

# La proteína C reactiva como blanco terapéutico en la prevención cardiovascular: ¿ficción o realidad?

## *C-reactive protein as a therapeutic target in cardiovascular prevention: fiction or reality?*

Flor de la C. Heres-Álvarez<sup>I</sup>, Amalia Peix-González<sup>II</sup>

<sup>I</sup> Departamento de Inmunología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Departamento de Cardiología Nuclear, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba.

### RESUMEN

La proteína C reactiva, un reactante de fase aguda que participa en la respuesta inmunitaria innata, ha emergido como un biomarcador pronóstico de eventos cardiovasculares en sujetos supuestamente saludables y de la recurrencia de eventos en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida. Su posible utilidad no sólo en el pronóstico, sino también como blanco terapéutico, ha influido en que este sea el marcador inflamatorio más extensamente evaluado desde hace más de 10 años. En este artículo se exponen aspectos sobre la relación de la proteína C reactiva con la enfermedad arterial coronaria. Se tratan las intervenciones sobre el estilo de vida y farmacológicas, particularmente estatinas, relacionadas con una posible reducción de las concentraciones de este biomarcador y que han contribuido a que en la actualidad se considere a la proteína C reactiva como un indicador potencial de la respuesta a la terapia dirigida a la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterial coronaria.

**Palabras clave:** Proteína C reactiva, enfermedad arterial coronaria, inflamación.

### ABSTRACT

C-reactive protein, an acute-phase reactant that plays a role in the innate immune response, has emerged as a prognostic biomarker for cardiovascular events in apparently healthy individuals and for event recurrence in patients with established coronary artery disease. Its possible usefulness not only for prognosis, but also as a therapeutic target, has made C-reactive protein the most thoroughly investigated inflammatory marker during the last 10 years. This paper describes some features of the relationship between C-reactive protein and coronary artery disease. It also discusses lifestyle and pharmacological interventions, particularly the use of statins that may be associated with lower levels of this biomarker. These factors have contributed to the current view that C-reactive protein may serve as an indicator of responses to therapies intended for use in the primary and secondary prevention of coronary artery disease.

**Key words:** C-reactive protein, coronary artery disease, inflammation.

Correspondencia: Flor de la C. Heres Álvarez. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 17 No 702, Vedado, 10400 La Habana, Cuba. Correo electrónico: flor.heres@infomed.sld.cu

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la intervención sobre los factores de riesgo clásico dislipemia, hipertensión arterial, hábito de fumar, diabetes mellitus (DM) y obesidad ha sido la piedra angular en la prevención primaria y secundaria de diferentes síndromes isquémicos como la angina estable crónica, la angina inestable, el infarto agudo del miocardio (IAM) y la muerte súbita.<sup>1</sup> Sin embargo, en la práctica clínica aún existen limitaciones en la identificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los pacientes de riesgo intermedio, si sólo se tiene en cuenta los factores de riesgo clásicos.<sup>1-3</sup>

El reconocimiento de la inflamación como mecanismo central en la aterotrombosis ha incentivado las investigaciones para identificar marcadores que faciliten la detección de la activación inflamatoria subyacente con el propósito de mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular.<sup>4,5</sup> Estudios recientes con proteínas de fase aguda, citocinas y moléculas de adhesión, entre otros, señalan que ciertos biomarcadores podrían añadir información pronóstica a la aportada por los factores de riesgo tradicionales, el más estudiado de los cuales es la proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda que participa en la respuesta inmunitaria innata, con características

analíticas favorables a su utilización en este contexto.<sup>1,3-6</sup>

La posible utilidad de la PCR no sólo en el pronóstico, sino como diana terapéutica, ha contribuido a que sea el marcador inflamatorio más extensamente evaluado desde hace más de 10 años, sin que haya consenso en aspectos relacionados con su aplicación clínica.<sup>4,7-10</sup>

En este artículo se consideran aspectos concernientes a la relación de la PCR con la enfermedad arterial coronaria (EAC), las intervenciones sobre el estilo de vida y con fármacos asociadas con reducción de las concentraciones de este biomarcador que han contribuido a que en la actualidad la PCR se considere como un indicador potencial de la respuesta a la terapia dirigida a la prevención primaria y secundaria de la EAC.

## PROTEÍNA C REACTIVA Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La PCR es una molécula pentraxínica estable, producida en el hígado en respuesta a la interleucina 6 y otras citocinas, aunque estudios recientes informan que también la producen los adipocitos e *insitu* en las placas de ateroma.<sup>11-13</sup>

En las últimas décadas, la PCR ha sido objeto de numerosos estudios relacionados con las enfermedades cardiovasculares, en particular con la EAC, debido a sus propiedades como biomarcador de la inflamación de bajo grado presente en el proceso aterotrombótico.<sup>6</sup> A su empleo con estos fines han contribuido sus características biológicas como biomarcador y la disponibilidad de métodos de alta sensibilidad, que detectan concentraciones séricas mínimas de PCR.<sup>6,11,14</sup> De ahí que en la literatura científica se le denomine PCR de alta sensibilidad.

Concentraciones elevadas de PCR se han relacionado con la presencia de DM, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad, en una relación que parece ser lineal.<sup>15</sup> Las concentraciones de PCR están inversamente relacionadas con factores potencialmente protectores de la EAC, como el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), apolipoproteína A1 y estilos de vida saludables.<sup>11,15,16</sup>

Los primeros hallazgos de la relación entre la PCR y la EAC se publicaron en 1954, con la descripción del aumento de concentraciones de PCR como respuesta al IAM.<sup>17</sup> Sin embargo, el interés actual en este biomarcador se debe a que, desde la década de los noventa, diversos estudios han demostrado el valor pronóstico independiente de

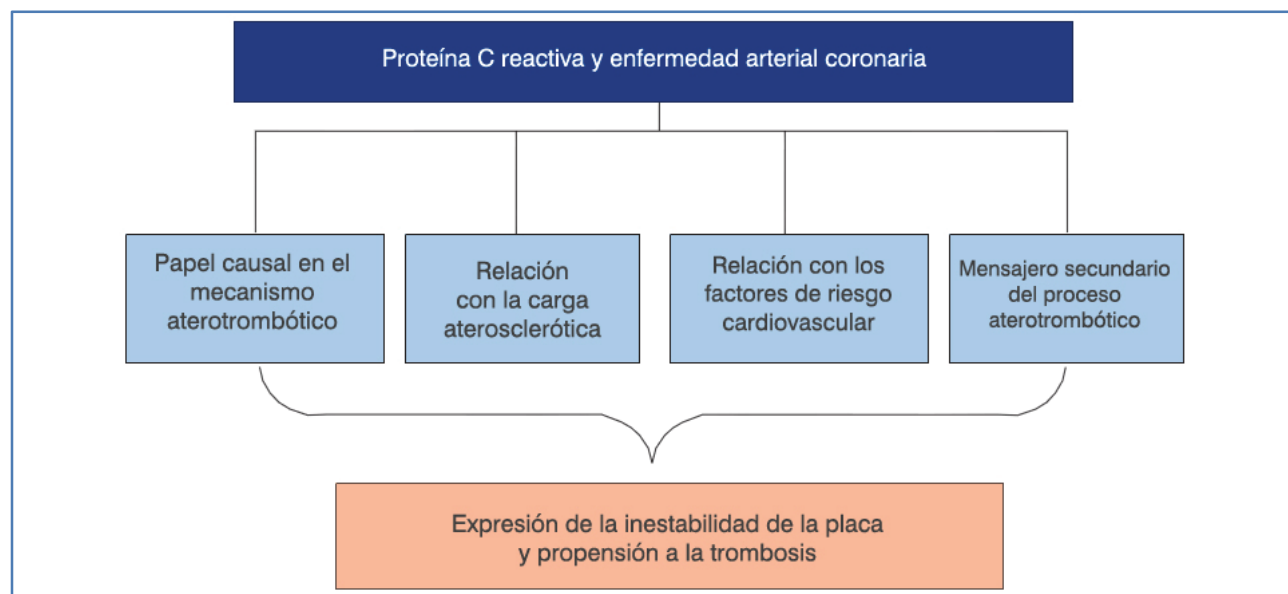
la PCR en la prevención primaria y secundaria de la EAC.<sup>15,18-20</sup>

Las cifras elevadas de PCR se asocian con un incremento en el riesgo de IAM y muerte cardiaca en individuos aparentemente sanos.<sup>6,15</sup> Se han establecido unos valores séricos de PCR < 1, 1-3 y > 3 mg/l como representativos de riesgo cardiovascular bajo, intermedio y alto, respectivamente, lo que puede añadir información a la aportada por los factores de riesgo clásicos, particularmente en individuos con riesgo intermedio.<sup>6</sup> En la actualidad se reconoce que los sujetos que presentan crónicamente PCR > 10 mg/l no son falsos positivos, sino que tienen un riesgo vascular elevado, ya que la inflamación de varios orígenes puede ser patogénica para el endotelio vascular.<sup>21</sup> El score de riesgo de Reynolds incorpora a los factores de riesgo clásicos las concentraciones de PCR y la historia familiar de IAM antes de los 60 años.<sup>22</sup> Sin embargo, algunos investigadores no consideran que la PCR aporte información adicional en la predicción de riesgo en la práctica clínica.<sup>23</sup>

Valores elevados de PCR se han asociado con un riesgo alto de eventos coronarios en pacientes con EAC estable y son predictores de peor evolución en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).<sup>6,19,20</sup> Se ha reconocido que la adición de la PCR a la evaluación del riesgo acorto plazo podría ofrecer información adicional en la estratificación de los pacientes con SCA.<sup>20</sup> Sin embargo, otros estudios no indican esta relación y se plantea que se requiere confirmar su utilidad en la práctica clínica.<sup>24, 25</sup>

## RELACIÓN ENTRE PROTEÍNA C REACTIVA Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Aún no se ha definido en qué se basa la relación pronóstica de la PCR con la EAC. En la figura 1 se presentan los posibles factores que explicarían esta relación. Hay evidencia experimental que apunta a que la PCR no es un «espectador inocente», sino que participa en la formación, la progresión, la inestabilidad y la rotura de la placa aterosclerótica mediante diferentes mecanismos proinflamatorios.<sup>13</sup> No obstante, según otros investigadores, las evidencias disponibles no permiten afirmar que la PCR, por sí misma, tenga un papel causal en el proceso aterotrombótico.<sup>26</sup> La disponibilidad de un fármaco que actúe específicamente contra la PCR podría ofrecer nuevas evidencias acerca de su papel en este proceso. Pepys et al<sup>27</sup> informaron de que la administración de un inhibidor específico de la PCR, 1,6 bis (fos-



**Figura 1.** Posibles factores que explicarían la relación entre la proteína C reactiva y la enfermedad arterial coronaria. Estos factores no son necesariamente Excluyentes.

focolina)-hexano, en ratas limitó la extensión del infarto, pero hasta el presente no hay ensayos clínicos con este tipo de fármacos.

La PCR también puede ser la expresión de una enfermedad aterosclerótica más extensa y grave. Sin embargo, las concentraciones parecen tener poca relación con la carga aterosclerótica evaluada mediante la detección de calcio coronario o por angiografía coronaria, tema que es motivo de controversias.<sup>28-30</sup> Es posible que la PCR sólo sea un mensajero secundario de la inflamación de bajo grado, teniendo en cuenta que la secreción tisular incluido el tejido adiposo de citocinas incrementa su concentración, en relación con el desarrollo de aterosclerosis.<sup>12</sup>

La relación de la PCR con la predicción de riesgo podría vincularse a los factores de riesgo cardiovascular con reconocido efecto proinflamatorio asociados a valores elevados de este biomarcador.<sup>9,10,15</sup> Libby et al<sup>10</sup> señalan que la PCR puede reflejar el estado inflamatorio en su conjunto, expresando aspectos difíciles de medir directamente, como el estilo de vida o la hiperactividad de las células inflamatorias determinada genéticamente, que no están incluidos en la mayoría de los modelos de predicción de riesgo y pueden exacerbar la aterosclerosis.

Valores elevados de PCR se relacionan con mayor cantidad de núcleo necrótico en las placas coronarias evaluadas por ultrasonido intravascular, incluso en pacientes con EAC estable.<sup>31</sup> Se ha observado relación entre cifras elevadas de PCR y presencia de placas blandas evaluadas mediante angiografía coronaria por tomografía axial

computarizada de 64 cortes.<sup>32</sup> Estos resultados indican que la concentración de PCR se relaciona con la inestabilidad, la ulceración y la propensión a la trombosis de la placa aterosclerótica, como expresión de la activación del estado inflamatorio presente en el árbol coronario.<sup>31,32</sup>

Por otra parte, la atención recibida por la PCR en la literatura científica también está dada porque es un blanco potencial para intervenciones terapéuticas dirigidas a prevenir la enfermedad coronaria aterosclerótica.

## PROTEÍNA C REACTIVA E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

### Intervenciones sobre estilos de vida

Se ha señalado que la cardioprotección relacionada con las intervenciones para modificar estilos de vida puede atribuirse en parte a su efecto en el estado inflamatorio.<sup>16</sup> Estudios prospectivos indican que estas intervenciones reducen la concentración de PCR (tabla 1).

**Tabla 1.** Principales intervenciones cardioprotectoras que pueden reducir las concentraciones de proteína C reactiva

Modificaciones en estilo de vida	Farmacológicas
Abandono del tabaquismo	Antiagregantes plaquetarios: ácido acetilsalicílico
Patrones dietéticos cardiosaludables	Inhibidores del SRA: IECA/ARA-II
Pérdida de peso	Hipoglucemiantes: metformina, insulina
Actividad física sistemática y entrenamiento con ejercicios	Hipolipemiantes: estatinas

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SRA: sistema renina-angiotensina.

## Abandono del tabaquismo

La activación del proceso inflamatorio parece ser uno de los mecanismos por los que el hábito de fumar incrementa el riesgo cardiovascular.<sup>33</sup> Los fumadores tienen altas concentraciones de PCR,<sup>15,33,34</sup> que pueden disminuir ligeramente después del abandono del tabaquismo; pero se requieren entre 10 y 20 años para que se igualen a las de aquellos que nunca han fumado.<sup>34,35</sup> Existe relación entre cantidad de cigarrillos consumidos y concentración de PCR, independientemente del tiempo transcurrido sin fumar.<sup>33-35</sup> Estos hallazgos permiten considerar que la determinación de la PCR no parece ser útil como indicador temprano del efecto beneficioso del cese del tabaquismo. No obstante, podría servir como indicador que contribuya a estimular la abstinencia a largo plazo.

## Patrones dietéticos, pérdida de peso y ejercicio físico

Los patrones dietéticos habituales parecen modular la respuesta inflamatoria de bajo grado, por lo que una alimentación adecuada contribuiría a reducir la incidencia de EAC por esta vía.<sup>16,36</sup>

Las poblaciones que consumen dietas cardiosaludables suelen tener menores concentraciones de PCR, según el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)<sup>37</sup> y el Nurses' Health Study,<sup>38</sup> al comparar patrones dietéticos prudentes con el patrón occidental en individuos sanos. Sin embargo, en el Women's Health Initiative Observational Study, realizado con mujeres posmenopáusicas, no se encontró asociación entre concentraciones de PCR y mayor consumo de fibra dietética.<sup>39</sup>

En estudios de intervención con alimentos específicos, las concentraciones de PCR se redujeron utilizando dieta baja en grasa, té negro o vino tinto.<sup>36</sup> El consumo a largo plazo de la dieta mediterránea se ha relacionado con la reducción del riesgo cardiovascular y de las concentraciones de PCR, por lo que se la puede considerar una dieta antiinflamatoria.<sup>36</sup>

Por otra parte, la pérdida de peso es un elemento en que se centran las intervenciones para prevenir el riesgo cardiovascular. El tejido adiposo está involucrado directamente en la regulación de citocinas proinflamatorias que inducen la producción de PCR.<sup>12</sup> La modulación de la inflamación podría ser un mecanismo por el cual la pérdida de peso reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>12,40</sup> El grado de adiposidad y la distribución de la grasa corporal constituyen una importante fuente de variación de las concentraciones de PCR en la población general.<sup>12,40</sup> En

mujeres obesas intervenidas mediante restricción calórica sin modificación de la actividad física, las concentraciones de PCR se redujeron en un 32% después de la pérdida de peso.<sup>41</sup> En diabéticos obesos, la pérdida de peso debida a dieta y ejercicios redujo las concentraciones basales de PCR en un 43,3%.<sup>42</sup> Por ello, la pérdida de peso podría ser una estrategia no farmacológica efectiva para disminuir las concentraciones de PCR.<sup>40</sup>

El ejercicio es efectivo para reducir la disfunción endotelial y la inflamación de la pared vascular y se asocia con concentraciones bajas de PCR.<sup>16,43,44</sup> La pérdida de peso concurrente con ejercicios, y no el ejercicio *per se*, puede ser la causa de la reducción de las concentraciones de PCR, según estudios con sujetos sanos.<sup>45,46</sup>

En pacientes con EAC, bajo régimen de rehabilitación cardiovascular, las concentraciones de PCR se redujeron en un 41% con ejercicios, independientemente de la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas.<sup>47</sup> Sin embargo, es difícil precisar qué elementos son los que causan la reducción de PCR, porque estos programas incluyen consejos dietéticos y manejo integral de los factores de riesgo. Las características de los sujetos incluidos y las diferencias en el tiempo y la intensidad del entrenamiento pueden ser causa de las contradicciones encontradas entre estudios.<sup>43,44</sup> La mayoría de los estudios que muestran disminución de la PCR con entrenamiento físico mantienen los ejercicios 12 semanas como mínimo.<sup>43,44,47</sup> Actualmente no hay consenso respecto a si la asociación entre actividad física y concentraciones de PCR es independiente de la reducción en la adiposidad.

A pesar de la disminución de las concentraciones de PCR mediante estrategias dirigidas a modificar estilos de vida, se requieren estudios que evalúen si estos efectos se traducen en una reducción del riesgo cardiovascular.

## Proteína C reactiva e intervenciones farmacológicas

Se ha informado de que las intervenciones farmacológicas cardioprotectoras pueden tener un efecto antiinflamatorio y disminuyen las concentraciones de PCR.<sup>48-50</sup> (tabla 1).

### Ácido acetilsalicílico

En individuos sanos o pacientes con EAC, las concentraciones de PCR pueden disminuir con el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AA).<sup>48,51,52</sup> En el Physician Health Study,<sup>51</sup> un estudio con varones supuestamente sanos, el AA (325 mg en días alternos) redujo el riesgo cardiovascular. La mayor reducción se observó en quienes presen-

taban concentraciones elevadas de PCR.<sup>51</sup> En un ensayo aleatorizado a doble ciego, en pacientes con angina estable y concentraciones de PCR > 3 mg/l, el AA (300 mg/día) disminuyó la PCR en un 29%.<sup>52</sup> Sin embargo, existen diferencias en cuanto al efecto de dosis bajas de AA en las concentraciones de PCR.<sup>48,53</sup>

La resistencia al AA, un fenómeno multifactorial, se da con mayor frecuencia en pacientes con SCA complicados con neumonía, inflamación persistente (enfermedades autoinmunitarias), DM e hipertensión arterial.<sup>54</sup> Parece haber una asociación entre concentraciones de PCR y la resistencia al AA que sufren algunos pacientes.<sup>54</sup> La evaluación de las concentraciones de PCR podría ser de utilidad para monitorizar el tratamiento con este fármaco.

#### *Fármacos antidiabéticos*

La DM suele asociarse con concentraciones elevadas de PCR.<sup>15</sup> Los fármacos antidiabéticos pueden modular la inflamación, evidenciada por el descenso en las concentraciones de PCR.<sup>48,49,55,56</sup> La metformina redujo las concentraciones de PCR un 30% en diabéticos tipo 2,<sup>55</sup> y en pacientes con SCA la insulina disminuyó las concentraciones de PCR un 40%.<sup>56</sup> Sin embargo, en el estudio The Lantus for C-reactive Protein Reduction in Early Treatment of Type 2 Diabetes (LANCET),<sup>57</sup> el tratamiento con insulina o metformina, comparado con placebo, no redujo las concentraciones de PCR a pesar de la mejoría del control glucémico. No obstante, las concentraciones de PCR se redujeron en todos los grupos, lo que se atribuye a que se incluyó a todos los pacientes en un régimen dietético y cambios de estilo de vida.<sup>57</sup>

#### *Inhibidores del sistema renina-angiotensina*

Se reconocen las propiedades proinflamatorias de la angiotensina II.<sup>4</sup> Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) podrían modular la respuesta inmunitaria y atenuar la inflamación, lo que contribuye a sus efectos cardioprotectores.<sup>48,58,59</sup> El estudio Valsartan-Managing blood pressure Aggressively and evaluating Reductions in hsCRP (Val-MARC)<sup>59</sup> incluyó a pacientes hipertensos tratados con valsartán o con valsartán / hidroclorotiazida 6 semanas. Los pacientes tratados con valsartán sólo redujeron las concentraciones de PCR, independientemente del control de la presión arterial, pero no así los que recibieron diurético.<sup>59</sup> Se observaron efectos similares en la PCR con olmesartán y telmisartán.<sup>58,60</sup> Hay datos de

que los IECA (captopril, ramipril y fosinopril) reducen las concentraciones de PCR incluso en pacientes con DM tipo 2.<sup>48,60</sup> No obstante, otros estudios no han indicado una reducción de las concentraciones de PCR mediante el tratamiento con IECA o ARA-II.<sup>48,58,61</sup>

#### *Estatinas*

Los inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas) tienen efectos inmunomoduladores y reducen las concentraciones de PCR.<sup>9,48-50,62,63</sup> Se considera que el beneficio asociado con esta terapia se relaciona en parte con la disminución de las concentraciones de PCR.<sup>9,63</sup>

Un análisis *post-hoc* del ensayo Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS-TexCAPS)<sup>62</sup> mostró que, en prevención primaria, el tratamiento de 1 año con lovastatina, comparada con placebo, redujo el riesgo coronario en los grupos con concentraciones basales elevadas de LDL y también en el grupo con concentraciones elevadas de PCR y bajas de LDL, lo que indica que las estatinas podrían ser eficaces en presencia de inflamación sistémica, aun en ausencia de hiperlipemia.<sup>62</sup>

El ensayo Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)<sup>63</sup>, un estudio con sujetos sin enfermedad cardiovascular asignados aleatoriamente a tratamiento con rosuvastatina o placebo, demostró que, en individuos con LDL < 130 mg/dl y concentraciones de PCR > 2 mg/l, el tratamiento con rosuvastatina disminuyó la incidencia de eventos cardiovasculares. Estos hallazgos han permitido considerar que individuos para los que no es adecuado el tratamiento con estatinas podrían beneficiarse de estas considerando las concentraciones de PCR.<sup>7,9,10</sup> En este estudio, el tratamiento con rosuvastatina redujo las concentraciones de LDL por debajo de 55 mg/dl,<sup>63</sup> de manera que el efecto en la incidencia de eventos podría deberse a la disminución en las concentraciones de LDL, lo que, asociado a la ausencia de un grupo control con bajos valores de PCR, contribuye a que la aplicación de estos resultados en la práctica clínica aún sea tema de debate.<sup>8-10,64</sup>

En los ensayos Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22)<sup>65</sup> y Aggrastat to Zocor (A-to-Z),<sup>66</sup> realizados en pacientes con SCA tratados con estatinas, la supervivencia libre de eventos cardiovasculares fue mayor en el grupo en que se redujeron tanto las concentraciones de LDL como las de PCR.<sup>65</sup> El estudio Reversing Atherosclerosis with Aggressi-

ve Lipid Lowering (REVERSAL),<sup>67</sup> realizado en pacientes con EAC asignados aleatoriamente a recibir tratamiento moderado o intenso con estatinas, reveló que la menor progresión en las lesiones ateroscleróticas (detectada por ultrasonido intravascular a los 18 meses) ocurrió en los pacientes con mayor reducción concurrente de las concentraciones de LDL y PCR. La regresión del ateroma sólo se evidenció en los pacientes con mayor reducción en las concentraciones de PCR.<sup>67</sup> Por lo tanto, en prevención secundaria, monitorizar la PCR, junto con la LDL, maximizaría los beneficios del tratamiento con estatinas.

Con base en estos datos, se ha propuesto a la PCR como un predictor de la respuesta clínica a la terapia con estatinas, ya que sus beneficios podrían relacionarse con sus efectos antiinflamatorios.<sup>4,7,9,10,50</sup> Considerando que la adherencia a las intervenciones terapéuticas para reducir el riesgo cardiovascular depende, en parte, de la percepción del riesgo de enfermar, la adición de la PCR a la evaluación del perfil lipídico también podría constituir una herramienta útil para estos fines.

Se requieren ensayos clínicos que demuestren que las intervenciones dirigidas a modular la respuesta inflamatoria conducen a una reducción de los eventos cardiovasculares. Actualmente se realizan ensayos clínicos con estos propósitos.<sup>68,69</sup>

## CONCLUSIONES

Numerosos estudios han concluido que las intervenciones farmacológicas y en el estilo de vida dirigidas a la prevención cardiovascular disminuyen las concentraciones de PCR. Sin embargo, aún no hay evidencia definitiva que sustente que la disminución de las concentraciones de PCR conduzca a una reducción en el riesgo cardiovascular.

Hasta que se defina si la PCR es una diana terapéutica, se podría utilizarla como un indicador del fenómeno que subyace a las manifestaciones clínicas, en el que la fluctuación de sus concentraciones en respuesta a intervenciones terapéuticas cardioprotectoras es una expresión de la modulación del proceso inflamatorio vinculada a la aterotrombosis.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ridker P, Libby P. Factores de riesgo de la enfermedad aterotrombótica. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Tratado

- de cardiología. 7.a ed. New York: McGraw- Hill; 2006. p. 939-88.
2. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
  3. Badimón JJ, Santos-Gallego CG, Torres F, Castillo J, Kaski JC. Nuevas herramientas en la estratificación del riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11:B21-8.
  4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; for the Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38.
  5. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? *Open Cardiovasc Med J*. 2010;23:38-44.
  6. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
  7. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol*. 2010;26 Suppl A:A41-4.
  8. Oh J, Teoh H, Leiter LA. Should C-reactive protein be a target of therapy? *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S155-60.
  9. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:383-413.
  10. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur Heart J*. 2010;31:777-83.
  11. Casas JT, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Int Med*. 2008;264:295-314.
  12. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399-409.
  13. Bisoendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ESG, Kastelein JJP. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2087-95.
  14. Heres F, Peix A, Ravelo R, González O. Proteína C reactiva y enfermedad arterial coronaria. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2011;17:69-80.
  15. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metaanalysis. *Lancet*. 2010;375:132-40.
  16. O'Connor MF, Irwin MR. Links between behavioral factors and inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:479-82.
  17. Kroop IG, Shackman NH. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1954;86:95-7.
  18. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW; for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*. 1995;332:635-41.
  19. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2007;115:e356-75.
  20. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Chopard R, Descotes-Genon V, Dutheil J, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31:290-97.
  21. Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine. Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2009;55:378-84.

22. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
23. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol*. 2009;38:217-31.
24. Kaski JC, Fernández DJ, Consuegra L, Cruz JM, García-Moll X, Mostaza JM, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome. Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis* 2010;212:636-43.
25. Kaski JC. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndrome, or does it? *Eur Heart J*. 2010;31:274-7.
26. Anand SS, Yusuf S. C-reactive protein is a bystander of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2092-7.
27. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, Gallimore JR, Kahan MC, Bellotti V, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature*. 2006;440:1217-21.
28. Khera A, De Lemos JA, Peshock RM. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113:38-43.
29. Heres FC, Peix A, Soto J, Bacallao J, Ravelo R, González O, et al. La proteína C reactiva y la presencia y extensión angiográfica de la enfermedad arterial coronaria. *VacciMonitor*. 2011;20 Supl 1:28.
30. Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadi E, Tsiamis E, Tousoulis D, Stefanadis C. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;206:335-9.
31. Kubo T, Matsuo Y, Hayashi Y, Yamano T, Tanimoto T, Ino Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein and plaque composition in patients with stable angina pectoris: a virtual histology intravascular ultrasound study. *Coron Artery Dis*. 2009;20:531-5.
32. Rubin J, Chang H-J, Nasir K, Blumenthal RS, Blaha MJ, Choi E-K, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and coronary plaque subtypes assessed by 64-slice coronary CT angiography in an asymptomatic population. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:201-9.
33. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1765-73.
34. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1634-41.
35. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men — results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003;24:1365-72.
36. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:634-40.
37. Nettleton JA, Steffen LM, Mayer-Davis EJ, Jenny NS, Jiang R, Herrington DM, et al. Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1369-79.
38. López-García E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1029-35.
39. Ma Y, Hebert JR, Li W, Bertone ER, Olenzki B, Pagoto SL, et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition*. 2008;24:941-9.
40. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2007;167:31-9.
41. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PH, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105:564-9.
42. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, Kriska AM, Schwenke DC, et al. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care*. 2010;33:2297-303.
43. Wilund KH. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci*. 2007;112:543-55.
44. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol*. 2010;141:214-21.
45. Stewart LK, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:701-7.
46. Church TS, Earnest CP, Thompson AM, Priest EL, Rodarte RQ, Saunders T, et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:708-16.
47. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1056-61.
48. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24:33-50.
49. Dandona P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:333-42.
50. Blum A, Shamburekb R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325-30.
51. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risks of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
52. Ikonomidou I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*. 1999;100:793-8.
53. Kim MA, Kim CJ, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Zo JH, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2011;33:47-52.
54. Gasparyan AY, Watson T, Lip GYH. The role of aspirin in cardiovascular prevention. Implications of aspirin resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1829-43.
55. Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. Metformin reduces C reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22:1282-4.
56. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:S14-20. *F. de la C. Heres-Álvarez et al / Rev Esp Cardiol Supl*. 2011;11(F):30-35 35
57. Pradhan AD, Everett BM, Cook NR, Rifai N, Ridker PM. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes. The LANCET randomized trial. *JAMA*. 2009;302:1186-94.

58. Del Fiorentino A, Cianchetti S, Celi A, Dell'Omo G, Pedrini R. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:233-42.
59. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; for the Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: Primary report of the Val-MARC Trial. *Hypertension.* 2006;48:73-9.
60. Koulouris S, Symeonides P, Triantafyllou K, Ioannidis G, Karabinos I, Katostarast, et al. Comparison of the effects of ramipril vs telmisartan in reducing serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein cholesterol in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;95:1386-8.
61. Verma S, Lonn EM, Nanji A, Browne K, Ward R, Robertson A, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on C-reactive protein levels: The Ramipril C-Reactive pRo-tein Randomized evaluation (4R) trial results. *Can J Cardiol.* 2009;25:e236-40.
62. 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.
63. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al; for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
64. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, Humphries SE, Talmud PJ. C-reactive protein and coronary heart disease: Predictive test or therapeutic target? *Clin Chem.* 2009;55:239-55.
65. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;52:20-8.
66. Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA, Shui A, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation.* 2006;114: 281-8.
67. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:29-38.
68. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, vascular imaging, and vulnerable plaque more evidence to support trials of antiinflammatory therapy for cardiovascular risk reduction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:195-7.
69. Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J.* 2009;30:2838-44.