

Utilidad de los marcadores de inflamación en el diagnóstico del riesgo cardiovascular

J.A. Gómez-Gerique

Instituto DRECE. Madrid. España.

A pesar de que existe una serie de factores de riesgo considerados como mayores y que explican más del 80% de la incidencia de la enfermedad cardiovascular (ECV), hay una importante proporción de la población en la que no se dispone de marcadores claros que permitan adoptar una intervención eficiente. Un nuevo enfoque de la arteriosclerosis sitúa a la inflamación crónica como uno de los factores que favorece el desarrollo de la ECV y, en consecuencia, los marcadores de inflamación han atraído la atención de múltiples investigadores; entre ellos la concentración de la proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad (hs-PCR), ha proporcionado un cuerpo de evidencia suficiente como para que se recomiende su uso en los casos en que el pronóstico en función de los factores de riesgo mayores no está suficientemente bien definido. Incluso se está empezando a recomendar la redefinición del nivel de riesgo cardiovascular en los individuos en que se detecta una elevación mantenida de las concentraciones de esta proteína. Además de la PCR, existen otros marcadores de inflamación que quizás aporten nueva información en un futuro próximo, entre los que destacan la IL-18 y la fosfolipasa A₂ unida a lipoproteínas (Lp-PLA₂), si bien los métodos de que se dispone para su medición en la actualidad no pueden considerarse como de utilidad para la práctica clínica.

Palabras clave:
Enfermedad cardiovascular. Inflamación. Proteína C reactiva.
IL-18. Lp-PLA₂.

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez-Gerique
C/ Marqués de la Valdavia, 42, 3.^º1.^a.
28100. Alcobendas. Madrid. España.
Correo electrónico: jagomez@meditex.es

UTILITY OF MARKERS OF INFLAMMATION IN THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR RISK

Although there is a series of risk factors which are considered major risk factors and explain more than 80% of the incidence of cardiovascular disease (CVD), there is a substantial proportion of the population without clear markers that would allow effective intervention strategies. A new focus in arteriosclerosis views chronic inflammation as one of the factors encouraging the development of CVD and consequently markers of inflammation have attracted the attention of multiple researchers; among these markers, C-reactive protein concentration measured by high sensitivity methods (hs-CRP) has provided a body of evidence that is sufficient to recommend its use in patients without a sufficiently well defined prognosis according to major risk factors. Redefinition of the level of cardiovascular risk is even beginning to be recommended in individuals with persistent elevation of CRP concentrations. In addition to CRP there are other markers of inflammation that may provide new information in the near future. Notable among these are interleukin (IL)-18 and phospholipase A₂ together with lipoproteins (Lp-PLA₂), although the methods currently available for their measurement cannot be considered useful in clinical practice

Key words:
Cardiovascular disease. Inflammation. C reactive protein.
IL-18. Lp-PLA₂.

Introducción

A pesar de los grandes progresos que se han realizado en los últimos años en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular (ECV), esta patología sigue siendo la principal causa de muerte de los países occidentales y la segunda a lo largo de todo el mundo¹. En las últimas décadas, se

ha identificado una serie de factores de riesgo para la ECV que se han considerado como "mayores", entre los que se encuentran las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión, el tabaco, la diabetes, el descenso de colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y la edad, que son capaces de explicar una importante proporción de la incidencia de accidentes coronarios agudos, y entre ellos destaca la hiperlipemia como uno de los factores integrales más importantes^{2,3}. No obstante, una importante proporción de accidentes冠arios tiene lugar en individuos en los que no puede detectarse una hiperlipemia abierta y en muchos de ellos tampoco se detecta una especial incidencia del resto de estos factores de riesgo mayores (10-20% de los casos)^{4,5}. Por este motivo, y sin menospreciar la enorme validez de los factores de riesgo definidos hasta ahora (que sí pueden explicar la mayoría de los casos de enfermedad coronaria), está emergiendo la necesidad de la búsqueda de nuevos marcadores que permitan mejorar la precisión de nuestra capacidad predictiva acerca del riesgo cardiovascular.

En este contexto, a medida que se han ido conociendo nuevos mecanismos en la patogenia de la arteriosclerosis, diversos investigadores se han vuelto en evaluar la actividad de esos mecanismos con la búsqueda de diversos marcadores de éstos en sangre u orina, que pudieran indicar su grado de actividad y, por lo tanto, de riesgo de arteriosclerosis. De esta manera, se han estudiado múltiples marcadores de inflamación, trombosis, fibrinólisis y estrés oxidativo como herramientas que pudieran ser útiles para mejorar nuestra capacidad predictiva del riesgo cardiovascular por una parte, y quizás hasta de marcar nuevas dianas sobre las que poder actuar desde el punto de vista preventivo⁶.

No obstante, para que un marcador pueda ser útil en clínica, debe demostrar claramente en estudios prospectivos su capacidad predictiva. Los estudios retrospectivos son útiles como indicadores de la dirección en la que se tiene que investigar, pero tienen una capacidad limitada debido, sobre todo, al grado de incertidumbre que les rodea al no haberse considerado en el diseño de los estudios concretos en los que se han medido. Por otra parte, debe aumentar el valor predictivo que se obtiene con la cuantificación de los factores de riesgo clásicos y ser relativamente fácil de medir para que su determinación pueda realizarla la mayor parte de los laboratorios clínicos con un error analítico total lo suficientemente pequeño. Esto último es especialmente importante cuando de los valores obtenidos puedan derivarse distintos tipos de interven-

ción médica, incluso cuando ésta sea de tipo preventivo.

El proceso inflamatorio juega un papel importante en la patogénesis de la arteriosclerosis y otras enfermedades crónicas y participa en algunos de los estadios del desarrollo de la placa de ateroma⁷: desde el reclutamiento de leucocitos hasta la inestabilización de la placa aterosclerótica (fig. 1). De hecho, se ha demostrado que concentraciones elevadas de determinados marcadores de inflamación son predictivas de un alto riesgo de rotura de la placa. En la arteriosclerosis la función endotelial se encuentra alterada, lo que promueve una respuesta inflamatoria^{8,9}. Incluso algunos autores consideran que un proceso inflamatorio crónico puede estar detrás de la misma arteriosclerosis. En cualquier caso, la alteración del endotelio relacionada con el proceso inflamatorio promueve la expresión de moléculas de adhesión, que a su vez participan en el reclutamiento de leucocitos que penetran en la íntima, y predisponen a la pared del vaso al acúmulo de lípidos. Los propios mediadores de la inflamación incrementan la captación de lipoproteínas modificadas por macrófagos y su evolución a células espumosas. Por su parte, las células T penetran en la íntima y segregan citocinas, con la consiguiente amplificación del proceso inflamatorio, migración y proliferación de células musculares lisas. En fases avanzadas del proceso, los mediadores inflamatorios pueden participar en el debilitamiento de la capa fibrosa de la lesión ateromatosa y facilitar su rotura con lo que se desencadenan los síndromes coronarios agudos¹⁰.

Diversos marcadores ya establecidos o que se pueden considerar como emergentes cumplen algunos de los criterios establecidos anteriormente (tabla 1), si bien pocos de ellos se pueden considerar como útiles desde el punto de vista clínico. De hecho, a excepción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR), ninguno ha demostrado un valor predictivo añadido al que se obtiene de la aplicación de la escala de riesgo de Framingham, y pocos han superado la fase de estar disponibles como ensayos estandarizados comercialmente y con técnicas que demuestren un error total lo suficientemente bajo como para poder utilizarse en la clínica diaria⁶.

Entre estos marcadores se incluye la interleucina (IL) 6, la IL-18, la molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM), el componente sérico del amiloide (SAA), la mieloperoxidasa y, sobre todo, la PCR. En este artículo se revisarán los principales marcadores de inflamación, y entre ellos cuáles son útiles desde el punto de vista práctico para el manejo del riesgo cardiovascular, sin olvidarnos de otros factores como el factor de necrosis tumoral alfa

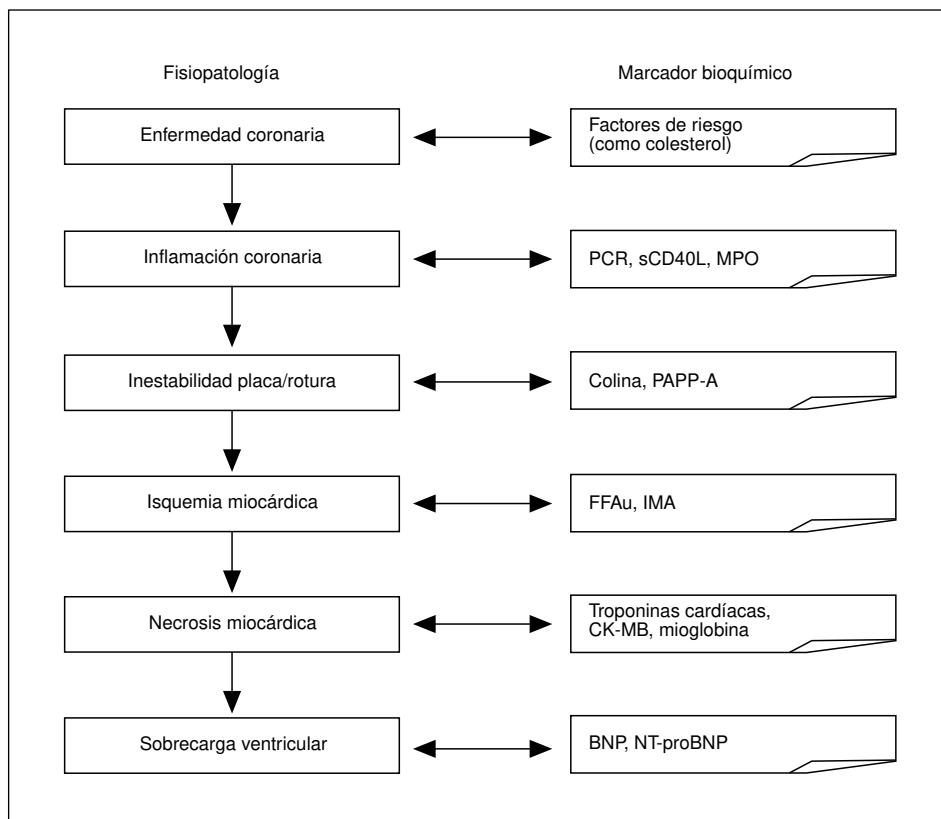


Figura 1. Esquema de la evolución de la enfermedad coronaria y los principales marcadores bioquímicos que parecen ser útiles en cada una de las fases de esta evolución.

(TNF α) o la P-selectina, acerca de los que también hay datos de su implicación en inflamación y arteriosclerosis, y se ofrece algún dato de factores hemostáticos que pueden sumarse a los ya mencionados en la génesis de los síndromes coronarios agudos.

Proteína C reactiva de alta sensibilidad

La PCR es el mejor marcador de inflamación conocido actualmente y ha emergido como un potencial

marcador de riesgo cardiovascular¹¹. La PCR es una proteína formada por 5 subunidades de 23 kDa, unidas entre sí formando un pentámero cíclico (pentrexina), que juega un papel en el sistema inmunitario innato del individuo¹². Se expresa fundamentalmente en el hígado como una proteína de fase aguda, pero no exclusivamente: también puede expresarse en la célula muscular lisa de las arterias coronarias humanas y en especial en vasos alterados (enfermos)^{13,14}. La PCR puede influir en la expresión de moléculas de adhesión, modificar la fibrinólisis y la disfunción endotelial¹⁵.

Desde el punto de vista de práctica clínica, la PCR se puede medir por diversos ensayos comerciales validados y bien estandarizados que cumplen todos los requisitos para utilizarse en la práctica clínica. Como más adelante se verá, existen múltiples estudios epidemiológicos y prospecti-

Tabla 1. Nuevos marcadores de enfermedad cardiovascular. Marcadores relacionados con inflamación

Marcador	Potencia de estudios prospectivos	Ensayo comercial disponible	Añade valor a determinaciones lipídicas	Añade valor a la estimación de riesgo (ATP-III)
hs-PCR	++++	+++	+++	++
sICAM-1	++	+/-	+	-
SAA	++	-	+	-
IL-6	++	-	+	-
IL-18	++	-	+	-
Mieloperoxidasa	+	-	+/-	-
Ligando sCD40	+	-	-	-

hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad; IL: interleucina; SAA: componente sérico del amiloido; sICAM: molécula de adhesión intercelular soluble.

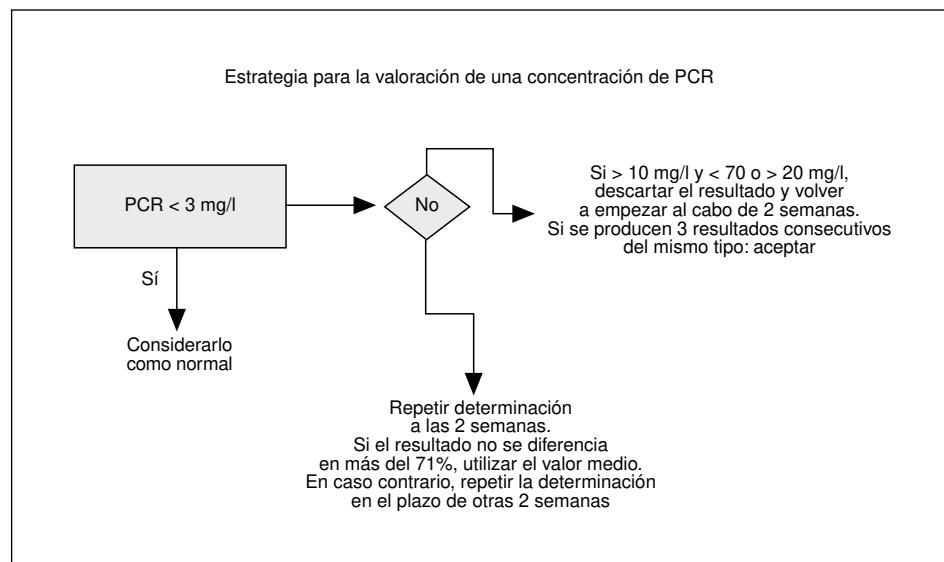


Figura 2. Algoritmo recomendado para la valoración de la concentración plasmática de hs-PCR. Se basa en que 2 valores consecutivos de hs-PCR deben diferir en más de un 71% para poderse considerar como diferentes. hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad.

vos que han demostrado que la concentración de hs-PCR es un buen predictor del riesgo cardiovascular (infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica, muerte súbita, incluso en individuos aparentemente sanos), e independiente del resto de factores de riesgo¹⁶. Es más, en diversos estudios, la concentración de hs-PCR ha demostrado añadir valor predictivo al de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) a todos los niveles de riesgo estimados con la escala de Framingham; incluso los individuos con concentraciones elevadas de hs-PCR y bajas de cLDL se encuentran en un mayor nivel de riesgo que los que presentan concentraciones elevadas de cLDL y bajas de hs-PCR. La concentración de hs-PCR es específica para la predicción del riesgo cardiovascular y no predice mortalidad no-cardiovascular ni desarrollo de procesos inflamatorios clásicos¹⁷.

Debido, en gran parte, a la cantidad de evidencia disponible por el momento, recientemente la AHA y el CDC han publicado unas guías clínicas para el uso de la concentración de hs-PCR y han sugerido la estratificación del riesgo atribuible a este marcador en diferentes niveles: deseable, cuando la concentración de hs-PCR es < 1 mg/l; de riesgo moderado, cuando su concentración se encuentra entre 1 y 3 mg/l, y de alto riesgo, cuando ésta es > 3 mg/l¹⁸ (fig. 2). También se recomienda que la determinación de hs-PCR se realice a discreción del médico, como parte de la evaluación del riesgo global y en ningún caso como sustitución del perfil lipídico (cLDL, cHDL, triglicéridos). La relación entre hs-PCR y el riesgo cardiovascular parece ser lineal a lo largo de un amplio rango de valores, de manera que el riesgo

que presenta un individuo con una concentración de hs-PCR > 10 mg/l es superior al de un individuo con una concentración de hs-PCR entre 3 y 5 mg/l.

Valor predictivo de la proteína C reactiva

La PCR es un reactante de fase aguda que ha demostrado, en estudios prospectivos de cohortes, el hecho de ser un buen marcador de la inflamación sistémica subyacente y con una fuerte capacidad predictiva de accidentes coronarios agudos y accidentes vasculares cerebrales. Si bien la concentración de PCR puede aumentar hasta 1.000 veces en respuesta a diversos estímulos agudos como infecciones o politraumatismos, en ausencia de éstos mantiene sus concentraciones estables durante largos períodos. En individuos asintomáticos, las concentraciones relativamente elevadas (dentro del rango considerado como "normal") de PCR han demostrado ser un potente predictor de futuros episodios cardiovasculares, independientemente del impacto del resto de factores de riesgo¹¹, sobre todo cuando se miden con métodos de alta sensibilidad (hs-PCR) que son capaces de discriminar adecuadamente los valores obtenidos en el rango de 0,1-10 mg/l. Además, esta capacidad predictiva lo es a medio y largo plazo, tal y como ha mostrado el Honolulu Heart Study, en el que la concentración de PCR seguía teniendo valor predictivo tras 20 años de seguimiento de la cohorte¹⁹.

De hecho, existen múltiples estudios que apoyan el papel de la determinación de la hs-PCR como predictor de episodios cardiovasculares. Veamos algunos de ellos.

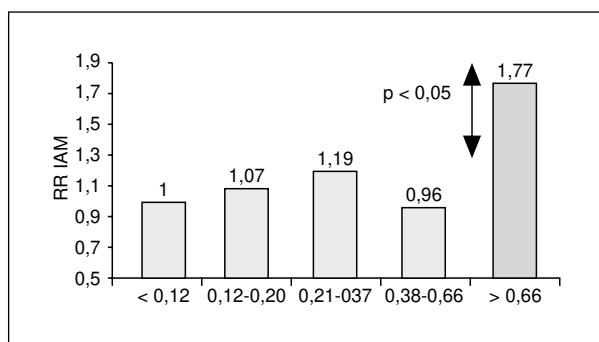


Figura 3. Estudio CARE. Riesgos relativos de IAM recurrente en virtud de las concentraciones basales de PCR.

En un estudio de 302 autopsias de pacientes de ambos性, cuya única razón para una situación inflamatoria era la presencia de arteriosclerosis, se midió la concentración de hs-PCR en sangre y se correlacionó con la causa de muerte y con el estado de las arterias coronarias: las concentraciones menos elevadas de hs-PCR fueron las que se encontraron en pacientes que murieron por causas no cardíacas²⁰; los pacientes con placas estables presentaban concentraciones moderadamente elevadas, los que tenían placas erosivas presentaban mayores elevaciones, y las concentraciones más elevadas de hs-PCR se encontraron en pacientes con rotura de placas.

Una proporción importante de los individuos que mueren súbitamente por causas cardíacas no tiene una historia previa de enfermedad coronaria. En un estudio reciente, la concentración basal de hs-PCR se asoció significativamente con el riesgo de muerte súbita en un período de seguimiento de 17 años²¹, con un aumento del riesgo relativo (RR)

de 2,78 veces en los individuos situados en el cuartil superior de hs-PCR.

En prevención secundaria, se realizó un estudio anidado dentro de la cohorte del estudio CARE que comparaba las concentraciones de hs-PCR y de SAA de 391 individuos que presentaron un accidente coronario agudo durante el seguimiento de la cohorte, con 391 individuos emparejados por edad y sexo con los anteriores y que no desarrollaron un nuevo accidente coronario²². Las concentraciones basales de ambos marcadores fueron significativamente superiores en los casos que en los controles, de manera que en los individuos que se situaban en el quintil superior la incidencia de nuevos episodios coronarios era un 75% superior a la observada en los que se situaban en el quintil inferior (fig. 3).

Por lo que respecta a prevención primaria, también existen múltiples estudios que indican que la concentración de hs-PCR es un fuerte predictor de episodios coronarios, incluso después de ajustar por los factores de riesgo clásicos. Entre los diversos estudios que demuestran este valor predictivo se encuentra el Physicians Health Study²³. En el grupo placebo de este estudio pudo observarse que tras un promedio de seguimiento de 8 años, las concentraciones basales de hs-PCR de los individuos que desarrollaron algún episodio cardiovascular eran más elevadas que las de los que permanecían libres de accidentes. Es más, los varones cuya concentración basal de hs-PCR se situaba en el cuartil superior tenían un riesgo de infarto de miocardio de 3 veces y de ictus de 2 veces más alto que los que tenían una hs-PCR situada en el cuartil inferior (fig. 4). Estos niveles de riesgo eran estables en el tiempo e independientes de otros fac-

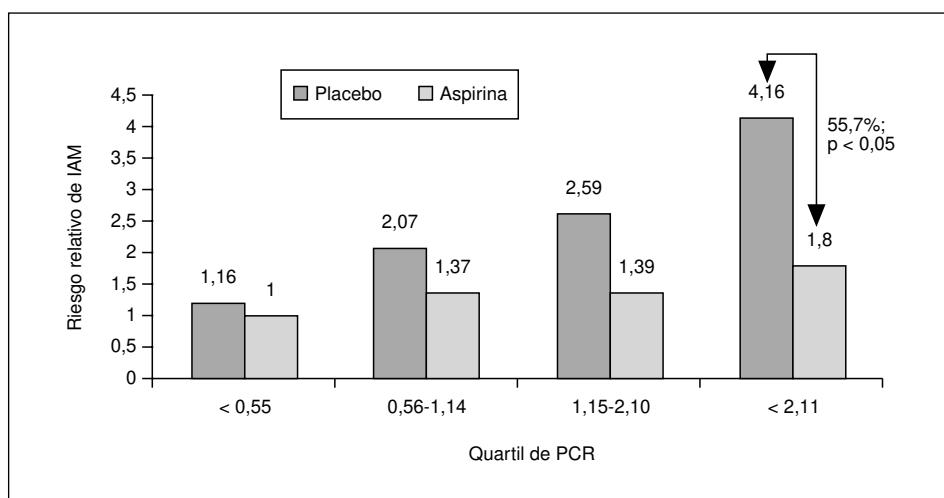


Figura 4. Riesgo de accidentes cardiovasculares en los participantes del estudio PHS en función de su hs-PCR basal estratificada en cuartiles. Los 2 grupos de barras representan a los varones que tomaron placebo y a los que tomaron aspirina; sólo en el grupo correspondiente al cuartil superior de hs-PCR en condiciones basales, el riesgo relativo de accidentes coronarios desciende con el uso de aspirina. hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad. (Adaptada de Ridker et al²³.)

tores de riesgo lipídicos o no lipídicos. En mujeres, la concentración de hs-PCR también demostró ser fuertemente predictiva de accidentes coronarios; en el estudio Women's Health Initiative²⁴, en más de 70.000 mujeres sin historia previa de enfermedad coronaria, tras varios años de seguimiento se analizó la concentración basal de hs-PCR e IL-6 en 304 mujeres que habían presentado un episodio coronario agudo, y en 304 emparejadas por edad y otros factores de riesgo y que permanecían libres de enfermedad coronaria. Los valores basales de hs-PCR y de IL-6 de las personas que habían presentado un accidente coronario eran significativamente superiores a las que permanecían sin episodios coronarios, y se demostró que la elevación de ambos marcadores se asociaba con un aumento de 2 veces del riesgo cardiovascular en estas mujeres.

En un análisis *post-hoc* del estudio de prevención primaria AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), se analizó la concentración de hs-PCR en condiciones basales y tras 1 año de tratamiento con lovastatina frente a placebo en un total de 5.742 individuos con concentraciones de colesterol consideradas como medias, pero con concentraciones bajas de cHDL²⁵. En este estudio pudo comprobarse que el tratamiento con lovastatina reducía la concentración de hs-PCR en un 14,8% ($p < 0,001$). Como era de esperar, el tratamiento con lovastatina se asoció con una disminución de los accidentes coronarios en los individuos con concentraciones relativamente más elevadas de colesterol; independientemente de la concentración de hs-PCR. Sin embargo, en los individuos con concentraciones relativamente bajas de cLDL, la medición de la hs-PCR aportó información adicional: en los que en las concentraciones plasmáticas, tanto de la hs-PCR como del cLDL eran bajas, no se obtuvo ningún beneficio con la administración de lovastatina; ahora bien, en los individuos con bajas concentraciones de cLDL pero altas de hs-PCR, el riesgo relativo de un accidente coronario disminuyó significativamente con la lovastatina (RR de 0,58 frente al placebo), lo cual significa que la determinación de la concentración de hs-PCR añade información predictiva a la que se obtiene de los parámetros lipídicos por sí mismos²⁵. Por otra parte, en el estudio de Salud Cardiovascular (Cardiovascular Health Study)²⁶ se demuestra que la elevación de la concentración de hs-PCR en personas de edad avanzada (> 65 años) se asocia con un aumento del riesgo de accidentes coronarios en los 10 años siguientes, independientemente del resto de factores de riesgo.

Así pues, se puede observar que la concentración de hs-PCR se comporta como un buen marcador predictivo de accidentes cardiovasculares en preventión primaria, con un valor aditivo al del resto de factores de riesgo conocidos, incluso en personas mayores.

La proteína C reactiva como agente patogénico

A parte de los estudios que han identificado a la PCR como un marcador de riesgo cardiovascular en individuos aparentemente sanos y como de valor pronóstico en pacientes con historia previa de ECV, también existen indicios de que la propia PCR puede ser algo más que un marcador sustitutivo de la acción de IL-6 u otros iniciadores del proceso inflamatorio (fig. 5). De hecho, cuando se mide la concentración de hs-PCR en una situación aguda, como es la de un síndrome coronario agudo, su concentración es pronóstica, tanto de la evolución a corto plazo (tabla 2)²⁷⁻³² como a medio y largo plazo (tabla 3)^{28,32-40} (aunque en estos casos la magnitud de la elevación no es del mismo orden que en individuos estables), sin olvidar que incluso la concentración basal de hs-PCR puede ser pronóstica (por lo menos en parte) de la evolución tras una revascularización coronaria (tabla 4)^{32,41-46}.

Algunos estudios han dirigido su atención al papel proinflamatorio de la PCR, otorgándole un papel patogénico en la aterogénesis y la aterotrombo-

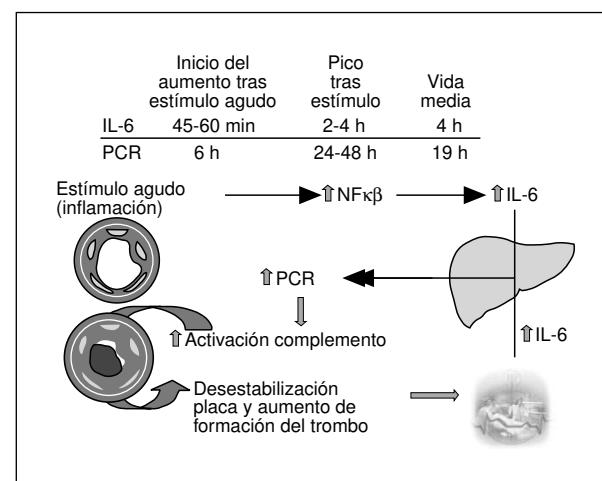


Figura 5. Cascada de activación de la PCR. La existencia de un estímulo agudo (inflamación) induce la activación de NF-κβ y, en consecuencia, el aumento de síntesis de IL-6. A su vez, la IL-6 provoca un aumento de la síntesis hepática de PCR. La PCR a su vez, y en una situación de isquemia (véase fig. 6), puede interaccionar con membranas celulares y complemento y "facilitar" el empeoramiento de la lesión ateromatosa. IL: interleucina; NF-κβ: factor nuclear kappa beta; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 2. Papel predictivo de las concentraciones de PCR para efectos adversos durante la estancia hospitalaria de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (NSTEACS)

	Población	Síndrome clínico	Punto de corte (mg/l)	hs-PCR	End point	RR (IC del 95%)
Benamer et al ³¹	100	AI	6	No	M/IAM/AR/RU	0,65 (0,17-2,05)
Ferreiros et al ²⁸	1.056	AI	15	No	M/IAM/AR M/IAM	0,83 (0,29-2,38) 0,71 (0,16-3,24)
Liuzzio et al ²⁷	31	AI clase IIb	3	Sí	M/IAM/AR/RU	4,95 (1,40-17,49)
Müller et al ³²	1.042	NSTEACS	10	No	D	4,18 (1,57-10,97)
Morrow et al ³⁰	437	NSTEACS	155	Sí	D	18,28 (2,23-150,14)
Oltrona et al ²⁹	191	AI clase IIb	3	No	M/IAM/AR M/IAM	0,46 (0,19-1,11) 1,94 (0,46-8,28)

AI: angina inestable; AR: angina refractaria; hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; M: muerte; RR: riesgo relativo; RU: revascularización urgente.

sis. De hecho, se conoce desde hace muchos años que una de las acciones de la PCR es la activación de complemento con todos los efectos proinflamatorios de esta activación^{47,48}. Además, se sabe que la PCR se une con alta afinidad a diversas moléculas como lisofosfatidilcolina, la membrana plasmática de células dañadas, partículas de ribonucleoproteínas nucleares y células apoptóticas. Es cierto que, en circunstancias no patológicas, la accesibilidad de esas moléculas a la PCR es mínima, pero que en determinadas situaciones más o menos anormales puede aumentar y formar parte de su mecanismo patogénico⁴⁹. De esta manera se han planteado diversas hipótesis acerca de los mecanismos de los efectos nocivos de la PCR⁵⁰. Uno de los más probables es el que se puede observar en la figura 6. En condiciones normales la membrana celular tiene una estructura asimétrica, en virtud de la cual los

residuos de fosfatidilcolina se sitúan en la hoja intracelular de la bicapa; en estas circunstancias, la fosfatidilcolina no es accesible a las fosfolipasas extracelulares y, en consecuencia, no se forma la lisolecitina que es el ligando de la PCR. En situación de isquemia o cuando la célula pueda perder su capacidad para mantener la asimetría de la membrana, la fosfatidilcolina se redistribuye entre las hojas interna y externa de ésta, por lo que queda accesible a la acción de fosfolipasas extracelulares. La interacción de la fosfolipasa A₂ secretora (sPLA₂), y quizás de la fosfolipasa A₂ unida a lipoproteínas (Lp-PLA₂), con la fosfatidilcolina induce la formación de lisofosfatidilcolina, que es un buen sustrato para la PCR, y en su presencia puede formar complejos que activan el complemento y facilitan la fagocitosis de las células unidas de la manera descrita a la PCR⁵⁰.

Tabla 3. Papel predictivo de las concentraciones de PCR para efectos adversos a medio o largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (NSTEACS)

	Población	Síndrome clínico	Punto de corte (mg/l)	hs-PCR	End point	RR (IC del 95%)
Bazzino et al ⁴⁰	139	AI clase IIb	15	No	M/IAM	18,56 (4,45-77,49)
Biasucci et al ³⁴	53	AI clase IIb	3	Sí	M/IAM/R M/IAM	4,67 (1,83-11,96) 4,15 (0,50-34,75)
Ferreiros et al ²⁸	105	AI	15	No	M/IAM/R M/IAM	2,12 (1,45-3,09) 2,33 (1,29-4,22)
Horne et al ³³	985	AI (32%)	–	Sí	M	1,6 (1,3-2,1)
Lindhal et al ³⁶	917	NSTEACS	10	No	M	2,48 (1,58-3,89)
Müller et al ³²	1.042	NSTEACS	10	No	M	3,78 (2,30-6,21)
Rebuzzzi et al ³⁷	102	AI clase IIb	3	Sí	IAM	6,01 (1,43-25,29)
Toss et al ³⁵	965	NSTEACS	10	No	M/IAM M	1,19 (0,97-1,64) 2,63 (1,45-4,78)
Zebrack et al ³⁸	1.904	AI (35%)	10	Sí	M/IAM	2,1 (1,5-3,1)
Zebrack et al ³⁹	442	AI	11	Sí	M/IAM M	2,6 (1,4-4,8) 2,8 (1,2-6,3)

AI: angina inestable; AR: angina refractaria; hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; M: muerte; RR: riesgo relativo; RU: revascularización urgente.

Tabla 4. Papel predictivo de las concentraciones de PCR para efectos adversos en pacientes sometidos a intervenciones de angioplastia coronaria

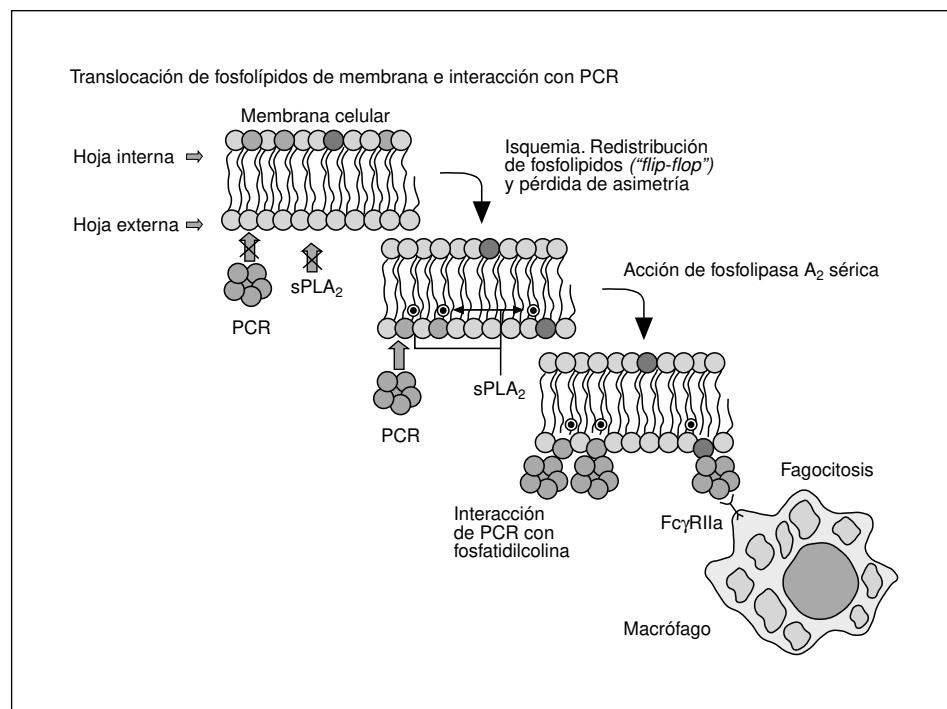
	Población	Síndrome clínico	Punto de corte (mg/l)	hs-PCR	End point	RR (IC del 95%)
Buffon et al ⁴²	121	AI (57%)	8	Sí	IAM/RC	2,28 (1,39-3,73)
Chew et al ⁴³	727	AI (56%)	3	Sí	M/IAM	2,56 (1,40-4,67)
					M	1,7 frente a 0%
Heeschen et al ⁴¹	447	NSTEACS	10	Sí	M/IAM	1,98 (1,23-3,20)
					M	4,72 (1,32-16,92)
Müller et al ¹³	1.042	NSTEACS, 70% revascularizados	10	No	M	3,78 (2,30-6,21)
Patti et al ⁴⁶	73	AI (49%)	6	Sí	M/IAM/RC	5,28 (0,68-40,92)
Versaci et al ⁴⁴	62	AI clase IIIb	5	No	M/IAM/AR	22,20 (3,13-157,55)
Walter et al ²⁴	276	AI (51%)	5	No	M/IAM	10 frente a 0%
					M	4 frente a 0%

AI: angina inestable; AR: angina refractaria; hs-PCR: concentración de proteína C reactiva medida por métodos de alta sensibilidad; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; M: muerte; NSTEACS: pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST; RR: riesgo relativo; RU: revascularización urgente.

Este concepto acerca de que la propia PCR puede contribuir significativamente en la patogenia de la arteriosclerosis se ha alimentado adicionalmente de los datos de estudios en los que la PCR ha demostrado efectos proinflamatorios *in vitro*. No obstante, la mayor parte de los estudios publicados han utilizado una PCR comercial y no se han establecido los controles que aseguren que los efectos se deben a la propia PCR y no a algún contaminante de las preparaciones utilizadas⁵¹. En ensayos *in vivo* en animales

de experimentación, la administración de PCR humana normal no produce en sí misma ningún efecto; no obstante, cuando lo que se administra es PCR de origen bacteriano (recombinante) se induce un efecto proinflamatorio agudo⁵². De cualquier manera, lo que sí parece claro es que la PCR por sí misma y sin la ayuda de otros efectores no parece tener efectos nocivos, pero que en determinadas circunstancias sí puede ejercer los efectos proinflamatorios antes mencionados (probablemente a través de algún me-

Figura 6. Mecanismo propuesto para la patogenicidad de la PCR. En condiciones normales, la membrana celular es una bicapa asimétrica en la que la fosfatidilcolina se sitúa preferentemente en su hoja interna; por esta razón, no es accesible a la fosfolipasa secretora y no se forma la lisofosfatidilcolina necesaria para la fijación de la PCR. En una situación de hipoxia, la membrana celular puede perder su asimetría y exponer la fosfatidilcolina en la hoja externa de la bicapa lipídica de la membrana; en estas condiciones ya sí es accesible a su degradación por sPLA, formándose la lisofosfatidilcolina necesaria para la fijación de PCR y su posterior implicación de fijación de complemento e inducción de su fagocitosis por macrófagos. PCR: proteína C reactiva; sPLA: fosfolipasa A secretora.



canismo como el descrito). De hecho, el efecto patogénico de la PCR humana en la rata con un modelo de infarto de miocardio se evita completamente con la depleción del complemento⁵³; no obstante, el efecto patogénico sólo se observa en ratas sometidas a isquemia: la administración de PCR a ratas sanas no produce ningún efecto^{53,54}.

Dentro del mismo contexto que se está considerando, estarían los datos que indican que la intensidad de la elevación de la PCR en la fase aguda del infarto o ictus es predictiva de la evolución del paciente, y que en las lesiones características del infarto de miocardio se encuentra PCR codepositada con complemento activado⁵⁰. Es posible que la PCR ejerza en humanos el mismo efecto observado previamente en ratas, y que la inhibición de este efecto pueda llegar a constituir una buena diana terapéutica, de manera que la inhibición farmacológica (existen diversos desarrollos en curso⁵⁵) de los efectos de la PCR pueda constituir un buen mecanismo cardioprotector o cerebroprotector en pacientes que están presentando un infarto de miocardio o un ictus.

Modificación de la concentración de proteína C reactiva

A pesar de los múltiples estudios realizados acerca del valor predictivo de la hs-PCR, no existen evidencias incontestables de que el descenso de la concentración plasmática de esta proteína suponga necesariamente una mejora en el nivel de riesgo cardiovascular⁵⁶. No obstante, muchas de las actuaciones que han demostrado su valor como medidas preventivas, como el abandono del tabaco, el ejercicio físico o la pérdida de peso, tienen el efecto de disminuir también la concentración de hs-PCR. En el caso de las estatinas, se observa una respuesta especial: la concentración de hs-PCR desciende significativamente con el uso de este grupo de fármacos, y este descenso podría estar relacionado con los denominados efectos pleiotrópicos de las estatinas^{25,57}; de hecho, algunos estudios parecen indicar que el efecto preventivo de las estatinas es mayor en individuos con elevaciones de la concentración de hs-PCR, aunque estos efectos se correlacionen mejor con los accidentes clínicos que con cambios morfológicos en las lesiones arteromatosas⁵⁸.

Entre los múltiples estudios que han intentado analizar el efecto de las estatinas sobre la hs-PCR no existe un acuerdo unánime acerca de que sus efectos sobre la concentración de cLDL y la de hs-PCR sean simultáneos o no. Así, en el estudio ARBITER⁵⁹ (Arterial Biology for the Investigation of

the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), donde 161 pacientes se trataron alternativamente con 40 mg/día de pravastatina o 80 mg/día de atorvastatina, en un diseño abierto y aleatorizado de 12 meses de duración, se observó que el tratamiento con atorvastatina era capaz de inducir una regresión del grosor de la íntima-media de la carótida significativamente mejor que la pravastatina. En este estudio, atorvastatina indujo mayores reducciones en la concentración de cLDL y se observó que los descensos en la concentración de hs-PCR eran mayores en los que más descendía el cLDL, efecto aparentemente en contradicción con otros estudios que parecían indicar que los efectos sobre PCR eran independientes de los efectos sobre el cLDL. No obstante, las diferencias en la potencia hipolipemiante de ambos fármacos y posiblemente también en su eficacia sobre otros efectos pleiotrópicos, hace difícil discernir la independencia de ambos tipos de efectos. Esta última reflexión es especialmente relevante, sobre todo si se tienen en cuenta los resultados de subgrupos de estudios realizados con un único fármaco, como es el caso del estudio PRINCE⁶⁰ (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation). En el estudio PRINCE se examinó el efecto de 40 mg/día de pravastatina frente a placebo en un grupo de 1.702 individuos sin enfermedad coronaria previa y 1.182 pacientes con ECV documentada. Tras 24 semanas de seguimiento, se observó en ambos subgrupos de pacientes que los que estaban tomando pravastatina habían reducido significativamente sus concentraciones de hs-PCR en comparación con los grupos que tomaban placebo, y que esta reducción no se correlacionaba con los cambios ni en cLDL ni en cHDL.

Todos estos estudios demuestran la eficacia de las estatinas en reducir el proceso inflamatorio y la concentración de hs-PCR. No obstante, son necesarios más estudios de investigación, probablemente enfocados en episodios clínicos como variable significativa, y que intenten controlar los efectos confundentes derivados del efecto sobre la concentración de cLDL, para poder estimar con mayor claridad la utilidad de la medición de hs-PCR como indicación del éxito del tratamiento con estatinas.

Citocinas, quimiocinas y arteriosclerosis

El descubrimiento de las características funcionales de las citocinas implicadas en la cascada inflamatoria ha hecho crecer de forma significativa el interés por estas moléculas, incluyendo la circunstancia de que el tejido adiposo se está reconociendo como una importante fuente en la producción de citocinas proinflamatorias⁶¹.

La IL-18 se encuentra entre las citocinas cuyo interés ha crecido recientemente. La IL-18 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria que tiene efectos de inmunodulación. Originalmente conocida como *interferon γ inducing factor*, es capaz de inducir la polarización de linfocitos T-*helper* 1 o T-*helper* 2 en función del ambiente inmunológico prevalente⁶².

La relación entre la IL-18 y la arteriosclerosis está emergiendo en la actualidad fruto de estudios experimentales. No obstante, estudios independientes han mostrado que la IL-18 administrada de forma exógena acelera el proceso de arteriosclerosis y hace aumentar el tamaño de la placa y su contenido en células inflamatorias⁶³. Por el contrario, la administración de la proteína unidora de IL-18 (IL-18 binding protein, IL-18BP), un antagonista natural de la IL-18, induce un descenso del infiltrado inflamatorio celular y favorece la estabilidad de la placa de ateroma⁶⁴.

Estudios observacionales previos han añadido algo de evidencia (aunque de forma limitada) a estos estudios en animales, a favor de un papel etiológico de esta citocina. Uno de estos estudios identifica una asociación entre la concentración plasmática de IL-18 y la aparición de síndromes coronarios agudos, y describe una relación inversa entre la concentración de IL-18 y la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo⁶⁵. Otro estudio identifica al ARNm de la IL-18 en lesiones arterioscleróticas y refiere una asociación entre el valor (semiquantitativo) de ARNm y la estabilidad de la placa en función de la presencia o ausencia de síntomas⁶⁶.

Recientemente, un estudio con 1.296 pacientes con enfermedad coronaria documentada demuestra que los que presentaron un accidente cardiovascular fatal en condiciones basales (4 años de seguimiento) tenían concentraciones elevadas de IL-18⁶⁷. En el estudio PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) se observó una asociación independiente entre las concentraciones de IL-18 plasmáticas y la aparición posterior de accidentes coronarios; este efecto no desapareció tras ajustar por los factores de riesgo clásicos⁶⁸.

Se han investigado otras citocinas y quimiocinas por su posible implicación en la arteriosclerosis, se incluyen diversas interleucinas (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, además de la mencionada IL-18), TNFα y proteína quimioattractante monocitaria-1. Entre ellas, la IL-6 y el TNFα parecen ocupar un papel central en la amplificación de la cascada inflamatoria^{69,70}. Existen evidencias que apoyan su papel

en el proceso inflamatorio del síndrome coronario agudo, y ha podido demostrarse que elevaciones de la concentración de IL-6 y de los antagonistas del receptor de IL-1 en las primeras 48 h tras el ingreso por un síndrome coronario agudo son predictivas de una mala evolución durante el ingreso⁷¹. Incluso elevaciones de la concentración de TNFα en la fase estable tras un infarto se han asociado con recurrencias de nuevos episodios coronarios.

No obstante, la determinación de citocinas ha quedado relegada por el momento al laboratorio de investigación y el principal método utilizado ha sido el de ELISA⁷². La aparición de mejoras técnicas en sus métodos de determinación como sistemas automáticos, entre los que se encuentran los de quimioluminiscencia, ha dado como resultado la obtención de unas características de imprecisión y error total que pueden considerarse como aceptables, incluso para las bajas concentraciones que hay que medir en el contexto de la arteriosclerosis. No obstante, por el momento se siguen considerando como técnicas de investigación puesto que se trata de moléculas lábiles que requieren de unas condiciones preanalíticas muy estrictas⁷³⁻⁷⁵: las muestras de suero deben separarse rápidamente de los elementos celulares y estas moléculas ser analizadas inmediatamente o conservadas a -70 °C para evitar su degradación⁷⁶. Otros problemas relacionados con el uso clínico son los relacionados con su vida media, que en ocasiones es muy baja, o con los rangos de ensayo de los *kits* comerciales, que habitualmente están diseñados para medir las elevaciones que se observan en condiciones de inflamación aguda y no en individuos aparentemente normales; sin olvidarse de la falta de patrones universales que hacen difícil transferir los resultados.

Otros marcadores de inflamación

Además de los mencionados hasta ahora, existen otros múltiples marcadores de inflamación que potencialmente podrían incluirse en la predicción del riesgo coronario.

Por una parte el fibrinógeno, que es un importante reactante de fase aguda y del que múltiples estudios epidemiológicos han demostrado su valor predictivo de futuros accidentes coronarios y cerebrovaculares⁷⁷⁻⁸⁰. No obstante, en comparaciones directas, el fibrinógeno ha demostrado ser un predictor más débil que la concentración de hs-PCR⁸¹, con la desventaja adicional de ser una medición peor estandarizada. Por otra parte, los ensayos clínicos que han incluido el descenso de la concentración de fibrinógeno dentro de sus objetivos no han conseguido demostrar su eficacia con respecto al

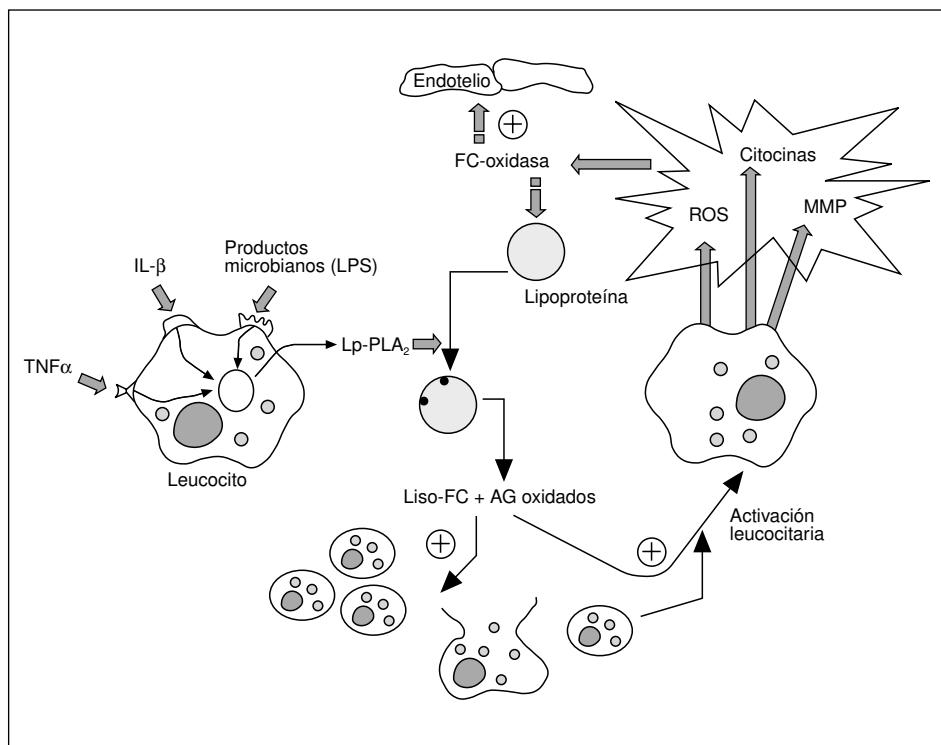


Figura 7. Liberación Lp-PLA₂ en respuesta a diversos estímulos. La Lp-PLA₂ liberada se une a LDL, degrada la fosfatidilcolina previamente oxidada en ella y libera 2 tipos de componentes: radicales libres, tóxicos para otras células y LDL con lisofosfatidilcolina en su superficie. LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp-PLA₂: fosfolipasa A₂ unida a lipoproteínas.

descenso de accidentes coronarios⁸², aunque los análisis de subgrupos permiten intuir la posibilidad de su eficacia en poblaciones específicas (pacientes diabéticos o hipertrigliceridémicos) en las que se están desarrollando estudios más dirigidos con fenofibrato para comprobar su eficacia.

Por otra parte, se encuentra un grupo de moléculas, además de las citocinas de las que ya se ha hablado anteriormente, que podrían ofrecer alguna información adicional, entre ellas se encuentran las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1, la P-selectina, el ligando soluble del CD40⁸³⁻⁸⁷ y la recientemente estudiada fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas (Lp-PLA₂)⁸⁸⁻⁹¹. Con la excepción del fibrinógeno y la recientemente introducida Lp-PLA₂, el nivel de evidencia del poder predictivo de estos marcadores de inflamación en estudios poblacionales es aún muy limitado. Existen algunos datos que vale la pena comentar; así, la concentración de mieloperoxidasa (MPO) puede diferenciar a pacientes de alto y bajo riesgo entre los que ingresan por un dolor precordial, incluso cuando la concentración de troponina (cTnI) es baja⁹². Es posible que en el futuro, y con la adecuada estandarización, algunos de estos marcadores se puedan incluir en la evaluación de los síndromes coronarios agudos.

Un caso aparte es el representado por la concentración de Lp-PLA₂, de la que existen diversos estudios que parecen otorgarle un importante e independiente valor como predictor de futuros accidentes coronarios. La fosfolipasa A₂ ligada a lipoproteínas es una molécula que se encuentra asociada a la LDL y parece actuar rompiendo los fosfolípidos oxidados en el radical libre (producto de la oxidación) y la correspondiente lisofosfatidilcolina. El radical libre formado es tóxico para las células (fig. 7), mientras que la lisofosfatidilcolina podría estar implicada en interacciones de la LDL con otras proteínas, como la propia PCR, pondría en marcha la activación de complemento y “cooperar” en los efectos negativos de esta última (fig. 8)^{93,94}. De cualquier manera, y tal y como se ha visto anteriormente en los posibles mecanismos patológicos de la PCR, la Lp-PLA₂ por sí misma no ejerce ningún efecto negativo y es necesario que concurren otras circunstancias para que su presencia (y en mayor medida cuanto mayor sea su concentración) pueda desencadenar fenómenos perjudiciales y relacionados con la progresión de la arteriosclerosis, entre los que destaca el aumento de la oxidación de lipoproteínas y, probablemente también, la presencia de elevadas concentraciones de PCR.

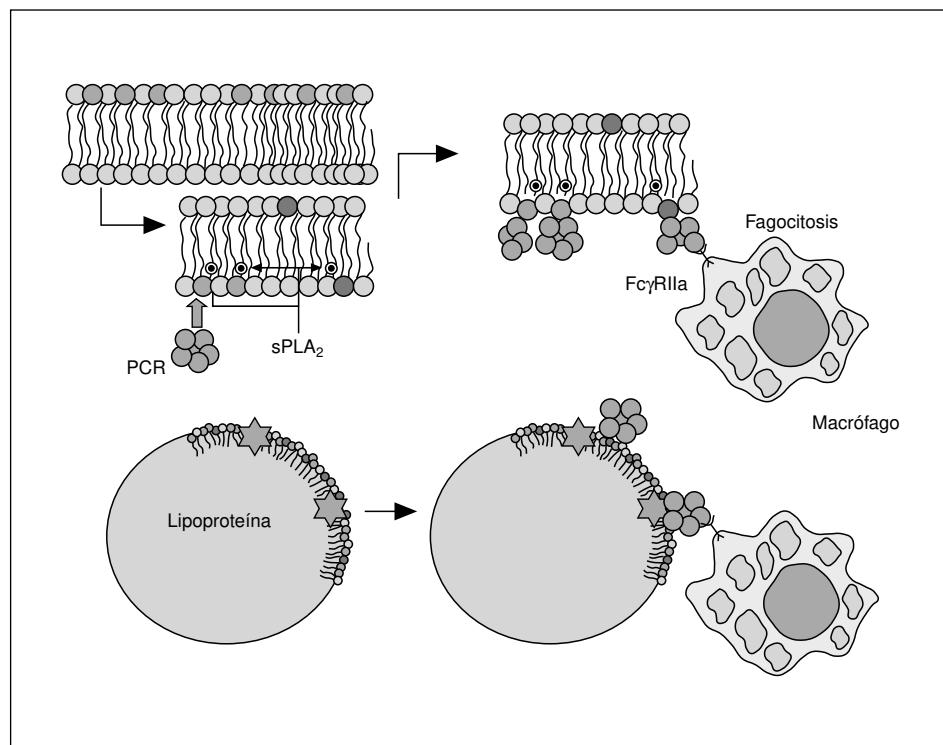


Figura 8. Mecanismo propuesto para la patogenicidad de la Lp-PLA₂. La lisofosfatidilcolina que se forma en la superficie de la LDL puede ser un buen sustrato para la PCR y su interacción (vía receptor de complemento) con macrófagos. LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp-PLA₂: fosfolipasa A₂ unida a lipoproteínas; PCR: proteína C reactiva.

Así, en un subestudio del estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) se analizaron diversos marcadores de inflamación como posibles predictores de riesgo en pacientes hipercolesterolémicos sin historia previa de enfermedad coronaria y que se trataron alternativamente con pravastatina o placebo⁸⁸. Un total de 580 varones presentaron un accidente cardiovascular (infarto, muerte cardiovascular o necesidad de un procedimiento de revascularización), y cada uno de ellos se emparejó con 2 controles de la misma edad y con similar consumo de tabaco, de la misma cohorte y que no habían presentado ningún accidente cardiovascular. En todos ellos se midió la concentración de Lp-PLA₂, hs-PCR y fibrinógeno en una muestra obtenida al principio del estudio junto con otros factores de riesgo tradicionales. Todos los marcadores inflamatorios se asociaron con el riesgo de accidentes coronarios. No obstante, tan sólo la Lp-PLA₂ permanecía como un fuerte predictor al ajustar el análisis para la edad, presión arterial sistólica y concentraciones de lipoproteínas.

En el estudio ARIC⁸⁹ (*Atherosclerosis Risk in Communities*) se estudió a 12.819 individuos de edades comprendidas, en el momento del inicio del estudio, entre los 45 y 65 años. Tras un período de seguimiento de aproximadamente 6 años, se pro-

dujeron 608 casos de accidentes coronarios que se estudiaron de forma comparativa con 740 individuos de características similares y que no habían presentado ningún problema cardiovascular. En todos ellos se midió la concentración de Lp-PLA₂, hs-PCR y otros factores de riesgo clásicos, entre los que se encontraban las principales lipoproteínas. Los resultados demostraron que la concentración de Lp-PLA₂ era significativamente superior en los casos que en los controles. Es más, en los casos cuyas concentraciones de cLDL eran < 130 mg/dl, las concentraciones de Lp-PLA₂ se asociaron independientemente con la aparición de ECV, incluso después del ajuste por los factores de riesgo clásicos y la concentración de hs-PCR (fig. 9).

En la subcohorte alemana del estudio MONICA⁹⁰ (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*), 934 varones aparentemente sanos fueron seguidos durante 14 años, y se produjo un total de 97 casos de accidentes coronarios. En este estudio también pudo demostrarse que la concentración basal de Lp-PLA₂ era predictiva de futuros accidentes coronarios en varones de edad media y con concentraciones de colesterol solo moderadamente elevadas. En este caso las elevaciones de Lp-PLA₂ no se correlacionaron con las concentraciones de hs-PCR, y su capacidad predictiva se mostró

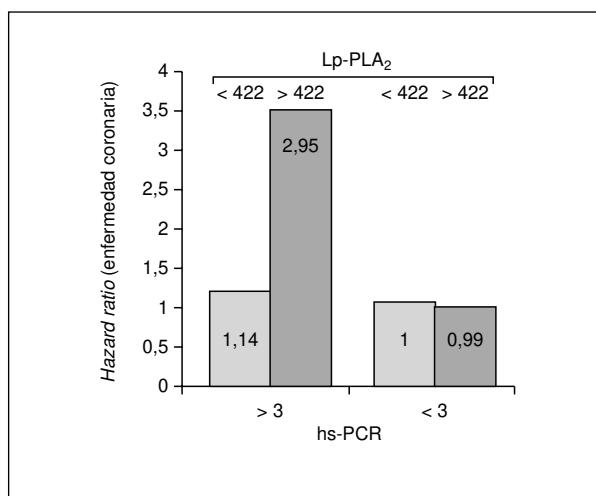


Figura 9. Resultados del estudio ARIC. En esta gráfica se observa que en individuos con cLDL < 130 mg/dl la asociación de Lp-PLA₂ y PCR elevadas dan como resultado un elevado riesgo (2,95) cardiovascular. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; Lp-PLA₂: fosfolipasa A₂ unida a lipoproteínas; PCR: proteína C reactiva.

como aditiva a la representada por este último marcador.

Estudios recientes⁹¹, también parecen demostrar el valor predictivo de la concentración de Lp-PLA₂ sobre los accidentes cerebrovasculares, incluso los de origen hemorrágico. No obstante, y a pesar de que la determinación de Lp-PLA₂ ya se ha aprobado por la FDA para su uso como predictor de ECV, de momento su disponibilidad es muy limitada y está restringida a unos pocos laboratorios de referencia, razón por la que se hace muy difícil considerarla como un parámetro útil desde el punto de vista clínico.

Conclusión

Parece evidente que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis, y múltiples marcadores de inflamación se han revelado como indicadores de riesgo cardiovascular. Incluso en algún caso, como el de la hs-PCR, existen evidencias de su posible implicación patogénica e incluso de la probable modificación de sus concentraciones con el uso de fármacos que han demostrado una clara utilidad en la prevención cardiovascular, como las estatinas. No obstante, por el momento no se dispone de estudios claros que apoyen la toma de decisiones basándose únicamente en las concentraciones de estos parámetros, fundamentalmente de la hs-PCR, por lo que esta utilidad deberá esperar a una con-

solidación posterior. Sin embargo, lo que sí parece claro es que la concentración de hs-PCR puede ser útil para la toma de decisiones en pacientes en que se tengan dudas acerca de la oportunidad de iniciar un tratamiento con estatinas, ya que su elevación parece claramente relacionada con un aumento del riesgo cardiovascular; aspecto que podría apoyar la intensificación del tratamiento en pacientes de muy alto riesgo⁹⁵, clasificación procedente de última revisión del ATPIII⁹⁵. Otra cuestión a tener en cuenta es que la hs-PCR es un reactante de fase aguda, razón por la cual, para poder considerar sus valores como estables, se deberá comprobar mediante mediciones repetidas que una elevación de ésta permanece durante más de 2 determinaciones espaciadas por lo menos por un tiempo de 3 semanas (fig. 2). En el caso del resto de los marcadores de inflamación que se han comentado, se puede considerar su utilidad clínica como más lejana. Tanto por el peso de la evidencia que sostiene su relación con la ECV, que está pero en menor grado que con la hs-PCR, como por el hecho de que se trata de determinaciones para las que su practicabilidad en el laboratorio clínico y la transferibilidad de los resultados obtenidos con sus determinaciones deben mejorar considerablemente antes de que puedan considerarse como candidatos consistentes.

Bibliografía

- Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109 Suppl II:II2-10.
- 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.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
- 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.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
- Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Molecular events in acute inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:727-33.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1115-26.
- Shah PK. Plaque disruption and thrombosis: potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin*. 1999;17:271-81.

11. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107:363-9.
12. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000; 32:274-8.
13. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JF, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003;108:1428-31.
14. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003;108:1930-2.
15. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, De Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108:1917-23.
16. Torres JL, Ridker PM. Clinical use of high-sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol*. 2003;18:471-8.
17. Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med*. 2003;114:199-205.
18. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
19. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodríguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:445-51.
20. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation*. 2002;105:2019-23.
21. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105: 2595-9.
22. 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. *Circulation*. 1998;98:839-44.
23. 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.
24. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. Prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational Study. *JAMA*. 2002;288:980-7.
25. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al; Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. 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.
26. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2005;112:25-31.
27. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
28. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999;100:1958-63.
29. Oltrona L, Ardissono D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80:1002-6.
30. Morrow DA, Rifai N, Altman 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. *Thrombosis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31: 1460-5.
31. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, et al Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:845-50.
32. Müller 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.
33. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1774-80.
34. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.
35. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *Circulation*. 1997;96:4204-10.
36. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
37. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:715-9.
38. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL; Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:632-7.
39. Zebrack JS, Anderson JL, Beddu S, Horne BD, Bair TL, Cheung A, et al; Intermountain Heart Collaboration Study Group. Do associations with C-reactive protein and extent of coronary artery disease account for the increased cardiovascular risk of renal insufficiency? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:57-63.
40. Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2001;87:1235-9.
41. 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 Anti-Platelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535-42.
42. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.
43. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992-7.
44. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Crea F, Chiariello L, Giuffrè PA. Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol*. 2000;85:92-5.
45. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:839-46.
46. Patti G, Di Sciascio G, D'Ambrosio A, Dicuonzo G, Abbate A, Sobrina A. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:372-6.
47. Kaplan MH, Volanakis JE. Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J Immunol*. 1974;112:2135-47.

48. Siegel J, Rent R, Gewurz H. Interactions of C-reactive protein with the complement system. I. Protamine-induced consumption of complement in acute phase sera. *J Exp Med.* 1974;140:631-47.
49. Bhakdi S, Torzewski M, Paprotka K, Schmitt S, Barsoom H, Suryaphol P, et al. Possible protective role for C-reactive protein in atherosclerosis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. *Circulation.* 2004;109:870-6.
50. Lagrand WK, Niessen HWM, Wolbink G-J, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FWA, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation.* 1997;95:97-103.
51. Pepys M. CRP or not CRP? That is the question. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1091-4.
52. Taylor KE, Giddings JC, Van den Berg CW. C-reactive protein-induced in vitro endothelial cell activation is an artefact caused by azide and lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1225-30.
53. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999;190:1733-9.
54. Clapp BR, Hirschfield GM, Storry C, Gallimore JR, Stidwill RP, Singer M, et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. *Circulation.* 2005;111:1530-6.
55. Hirschfield GM, Smith MD, Ley SV, Kolstoe S, Thompson D, Wood SP, et al. Therapeutic inhibition of C-reactive protein—novel drugs, novel mechanisms [abstract]. *Clin Sci.* 2003;104 Suppl 49:65-6P.
56. Paolelli R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation.* 2004;109 Suppl III:III20-2.
57. Gómez-Gerique JA, Ros E, Olivan J, Mostaza JM, Vilardell M, Pineto X, et al; ATOMIX Investigators. Effect of atorvastatin and bezafibrate on plasma levels of C-reactive protein in combined (mixed) hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2002;162:245-51.
58. 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.
59. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernallis MN. ARBITER: Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol. A randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation.* 2002;106:1055-60.
60. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE). A randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286:64-70.
61. Anderson JL, Carlquist JF. Cytokines, Interleukin-18, and the Genetic Determinants of Vascular Inflammation. *Circulation.* 2005;112:620-3.
62. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001;12:53-72.
63. Tenger C, Sundborger A, Jawien J, Zhou X. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:791-6.
64. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Graber P, Alouani S, Esposito B, et al. Interleukin-18/interleukin-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res.* 2001;89:e41-5.
65. Mallat Z, Henry P, Fressonnet R, Alouani S, Scoazec A, Beaufils P, et al. Increased plasma concentrations of interleukin-18 in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;88:467-9.
66. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, Besnard S, Leseche G, Chvatchko Y, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation.* 2001;104:1598-603.
67. Blanckenberg S, Tiret T, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al; for the AtheroGene Investigators. Interleukin 18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation.* 2002;106:24-30.
68. Blanckenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al; PRIME Study Group. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation.* 2003;108:2453-9.
69. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.
70. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
71. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:2079-84.
72. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, Roberts WI, 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.
73. Fraunberger P, Pfeiffer M, Cremer P, Holler E, Nagel D, Dehart I, et al. Validation of an automated enzyme immunoassay for Interleukin-6 for routine clinical use. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36:797-801.
74. Berthier F, Lambert C, Genin C, Bienvenu J. Evaluation of an automated immunoassay method for cytokine measurement using the Immulite Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:593-9.
75. Pradhan U, Eirikis E, Davis HM. Simultaneous quantification of proinflammatory cytokines in human plasma using the LabMAP assay. *J Immunol Methods.* 2002;260:207-18.
76. Flower L, Ahuja RH, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Effects of sample handling on the stability of interleukin 6, tumour necrosis factor-alpha and leptin. *Cytokine.* 2000;12:1712-6.
77. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtsen K, Larsson B, Weelin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1984;311:501-5.
78. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987;258:1183-6.
79. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1347-52.
80. 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.
81. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-5.
82. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000;102:21-7.
83. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998;351:88-92.
84. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2001;103:491-5.
85. Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet.* 2001;358:971-6.
86. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001;104:2266-8.

87. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, et al; CAPTURE Study Investigators. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348:1104-11.
88. 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.
89. 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.
90. Koenig W, Khuseyinova 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.
91. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Perger 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. *European Heart Journal.* 2005;26:137-44.
92. Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 platelet activating factor acetylhydrolase and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:347-52.
93. Zalewski A, Macphee CH. Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂, in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:923-31.
94. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Huntingake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:720-32.