

Inflamación, aterosclerosis y riesgo cardiovascular: PAPP-A, Lp-PLA2 y cistatina C. ¿Nuevas aportaciones o información redundante?

Pablo Piñón y Juan Carlos Kaski

Coronary Artery Disease Research Unit. Department of Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School. Londres. Reino Unido.

La inflamación tiene un papel establecido, tanto en la iniciación como en la progresión del proceso aterosclerótico. Factores de transcripción nuclear, macrófagos y linfocitos participan y modulan los mecanismos inflamatorios asociados con la rotura o la erosión de la placa que culmina en muchos casos con el síndrome coronario agudo (SCA). Estas biomoléculas constituyen objetivos de medición para tratar de identificar y monitorizar el proceso inflamatorio. La lista de biomarcadores estudiados en la enfermedad cardiovascular se ha expandido rápidamente en los últimos tiempos. En este artículo se analizan las características y el valor potencial de 3 nuevos marcadores de actividad aterosclerótica, la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2) y la cistatina C, que podrían tener utilidad como complemento de la proteína C reactiva (PCR) en el ámbito de la enfermedad coronaria, tanto en la prevención primaria en sujetos aparentemente sanos como en el pronóstico de los sujetos con eventos coronarios agudos.

Palabras clave: *Inflamación. Aterosclerosis. Proteína C reactiva. Proteína plasmática A. Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína. Cistatina C.*

Inflammation, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease Risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and Cystatin C. New Insights or Redundant Information?

It is well-known that inflammation plays a role in atherogenesis, atherosclerotic plaque progression, and acute coronary syndrome. Inflammatory cells, and cytokines and other biomolecules are implicated in these processes, and have, therefore, been investigated as potential markers of atherosclerotic plaque progression and cardiovascular disease risk. The best characterized and most widely studied is C-reactive protein. However, its role in the clinical setting is still debated. Emerging novel biomarkers that may provide information complementary to that derived from C-reactive protein include pregnancy-associated plasma protein A, lipoprotein-associated phospholipase A2, and cystatin C. This article focuses on the potential value of these three new markers in patients with coronary heart disease, and their use as markers of disease risk in apparently healthy individuals.

Key words: *Inflammation. Atherosclerosis. C-reactive protein. Pregnancy-associated plasma protein A. Lipoprotein-associated phospholipase A2. Cystatin C.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la aterosclerosis y el desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA) ha ido evolucionando en las últimas décadas debido a los numerosos estudios sobre la proliferación de las células musculares lisas, los factores de crecimiento y la biología del lecho vascular. En la última década se ha hecho aparente el destacado papel de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis.

El papel de la inflamación en el proceso aterosclerótico, tanto en su inicio como en su progresión y en las complicaciones presentes en las placas, ha quedado bien establecido mediante numerosos estudios clínicos y experimentales^{1,2}. El conocimiento de estos procesos ha permitido comprender el efecto beneficioso de determinadas intervenciones terapéuticas, como el tratamiento con hipolipemiantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antiagregantes, etc. Por otra parte, la investigación de las diversas vías y la identificación de desencadenantes de este proceso inflamatorio pueden llevar a la consecución de nuevos objetivos terapéuticos.

En todas las etapas de la aterosclerosis está implicada la acción de las citocinas, de otras biomoléculas y

Correspondencia: Prof. J.C. Kaski.
Head, Cardiological Sciences. St. George's Hospital Medical School.
Cranmer Terrace. London, SW17 0RE. Reino Unido.
Correo electrónico: jkaski@sgul.ac.uk

de células características de la inflamación, por lo que se han convertido en potenciales objetivos de medición para tratar de identificar y monitorizar las diferentes etapas de esta enfermedad. En los últimos años, numerosos estudios han correlacionado diferentes biomarcadores con la enfermedad cardiovascular³, lo que ha motivado su rápida expansión⁴. La utilidad de estos biomarcadores se extiende a la identificación de la población en riesgo de presentar un evento isquémico agudo y la presencia de la llamada placa vulnerable. Un biomarcador, para ser potencial predictor de enfermedad coronaria incidente o prevalente, debe tener ciertas características: ser reproducible en múltiples muestras independientes, tener estandarizada la determinación y tener control sobre su variabilidad, presentar buena sensibilidad y especificidad, ser independiente de otros marcadores y de los factores de riesgo establecidos, mejorar la predicción del riesgo ya documentada por los factores de riesgo establecidos, asociarse con eventos cardiovasculares en estudios poblacionales y ensayos clínicos, y tener un coste aceptable⁵.

El ATP III⁶ establece que los biomarcadores constituyen unos factores de riesgo emergentes y podrían ser empleados para ajustar la estimación de riesgo global, ya que hay una gran proporción de pacientes con riesgo intermedio para los cuales no hay estrategias claramente definidas.

Son muchos los biomarcadores de actividad estudiados en diferentes contextos clínicos (tabla 1). En este artículo expondremos la evidencia disponible sobre 3 nuevos biomarcadores de actividad, materia de estudio de trabajos actuales en este amplio campo de investigación que son los biomarcadores en la enfermedad coronaria. Como exponemos a continuación, estos 3 biomarcadores analizados en esta revisión reflejarían diferentes vías patogénicas en la aterosclerosis o complementarían a la proteína C reactiva (PCR) en la predicción de eventos coronarios, tanto en sujetos aparentemente sanos como en pacientes con enfermedad coronaria.

INFLAMACIÓN, PROTEÍNA C REACTIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

La PCR, determinada con técnicas de alta sensibilidad (hs-PCR), es el marcador de inflamación más estudiado en el ámbito de la aterosclerosis. Actualmente parece el marcador biológico más prometedor, aunque todavía hay controversia en cuanto a su utilización en la práctica clínica. Los valores elevados de PCR se han relacionado con diversos factores, como la hipertensión arterial, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la obesidad, la terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. La actividad física, la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas, niacina o fibratos se relacionan con una disminución de los valores de hs-PCR⁷.

Su potencial utilidad clínica se debe a su valor predictivo de enfermedad coronaria en la población aparentemente sana⁸⁻¹¹. En un metaanálisis que incluía 22 estudios prospectivos, el riesgo relativo (RR) de la población con valores de PCR más elevados fue de 1,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,48-1,68), aunque los factores por los cuales se ha ajustado en los diferentes estudios incluidos en el metaanálisis difieren entre sí¹².

La PCR ha añadido información a la proporcionada por los factores de riesgo clásicos en la predicción de riesgo cardiovascular. En el estudio Women's Health Study¹³, un valor > 3 mg/l demostró en el análisis univariante casi el mismo valor pronóstico en cuanto a supervivencia libre de eventos que la presencia del síndrome metabólico, y los valores de PCR y el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) resultaron los únicos predictores independientes de eventos cardiovasculares tras el ajuste por los factores de riesgo tradicionales. Asimismo, se mostró como un predictor de riesgo en mujeres con valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja

TABLA 1. Biomarcadores de actividad estudiados en el contexto de la enfermedad coronaria

Biomarcadores de actividad de la placa aterosclerótica

Citocinas	IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- α , sCD 40 ligando, mieloperoxidasa
Moléculas de adhesión	sICAM-1, sVCAM-1, p selectina
Reactantes de fase aguda	Fibrinógeno, SAA, PCR
Recuento de leucocitos	
Tasa de sedimentación eritrocitaria	
Neopterina	
<i>Heat shock proteins</i>	
Adiponectina	
Proteína plasmática A asociada al embarazo	
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína	
Factor de crecimiento placentario	
Cistatina C	

IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; SAA: sistema angiotensina-aldosterona; sICAM-1: molécula de adhesión celular intercelular soluble; sVCAM-1: molécula de adhesión celular vascular soluble; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

densidad (cLDL) < 130 mg/dl¹⁰. En el estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study)¹⁴, el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria obtenido tras el ajuste por los factores de riesgo, para valores de PCR > 3,0 mg/l, fue de 1,72 (IC del 95%, 1,24-2,39), y en el estudio MONICA se obtuvo una razón de riesgo de 2,21 (IC del 95%, 1,41-3,27) tras ajustar por los factores de la escala de Framingham⁹. Resultados similares se obtuvieron en mujeres incluidas en el Nurses' Health Study y en varones incluidos en el estudio Health Professionals Follow Up Study¹⁵, así como en el metaanálisis publicado recientemente por Danesh et al¹². Estos datos indican que el valor de PCR proporciona una medida adicional para la estimación del riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, el RR asociado a un punto de corte de 3,0 mg/l comparado con un punto de corte < 1 mg/l es probablemente menor que el propuesto por las actuales guías de práctica clínica⁷ (RR aproximado de 1,5 frente a 2,0).

En pacientes con enfermedad coronaria estable y en el SCA, la PCR ha demostrado que predice recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores de las troponinas cardíacas y tras el ajuste por otros factores pronósticos¹⁶⁻²⁰. Sin embargo, el punto de corte óptimo de hs-PCR en este contexto todavía está por determinar, y no hay evidencia de que su empleo ayude a identificar a los pacientes con SCA que se beneficiarían de un tratamiento particular⁷.

En cuanto a su papel como potencial objetivo terapéutico, se ha podido comprobar que las estatinas reducen los valores de PCR por mecanismos independientes de sus efectos sobre las concentraciones lipídicas. Esta respuesta antiinflamatoria se observó en estudios con pravastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina y simvastatina, lo que señala un efecto de clase²¹. Por otra parte, la magnitud del beneficio derivado de las estatinas en los ensayos clínicos es superior al basado únicamente en la reducción de cLDL, y los pacientes que reciben estatinas parecen tener un mejor pronóstico incluso con valores de cLDL comparables²². En un estudio de prevención secundaria, el CARE (Cholesterol And Recurrent Events)¹⁹, el máximo beneficio con pravastatina se obtuvo en pacientes con valores de PCR más elevados, y el uso de pravastatina descendería los valores de PCR con independencia de los valores de cLDL²³. El AFCAPS/TexCAPS²⁴ y el Physicians Health Study⁸ presentaron resultados similares. En el AFCAPS/TexCAPS²⁴, los pacientes con valores de cLDL inferiores a la mediana (149,1 mg/dl) que presentaron reducción del riesgo con lovastatina fueron los que tenían hs-PCR elevada, y esta reducción fue casi idéntica a la obtenida en pacientes con hiperlipidemia. Sin embargo, la utilidad de la hs-PCR como objetivo terapéutico y como parámetro para monitorizar la respuesta a fármacos como las estatinas, en particular en prevención primaria, no ha sido todavía plenamente establecida y en la actualidad

no está recomendada su determinación para este propósito (clase III, nivel de evidencia C)⁷. En definitiva, la determinación de hs-PCR tiene utilidad hoy día para complementar la estratificación del riesgo cardiovascular en la población sana con riesgo cardiovascular moderado (10-20% en 10 años) (clase IIa, nivel de evidencia B). Los puntos de corte establecidos son < 1 mg/l (RR bajo), 1-3 mg/l (RR intermedio) y > 3 mg/l (RR elevado). No se recomienda su empleo indiscriminado para la valoración del riesgo cardiovascular (clase III, nivel de evidencia C)⁷. Por tanto, se debe documentar si la disminución de los valores de PCR supone reducción de riesgo de enfermedad coronaria²⁵ y determinar los beneficios de la categorización del riesgo de enfermedad coronaria con PCR.

PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO

La proteína plasmática A asociada al embarazo (*pregnancy associated plasma protein A* [PAPP-A]) es una enzima fijadora de cinc perteneciente a la superfamilia de las metaloproteinasas²⁶⁻²⁸, de alto peso molecular, identificada por primera vez como proteína circulante en suero de mujeres en avanzado estado de gestación²⁹. La determinación de PAPP-A tiene utilidad en el cribado de síndrome de Down fetal en el primer trimestre de embarazo, de forma que una disminución de los valores circulantes se relaciona con una función placentaria anómala³⁰. Además del tejido placentario, la PAPP-A se presenta en una amplia variedad de tejidos y órganos reproductores, como los testículos y el endometrio, y no reproductores, como el riñón y el colon³¹, pero en concentraciones mucho más bajas que en la gestación. La PAPP-A es secretada también por osteoblastos, células de la capa granulosa del ovario, y por las células musculares lisas vasculares³².

La forma circulante de la proteína consiste en un complejo heterotetramérico formado por 2 subunidades de 200 y 250 kDa, unidas por enlaces covalentes a 2 moléculas de 50 y 90 kDa de la proforma de la proteína eosinófila básica mayor, identificada como el inhibidor endógeno de la actividad proteolítica de la PAPP-A³³. Para su detección en el contexto clínico de la enfermedad coronaria se precisa emplear un inmunoanálisis de alta sensibilidad³¹, ya que las concentraciones de PAPP-A son 100 veces menores en la población normal que en las mujeres gestantes.

Constituye una proteasa específica del complejo *insulin growth factor* (factor de crecimiento similar a la insulina' [IGF]) y una de las proteínas ligando de IGF, la IGFBP-4. Al liberar IGF de su unión con esta proteína, la PAPP-A aparece como modulador del crecimiento en respuestas proliferativas locales a IGF, de manera que influye en el papel que el eje IGF desempeña en la patogenia de la aterosclerosis³⁴. De esta for-

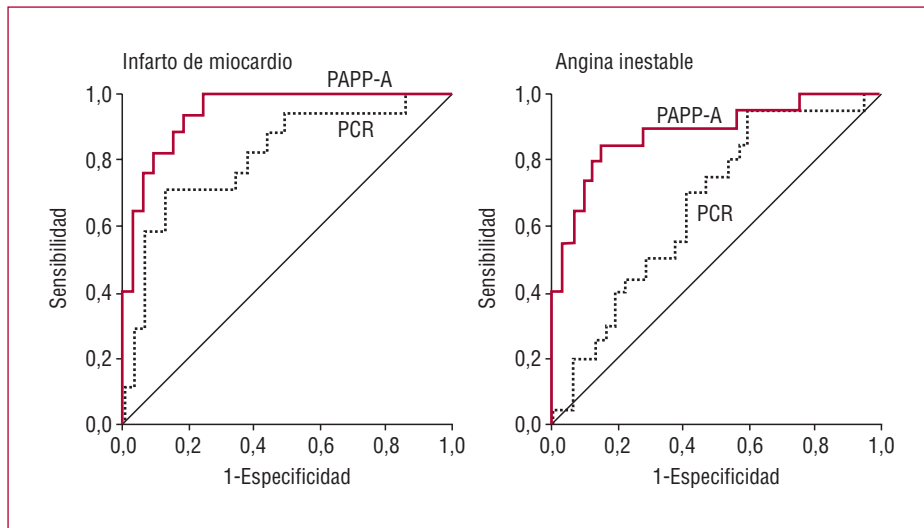


Fig. 1. Curva ROC para los valores de PAPP-A y proteína C reactiva (PCR) en 17 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y 20 pacientes con angina inestable. El área media \pm DE bajo la curva para PAPP-A fue $0,94 \pm 0,03$ entre los pacientes con IAM y $0,88 \pm 0,05$ entre los pacientes con angina inestable. Para la PCR, el área media bajo la curva fue $0,81 \pm 0,07$ y $0,67 \pm 0,08$, respectivamente. Hubo diferencias significativas entre las áreas bajo la curva ROC de ambos marcadores tanto en el grupo de pacientes con IAM como el grupo de pacientes con angina inestable, con respecto al área de la curva ROC del grupo control. Adaptada con autorización de Bayés-Genís et al³⁵.

ma, mediante estas acciones, tendría un papel relevante en relación con la progresión de la aterosclerosis y el desarrollo de reestenosis tras intervencionismo coronario.

La primera sospecha de que la PAPP-A podía ser empleada como un marcador biológico de inestabilidad de la lesión aterosclerótica surge de un trabajo de Bayés-Genís et al³⁵, quienes estudiaron las placas coronarias inestables causantes y las lesiones estables de 8 pacientes fallecidos súbitamente por causa cardíaca. Estos autores hallaron valores elevados de PAPP-A en las células y la matriz extracelular de las placas que presentaron rotura o erosión, en comparación con las placas estables³⁵. Al ser un marcador de inestabilidad de la placa, su utilidad en el control y la estratificación de los enfermos que acuden a urgencias con dolor torácico ha sido también evaluada. En varios estudios se ha demostrado que los valores circulantes de PAPP-A son más elevados en los pacientes con SCA que en los que tienen enfermedad coronaria estable y en los controles³⁵. En el estudio de Bayés-Genís et al, la presencia de valores circulantes de PAPP-A > 10 mU/l permitía identificar a los pacientes con SCA con una sensibilidad del 89,2% y una especificidad del 81,3% (fig. 1). Asimismo, los valores de PAPP-A se correlacionaron con la IGF-I libre y la PCR, pero no con los marcadores de daño miocárdico (isoenzima MB de la creatinasa [CK-MB] y troponina I [TnI]). Este resultado difiere del obtenido en el estudio de Khosravi et al³¹, en el que hubo una correlación entre los valores de PAPP-A y troponina. Estos autores hallaron también valores de PAPP-A significativamente superiores en pacientes con SCA que en los que tenían enfermedad coronaria crónica ($p < 0,001$) y en los controles ($p < 0,001$). En estos pacientes con SCA, el patrón de liberación de PAPP-A es muy variable y se pueden encontrar elevaciones significativas incluso 30 h después del evento índice³⁶. La cinética de liberación de PAPP-A y los co-

rrespondientes protocolos para la obtención de las muestras de forma óptima todavía no han sido completamente establecidos. En contraste con los resultados de estos estudios, recientemente, Domínguez-Rodríguez et al³⁷ no han hallado diferencias en los valores de PAPP-A de 80 enfermos con SCA con elevación del segmento ST respecto a los controles, por lo que concluyen que su empleo como marcador biológico temprano de infarto agudo de miocardio (IAM) no es válido (en este estudio tampoco hallaron correlación entre la PAPP-A y los marcadores de necrosis miocárdica). Las muestras se obtuvieron en un tiempo medio desde el inicio de los síntomas de $6,3 \pm 2,8$ h.

En relación con el valor pronóstico de la determinación de PAPP-A en pacientes con enfermedad coronaria, Laterza et al³⁸ investigaron a pacientes con clínica indicativa de SCA ($n = 346$ pacientes, 33 de los cuales presentaron eventos adversos [3 muertes, 14 IAM y 23 procedimientos de revascularización]). Basándose en el análisis de las curvas ROC, en este estudio, la cTnT resultó ser mejor predictor de eventos a los 30 días que la PAPP-A. Con un punto de corte de 0,22 mU/l, se observó que la PAPP-A presentaba una especificidad significativamente inferior a la cTnT, por lo que en este estudio la PAPP-A se mostró como un modesto predictor de eventos coronarios adversos a los 30 días del evento índice³⁸.

En otro estudio con 200 pacientes consecutivos con sospecha de SCA se encontró que los que tenían una troponina T (TnT) negativa y una PAPP-A $> 2,9$ mU/l presentaban significativamente mayor riesgo de muerte cardiovascular, primer episodio de IAM no fatal o necesidad de revascularización a los 6 meses de seguimiento. Tras ajustar por edad, sexo, tabaquismo, HTA e IAM previo, continuó mostrando valor predictivo (RR = 4,6; IC del 95%, 1,8-11,8; $p = 0,002$)³⁹.

Heeschen et al⁴⁰ demostraron también en un estudio publicado recientemente que la determinación de

PAPP-A añade información pronóstica en pacientes con SCA. En este estudio, en el que se incluía a 547 pacientes con SCA, encontraron que los pacientes con valores de PAPP-A en los quintiles cuarto y quinto, con PAPP-A > 12,6 mU/l, presentaban una mayor incidencia de muerte e IAM no fatal, con una *odds ratio* (OR) a las 72 h de 2,74 (IC del 95%, 1,44-5,22; $p = 0,002$) y 2,84 (IC del 95%, 1,55-5,22; $p = 0,001$) a los 30 días, y 2,44 (IC del 95%, 1,43-4,15; $p = 0,001$) a los 6 meses (fig. 2). Este valor predictivo de los valores de PAPP-A se mantiene en los pacientes que no presentan elevación de la TnT. Se demostró una interacción de PAPP-A con la interleucina (IL) 10, de modo que el valor predictivo del evento combinado muerte e IAM no fatal se limitaba a los pacientes con valores circulantes de IL-10 < 3,5 ng/ml, por lo que los autores concluyen que el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias es determinante en la evolución de estos pacientes. Éstos presentaron, a su vez, una mayor tasa de procedimientos de revascularización. Asimismo, en este trabajo, la PAPP-A se correlacionó débilmente con otros marcadores biológicos, como la hs-PCR y el CD40L, y no se halló correlación con la TnT.

En la enfermedad coronaria estable también se ha investigado el posible valor de la PAPP-A como marcador de lesiones coronarias complejas en la coronariografía⁴¹. En el estudio de Cosin-Sales et al⁴¹, en el que se incluyó a 396 pacientes, se evidenció que los pacientes con lesiones coronarias complejas en la coronariografía tenían valores de PAPP-A circulante significativamente superiores ($5,89 \pm 1,64$ mU/l) en comparación con los pacientes sin dichas lesiones ($5,07 \pm 1,39$ mU/l; $p < 0,001$). En este mismo trabajo se sugirió la hipótesis de que el cociente PAPP-A/pro-MBP podría ser un indicador de la actividad proteolítica de la PAPP-A y podría ser utilizado como marcador de placas ateroscleróticas vulnerables en pacientes con angina crónica estable. La proforma de la proteína eosinófila básica mayor es el inhibidor endógeno de dicha actividad proteolítica de PAPP-A. Cosin-Sales et al⁴¹ observaron que los pacientes con lesiones coronarias complejas presentaban una PAPP-A/pro-MBP significativamente superior ($3,13 \pm 1,17$ frente a $2,66 \pm 0,82$ mU/l; $p < 0,001$). En el análisis multivariable, el cociente PAPP-A/pro-MBP resultó un predictor independiente del número de lesiones complejas, además del sexo masculino y la extensión de la enfermedad coronaria. Los valores elevados de PAPP-A se relacionan también con la presencia de lesiones ateroscleróticas carotídeas, con hiperecogenicidad o isoecogenicidad (nivel V o superior de la clasificación de la American Heart Association)⁴² en el estudio ecográfico de las carótidas de sujetos asintomáticos con hiperlipemia y alto riesgo cardiovascular. Los pacientes con estas lesiones tienen valores plasmáticos significativamente más elevados que los que presentaban lesiones hipoecoicas ($p < 0,05$) y que los controles

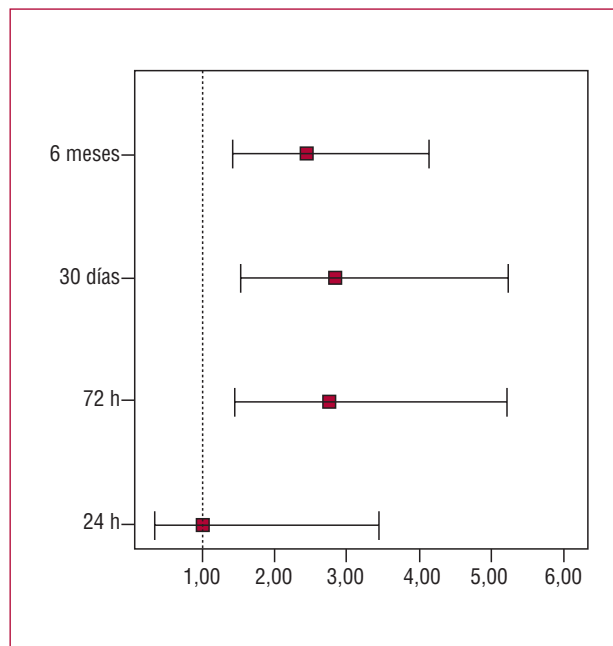


Fig. 2. Relación entre los valores plasmáticos de PAPP-A > 12,6 mU/l y los eventos cardiovasculares: *odds ratio*, intervalo de confianza del 95%. Tomada de Heeschen C et al⁴⁰.

normolipémicos ($p < 0,05$)⁴³. En estos pacientes, la determinación de PAPP-A sí se correlacionó con los valores de PCR.

La posible relación de la PAPP-A con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipercolesterolemia, se ha analizado con resultados dispares^{43,44}. En 27 pacientes con hipercolesterolemia, sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis y sin tratamiento, Stulc et al⁴⁴ encontraron valores de PAPP-A significativamente superiores que los de los controles ($p < 0,018$), lo que señala un potencial papel de la PAPP-A como marcador de aterosclerosis preclínica, aunque se necesitarían más estudios para documentar el valor de la PAPP-A en este ámbito, además de su valor como marcador de inestabilidad de la placa. Sin embargo, en el estudio realizado por Beaudeau et al⁴³, en el que se incluía a 64 pacientes con hiperlipemia, no se hallaron estas diferencias entre los sujetos hiperlipémicos y los controles. Tampoco se halló ninguna correlación entre la PAPP-A y los valores de colesterol (ni con la PCR, las lipoproteínas de alta densidad [HDL] y los triglicéridos) y no hubo modificación de los valores de PAPP-A tras 10 semanas de tratamiento con 20 mg de atorvastatina, a pesar de una importante reducción de los valores de colesterol total, cLDL y PCR. El hecho de que no se modifique con el tratamiento con estatinas, a diferencia de otros marcadores de inflamación, podría estar en relación con un papel de la PAPP-A en las respuestas proliferativas de la placa más que en la inflamación de la placa⁴⁴. En resumen, parece que la evidencia disponible indica que la determinación de los

TABLA 2. Estudios clínicos y epidemiológicos que han investigado la relación entre valores basales de Lp-PLA2 y el riesgo de futuros eventos coronarios en la población aparentemente sana

Estudio y referencia bibliográfica	Población del estudio	Seguimiento (años)	Objetivo primario	Riesgo (IC del 95%)
WOSCOPS ⁵⁰	Varones de mediana edad; 560 casos y 1.160 controles	5 años	Muerte cardiovascular, IAM no fatal o revascularización.	RR = 1,18 (1,05-1,33) ^a
ARIC ¹⁴	608 varones y mujeres de entre 45 y 64 años, y 740 controles	6 años	Muerte cardiovascular, IAM no fatal o revascularización	HR = 1,15 (0,81-1,63) ^b
MONICA ⁵¹	934 varones de 45-64 años con colesterol moderadamente elevado	14 años	Muerte cardiovascular, IAM no fatal	HR = 1,21, (1,01-1,45) ^a
Women's Health Study ⁵²	Mujeres; 123 casos y 123 controles	3 años	Muerte cardiovascular, IAM no fatal o ictus	RR = 1,17 (0,45-3,05) ^b
Rotterdam ⁵³	308 casos y una cohorte de 1.820 varones y mujeres ≥ 55 años	7 años	Eventos coronarios ^c	HR = 1,97 (1,03-3,79) ^b

HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

^aEn estudios WOSCOPS y MONICA, el riesgo calculado se debe al incremento en 1 desviación estándar sobre los valores basales.

^bEn los estudios Women's Health Study y Rotterdam el riesgo expresado es la comparación de población con en el cuartil superior respecto al inferior, y en el ARIC se comparan los valores de Lp-PLA2 en el tercil superior respecto al inferior.

^cEl estudio Rotterdam también evaluó de modo independiente la relación entre Lp-PLA2 e ictus, y en este estudio se midió la actividad de Lp-PLA2 en lugar de la masa. El riesgo expresado es el asociado con el riesgo de eventos coronarios.

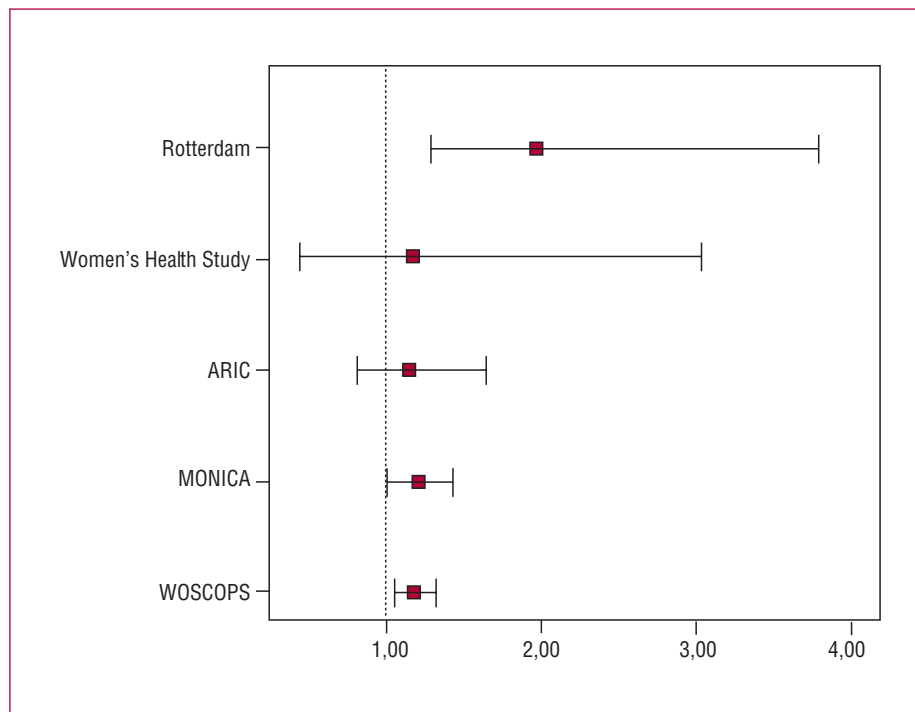
valores plasmáticos de PAPP-A podría tener un papel como marcador de inestabilidad de la placa aterosclerótica, así como valor pronóstico en los pacientes con SCA, y añadiría información a la proporcionada por los marcadores de daño miocárdico, sobre todo en los casos sin elevación de éstos.

FOSFOLIPASA A2 ASOCIADA A LIPOPROTEÍNA A

La fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2), conocida también como acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, es una enzima de 50 kDA, Ca²⁺ independiente, asociada con el cLDL, particularmente con las partículas pequeñas densas de cLDL (*small dense LDL-C*), partículas de larga semivida y altamente proaterogénicas, susceptibles de ser modificadas por la oxidación⁴⁵. Constituye un subtipo de la creciente familia de las fosfolipasas A2 y es secretado principalmente por macrófagos/monocitos, células cebadas y linfocitos T. Dos terceras partes de la forma plasmática de Lp-PLA2 circulan unidas a moléculas LDL, mientras que el tercio restante se reparte entre cHDL y lipoproteínas de muy baja densidad⁴⁶. Esta enzima tiene propiedades proinflamatorias, ya que hidroliza fosfolípidos oxidados a lisofosfatidilcolina y ácidos grasos oxidados libres, y por tanto, es la enzima causante de la mayor parte del contenido aumentado de lisofosfatidilcolina en las partículas de LDL oxidadas (oxLDL)⁴⁷. El potencial aterogénico de oxLDL se ha atribuido a este elevado contenido de lisofosfatidilcolina. Ambos productos generados son biológicamente activos y poseen la propiedad de atraer químicamente a los monocitos, lo que refleja actividad de la Lp-PLA2

predominantemente proinflamatoria en la aterosclerosis. Pero, por otra parte, la Lp-PLA2 también tendría propiedades antiinflamatorias, ya que también interviene en la hidrólisis del factor activador de las plaquetas y de otros fosfolípidos⁴⁸. No obstante, la evidencia creciente indica que la Lp-PLA2 desempeña un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y sus consecuencias clínicas. Se ha observado que su expresión está incrementada en los macrófagos de la placa fibrosa de las lesiones susceptibles de rotura⁴⁹. El ensayo clínico WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)⁵⁰, estudio de prevención primaria para evaluar el uso de pravastatina en 6.595 varones sin enfermedad coronaria, proporcionó la primera evidencia de la asociación de Lp-PLA2 y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares (tabla 2 y fig. 3). Se realizó un análisis de casos y controles con varones de mediana edad del ensayo WOSCOPS seguidos durante 5 años (560 casos y 1.160 controles). La determinación basal de Lp-PLA2 resultó ser un predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros. El aumento en los valores basales de Lp-PLA2 suponía un aumento del 18% del riesgo, tras el ajuste por otros factores de riesgo y otros marcadores de inflamación, y los sujetos con valores de Lp-PLA2 en el quintil superior presentaban casi doble de riesgo que los que tenían los valores en el quintil inferior. El aumento de 1 desviación estándar (DE) suponía un incremento del riesgo de 1,18 (IC del 95%, 1,05-1,33; $p < 0,005$). El valor predictivo de los demás marcadores de inflamación evaluados (PCR, recuento de leucocitos) resultó atenuado en el análisis multivariable, con significación estadística únicamente para el quintil superior. La medición de los valores plasmáticos de Lp-PLA2 mantuvo la significación estadística de su asocia-

Fig. 3. Estudios clínicos y epidemiológicos que han investigado la relación entre los valores basales de Lp-PLA2 y el riesgo de futuros eventos coronarios en la población aparentemente sana. En los estudios WOSCOPS y MONICA, el riesgo se calcula con el incremento en 1 desviación estándar sobre los valores basales. En los estudios Women's Health Study y Rotterdam el riesgo expresa la comparación de la población con valores de Lp-PLA2 en el cuartil superior respecto al inferior, y en el ARIC se expresa la comparación de valores de Lp-PLA2 en el tercil superior respecto al inferior.



ción con el riesgo de eventos coronarios para todos los quintiles, y fue el único marcador de inflamación cuyos valores no resultaron afectados por el tabaquismo.

En el estudio MONICA (Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) se obtuvieron resultados similares. En la población incluida, 934 varones de 45-64 años en apariencia sanos y con valores de colesterol moderadamente elevados, seguidos desde 1984 hasta 1998, los valores basales elevados de Lp-PLA2 se asociaban con el riesgo de eventos coronarios futuros, tras ajustar por los potenciales factores de confusión e independientemente del valor de la PCR (*hazard ratio* [HR] = 1,21; IC del 95%, 1,01-1,45)⁵¹. El incremento de 1 DE en los valores de Lp-PLA2 suponía un aumento del riesgo del 21%. Los resultados de este estudio sugieren el valor aditivo de la determinación de Lp-PLA2 y PCR para la predicción de riesgo de enfermedad coronaria, ya que la combinación de Lp-PLA2 > 290,8 µg/l y hs-PCR > 3 mg/l se asociaba significativamente con un riesgo superior al conferido por cada marcador por separado, con una razón de riesgo de 1,93 (IC del 95%, 1,09-3,40) tras el ajuste global. En el estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study)¹⁴, diseñado para evaluar la presencia de aterosclerosis en un período de 6 años en 12.819 varones y mujeres aparentemente sanos, la determinación de los valores plasmáticos de Lp-PLA2 complementaba a la PCR en la identificación de sujetos con riesgo de futuros eventos coronarios y cLDL bajo. En este estudio se comparó a una cohorte de 608 pacientes de 45-64 años con 740 controles seguidos durante 6-8 años. Los valores de

Lp-PLA2 de nuevo eran superiores en los pacientes que en los controles, pero, tras el ajuste multivariable por los factores de riesgo tradicionales, la asociación de Lp-PLA2 con el riesgo de eventos coronarios se atenuó y perdió significación estadística. Sin embargo, los autores encontraron una relación entre el cLDL y los valores plasmáticos de Lp-PLA2, de forma que los pacientes con cLDL < 130 mg/dl y valores incrementados de Lp-PLA2 (> 422 µg/l) presentaban un riesgo significativamente superior, sin variación tras ajustar por los demás factores de riesgo y por la hs-PCR (HR = 2,08; IC del 95%, 1,20-3,62). En este estudio se incluyó a mujeres y varones, a población de raza negra y a un mayor porcentaje de pacientes con diabetes mellitus (DM) que en el estudio MONICA, con un amplio rango de valores de cLDL, como se esperaba encontrar en la población norteamericana. La tasa de eventos fue del 0,9% anual. En el estudio WOSCOPS se incluyó a varones de edad media con hipercolesterolemia (rango, 174-232 mg/dl) y una alta prevalencia de otros factores de riesgo, así como con un elevado índice de eventos (en el grupo placebo, el 1,6% anual). En el estudio Women's Health Study⁵², en el que se incluía a una población femenina de bajo riesgo cardiovascular, tras realizar el ajuste por los factores de riesgo tradicionales y por el valor de hs-PCR, la determinación de Lp-PLA2 plasmática no resultó ser un predictor independiente de eventos, a pesar de que se encontraron valores significativamente más elevados en la población que presentó eventos cardiovasculares. Estas diferencias con respecto a los estudios anteriores se atribuyeron al sexo, ya que este

último estudio solamente incluyó a mujeres con baja incidencia de eventos (el 0,2% anual), a menos pacientes afroamericanos y a menos diabéticos que los descritos previamente. Se incluyeron únicamente 123 casos (49 de los cuales fueron ictus) y 123 controles en el análisis de la Lp-PLA2. Otro factor que podría afectar al resultado sería la terapia hormonal sustitutiva (THS), ya que las mujeres con este tratamiento presentaban valores de Lp-PLA2 significativamente inferiores, si bien no había diferencias entre mujeres con THS entre los casos y los controles, y tampoco varió el resultado tras ajustar por la THS.

En el estudio Rotterdam⁵³ se analizaron 308 casos de eventos coronarios y una cohorte de 1.820 varones y mujeres ≥ 55 años (edad media, 70 años), seguidos durante una mediana de 7 años. Se determinó la actividad de Lp-PLA2, a diferencia de los estudios anteriores, donde se midió la masa de Lp-PLA2. Dicha actividad se asoció con el riesgo de eventos coronarios, de forma que tras el ajuste por los factores de riesgo cardiovasculares y la hs-PCR, los sujetos con actividad de Lp-PLA2 en el cuartil superior presentaban una razón de riesgo de 1,97 (IC del 95%, 1,04-1,39; $p < 0,01$) en comparación con los que tenían actividad en el cuartil inferior. La actividad de Lp-PLA2 también fue un predictor independiente de eventos coronarios en individuos con colesterol no-HDL por debajo de la mediana. Éste fue el primer estudio prospectivo que mostró también asociación de la Lp-PLA2 con el riesgo de ictus isquémico. Los autores comunicaron que la actividad de Lp-PLA2 es un predictor independiente de ictus isquémico y su asociación es gradual, de forma que la razón de riesgo para el cuartil cuarto en comparación con el cuartil inferior era de 1,97 (IC del 95%, 1,03-3,79; $p < 0,03$). Como el colesterol no es un fuerte predictor de ictus⁵⁴, la asociación entre la actividad de Lp-PLA2 y el riesgo de ictus sugiere que, aunque la Lp-PLA2 circula unida a LDL, puede conllevar un riesgo diferente. La evidencia acumulada sugiere un papel de la inflamación en la patogenia del ictus isquémico⁵⁵, y las estatinas han disminuido la incidencia de ictus incluso en pacientes sin hipercolesterolemia⁵⁶. Es posible que el efecto antiinflamatorio de las estatinas sea clave en la reducción de la incidencia de ictus.

En cuanto a la correlación de Lp-PLA2 con otros factores de riesgo, en los 4 estudios se observó que la Lp-PLA2 se correlacionaba con el colesterol total o el cLDL. En cuanto al cHDL, se produjeron discrepancias. En el MONICA y el WOSCOPS se correlacionó débilmente con el cHDL, mientras en el WHS, en el ARIC y en el Rotterdam, se observó una correlación inversa. Y en conjunto se halló una débil correlación con la PCR, asociada más fuertemente con los factores de riesgo tradicionales. Esta diferencia en las asociaciones podría significar que la Lp-PLA2 actúa en el proceso aterosclerótico por diferentes mecanismos fisiopatológicos que la PCR.

En pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, como en el estudio de Caslake et al⁴⁶, se han hallado también valores de Lp-PLA2 más elevados en comparación con los controles. Los autores de este trabajo demostraron, además, que este incremento era independiente del valor de cLDL y de otros factores de riesgo. El potencial uso de Lp-PLA2 como marcador de riesgo subclínico cardiovascular fue investigado por Iribarren et al⁵⁷, que observaron una asociación significativa entre la Lp-PLA2 y la presencia de calcificaciones coronarias. En este trabajo se midieron la masa, y la actividad de la Lp-PLA2 en adultos jóvenes y se observó que ambas eran superiores en los casos (266 casos) que en los controles (266 controles). No obstante, tras ajustar por diversas covariables, únicamente persistió la asociación significativa entre la masa de Lp-PLA2 y el riesgo de calcificación coronaria, con una OR = 1,28 (IC del 95%, 1,03-1,60) por cada DE. La OR asociada al tercil superior de la masa de Lp-PLA2 (2,2) resultó de similar magnitud que la OR del análisis multivariable de la diabetes (2,6), la hipertensión (2,2) o el tabaquismo (2,2). En este mismo estudio se describió una correlación con el cLDL y una correlación inversa con el cHDL, tanto de la masa como de la actividad de Lp-PLA2, y no se halló correlación con los valores de PCR, lo que indica nuevamente que estos marcadores representarían vías metabólicas diferentes. Asimismo, hallaron diferencias significativas en los valores de Lp-PLA2 entre los 2 sexos y entre grupos étnicos, de forma que los varones de raza blanca presentaban los valores superiores de Lp-PLA2 (masa y actividad) y las mujeres de raza negra los valores inferiores⁵⁷.

Brilakis et al⁵⁸ determinaron la Lp-PLA2 plasmática en 504 pacientes consecutivos en los que se realizó una coronariografía por indicación clínica. Los valores de Lp-PLA2 basalmente elevados se asociaron con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares, tras el ajuste por otros factores de riesgo y por la PCR (razón de riesgo por DE = 1,30; $p < 0,010$). Sin embargo, no fue un predictor independiente de la extensión de la enfermedad coronaria, a diferencia del estudio de Caslake et al⁴⁶, si bien en este último se incluyó a un menor número de pacientes, y en el estudio de Brilakis et al⁵⁸ se incluyó a mujeres (38%) y se documentaron la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria, no solamente su presencia. La Lp-PLA2 se correlacionó con el sexo masculino, el colesterol total, el cLDL y el cHDL (de forma negativa), el fibrinógeno y la creatinina, y no se halló correlación con la PCR.

En definitiva, estos hallazgos indicarían que la Lp-PLA2 es un predictor de eventos coronarios en sujetos de mediana edad con diferentes valores de colesterol aparentemente sanos, y podría tener aplicación como nuevo marcador de riesgo como complemento de la PCR. Por otro lado, las estatinas y los fibratos han mostrado capacidad para reducir sus valores plasmáticos⁵⁹⁻⁶¹

y actualmente están en desarrollo otros fármacos que también disminuyen los valores de Lp-PLA2 en el plasma. En un futuro, estos fármacos podrían suponer un nuevo elemento terapéutico frente a la aterosclerosis⁶².

CISTATINA C

La cistatina C es un inhibidor de la proteasa de la cisteína que participa en el catabolismo proteico. Es producida en todas las células nucleadas a una tasa de producción constante, filtrada por el glomérulo renal⁶³ y casi completamente reabsorbida y catabolizada en las células del túbulo proximal. La cistatina C participa en el sistema inmunitario mediante la inhibición de la quimiotaxis de los polinucleares⁶⁴.

Recientemente, la determinación de la función renal, bien mediante la estimación del aclaramiento de creatinina por la ecuación de Cockcroft-Gault, bien mediante la determinación de la creatinina plasmática, ha demostrado poseer valor pronóstico en la población con SCA sospechado o confirmado^{65,66}. Sin embargo, la estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante la concentración de creatinina es un método poco fiable, ya que el valor de creatinina se encuentra influido por factores como la edad, el sexo, la masa muscular, la actividad física y la dieta⁶⁷, y no guarda relación lineal con dicha tasa de filtrado glomerular. Por otra parte, el aclaramiento de creatinina (Crcl) también sobrestima el verdadero filtrado glomerular, ya que la creatinina también se secreta por los túbulos⁶⁸. La determinación de cistatina C ha demostrado que es un mejor marcador endógeno del filtrado glomerular que la creatinina⁶⁹, y parece ser muy sensible a pequeños cambios en dicho filtrado, por lo que constituiría un marcador ideal de la tasa de filtración glomerular⁷⁰. El valor de la cistatina C para predecir eventos cardiovasculares futuros en pacientes con enfermedad coronaria fue estudiado por Koenig et al⁷¹. Estos autores incluyeron en su estudio a una cohorte de 1.033 pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria en los 3 meses previos a la inclusión. La edad media de la cohorte era de 59 años y el seguimiento medio, de 33,5 meses. Los pacientes con insuficiencia renal evaluada por la creatinina plasmática o por el Crcl presentaban valores de cistatina C en el quintil superior en comparación con los que tenían insuficiencia renal ligera o una función renal normal. De acuerdo con la incidencia de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, IAM no fatal, ictus o accidente isquémico transitorio, no hallaron diferencias significativas entre los pacientes con diversos grados de disfunción renal valorada según la creatinina plasmática (incidencia de eventos del 5,4% con creatinina > 106 $\mu\text{mol/l}$ frente a incidencia del 7% con creatinina < 106 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,63$) o según el Crcl (una incidencia de eventos del 7% en pacientes con Crcl < 60 ml/min, del 9% en pacientes con Crcl de 60-90 ml/min y del 6,3% en pacientes con Crcl > 90

ml/min; $p = 0,1$). No obstante, en relación con la cistatina C, hubo diferencias significativas en cuanto a la probabilidad de presentar un evento cardiovascular según el quintil de cistatina C (el 14% para el quintil superior, el 7,7, el 4,3, el 3,9 y el 5% para el resto de los quintiles en orden descendente; $p < 0,0001$). En el análisis multivariable, tras el ajuste por la edad, el sexo, los factores de riesgo clásicos y otros factores, como el índice de masa corporal (IMC), la historia de DM, el tratamiento con IECA, el cHDL y la PCR, la cistatina C tuvo una relación independiente con el riesgo de eventos cardiovasculares, con una razón de riesgo para el quintil superior de 2,27 (IC del 95%, 1,05-4,91). La razón de riesgo se vio incluso incrementada tras el ajuste posterior por el Crcl. La cistatina C se correlacionó fuertemente en este estudio, además de con la creatinina y con el Crcl, con la severidad de la enfermedad coronaria, el incremento de edad, el antecedente de diabetes y el tratamiento concomitante con diuréticos o IECA de forma positiva, y de forma negativa con el tratamiento con bloqueadores beta. Aunque se ha mencionado que la cistatina C puede no estar influida por la inflamación, Koenig et al⁷¹ han encontrado correlación con la hs-PCR. En el trabajo de Knight et al⁷², en el que se evaluaron factores determinantes de la cistatina C, también se observó una asociación con la PCR. Además de la PCR, encontraron que la edad, el sexo, el tabaquismo activo, el aumento de peso y el aumento en la talla también se asociaban de un modo independiente con la cistatina C.

La determinación de cistatina C como factor pronóstico en pacientes con SCA⁷³ ha sido evaluada en un estudio que incluyó a 726 pacientes con SCA sospechado o confirmado, seguidos durante una mediana de 40 meses para evaluar la mortalidad y durante 6 meses para valorar el IAM. El riesgo de muerte aumentaba con el incremento de los valores basales de cistatina C. En el modelo de regresión de Cox, la cistatina C se asoció de manera independiente con la mortalidad, de forma que los pacientes con valores en el cuartil superior ($\geq 1,25$ mg/l), que suponía una tasa de filtrado glomerular ≤ 58 ml/min, presentaban un RR de muerte en comparación con los que tenían los valores en el cuartil inferior de 4,28 (IC del 95%, 1,64-11,2; $p < 0,003$). Sin embargo, tras el ajuste por otras variables, no resultó ser un predictor independiente de nuevo IAM. Estos resultados no se modificaron cuando se estratificó a los pacientes según el diagnóstico final (SCA sin elevación del segmento ST [SCASEST], otras causas cardíacas y causas no cardíacas o desconocidas de dolor torácico). En comparación con otros marcadores de función renal, la cistatina C presentó la mejor capacidad para diferenciar entre los supervivientes y los no supervivientes, y al categorizar a los pacientes en cuartiles, resultó el mejor marcador para discriminar entre los pacientes de alto y bajo riesgo, con una mortalidad 12 veces superior en los pacientes

en el cuartil superior respecto a los situados en el cuartil inferior. La cistatina C se correlacionó débilmente con la PCR y la TnT, y moderadamente con los valores de NT-proBNP y creatinina.

Estos resultados podrían indicar un papel de la cistatina C diferente del de un mero marcador de insuficiencia renal. No obstante, se requieren más estudios para elucidar su verdadero papel en la enfermedad cardiovascular y, por otra parte, para examinar si los pacientes con disfunción renal ligera o moderada y un evento coronario agudo deberían ser tratados de un modo diferente que los pacientes con SCA y función renal normal.

COMENTARIO

La evidencia disponible sobre estos 3 marcadores proporciona resultados prometedores en cuanto a su potencial utilidad como biomarcadores de actividad, y complementan a la PCR en la predicción de riesgo cardiovascular, tanto en la población sana como en la que presenta enfermedad coronaria. No obstante, los resultados obtenidos son preliminares y se precisan nuevas evidencias y más estudios para poder determinar completamente su papel real y su aplicación en el contexto clínico y/o terapéutico, así como estandarizar las determinaciones y los correspondientes protocolos para la medición de los valores plasmáticos de estos marcadores, como se recomienda en el trabajo recientemente publicado por Apple et al⁷⁴, del Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC⁷⁴. En la enfermedad coronaria se precisan nuevos marcadores que permitan anticiparse a la presentación clínica de la entidad, la identificación de la población en riesgo, la estimación global del riesgo y el tratamiento de dicha población en riesgo para la prevención de esta enfermedad, ya que, si bien la determinación de cLDL continúa como uno de los pilares de las guías de práctica clínica en la prevención primaria de la enfermedad coronaria, se sabe actualmente que más de la mitad de los eventos coronarios ocurren en individuos sin hiperlipemia⁷⁵. Esto reflejaría la influencia de otros factores de riesgo. Es posible, incluso, que surjan diversos biomarcadores que aporten diferente información apropiada para distintos contextos clínicos, por lo que deberá ser evaluada una estrategia de determinación de multimarcadores, así como otras vías patofisiológicas de la enfermedad aterosclerótica. El estudio SIESTA⁷⁶ (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndrome) es un estudio español, multicéntrico, observacional y prospectivo, de pacientes ingresados con SCASEST, con el objetivo de responder a varios de los interrogantes referentes a los biomarcadores en este contexto. Pretende definir el valor pronóstico de diferentes biomarcadores de inflamación y de activación endotelial, comparar este valor pronóstico con otros indicadores

de riesgo clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos establecidos, establecer el valor predictivo de una determinación única frente a la determinación seriada de los diferentes biomarcadores, y contestar al interrogante de la importancia pronóstica de los valores persistentemente elevados frente a la elevación transitoria. La futura investigación sobre los biomarcadores deberá ayudar a identificar otras vías fisiopatológicas de la aterosclerosis y a encuadrar las precisas aplicaciones de la determinación de uno o varios biomarcadores en el ámbito clínico y terapéutico, ya que posiblemente el interrogante actual no sea tanto la relevancia de la inflamación en la fisiopatología de la aterosclerosis y el SCA, cuanto la identificación de algún biomarcador relevante, obtenido de modo sencillo y fiable, que proporcione información clínicamente relevante sin dudas metodológicas desde el punto de vista estadístico⁷⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
2. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
3. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1187-96.
4. Marian AJ, Nambi V. Biomarkers of cardiac disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4:805-20.
5. Mosca L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002;347:1615-7.
6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
7. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, 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.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
9. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
10. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
11. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-3.
12. 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.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.

14. 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.
15. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004;351:2599-610.
16. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460-5.
17. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
18. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002;105:1412-5.
19. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998;98:839-44.
20. Zibrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlestein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:145-9.
21. Ridker PM. Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2003;26 Suppl 3:III39-44.
22. 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.
23. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
24. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
25. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. 2003;108:2292-7.
26. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1201:415-23.
27. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem*. 1993;268:12243-6.
28. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:3149-53.
29. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118:223-36.
30. Brambati B, Tului L, Bonacchi I, Shrimanker K, Suzuki Y, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1994;14:1043-7.
31. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002;35:531-8.
32. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, et al. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:335-41.
33. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, et al. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem*. 2000;275:31128-33.
34. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 2000;86:125-30.
35. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345:1022-9.
36. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpula EK, Pettersson K. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J*. 2002;36:358-61.
37. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, García-González M, Ferrer J, Vargas M. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 2005;38:180-2.
38. Laterza OF, Cameron SJ, Chappell D, Sokoll LJ, Green GB. Evaluation of pregnancy-associated plasma protein A as a prognostic indicator in acute coronary syndrome patients. *Clin Chim Acta*. 2004;348:163-9.
39. Lund J, Qin QP, Ilva T, Pettersson K, Voipio-Pulkki LM, Porela P, et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. *Circulation*. 2003;108:1924-6.
40. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Simoons ML, Zeiher AM. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:229-37.
41. Cosin-Sales J, Christiansen M, Kaminski P, Oxvig C, Overgaard MT, Cole D, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;109:1724-8.
42. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1177-8.
43. Beaudeau JL, Burc L, Imbert-Bismut F, Giral P, Bernard M, Bruckert E, et al. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:e7-10.
44. Stulc T, Malbohan I, Malik J, Fialova L, Soukupova J, Ceska R. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment. *Am Heart J*. 2003;146:E21.
45. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A24-30.
46. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;150:413-9.

47. Macphee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J*. 1999;338:479-87.
48. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, Stafforini DM, Dietsch G, Schimpf B, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature*. 1995;374:549-53.
49. Sudhir K. Lipoprotein-associated phospholipase A2, a novel inflammatory biomarker and independent risk predictor for cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3100-5.
50. 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.
51. Koenig W, Khuseynova N, Lowel 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.
52. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1302-6.
53. Oei HH, Van dM, I, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MM, 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.
54. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire DC, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56 Suppl 1:i19-i24.
55. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2518-32.
56. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757-67.
57. Iribarren C, Gross MD, Darbinian JA, Jacobs DR Jr, Sidney S, Loria CM. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with calcified coronary plaque in young adults: the CARDIA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:216-21.
58. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J*. 2005;26:137-44.
59. Tsimihodimos V, Karabina SA, Tambaki AP, Bairaktari E, Goudevenos JA, Chapman MJ, et al. Atorvastatin preferentially reduces LDL-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity in dyslipidemias of type IIA and type IIB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:306-11.
60. Tsimihodimos V, Kakafika A, Tambaki AP, Bairaktari E, Chapman MJ, Elisaf M, et al. Fenofibrate induces HDL-associated PAF-AH but attenuates enzyme activity associated with apoB-containing lipoproteins. *J Lipid Res*. 2003;44:927-34.
61. Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:347-52.
62. Blackie JA, Bloomer JC, Brown MJ, Cheng HY, Elliott RL, Hammond B, et al. The discovery of SB-435495. A potent, orally active inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A(2) for evaluation in man. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12:2603-6.
63. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48:699-707.
64. Leung-Tack J, Tavera C, Martínez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Inflammation*. 1990;14:247-58.
65. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
66. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol*. 2002;90:1246-9.
67. Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002;61:1567-76.
68. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830-8.
69. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:25-30.
70. Swan SK. The search continues: an ideal marker of GFR. *Clin Chem*. 1997;43:913-4.
71. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005;51:321-7.
72. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65:1416-21.
73. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;110:2342-8.
74. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51:810-24.
75. 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 1:IV6-19.
76. Kaski JC, Cruz-Fernández JM, Fernández-Berges D, García-Moll X, Martín JL, Mostaza J, et al. Marcadores de inflamación y estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo: diseño del estudio SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:389-95.
77. García-Moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Rev Esp Cardiol* 2005;58:615-7.