala LA. Patogenia de la placa de ateroma. En: Millán J, editor. Medicina cardiovascular. Arteriosclerosis. Tomo I. Barcelona: Masson; 2005. p. 45-57.
92. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB, Hill M, Houston-Miller N, et al. Prevention Conference V Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention. Circulation. 2000;101:e3-11.
93. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. JAMA. 1979;241:2055-8.
94. Meigs JB, Larson MG, D'Agostino RB, Levy D, Clouse ME, Nathan DM, et al. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: The Framingham Offspring Study. Diabetes Care. 2002;25:1313-9.
95. Sudhir K. Clinical review: Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:3100-5.
96. Piñón P, Kaski JC. Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante? Rev Esp Cardiol. 2006;59:247-58.
97. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 2000;343:1148-55.

98. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109:837-42.
99. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Chambless LE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2479-84.
100. Oei HHS, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke. The Rotterdam Study. *Circulation*. 2005;111:570-5.
101. Koenig W, Khuseynova N, Löwel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population. Results from the 14-year follow-up of a large cohort from Southern Germany. *Circulation*. 2004;110:1903-8.
102. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;1586-93.
103. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) Trial. *Circulation*. 2006;113:1745-52.
104. Nambi V, Ballantyne CM. Lipoprotein-associated phospholipase A(2): Pathogenic mechanisms and clinical utility for predicting cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8:374-81.
105. Macphee CH, Nelson J, Zalewski A. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and its potential as a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:154-61.
106. Brotons C. Let's improve coronary risk prediction in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:225-7.
107. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002;105:886-92.
108. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel, III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.
109. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
110. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
111. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
112. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al., PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
113. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
114. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
115. Grundy SM, Cleeman JI, Merz NB, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
116. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerosis vascular disease: A critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
117. Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, Frohlich JJ. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ*. 2006;174:461-6.
118. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368-73.
119. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9.
120. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
121. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: The Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
122. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation*. 2004;109 Suppl IV:IV6-19.
123. Lowe GDO. The association between elevated levels of inflammation biomarkers and coronary artery disease and death [commentary]. *CMAJ*. 2006;174:479-80.
124. Mostaza JM, Lahoz C. «Nuevos» marcadores de riesgo: ¿emergen o definitivamente naufragan? *Med Clin (Barc)*. 2009;132:704-5.