

Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular

Omar Domínguez-Amorocho¹, Diana Patiño-Cuervo²

Resumen: la importancia de los factores de riesgo clásicos ha sido demostrada para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Aun así, se han identificado nuevos factores de riesgo, llamados factores de riesgo emergentes, que optimizan el manejo y la detección del riesgo cardiovascular y en consecuencia benefician la población con más programas eficientes de prevención. Para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular, la comunidad científica ha centrado su interés en la determinación de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), como un marcador de inflamación, puesto que diferentes estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado su utilidad en la predicción de la incidencia de algunas enfermedades cardiovasculares, tales como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Adicionalmente, varias investigaciones de los últimos años han mostrado la participación de diferentes células y moléculas de la respuesta inmune, como mediadores de la lesión vascular relacionada con la aterosclerosis. La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que ha sido clásicamente considerada como un marcador de inflamación. Bajo condiciones normales, su síntesis hepática es menor a 1 mg/L, la cual se ve incrementada en una persona que desarrolla un proceso inflamatorio o infeccioso. Esta elevación puede ser hasta de 100 veces el valor normal durante las primeras 24 a 48 horas y se mantiene así por varios días. Se ha demostrado que la PCR-us brinda información en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular de acuerdo a la escala de Framingham; niveles de PCR-us menores a 1 mg/L, entre 1 y 3 mg/L, y mayores a 3 mg/L, corresponden al riesgo cardiovascular bajo, medio y alto, respectivamente. El valor predictor de la PCR-us se incrementa cuando es evaluado en asociación con el perfil lipídico y se realiza una correlación apropiada.

Palabras clave: proteína C reactiva ultrasensible, enfermedad cardiovascular, marcador de riesgo, inflamación, aterosclerosis.

Domínguez-Amorocho O, Patiño-Cuervo D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio* 2008, 14: 457-478.

Módulo 13 (Química clínica), número 9. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®

Recibido el 19 de junio, 2008; aceptado el 31 de julio, 2008.

1. Especialista en Laboratorio de Inmunología Clínica. Asistente de Investigaciones, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. odominguez@javeriana.edu.co
2. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Magister en Ciencias. Coordinadora Especialización en Laboratorio de Inmunología Clínica, Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. dpatino@javeriana.edu.co

En la última década se han realizado un buen número de investigaciones que involucran células y moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular que antecede el proceso aterosclerótico y la formación de placas ateroscleróticas.

El análisis de marcadores inflamatorios ya conocidos y su estrecha relación con los factores de riesgo clásicos y con aquellos factores considerados emergentes, permite un acercamiento tanto al agente o agentes causales, así como a aquellas sustancias que participan en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV), entre ellas la proteína C reactiva (PCR), una molécula que día a día cobra más fuerza como factor pronóstico complementario de la ECV [1]. La PCR es una proteína reactante de fase aguda que ha sido considerada clásicamente como marcador de inflamación. Es sintetizada en el hígado y normalmente está presente en el plasma a bajos niveles; sin embargo, puede elevarse en procesos infecciosos y en condiciones inflamatorias, como la ECV. Cuando hay inflamación aguda, infección o lesión de un tejido, se induce un marcado incremento en la síntesis hepática de la PCR, que puede elevar los niveles plasmáticos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a los valores normales [2].

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular se vio inicialmente obstaculizado por la baja sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones mínimas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad (PCR de alta sensibilidad o PCR ultrasensible) [3]. Se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de riesgo cardiovascular denominada "Escala de Framingham" (ver **figura 1**) [4]. Usando pruebas de alta sensibilidad, niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3, y mayores de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto [1]. El valor predictor de la PCR se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando pacientes con valores de colesterol total y PCR, se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el dado por cada parámetro individualmente, por lo tanto esta prueba debe ser considerada como complementaria a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular [2].

Diversos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como son la edad, enfermedad metabólica, historia familiar de ECV, dislipidemias, consumo excesivo de alcohol y tabaco, y sedentarismo, entre otros, en la predicción y pronóstico de dicho riesgo [5-8]. Sin embargo, se hace pertinente la identificación de factores adicionales, considerados emergentes, proyectados hacia la detección y manejo del riesgo cardiovascular. Entre estos factores emergentes, encontramos diversas sustancias plasmáticas que han sido utilizadas como marcadores de ciertas patologías y que con el avance de la ciencia e investigación se ha visto que juegan un papel importante y complementario en los eventos de tipo cardiovascular y que día a día comienzan a tomar fuerza en el diagnóstico y manejo de los eventos de este tipo [2]. En la presente revisión se hará énfasis en cuanto al papel de la PCR ultrasensible (PCR-us) como marcador pronóstico del riesgo cardiovascular, una sustancia plasmática que con el tiempo se había usado únicamente en el seguimiento de eventos de tipo inflamatorio y que actualmente cobra cierta fuerza y vigencia como un marcador complementario en el pronóstico y seguimiento de las enfermedades cardiovasculares.

Enfermedad cardiovascular (ECV)

La ECV se define como el conjunto de enfermedades de las arterias que suministran el flujo sanguíneo, ya sea al músculo cardíaco (enfermedad coronaria), al cerebro (enfermedad cerebrovascular y enfermedad carotídea arterial) o al resto del organismo, principalmente las extremidades, estómago y riñones (enfermedad vascular periférica) [9].

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria se produce como resultado de la formación de una placa de grasa (placa ateromatosa), que se denomina “ateroesclerosis”, que es el tema que nos compete en esta revisión. Dentro de la enfermedad coronaria, las lesiones ateroscleróticas pueden restringir el abastecimiento sanguíneo al músculo cardíaco y manifestarse en el paciente por dolor torácico (angina), y dificultad al respirar [9]. Las muertes súbitas cardíacas en su mayoría se deben a un infarto del miocardio o a una arritmia cardíaca (situaciones en donde la tasa cardíaca se vuelve irregular; o muy rápida o muy lenta). Las arritmias pueden deberse a diferentes causas, pero son más comunes y más frecuentemente fatales las que ocurren en corazones previamente lesionados por isquemias o por causas de disfunciones cardíacas, por lo que la aterosclerosis puede influir indirectamente en el desarrollo de una arritmia cardíaca [9].

Accidente cerebrovascular y enfermedad carotídea arterial

El accidente cerebrovascular involucra la interrupción del suministro sanguíneo a alguna parte del cerebro. Existen dos tipos de accidentes cerebrovasculares. El más común en los países occidentales es el isquémico, en donde ocurre un bloqueo en el suministro sanguíneo a nivel del cerebro. La pérdida de este suministro conlleva a un daño irreversible en el tejido cerebral. La causa más común del bloqueo es el tromboembolismo, en donde un trombo formado en cualquier parte de la vasculatura se desprende y ocluye las arterias cerebrales. Una disminución del lumen de las arterias intracerebrales, producto de placas ateroscleróticas, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad, no sólo porque al disminuir la luz del vaso hay una disminución del suministro sanguíneo, sino también porque se puede producir una lesión del endotelio con la subsecuente formación local del trombo y obstruir por completo la arteria. En este caso, la etiología es muy similar a la de la enfermedad coronaria. El otro tipo principal de accidente cerebrovascular es producido por una ruptura de los vasos sanguíneos cerebrales, y es denominado accidente cerebrovascular hemorrágico. El principal factor de riesgo para éste es la hipertensión, pero la etiología es diferente de la aterosclerosis [9].

La enfermedad carotídea arterial es una enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos que conducen a la cabeza y el cerebro. La enfermedad de las arterias carótidas puede ser asintomática o sintomática y puede originar un accidente isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular [9].

Enfermedad vascular periférica

La enfermedad vascular periférica involucra la generación de placas ateroscleróticas en el resto de arterias del organismo. La formación de la lesión provoca una disminución en la luz arterial y por lo tanto, una disminución en el suministro sanguíneo hacia los tejidos periféricos. Una de las formas más comunes es el engrosamiento de las paredes arteriales de las extremidades inferiores. El resultado de este

Glosario

5' cGMP: 5' guanosina monofosfato cíclica
AT1R: receptor de angiotensina tipo 1
ATII: angiotensina tipo II
ECV: enfermedad cardiovascular
eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial
ET-1: endotelina-1
ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1
IL-1: interleuquina 1
IL-6: interleuquina 6
IL-8: interleuquina 8
LDL: lipoproteínas de baja densidad
MCP-1: proteína quimioattractante del monocito-1
mPCR: PCR modificada
NF-κB: factor nuclear-kappa B
Óxido nítrico: ON
PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno-1
PCh: fosfocolina
PCR: proteína C reactiva
PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible
PGF1α: Prostaglandina F1α
SAA: Proteína amiloide A sérica
TNF-α: factor de necrosis tumoral α
VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1
VSMCs: células vasculares del músculo liso

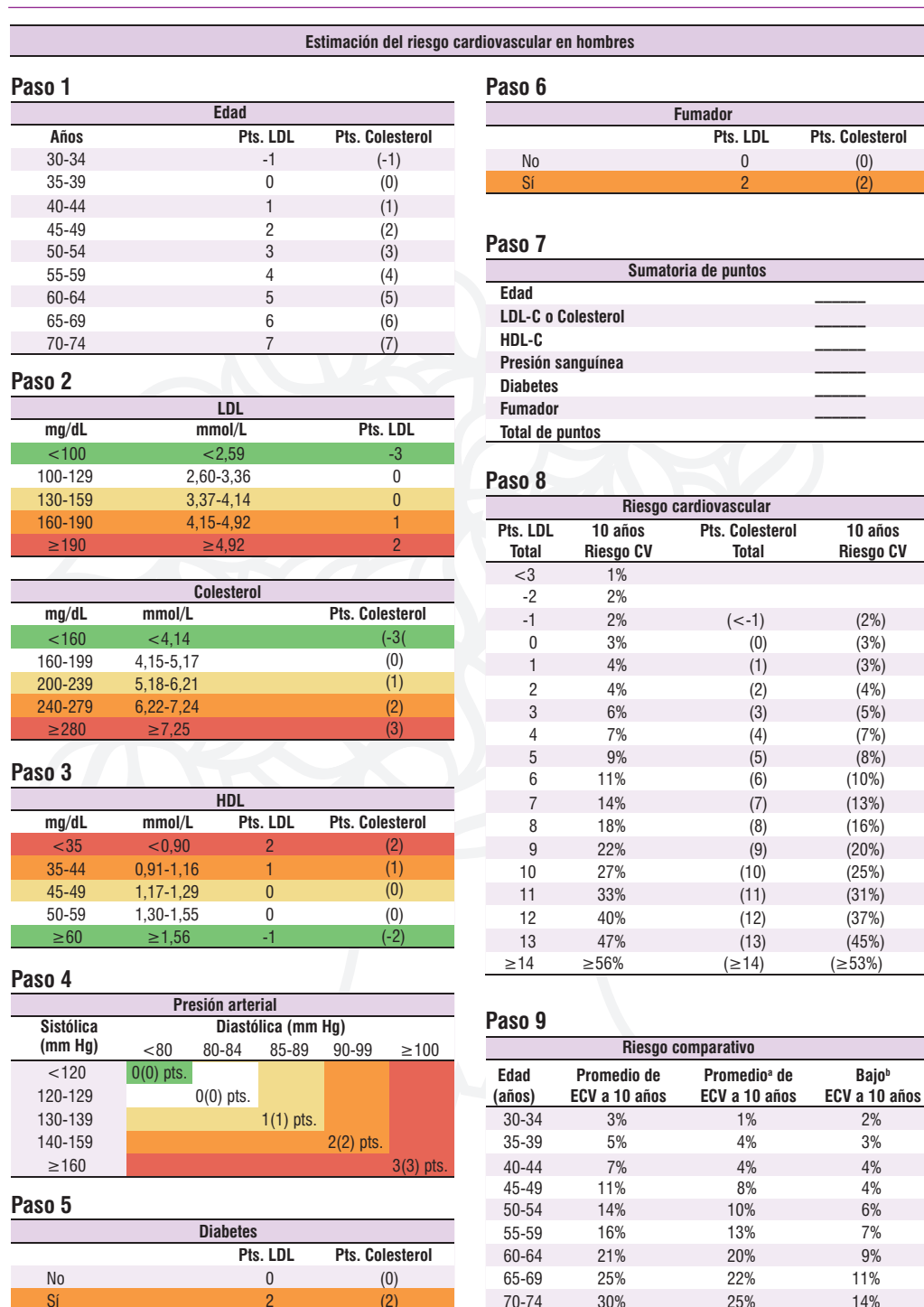


Figura 1. Estimación del riesgo cardiovascular de acuerdo con el estudio de Framingham.

^a No incluye la angina de pecho.

^b El riesgo se calculó para un individuo con la misma edad, presión arterial normal, LDL de 100 a 129 mg/dL o colesterol de 160 a 199 mg/dL, HDL >45 mg/dL para los hombres o >55 mg/dL para las mujeres, no fumador y sin diabetes.

Convenciones: Pts: puntos; ECV: enfermedad cardiovascular; CV: cardiovascular.

Estimación del riesgo cardiovascular en mujeres

Paso 1

Edad		
Años	Pts. LDL	Pts. Colesterol
30-34	-9	(-9)
35-39	-4	(-4)
40-44	0	(0)
45-49	3	(3)
50-54	6	(6)
55-59	7	(7)
60-64	8	(8)
65-69	8	(8)
70-74	8	(8)

Paso 2

LDL		
mg/dL	mmol/L	Pts. LDL
<100	<2,59	-2
100-129	2,60-3,36	0
130-159	3,37-4,14	0
160-190	4,15-4,92	2
≥190	≥4,92	2

Colesterol		
mg/dL	mmol/L	Pts. Colesterol
<160	<4,14	(-2)
160-199	4,15-5,17	(0)
200-239	5,18-6,21	(1)
240-279	6,22-7,24	(1)
≥280	≥7,25	(3)

Paso 3

HDL			
mg/dL	mmol/L	Pts. LDL	Pts. Colesterol
<35	<0,90	5	(5)
35-44	0,91-1,16	2	(2)
45-49	1,17-1,29	1	(1)
50-59	1,30-1,55	0	(0)
≥60	≥1,56	-2	(-3)

Paso 4

Presión arterial				
Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99 ≥100
<120	-3(-3) pts.			
120-129	0(0) pts.			
130-139		0(0) pts.		
140-159			2(2) pts.	
≥160				3(3) pts.

Paso 5

Diabetes		
	Pts. LDL	Pts. Colesterol
No	0	(0)
Sí	2	(2)

Paso 6

Fumador		
	Pts. LDL	Pts. Colesterol
No	0	(0)
Sí	2	(2)

Paso 7

Sumatoria de puntos	
Edad	_____
LDL-C o Colesterol	_____
HDL-C	_____
Presión sanguínea	_____
Diabetes	_____
Fumador	_____
Total de puntos	_____

Paso 8

Riesgo cardiovascular			
Pts. LDL Total	10 años Riesgo CV	Pts. Colesterol Total	10 años Riesgo CV
≤-2	1%	(≤-2)	(1%)
-1	2%	(-1)	(2%)
0	2%	(0)	(2%)
1	2%	(1)	(2%)
2	3%	(2)	(3%)
3	3%	(3)	(3%)
4	4%	(4)	(4%)
5	5%	(5)	(4%)
6	6%	(6)	(5%)
7	7%	(7)	(6%)
8	8%	(8)	(7%)
9	9%	(9)	(8%)
10	11%	(10)	(10%)
11	13%	(11)	(11%)
12	15%	(12)	(13%)
13	17%	(13)	(15%)
14	20%	(14)	(18%)
15	24%	(15)	(20%)
16	27%	(16)	(24%)
≥17	≥32%	(≥17)	(≥27%)

Paso 9

Riesgo comparativo			
Edad (años)	Promedio de ECV a 10 años	Promedio ^a de ECV a 10 años	Bajo ^b ECV a 10 años
30-34	<1%	<1%	<1%
35-39	<1%	<1%	1%
40-44	2%	1%	2%
45-49	5%	2%	3%
50-54	8%	3%	5%
55-59	12%	7%	7%
60-64	12%	8%	8%
65-69	13%	8%	8%
70-74	14%	11%	8%

Clave de color para riesgo relativo

Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Muy alto
----------	------	----------	------	----------

engrosamiento resulta en dolor al hacer ejercicio y en los casos más severos, se produce necrosis de tejidos que puede requerir amputación del miembro afectado [9].

Impacto epidemiológico de la ECV

A pesar de entenderse más sobre la etiología y la fisiopatología de la ECV y de disponer de herramientas más eficaces para prevenir estas entidades, el problema de la ECV tiende a empeorar más que a mejorar durante los próximos 20 años. En términos de la ECV como un problema a escala mundial, en 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ubicó la enfermedad cardíaca isquémica en el sexto lugar y el accidente cerebrovascular en el séptimo lugar, pero para el año 2020 se proyecta un cambio al primero y cuarto lugar, respectivamente [10]. La explicación para el aumento de la incidencia de la ECV es que la mayor parte del mundo se encuentra en vía de desarrollo, lo cual aumenta la exposición a los factores de riesgo estándares para la ECV; por ejemplo, las personas fuman más, se ejercitan menos, beben más alcohol, presentan aumento del peso corporal, aumenta el consumo de grasas saturadas y de sal, mientras que el consumo de potasio disminuye (debido a un consumo más bajo de frutas y de vegetales frescos).

Los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la mortalidad global por ECV demuestran que el índice de mortalidad británico por esta enfermedad es uno de los más altos del mundo. Los Estados Unidos han alcanzado una reducción pronunciada en mortalidad por ECV en los últimos 30 años, mientras que los países del este de Europa, tales como la República checa, Eslovaquia y Hungría, han visto un aumento notable y tienen actualmente las tasas más altas de mortalidad por ECV [11].

Factores de riesgo de ECV

El alto índice de mortalidad cardiovascular puede ser explicado por el hecho de que hay niveles altos de los factores de riesgo estándares y un nivel bajo en la intervención frente a estos. Cerca de 300 factores de riesgo para la ECV se han citado en la literatura, los cuales pueden ser clasificados en modificables y no modificables [11], o de acuerdo a la permanencia, como factores de riesgo clásicos y emergentes [12]. Los principales factores de riesgo se encuentran resumidos en la **tabla 1**.

Los factores protectores en términos de ECV incluyen el consumo moderado de alcohol, ejercicio frecuente, consumo de grasas insaturadas, pescado, frutas y vegetales, altos niveles séricos de colesterol HDL. El índice de mortalidad para ECV es mucho más alto en hombres que en mujeres, posiblemente porque los estrógenos, de cierta manera, tienen un efecto protector [11].

Evidencia de la asociación de los marcadores inflamatorios con la ECV: estudios clínicos y epidemiológicos

Predicción de la incidencia de ECV: prevención primaria

Varios estudios epidemiológicos prospectivos han documentado la asociación entre marcadores inflamatorios, tales como el recuento de leucocitos y los niveles séricos de fibrinógeno, y la ECV [13]. En general, estos análisis han demostrado la estratificación del riesgo a través de los rangos establecidos. El ajuste multivariado de otros factores de riesgo no eliminó la asociación entre la incidencia de ECV, el recuento de leucocitos y el fibrinógeno. Estos datos, junto con estudios más recientes sobre la PCR-us, la proteína amiloide A sérica y la fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas, entre otros [14, 15], sin tomar en cuenta su utilidad en la práctica clínica actual, agregan consistencia a la asociación entre marcadores inflamatorios y la ECV.

Los marcadores inflamatorios como la PCR-us no han sido buenos predictores de la extensión de la enfermedad aterosclerótica, demostrando correlaciones pobres con los resultados de las pruebas que cuantifican el grado de la aterosclerosis, como son las exploraciones con ultrasonido tipo Doppler de arterias carótidas y la tomografía de haz electrónico para calcio coronario; no obstante, algunos estudios sugieren una correlación positiva [16, 17], de tal modo que se requieren más investigaciones para definir completamente la relación entre los marcadores inflamatorios y la masa aterosclerótica. Sin embargo, los marcadores inflamatorios pueden medir otras características diferentes a la masa aterosclerótica, como la actividad de las poblaciones de linfocitos y macrófagos dentro de la placa o el grado de inestabilidad de la placa y la trombosis en curso.

Predicción de eventos cardiovasculares recurrentes y muerte: prevención secundaria

Un creciente número de estudios han analizado los marcadores inflamatorios como predictores de la ECV recurrente y la muerte bajo diversas condiciones, incluyendo el riesgo a corto plazo, a largo plazo, y el riesgo después de procedimientos de revascularización, tales como la intervención coronaria percutánea [13]. La PCR-us ha demostrado ser un marcador pronóstico fuerte de eventos cardiovasculares recurrentes y muerte. La PCR-us predice nuevos acontecimientos coronarios en pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio. Para los pacientes con síndromes coronarios agudos, el tomar puntos de corte para los niveles elevados de PCR-us, diferentes a los usados como predictores en pacientes asintomáticos, puede ser de utilidad. Por ejemplo, niveles de PCR-us mayores a 10 mg/L en síndromes coronarios agudos pueden tener mejores capacidades predictivas, mientras que niveles mayores a 3 mg/L pueden ser más útiles en pacientes con enfermedad coronaria estable. Gran variedad de análisis, ajustados según otros factores pronósticos, han demostrado la capacidad predictiva de la PCR-us. En síndromes coronarios agudos, la PCR-us predice la recurrencia de infarto del miocardio de manera independiente

Tabla 1. Factores de riesgo de la ECV

Modificables	No modificables	Clásicos	Emergentes
Colesterol LDL elevado	Edad	Envejecimiento	Factores lipídicos (diferentes del LDL), como la lipoproteína a (Lp(a))
Hipertensión arterial	Sexo	Nivel socioeconómico bajo	Factores derivados del tejido adiposo, como la leptina y la adiponectina
Hábito de fumar	Historia familiar	Sexo masculino	Disfunción endotelial
Colesterol HDL bajo	Genética	Grupo étnico	Marcadores del estrés oxidativo
Sedentarismo	Peso al nacer	Cigarrillo	Homocisteína sanguínea
Diabetes e intolerancia a la glucosa		Colesterol total elevado	Síndrome metabólico
Hipertrofia ventricular izquierda		Colesterol LDL elevado	Inflamación
Obesidad central		Colesterol HDL bajo	
Niveles de homocisteína		Triglicéridos elevados	
Factores de coagulación		Hipertensión	
Anticonceptivos orales		Diabetes mellitus	
		Sedentarismo	
		Obesidad	

a los niveles de troponina, lo que sugiere que no es simplemente un marcador del grado de daño del miocardio. Datos recientes sugieren que la PCR-us también puede ser un marcador para el riesgo de re-estenosis después de intervención coronaria percutánea, aunque todos los estudios no están de acuerdo con esos resultados. Los niveles elevados de PCR-us también parecen predecir el pronóstico y los eventos recurrentes en pacientes con accidente cerebrovascular y con enfermedad arterial periférica. Estos datos sugieren que la PCR-us puede tener un papel en la estratificación del riesgo de pacientes con ECV establecida, aunque son necesarios más datos que comparen el valor pronóstico de los niveles elevados de PCR-us con otros marcadores de este tipo actualmente en uso [13].

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una globulina con una masa molecular de aproximadamente 118 kDa compuesta por 5 subunidades globulares cíclicas idénticas, clasificada como un miembro de la superfamilia de las pentraxinas. Es una proteína reactante de fase aguda que ha sido considerada clásicamente como un marcador de inflamación.

La proteína C reactiva y la respuesta de fase aguda fueron descritas en 1930 [18] cuando la precipitación de esta proteína fue observada al adicionar el polisacárido-C del neumococo al suero de un paciente con neumonía aguda. Esta sustancia reactiva también fue detectada en el suero de pacientes con fiebre reumática aguda, endocarditis bacteriana y osteomielitis estafilocócica. La PCR fue valorada intensamente durante los 30 años siguientes en la práctica clínica; sin embargo, los métodos de determinación eran relativamente insensibles, además de ser solamente semi-cuantitativos. En los últimos años, se ha acumulado evidencia sobre el hecho que los niveles de PCR predicen el infarto agudo del miocardio, el accidente cerebrovascular y la necrosis vascular en una gran variedad de situaciones clínicas. La PCR también tiene valor predictor en la fase crónica después del infarto del miocardio. Hay evidencia que sugiere que la PCR no es simplemente un marcador importante y único del riesgo, sino que también cumple un papel en la patogénesis de la inflamación y por ende de la aterosclerosis [3].

La PCR es sintetizada y secretada principalmente por los hepatocitos [19] en respuesta a citoquinas tales como las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tisular alfa (TNF- α), su producción se ve disminuida por efecto de la insulina, así como la de otras proteínas de fase aguda. Durante esta respuesta, la eficacia y el índice de secreción plasmática de la PCR puede ser relativamente constante, además vale la pena resaltar que la concentración alcanzada depende de la duración del estímulo y la respuesta hepática [3].

En condiciones normales la síntesis hepática corresponde a niveles menores de 1 mg/L, que en general pueden elevarse en el plasma en procesos infecciosos, condiciones inflamatorias y en la ECV; cuando hay inflamación aguda o daño tisular se induce un marcado incremento en su síntesis hepática, que puede elevar los niveles séricos hasta 100 veces o más dentro de las primeras 24 a 48 horas y mantenerlos elevados durante varios días antes de retornar a niveles normales [3].

Valores de referencia

La mayoría de los individuos normales tienen concentraciones plasmáticas de PCR-us menores de 1 mg/L [20]. Sin embargo, los valores normales divulgados por varios investigadores varían. Por ejemplo, en un estudio [21] se encontraron niveles promedios de 0,26 mg/L, con un rango de 0,10 a 0,61 mg/L en mujeres saludables, en tanto que Ridker y colaboradores [22] divulgaron un valor plasmático medio de PCR-us de 1,13 mg/L en individuos sanos de sexo masculino. Otro estudio comparó dos métodos para la medición de la PCR-us y se observó que los valores

promedio de los individuos controles fueron similares con los métodos de ELISA (0,99 mg/L) y de aglutinación con látex (1,2 mg/L) [23].

Los niveles elevados de PCR-us (mayores de 3 mg/L) se encuentran usualmente en menos del 10% de los individuos normales, en menos del 20% de los pacientes con angina estable o variable crónica, pero en más del 65% de los pacientes con angina inestable y en más del 90% de los pacientes con infarto agudo precedido por angina inestable [3]. Adicionalmente, en otro estudio se observó que utilizando cuantiles en la población, el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular futuro aumenta por cada quintil en un 26% para los hombres y en un 33% para las mujeres [24]. El valor medio de la PCR-us reportado en este estudio fue de 0,16 mg/L y los rangos de PCR-us para los individuos con riesgo cardiovascular más bajo (quintil 1) a los más altos (quintil 5) fueron de 0,01 a 0,069, 0,07 a 0,11, 0,12 a 0,19, 0,20 a 0,38, y mayor de 0,38 mg/L, respectivamente. Esta medida en quintiles se puede utilizar en la clínica para clasificar a los individuos con riesgo bajo, medio, moderado, alto y muy alto, respectivamente.

El uso de la prueba de PCR-us es fundamental cuando la proteína C reactiva se utiliza para evaluar el riesgo de ECV. Otra forma sugerida para interpretar los resultados de la PCR-us es definir como riesgo bajo una PCR-us menor de 1 mg/L; como el riesgo promedio entre 1 mg/L y 3 mg/L; y como riesgo alto entre 3 mg/L y 10 mg/L. Si la PCR-us es mayor de 10 mg/L, la prueba debe ser repetida nuevamente y el paciente debe ser examinado para determinar posibles fuentes de infección o inflamación [3]. Estas diversas formas de interpretación de los niveles plasmáticos de la PCR-us constituyen un problema en el momento del establecimiento de los valores de referencia; por tanto, se recomienda tomar como base los niveles y valores obtenidos en diversos estudios, adaptarlos y estandarizarlos a las condiciones particulares. En la **tabla 2** se enuncian las principales entidades que se asocian con niveles elevados de PCR.

Funciones biológicas de la PCR

Aparte de su posible asociación con la aterogénesis, la PCR juega un papel importante en la defensa de los organismos, papel que cumple induciendo la activación del complemento, la opsonización y la fagocitosis de microorganismos patógenos. Los niveles elevados de la PCR continúan siendo un marcador clínico importante en las enfermedades inflamatorias no infecciosas (por ejemplo, en las enfermedades autoinmunes), como en las infecciosas.

Activación del complemento

La PCR participa en la activación y el daño tisular mediado por el complemento [25]. Tiene afinidad de unión, dependiente de calcio, por los residuos de fosfocolina (PCh) y fosfoetanolamina presentes en el polisacárido C (PnC) de la pared celular del *Streptococcus pneumo-*

Tabla 2. Condiciones o enfermedades asociadas con una PCR elevada [3]

Inflamación aguda

Infección bacteriana

Neumonía por neumococo

Fiebre reumática aguda

Endocarditis bacteriana

Osteomielitis estafilocócica

Inflamación crónica

Lupus eritematoso sistémico

Artritis reumatoide

Espondilitis anquilosante

Síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, artritis secundaria a *bypass* yeyuno-ileal

Poliarteritis nodosa, vasculitis sistémica diseminada, vasculitis cutánea

Polimialgia reumática

Síndrome de Behcet

Enfermedad de Crohn

Colitis ulcerativa

Escleroderma

Dermatomiositis

Osteoartritis

Enfermedades neoplásicas

Cigarrillo

Obesidad

Diabetes

Lesión de tejidos

Lesión de tejidos y cirugía

Isquemia aguda de miocardio

Infarto agudo de miocardio

nae. También se une a varias sustancias que no contienen fosfocolina, tales como la fibronectina, cromatina e histonas. La unión de la PCR a un ligando que contiene fosfocolina o a cualquier otro ligando, activa el complemento por la vía clásica por unión al factor C1q del complemento y al factor H. También se ha descrito que la PCR, al unirse a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y degradadas, puede llevar a la activación del complemento [26].

Actividad fagocítica

Se ha descrito que un incremento de los niveles séricos de PCR se asocia con un aumento en los mecanismos de explosión respiratoria del neutrófilo durante la infección. Debido a sus características de unión al ligando, la PCR forma parte de la inmunidad natural funcionando como opsonina en el proceso de fagocitosis, por ejemplo en la remoción de las membranas y del material nuclear de las células necróticas. Algunos estudios han demostrado que la PCR puede unirse a los receptores para la fracción Fc de la IgG; Fcy RI (de baja afinidad) y Fcy RII (de alta afinidad) en los leucocitos. Según estudios *in vitro* se ha visto que la PCR incrementa la fagocitosis de varias especies bacterianas por parte de los leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica en un medio sin suero [27].

Expresión de moléculas de adhesión

La PCR induce la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales. Aumenta la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y de selectina-E en las células endoteliales de la vena umbilical y de la arteria coronaria, y aumenta la secreción de la proteína quimioattractante del monocito-1 (MCP-1) por parte de las células endoteliales de la vena umbilical. Según estudios previos se observa que la incubación de estas células con PCR recombinante induce un aumento siete veces mayor en la producción de MCP-1. Se ha postulado que la modulación de la expresión de las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1) y de MCP-1 por la PCR puede inducir y sostener la aterogénesis [3].

Inflamación vascular: el papel de la PCR

La evidencia acumulada sugiere que la aterosclerosis es una enfermedad vascular en donde el proceso inflamatorio desempeña un papel central en el desarrollo y la progresión de dicha patología, así como en el progreso de sus complicaciones. Entre los factores de riesgo potenciales asociados a procesos inflamatorios, los siguientes son notablemente importantes: PCR, amiloide A sérico (SAA), selectinas y moléculas ICAM-1 y VCAM-1 [14, 28-30]. Una pregunta intrigante es si algunas de estas moléculas inflamatorias representan simplemente marcadores de inflamación sistémica o si por el contrario contribuyen activamente a la formación de las lesiones ateroscleróticas y al desarrollo de las complicaciones asociadas.

La aterosclerosis comienza con la formación de la estría grasa y progresa con la generación de lesiones más avanzadas caracterizadas por la presencia de placas fibrosas, como respuesta al daño del endotelio y de las células musculares lisas de la pared arterial. Los factores que influyen en este daño endotelial incluyen: una dieta rica en lípidos (altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados omega-6, con carácter procoagulante) daño de tipo mecánico, hipertensión, infecciones por virus y bacterias, niveles altos de homocisteína, hiperglicemia, obesidad, daño de tipo inmunológico, toxinas del tabaco y otros agentes. Las proteínas de fase aguda como la PCR también pueden contribuir directamente a la generación de un endotelio disfuncional y al reclutamiento de macrófagos y de otros leucocitos en la capa íntima arterial [30, 31]. Este proceso de reclutamiento celular ocurre mediante una serie de pasos regulados por citoquinas y moléculas de adhesión.

La PCR activa el endotelio e induce la expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio aórtico a un nivel comparable con el producido por las citoquinas. Además, induce la

expresión de la proteína MCP-1 y de IL-8 que facilitan la quimiotaxis de macrófagos, su entrada en el espacio subendotelial y el reclutamiento en el interior de la capa íntima arterial [30-32].

Estudios recientes demuestran que la PCR puede aumentar la expresión del receptor II de quimioquinas CC del monocito, que junto con la IL-8 facilitan la adherencia de éstos al endotelio arterial y la subsecuente migración a la capa íntima. Las células espumosas (macrófagos con acumulaciones masivas de colesterol) en la capa íntima son protagonistas activas en el desarrollo de las lesiones vasculares de la aterosclerosis. El desarrollo de las células espumosas que contienen grandes cantidades de ésteres de colesterol, es una marca de la aterosclerosis y acentúa la importancia de las lipoproteínas LDL en el desarrollo de estas lesiones. Las células espumosas mantienen un entorno proinflamatorio al interior de la capa íntima arterial mediante la secreción constante de citoquinas, e inducción de la síntesis de PCR. El reclutamiento y la migración de los fagocitos, especialmente los neutrófilos, a través del endotelio hacia los sitios inflamatorios con presencia de placas fibrosas complicadas o inestables son facilitados por la quimioquina IL-8 [30, 32]. La **figura 2** esquematiza los procesos celulares en el desarrollo de la placa ateromatosa.

La PCR, cuantificada haciendo uso de técnicas de alta sensibilidad (PCR-us) que detectan mg/L, es el marcador de inflamación más estudiado en el ámbito de la aterosclerosis. Actual-

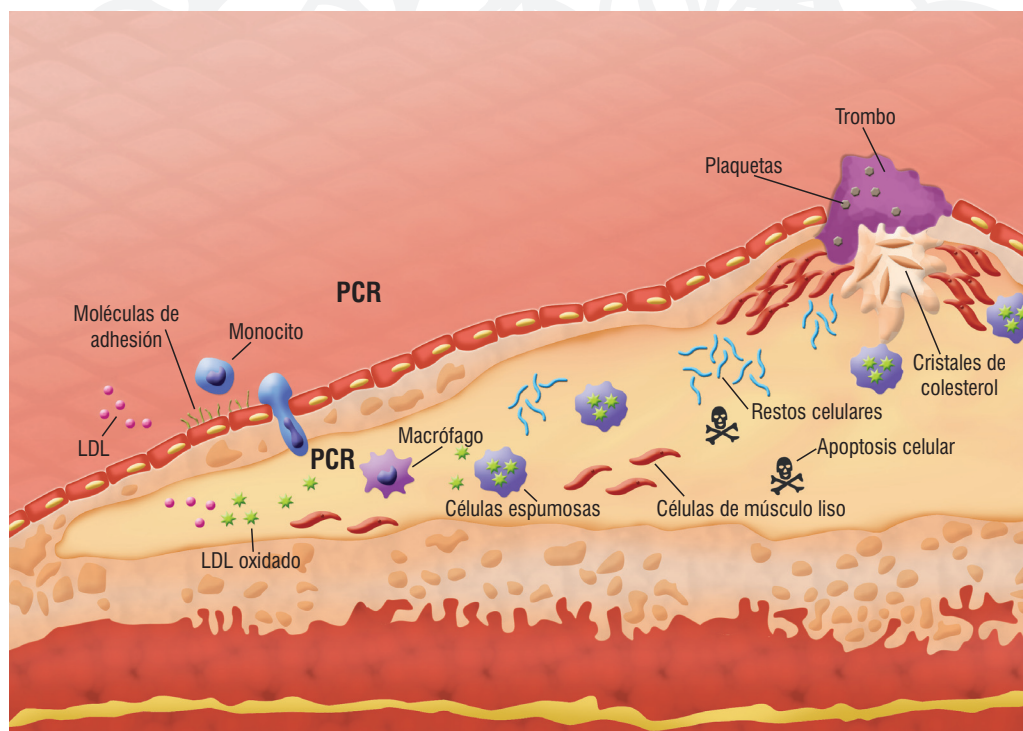


Figura 2. Procesos celulares en el desarrollo de la placa ateromatosa. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) penetran al endotelio que ha sido alterado (por ejemplo, por el hábito de fumar o la diabetes) y son oxidadas por los macrófagos y las células del músculo liso. Con la ayuda de la PCR se presenta liberación de factores de crecimiento, citoquinas y una sobre-expresión de moléculas de adhesión, que a su vez atraen más monocitos. Los monocitos penetran a la capa íntima arterial, convirtiéndose en macrófagos que captan las moléculas de LDL oxidadas, mediante los receptores "scavengers", generando las células espumosas, con la participación de la PCR. Las células espumosas se acumulan y las células de músculo liso proliferan, lo cual conduce al crecimiento de la placa ateromatosa. El infiltrado de células inflamatorias, la muerte de las células de músculo liso por apoptosis y la degradación de la matriz a través de la proteólisis generada por las metaloproteinasas, genera una placa vulnerable con una capa fibrosa delgada y un centro necrótico rico en lípidos. La ruptura de la placa puede causar una trombosis que sea suficiente para taponar del vaso.

mente parece ser el marcador biológico más prometedor, aunque todavía hay controversia en cuanto a su utilización en la práctica clínica. Los valores elevados de PCR se han relacionado con diversos factores como hipertensión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo, síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidad, terapia hormonal sustitutiva y las infecciones e inflamaciones crónicas. La actividad física, la pérdida de peso y el tratamiento con estatinas, niacina o fibratos se relacionan con una disminución de los valores de PCR-us [30, 33].

La utilidad clínica de la PCR se debe a su valor predictor de la enfermedad coronaria en la población aparentemente sana. En pacientes con enfermedad coronaria estable o con el síndrome coronario agudo, la PCR ha demostrado predecir la recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores séricos de las troponinas (T e I) cardíacas; sin embargo, el punto de corte óptimo de la PCR-us, en este contexto, todavía está por determinar [34].

PCR y aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos arteriales debido a una respuesta inflamatoria crónica en la pared arterial. Las etapas de la progresión de la aterosclerosis se ilustran en la **figura 3**. Un número de estudios cada vez mayor ha encontrado asociación entre los niveles de la PCR y el desarrollo de aterosclerosis. Esto se debe a varios factores; entre ellos, la correlación entre los valores de la PCR-us y la ECV, y la unión de la PCR a las moléculas de LDL oxidadas con la formación de células espumosas que hacen parte de las lesiones ateroscleróticas.

PCR y células endoteliales

Los datos iniciales del grupo de Pasceri [35] han demostrado que la incubación de células endoteliales de la vena umbilical y de las arterias coronarias humanas en presencia de PCR, induce la sobreexpresión de ICAM-1, VCAM-1, selectina-E y MCP-1. También varios grupos han demostrado que los niveles de PCR se correlacionan de manera inversa con la vaso-reactividad endotelial. Esto ha incitado a otros investigadores a examinar el efecto de la PCR sobre una enzima crítica para las células endoteliales, la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). En las células endoteliales aórticas humanas, se demostró que la PCR da lugar a una reducción significativa en el mRNA y las proteínas eNOS [36]. También, que la actividad de esta enzima, como es la conversión de L-arginina a L-citrulina y la participación en la producción de la 5'guanósina monofosfato cíclica (cGMP), se vieron afectadas en las células endoteliales aórticas tratadas con PCR. El efecto de la PCR parece estar mediado por la disminución de la estabilidad del mRNA para la eNOS. En virtud de la disminución de los procesos destinados a la expresión de la eNOS y la producción de óxido nítrico (ON), se ha descrito que la PCR bloquea los procesos dependientes de óxido nítrico tales como la angiogénesis. Con la inhibición de la producción de óxido nítrico, la PCR facilita la apoptosis de las células endoteliales, modificando su fenotipo normal a uno proaterogénico y proinflamatorio [37].

Otro producto importante de las células endoteliales son las prostaciclina, potentes vasodilatadores, inhibidores de la agregación plaquetaria, e inhibidores de la proliferación de las células del músculo liso. Se ha demostrado que la PCR en dosis de hasta 10 µg/mL da lugar a una disminución de la producción del metabolito estable de las prostaciclina, la prostaglandina F1α (PGF1α), en células endoteliales de arterias coronarias humanas. También fue demostrado que la PCR estimula la producción del anión superóxido (O₂⁻) que inhibe la eNOS [37]. De acuerdo con el grupo de Pasceri, también se demostró en células endoteliales aórticas que la PCR aumenta la expresión de ICAM-1 y de VCAM-1 y la adherencia del monocito al endotelio; sin embargo, no se ha confirmado un aumento en la expresión de selectina-E en estas células [35].

Histología	Etapas de la aterosclerosis	Época de la vida	Principal mecanismo de crecimiento	Clínica
Lesión inicial Histológicamente normal Infiltración de macrófagos Células espumosas aisladas		A partir de la primera década	Crecimiento por agregación de lípidos	Clínicamente silenciosa
Estria grasa Acumulación intracelular de lípidos		A partir de la tercera década		
Lesión intermedia Acumulación intracelular de lípidos Pequeñas acumulaciones extracelulares de lípidos			A partir de la cuarta década	Aumento de células de músculo liso y de colágeno
Ateroma Acumulación intracelular de lípidos Núcleo de lípidos extracelulares		Trombosis y/o hematoma		
Fibroateroma Núcleo(s) de lípidos Capas fibrosas/calcificadas				
Lesión complicada Defecto en la superficie Hematoma/hemorragia Trombosis				

Figura 3. Etapas de la aterosclerosis.

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es un miembro de los inhibidores de proteasa de serina. Es sintetizado en hígado, tejido adiposo, células endoteliales, células vasculares del músculo liso (VSMCs) y macrófagos. El PAI-1 es claramente un marcador de fibrinólisis y de aterotrombosis y se aumenta en pacientes con ECV. La sobreexpresión del gen que codifica al PAI-1 está presente en arterias ateroscleróticas humanas y se correlaciona con el grado de aterosclerosis [37]. Se ha demostrado que la PCR en el endotelio venoso promueve la liberación de un potente factor de contracción derivado del endotelio, la endotelina-1 (ET-1), la cual no solamente es un potente vasoconstrictor, sino también parece ser un mediador de la regulación de las moléculas de adhesión inducidas por la PCR y la MCP-1 en las células del endotelio venoso [37, 38].

PCR y activación endotelial

Un aspecto de la activación endotelial es el aumento en la producción de ICAM-1, la PCR es capaz de inducir directamente la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 en las células endoteliales aórticas humanas, hallazgo importante en pacientes con riesgo de desarrollar ECV. Una relación positiva entre los niveles de PCR y la expresión incrementada de ICAM-1 en el endotelio y en forma soluble, fue encontrada recientemente en pacientes con trasplante de corazón que desarrollaron posteriormente enfermedad arterial coronaria [39]. Además, los niveles plasmáticos elevados de ICAM-1 se han encontrado en hombres, al parecer sanos, que desarrollaron posteriormente infarto del miocardio, sugiriendo que las moléculas de adhesión juegan un papel significativo en la etiología de la ECV. La PCR facilita la liberación de citoquinas tales como

IL-1 α , IL-6 y TNF- β e incrementa la liberación del receptor soluble de IL-6 por los macrófagos y las células espumosas en el anillo graso. La producción de IL-6 en las arterias se debe probablemente a la presencia de macrófagos dentro de la pared vascular, puesto que la IL-6 es producida por el endotelio venoso pero no arterial. Además, la PCR puede desencadenar la producción del potente factor vasoactivo derivado del endotelio, la endotelina-1 [40].

La endotelina-1 y la IL-6 son dos mediadores inducidos por la PCR que incrementan la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de MCP-1 y la fagocitosis de LDL por parte de los macrófagos. La liberación de IL-6 y su receptor soluble por las células endoteliales y las células inflamatorias dentro del área aterogénica puede conducir a la aparición de complejos de IL-6 y su receptor en la circulación. Estos complejos se unen al endotelio arterial a través de la glicoproteína 130, que es expresada de manera constitutiva en las células endoteliales, manteniendo un entorno proinflamatorio en estas arterias. Tal microambiente favorece la síntesis y la liberación de PCR por las células endoteliales arteriales humanas. Estos datos apoyan la idea de un microambiente proinflamatorio dentro de la capa íntima arterial que puede favorecer la producción de PCR, puesto que se ha demostrado que la IL-1 y la IL-6 inducen la producción *in vitro* de PCR en células humanas del músculo liso de la arteria coronaria [40].

La PCR activa el endotelio por la modulación de la vía de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial. Los niveles elevados de PCR se asocian con una disminución significativa de la producción de óxido nítrico mediante la reducción de la estabilidad de la enzima óxido nítrico sintetasa. Este incremento en los niveles de PCR también da lugar a un aumento en la adherencia de los monocitos al endotelio aórtico, que se asocia a una sobreexpresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y de VCAM-1 endotelial, lo cual representa un mecanismo de actividad proinflamatoria de la PCR dentro de la vasculatura arterial [30, 41].

Esta idea ha sido validada por la reciente demostración que los monocitos circulantes de pacientes con angina inestable, con niveles elevados de PCR, exhibieron activación del factor nuclear-kappa B (NF- κ B). Puesto que su activación se asocia a un aumento concomitante de los niveles de IL-6, es posible que los efectos proinflamatorios de la PCR sean mediados por la vía NF- κ B [30, 42]. Con base en los efectos documentados *in vitro*, la PCR puede actuar como un procoagulante, reduciendo los niveles de óxido nítrico sintetasa endotelial y de prostaciclina, y aumentando los niveles del PAI-1, e indirectamente del factor tisular, una proteína expresada por los macrófagos y por las células endoteliales después de su activación; el factor tisular representa un acoplamiento entre la inflamación y la coagulación. La presencia de esta molécula en lesiones ateroscleróticas contribuye a la trombosis en las arterias coronarias, posterior a la ruptura de la placa, y podría explicar el estado protrombótico encontrado en los pacientes que desarrollan esta forma de la enfermedad.

La participación de la PCR en la aterotrombosis es apoyada más a fondo por la demostración que la PCR aumenta la expresión del PAI-1 y su actividad en las células endoteliales aórticas humanas. Por otra parte, esta reducción en la expresión y en la actividad del activador del plasminógeno tisular en las células endoteliales aórticas humanas, permite la generación de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α [30, 37]. Además, el rol proaterogénico y protrombótico de la PCR se ha sugerido en experimentos en los cuales la PCR disminuye la liberación del metabolito estable de la prostaciclina, prostaglandina F1 α , en células endoteliales aórticas y de arterias coronarias humanas. Los efectos de la PCR sobre el endotelio arterial parecen ser mediados vía receptores Fc de la IgG (Fc γ I y II), lo que se traduce en el aumento en los niveles de IL-8, ICAM-1 y VCAM-1, así como la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintetasa endotelial y las prostaciclina [36].

PCR y células del músculo liso

El receptor de angiotensina tipo 1 (AT₁R) es un "interruptor" aterosclerótico clave que facilita la producción inducida de angiotensina tipo II (ATII), y la migración y proliferación de las células del músculo liso. Se ha demostrado que la PCR aumenta la expresión del mRNA del AT₁R en las células de músculo liso, al igual que sus sitios de unión, lo cual podría tener implicaciones importantes con respecto a la aterogénesis. La PCR también aumenta la proliferación y migración de las células musculares lisas inducida por la ATII [33].

PCR y monocitos/macrófagos

Los datos iniciales han mostrado que la PCR induce la secreción de factor tisular por el monocito y la actividad procoagulante. En los monocitos/macrófagos, la PCR ha demostrado que puede inducir la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en concentraciones mayores de 10 µg/mL. Ballou y colaboradores [43] condujeron un estudio en el cual se incubaron monocitos humanos con PCR a diferentes dosis por 16 horas y se pudo demostrar niveles levemente elevados de IL-1β, TNF-α e IL-6 a concentraciones de PCR mayores de 5 µg/mL. También se ha demostrado un incremento en la expresión del CD11b en la superficie celular de los monocitos incubados con PCR, lo que da lugar a un aumento en la adherencia de éstos a las células endoteliales [44].

La PCR ha demostrado activar el complemento y estimular la quimiotaxis de los monocitos. También hay informes que soportan que la PCR promueve la fagocitosis de LDL nativo por parte de los macrófagos. Las investigaciones que apoyan el papel de la PCR en las fases posteriores de la aterosclerosis son descritas por Williams y colaboradores [45], quienes demostraron que la PCR estimula la expresión del mRNA de la metaloproteínasa-1 de matriz y la actividad de la colagenasa en el monocito/macrófago. Este mecanismo parece ser señalado vía receptor FcγRII, lo cual parece estar regulado por quinasas. Así, es claro que la PCR es proaterogénica en los monocitos/macrófagos porque aumenta la expresión del factor tisular, promueve la quimiotaxis y la adherencia del monocito a la célula endotelial, la liberación de especies reactivas de oxígeno, la secreción de metaloproteínasa-1 de matriz y la fagocitosis de LDL oxidado (oxLDL) que conduce a la formación de las células espumosas. Además, la PCR está presente en las células espumosas de la lesión aterosclerótica y activa el complemento [33].

PCR y captura de LDL, formación de células espumosas y placas

Las lipoproteínas LDL nativas (no oxidadas o alteradas) son modificadas a formas aterogénicas antes de ser capturadas por los macrófagos y generar las células espumosas (macrófagos con acumulaciones masivas de colesterol), conduciendo a la teoría que las lipoproteínas LDL deben ser modificadas en la pared del vaso sanguíneo antes de ser endocitadas por el macrófago. Las células espumosas en las lesiones ateroscleróticas se generan por la actividad de los receptores de membrana conocidos como "receptores de extinción" o "scavengers", que permiten que los macrófagos capturen las partículas oxidadas o modificadas de LDL, entre otras moléculas. Debido a que la PCR influye positivamente la producción de especies reactivas de oxígeno por los macrófagos y por las células del músculo liso, es probable que la PCR pueda también facilitar la oxidación de LDL en las lesiones ateroscleróticas. La PCR depositada en el interior de la capa íntima arterial puede unir el LDL oxidado por reconocimiento de los residuos de fosforilcolina en los fosfolípidos oxidados. Chang y colaboradores [46] han demostrado la unión de la PCR al LDL oxidado vía fosforilcolina y el reconocimiento de estos complejos por los receptores "scavenger". La PCR media la unión, dependiente de calcio, al LDL y al VLDL, facilitando la captura del LDL por los macrófagos y contribuyendo a la formación de las células espumosas. La unión del LDL a las proteínas de la matriz extracelular en la pared arterial puede exponer residuos de fosforilcoli-

na en la LDL nativa, permitiendo también su unión a la PCR. El hecho que las células espumosas en las lesiones ateroscleróticas iniciales demuestren la presencia de receptores de PCR, son correspondientes con la hipótesis que la PCR participa en la formación de la célula espumosa por opsonización de las partículas de lípidos.

La colocalización de la PCR con la LDL modificada enzimáticamente ha sido demostrada en las lesiones ateroscleróticas iniciales. Adicional a la evidencia sobre la formación de células espumosas como resultado de la endocitosis de LDL modificada hacia el interior de los macrófagos, mediada por los receptores “scavenger”, se ha postulado que esta captura también podría ser facilitada por la unión de la PCR a la LDL modificada, a través de los receptores para la PCR expresados en el macrófago. El receptor principal de PCR en los macrófagos humanos parece ser el receptor FcγRII (CD32). Este receptor podría entonces desempeñar un papel significativo en la generación de las células espumosas [47].

El complemento opsoniza la PCR, unida a la LDL, para facilitar su internalización por parte de los macrófagos, y se ha demostrado que el receptor de la PCR, el CD32, puede intercambiar su función con otros receptores tales como los receptores del complemento. Esto es particularmente relevante cuando se considera que la PCR puede activar directamente el complemento. Las interacciones entre el complemento y la PCR son facilitadas por su síntesis *in situ* por parte de los macrófagos y las células musculares lisas al interior de la placa aterosclerótica. Contrariamente, la PCR también parece regular las proteínas inhibitorias del complemento y protege las células endoteliales contra el daño mediado por éste, sugiriendo que un desequilibrio entre los efectos proaterogénicos y antiaterogénicos de la PCR, en la pared del vaso sanguíneo, puede ser importante en el desarrollo de la aterosclerosis [47].

Los niveles circulantes elevados de PCR aumentan su concentración al interior de las lesiones vasculares por difusión o captura mediada por receptores de las células endoteliales. La PCR en el interior de la placa aterosclerótica puede también verse aumentada por síntesis adicional y liberación local por parte de los macrófagos presentes en la capa íntima y células del músculo liso. La PCR contribuye directamente a la generación y a la progresión de la placa por medio de mecanismos como la migración y proliferación de células del músculo liso, vía regulación del receptor de angiotensina I. La PCR también aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las células del músculo liso y potencia el efecto de la angiotensina II en la formación de las mismas. La PCR acumulada en las placas ateroscleróticas incrementa el estrés oxidativo vascular por la vía NADH / NADPH basada en el citocromo p22^{phox} [35, 48]. Se ha demostrado también que la PCR estimula la expresión de la metaloproteínasa-1 de matriz por parte de los macrófagos, vía receptor, y la señalización extracelular reguladas por quinasas. Esta actividad de la PCR promueve la degradación de la matriz y contribuye así a la vulnerabilidad e inestabilidad de la placa [47].

Isoformas de PCR con carácter proinflamatorio

Se ha propuesto que hay distintas formas de PCR que se generan durante la inflamación. Ciertos rearrreglos conformacionales en las moléculas de PCR inducen la disociación de su estructura cuaternaria pentamérica, produciendo especies monoméricas (PCR modificadas o mPCR) que expresan otros epítopes de PCR nativa. Los pacientes con mayor cantidad de PCR monomérico exhiben un fenotipo proinflamatorio y por tanto se encuentran en un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos. La pérdida de la simetría pentamérica de la PCR da como resultado la formación del mPCR y promueve un fenotipo proinflamatorio en las células endoteliales aórticas caracterizado por la expresión de ICAM-1, selectina-E y VCAM-1 [49].

PCR y enfermedad coronaria

Varios estudios han demostrado que la determinación de la PCR ultrasensible puede tener un valor pronóstico en pacientes con síndromes coronarios agudos y tener importancia su determinación única o en combinación con la cuantificación de la troponina T para la estratificación del riesgo. Biasucci y colaboradores [50] mostraron que en un grupo de pacientes con angina inestable, sin evidencia de necrosis miocárdica documentada por la ausencia de troponina T, con PCR-us mayor de 3 mg/L al ingreso, se presentó un incremento en la incidencia de angina recurrente, revascularización coronaria, infarto del miocardio y muerte por evento cardiovascular. En el mismo grupo se demostró que con una PCR-us mayor de 3 mg/L al egreso, con angina inestable, se presentaba un incremento de la readmisión por angina inestable recurrente e infarto de miocardio. La PCR-us ayudó también a identificar el grupo de pacientes con troponina T negativa que fallecieron.

Según datos del *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities, Angina Pectoris Study Group* [51], en un estudio de 2121 pacientes, hombres y mujeres con angina estable e inestable, se demostró la asociación entre la elevación de los niveles de PCR-us con un incremento del riesgo relativo de sufrir infarto del miocardio no fatal, e incluso muerte súbita. De forma similar en el estudio CARE [52], la PCR-us fue un factor predictor de eventos coronarios recurrentes en hombres y mujeres que sufrieron un infarto del miocardio.

El *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* [53] demostró una asociación positiva directa entre la PCR ultrasensible y la mortalidad por ECV en hombres seguidos durante un período de 17 años, relación que sólo fue evidente entre los fumadores. El *Cardiovascular Health Study* y el *Rural Health Promotion Project (RHPP)* [54] que incluyó hombres y mujeres mayores de 65 años con ECV subclínica, encontró una asociación entre PCR-us y futuros eventos coronarios. El *Physician's Health Study (PHS)* [22] demostró asociaciones positivas entre PCR-us y futuros eventos coronarios en hombres aparentemente sanos, tanto fumadores como no fumadores. Este estudio también demostró que aquellos ubicados en el cuartil de PCR-us más alto, tuvieron dos veces más riesgo de un evento cardiovascular futuro, tres veces más riesgo de infartos del miocardio futuros y cuatro veces más riesgo de enfermedad vascular periférica.

Importancia clínica y epidemiológica de los niveles plasmáticos de PCR como marcador de riesgo de la ECV

Con respecto a la prevención primaria, durante la última década se han asociado los niveles elevados de la PCR plasmática con un número creciente de eventos cardiovasculares. Los análisis tradicionales para determinar los niveles de la PCR carecen de la capacidad para medir con exactitud los niveles inferiores a 3 mg/L, niveles de PCR asociados a la predicción de la enfermedad vascular. Sin embargo, las pruebas desarrolladas más recientemente de alta sensibilidad (PCR-us), pueden determinar niveles de PCR dentro de los rangos de 0,3 a 10 mg/L [55, 56].

También se ha establecido la asociación pronóstica de la medición de la PCR ultrasensible con la ocurrencia de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte cardíaca repentina, incluso entre individuos sin historia de ECV. La asociación entre los niveles de PCR y el riesgo vascular futuro ha sido constante en estudios realizados en los Estados Unidos y Europa. El valor predictor de la medición de los niveles de PCR con respecto a los eventos cardiovasculares es similar para hombres como para mujeres y presenta variaciones poco significativas con respecto a la edad, no fumadores y fumadores, así como para individuos diabéticos y no diabéticos, hiperlipidémicos y normolipidémicos, e hipertensos y normotensos [24, 30].

Los niveles de la PCR también predicen el riesgo de isquemia recurrente y muerte entre individuos con enfermedad aterosclerótica, angina estable e inestable, pacientes que experimentan angioplastia percutánea e individuos que presentan síndromes coronarios agudos. Los niveles de la PCR predicen la probabilidad de nuevos eventos coronarios en pacientes con angina inestable e infarto agudo del miocardio. Sin embargo, en síndromes coronarios agudos, la PCR predice la recurrencia de infarto del miocardio de manera independiente de los niveles de troponina, sugiriendo que la PCR no es un marcador asociado a la presencia de daño del miocardio. Los niveles elevados de PCR también parece que son pronósticos de eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con accidente cerebrovascular, y pueden ser un marcador de riesgo de re-estenosis posterior a la intervención coronaria percutánea. La PCR se considera un fuerte predictor de los eventos cardiovasculares, más que la valoración de los niveles de colesterol LDL y HDL. Además, un aumento en los niveles de PCR contribuye al riesgo cardiovascular asociado a otros factores de riesgo tales como la hipertensión, diabetes mellitus, el hábito de fumar y la obesidad. El valor aditivo de la PCR a la investigación de los lípidos en términos de predicción del riesgo coronario ha sido demostrado en varios estudios [5, 9, 50, 57].

Aplicaciones clínicas de la PCR en prevención cardiovascular

La inflamación juega un papel muy importante en la aterotrombosis, por lo tanto la medición de marcadores inflamatorios como la PCR-us se ha instaurado como un nuevo método para detectar individuos con alto riesgo de ruptura de la placa ateromatosa. En prevención primaria, la utilidad de la PCR ha sido apoyada por varios estudios prospectivos epidemiológicos realizados en individuos sin historia previa de ECV a quienes se les midió la PCR y se encontró que ésta es un predictor fuerte de eventos cardiovasculares futuros. Este valor predictor ha mostrado ser independiente de la edad, estado de fumador, obesidad, hipertensión, historia familiar y diabetes [1].

Además se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Usando pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto, como se observa en la **tabla 3**. El valor predictor de la PCR se incrementa considerablemente cuando es evaluada conjuntamente con el estudio de los lípidos. Comparando valores de colesterol total y PCR-us en un grupo de pacientes, se demostró que el efecto conjunto de estos dos marcadores es mayor que el proporcionado por cada uno de estos individualmente; por lo tanto, esta prueba debe ser considerada como adicional a la evaluación del perfil lipídico para la clasificación del riesgo cardiovascular. Así por ejemplo, individuos con LDL mayor de 130 mg/dL y con PCR mayor de 3 mg/L representarían un grupo de muy alto riesgo cardiovascular usualmente no detectado en la práctica clínica [1, 57].

La aplicación de la PCR-us como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere del conocimiento de la distribución de este marcador en la población general, sus características clínicas y la magnitud del riesgo de eventos coronarios futuros que pueden esperarse según los niveles séricos de esta proteína. Es importante tener en cuenta que su aplicación debe ser ajustada para

Tabla 3. PCR-us y riesgo cardiovascular

PCR-us	Riesgo
< 1,0 mg/L	Bajo
1,0 a 3,0 mg/L	Medio
> 3,0 mg/L	Alto

la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, frecuencia de ejercicio e índice de masa corporal [1]. Vale la pena anotar que la PCR-us ha sido comparada directamente con otros marcadores de riesgo como la homocisteína y la lipoproteína (a), encontrando que los niveles de PCR-us tienen un

mayor poder predictor del riesgo cardiovascular. En el síndrome metabólico la PCR juega un papel importante, ya que refleja la severidad del mismo al correlacionarse con la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial y el deterioro de la fibrinólisis, todos estos factores asociados con esta entidad. Además, varios estudios prospectivos epidemiológicos demostraron que los niveles de PCR-us adicionalmente predicen la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 [3].

A pesar que existen otros marcadores inflamatorios que se elevan con el riesgo vascular, como la IL-6 y moléculas de adhesión intercelular, sus mediciones son muy sofisticadas y no son de utilidad clínica. La PCR-us por ser altamente estable permite que sus mediciones puedan realizarse en plasma fresco y congelado, sin requerimientos de recolección especial; su vida media en circulación es de 18 a 20 horas [1, 3].

Varios factores de riesgo parecen modular la respuesta inflamatoria y afectar las concentraciones de PCR como son:

- La obesidad, la cual está directamente asociada con un incremento de la PCR, ya que la IL-6, un estimulante primario de la síntesis hepática de PCR, es secretada por el tejido adiposo.
- El tabaquismo, el cual también ha demostrado tener relación con un aumento de los niveles de marcadores inflamatorios.
- La diabetes; en los pacientes diabéticos se ha encontrado también niveles elevados de PCR. Evidencias recientes indican que el endotelio estimulado por la hiperglicemia puede producir IL-6 aumentando los niveles de PCR séricos.
- La elevación de la presión sanguínea, que promueve expresiones a nivel del endotelio de citoquinas y activación inflamatoria, lo que sugiere que un mejor control en la hipertensión arterial y la diabetes atenuaría la contribución de la respuesta inflamatoria al riesgo cardiovascular global [1, 3].

Por todo lo anterior, en prevención primaria, la PCR-us es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares, que agrega información pronóstica al estudio de los lípidos, al síndrome metabólico y a la escala de riesgo de Framingham. Para el manejo global del riesgo, la PCR-us es usada en conjunto con el colesterol; individuos con niveles de LDL mayores de 160 mg/dL y niveles de PCR-us elevados requieren intervención terapéutica agresiva. Pacientes con LDL entre 130 y 160 mg/dL y PCR-us elevada indican una elevación global del riesgo y deben seguirse al máximo en ellos las guías de tratamiento del consenso para lípidos. Para individuos con LDL mayor de 130 mg/dL, una PCR-us elevada implica sustancialmente un riesgo más alto que el que predice el LDL solo, por lo tanto en este caso deben hacerse cambios en el estilo de vida. Pacientes con LDL alto y PCR-us alta tienen riesgo elevado de tener síndrome metabólico y se les debe cuantificar la glicemia en ayunas.

En prevención secundaria, la utilidad potencial de la PCR-us es menos certera, ya que desde el principio se debe instituir una terapia agresiva y la evaluación sola de la LDL es un método excelente para el manejo de la eficacia del tratamiento con fármacos como las estatinas. En el caso de los eventos coronarios agudos y la angina inestable, el papel de la PCR-us es importante, ya que predice mortalidad temprana en isquemia aguda y agrega valor predictor al de la troponina. El uso más previsible de la PCR-us en urgencias es probablemente en aquellos pacientes con dolor torácico con niveles de troponina negativos. Una PCR-us elevada en este caso está asociada con un incremento del riesgo a corto y largo plazo, y exige modalidades adicionales de evaluación.

Summary: The importance of classical risk factors for cardiovascular disease has been demonstrated; however, new risk factors, called emergent risk factors, that optimize the management and detection of cardiovascular risks and as a consequence benefit the population with more efficient preventive programs, have been identified. In order to improve the prediction of cardiovascular risk, the scientific community has centered its interest in the determination of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as an inflammation marker, since different epidemiologic prospective studies have demonstrated its usefulness in the prediction of some cardiovascular diseases such as myocardial infarct, stroke and peripheral vascular disease. Additionally, during the past few years, many researchers have showed the participation of different cells and molecules of the immune response as mediators of vascular lesion related to atherosclerosis. The C-reactive protein is an acute phase protein that has classically been considered as an inflammation marker. Under normal conditions, its hepatic synthesis is less than 1 mg/L which is increased if the person undergoes any infectious or inflammation process. This elevation can be as high as 100 times the normal level during the first 24 to 48 hours and remains for a few days. It has been demonstrated that the hs-CRP can provide information on each of the cardiovascular risk levels according to Framingham scale; hs-CRP levels lower than 1 mg/L, between 1 and 3 mg/L and higher than 3 mg/L, correspond to low, medium and high cardiovascular risk, respectively. The predictive value of hs-CRP is increased when it is evaluated in association with the lipid profile and the appropriated correlation is done.

Key words: High-sensitivity C-reactive protein, cardiovascular disease, risk marker, inflammation, atherosclerosis.

Domínguez-Amorocho O, Patiño-Cuervo D. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a risk marker for cardiovascular disease. *Medicina & Laboratorio* 2008, 14: 457-478.

Module 13 (Clinical chemistry), number 9. Editora Médica Colombiana S.A., 2008®.

Received on June 19, 2008; accepted on July 31, 2008.

Bibliografía

1. **Rifai N, Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; 47: 403-411.
2. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM.** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
3. **Prasad K.** C-reactive protein and cardiovascular diseases. *Int J Angiol* 2003; 12: 1-12.
4. **Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
5. **Lopez EP, Rice C, Weddle DO, Rahill GJ.** The relationship among cardiovascular risk factors, diet patterns, alcohol consumption, and ethnicity among women aged 50 years and older. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 248-256.
6. **Jarvis CM, Hayman LL, Braun LT, Schwartz DW, Ferrans CE, Piano MR.** Cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in alcohol- and nicotine-dependent men and women. *J Cardiovasc Nurs* 2007; 22: 429-435.
7. **McCluskey S, Baker D, Percy D, Lewis P, Middleton E.** Reductions in cardiovascular risk in association with population screening: a 10-year longitudinal study. *J Public Health (Oxf)* 2007; 29: 379-387.
8. **Ferns GA.** New and emerging risk factors for CVD. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 223-231.
9. **Stanner S.** Cardiovascular disease: Diet, nutrition and emerging risk factors. *British Nutrition Foundation* 2005; 1 edición, 380 págs.
10. **Murray C, López A.** Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. *In* The global burden of disease, eds. CJL

- Murray & AD López, Vol I. Cambridge: Harvard University Press.1996; 295-324
11. **Poulter N.** Global risk of cardiovascular disease. *Heart* 2003; 89 Suppl 2: ii2-5; discussion ii35-37.
 12. **Fernández-Mora T, Patiño-Cuervo D.** La inflamación como factor causal emergente de la ECV. *Universitas Scientiarum* 2007; 12: 15-33.
 13. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, 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.
 14. **O'Brien KD, Chait A.** Serum amyloid A: the "other" inflammatory protein. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 62-68.
 15. **Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, et al.** Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A₂ testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Am J Cardiol* 2008; 101: 51F-57F.
 16. **Bonn D.** Plaque detection: the key to tackling atherosclerosis? *Lancet* 1999; 354: 656.
 17. **Baumgart D, Schmermund A, Gerge G, Haude M, Ge J, Adamzik M, et al.** Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 57-64.
 18. **Tillett W, Francis T.** Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
 19. **Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM.** The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med* 1966; 123: 365-378.
 20. **Pepys MB, Hirschfield GM.** C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
 21. **Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.** C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286: 327-334.
 22. **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: 973-979.
 23. **Rifai N, Tracy RP, Ridker PM.** Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-2141.
 24. **Ridker PM.** High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818.
 25. **Du Clos TW.** Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-278.
 26. **Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M.** Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2348-2354.
 27. **Kindmark CO.** Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria. *Clin Exp Immunol* 1971; 8: 941-948.
 28. **Frazier L.** Novel predictors of acute coronary syndrome outcomes. *Biol Res Nurs* 2003; 5: 30-36.
 29. **Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Kehayov I, Finkov B.** Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. *Clin Biochem* 2008; 41: 126-133.
 30. **Boguslawski G, Labarrere C.** The rol of C-reactive protein as a cardiovascular risk predictor. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2006; 3: 16-28.
 31. **Ferri C, Croce G, Cofini V, De Berardinis G, Grassi D, Casale R, et al.** C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1631-1645.
 32. **Wang J, Zhang S, Jin Y, Qin G, Yu L, Zhang J.** Elevated levels of platelet-monocyte aggregates and related circulating biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 115: 361-365.
 33. **Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK.** C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6-11.
 34. **Pinon P, Kaski JC.** [Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and cystatin C. New insights or redundant information?]. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 247-258.
 35. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
 36. **Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I.** Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.

37. **Libby P, Ridker PM, Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
38. **Ramzy D, Rao V, Tumiati LC, Xu N, Sheshgiri R, Jackman J, et al.** Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1137-1146.
39. **Labarrere CA, Lee JB, Nelson DR, Al-Hassani M, Miller SJ, Pitts DE.** C-reactive protein, arterial endothelial activation, and development of transplant coronary artery disease: a prospective study. *Lancet* 2002; 360: 1462-1467.
40. **Calabro P, Willerson JT, Yeh ET.** Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-1932.
41. **Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I.** C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43: 780-791.
42. **Di Napoli M, Papa F.** Inflammation, blood pressure, and stroke: an opportunity to target primary prevention? *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 44-51.
43. **Ballou SP, Lozanski G.** Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
44. **Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR.** Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 256-262.
45. **Williams TN, Zhang CX, Game BA, He L, Huang Y.** C-reactive protein stimulates MMP-1 expression in U937 histiocytes through Fc[gamma]RII and extracellular signal-regulated kinase pathway: an implication of CRP involvement in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 61-66.
46. **Chang MK, Binder CJ, Torzewski M, Witztum JL.** C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13043-13048.
47. **Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J.** C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197.
48. **Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, Terashima M, Matsui K, Mori T, et al.** Interaction of oxidantive stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1398-1404.
49. **Ji SR, Wu Y, Zhu L, Potempa LA, Sheng FL, Lu W, et al.** Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a new, biologically active structural intermediate: mCRP(m). *Faseb J* 2007; 21: 284-294.
50. **Biasucci LM, Colizzi C, Rizzello V, Vitrella G, Crea F, Liuzzo G.** Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery diseases. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 12-22.
51. **Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB.** Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
52. **Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moyer LA, Goldman S, et al.** Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
53. **Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN.** Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-547.
54. **Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al.** Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1121-1127.
55. **Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S.** Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 137-144.
56. **Wood WG, Ludemann J, Mitusch R, Heinrich J, Maass R, Frick U.** Evaluation of a sensitive immunoluminometric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects. *Clin Lab* 2000; 46: 131-140.
57. **Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.** Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108: 161-165.