

## Inflamación, proteína C reactiva y riesgo cardiovascular

XAVIER GARCIA-MOLL, JUAN C. KASKI

### RESUMEN

La inflamación ha sido identificada en los últimos años como un mecanismo clave en la aterogénesis. Se ha demostrado su rol en la progresión crónica de las lesiones obstructivas, y las rupturas y protrombosis relacionadas con la cardiopatía isquémica aguda. La medición de la proteína C reactiva en sangre refleja en forma sensible aunque inespecífica la presencia de inflamación. La elevación de la proteína C reactiva es un marcador de riesgo evolutivo hacia la progresión (obstrucciones arteriales periféricas, infarto, accidente cerebrovascular) tanto en personas sin antecedentes vasculares, como en la coronariopatía crónica e incluso tiene implicaciones de riesgo para la fase aguda del infarto y la angina inestable. Su aplicación en la práctica para la selección de conductas se ha visto limitada por aspectos técnicos y la necesidad de estudios de mayores dimensiones que la evalúen prospectivamente. *REV ARGENT CARDIOL* 1999; 67: 517-523.

*Palabras clave* Inflamación - Aterosclerosis - Proteína C reactiva - Angina inestable - Fisiopatología

### INTRODUCCION

Se sabe que la aterosclerosis, la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental, (1) está relacionada con factores de riesgo como el tabaco, la diabetes mellitus, la dislipemia y la hipertensión, los llamados factores de riesgo clásicos. El tratamiento de estos factores de riesgo contribuyó al descenso de la mortalidad relacionada con la aterosclerosis que se registraba en los países occidentales. (2) Sin embargo, estos factores de riesgo pueden estar ausentes en una proporción no despreciable de pacientes con cardiopatía isquémica (CI). Recientemente se describieron varios factores de riesgo cardiovascular "nuevos" que pueden ayudar a explicar esta discrepancia. Entre ellos se cuentan la hiperhomocisteinemia, (3) los niveles elevados de lipoproteína a (Lp[a]), (4) la alteración del balance entre radicales oxidantes y antioxidantes, (5) la hipercoagulabilidad, (6) el polimorfismo del gen de la enzima convertidora de la angiotensina, (7) la expresión del antígeno leucocitario humano (HLA)-DR, (8) las infecciones crónicas (9) y las alteraciones del óxido nítrico. (10) Durante los últimos años tam-

bién se observó que la inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria. (11, 12) Los niveles sanguíneos de proteína C reactiva (PCR), proteína sérica A amiloide y otros reactantes de fase aguda (como el fibrinógeno), todos ellos marcadores de inflamación activa, están más elevados en los pacientes con CI y mayor tendencia a presentar eventos cardiovasculares adversos. Varios estudios confirmaron el valor predictivo de estos marcadores inflamatorios en individuos aparentemente sanos y en pacientes con CI. Actualmente, la PCR es el marcador de inflamación que más atrae la atención de los investigadores alrededor del mundo, a pesar de que otros reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno, (13) la proteína A amiloide, (14, 15) el ácido siálico, (16) la albúmina (17) y la ceruloplasmina (18) también se relacionaron con riesgo cardiovascular.

En este trabajo trataremos en primer lugar sobre la relación entre aterosclerosis e inflamación, para discutir seguidamente el uso de los reactantes de fase aguda como marcadores de inflamación en la enfermedad aterosclerótica.

### Inflamación y aterosclerosis

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica diferentes tipos de células (como las células endoteliales, las musculares lisas vasculares, los macrófagos y los linfocitos) y numerosas familias de citoquinas y factores de crecimiento. (11) Estas moléculas pueden inducir diferentes funciones con dependencia de su acción sobre distintos tipos celulares y de las características del medio tisular.

La patogenia de la enfermedad aterosclerótica implica, entre otros, dos procesos principales: la inflamación y la trombosis. Actualmente se acepta que la alteración inicial que subyace en la aterogénesis es la disfunción endotelial. Esta disfunción puede ser causada por factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaco, la diabetes, etc., que iniciarán la expresión de glucoproteínas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. (11) Estas glucoproteínas adhesivas son miembros

de la familia de las selectinas (selectina E y selectina P) y de la superfamilia de las inmunoglobulinas (moléculas 1 de adhesión de plaquetas a células endoteliales [*platelet-endothelial cell adhesion molecule-1*] [PECAM-1], moléculas de adhesión intercelular [ICAM] y moléculas 1 de adhesión de células vasculares [VCAM-1]) (Figura 1). (19) Las glucoproteínas adhesivas de la superficie de las células endoteliales son reconocidas por integrinas presentes en la superficie de los monocitos y los linfocitos T. Una vez que estas células se "engancharon" a la superficie endotelial, los monocitos y los linfocitos T migran hacia el interior de la pared vascular a través de las uniones existentes entre las células endoteliales. Este proceso está influido por moléculas reguladoras del crecimiento y por sustancias quimioatráctivas liberadas tanto por las células endoteliales como por los leucocitos adheridos (como las interleuquinas, los leucotrienos, el factor del crecimiento derivado de

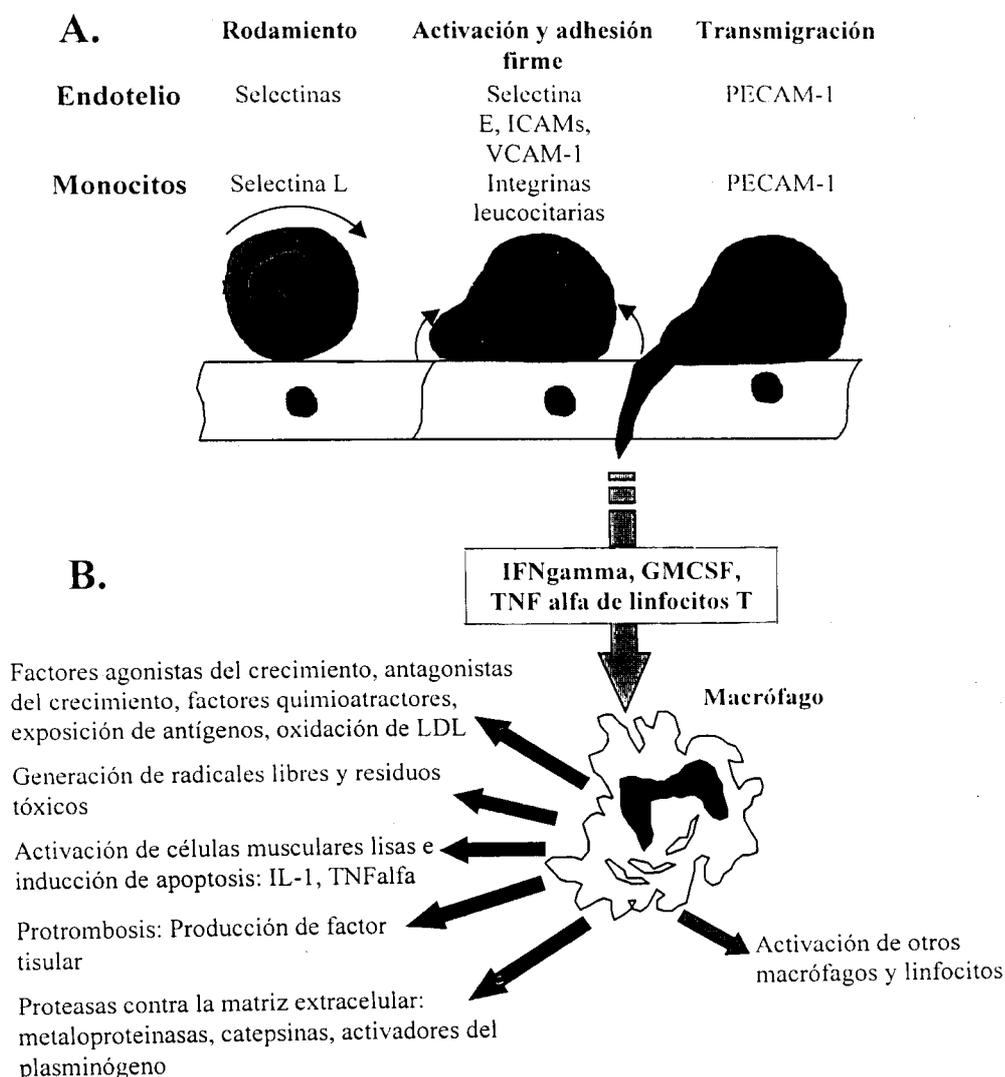


Fig. 1. Fase inicial del proceso aterosclerótico. **A.** Adhesión y transmigración de monocitos hacia el interior de la pared arterial. **B.** Interior de la pared arterial. Funciones descritas de los macrófagos en la placa aterosclerótica.

las plaquetas [PDGF], la proteína 1 quimiotáctica de monocitos [MCP-1], PECAM-1). A medida que el proceso inflamatorio progresa, los monocitos llegan al espacio subintimal y a la media, donde pasan a ser considerados macrófagos. Los macrófagos acumulan lípidos del interior de la pared arterial y liberan nuevos factores de crecimiento y citoquinas que atraerán a nuevos macrófagos y células musculares lisas al lugar de inflamación. Estas moléculas producidas por las células presentes en la placa aterosclerótica inducen y regulan una gran variedad de funciones celulares, como la proliferación, la quimiotaxis, la producción de moduladores inmunes y un cúmulo de diferentes componentes de la matriz colágena (Figura 1). (11)

La inflamación también está implicada en el proceso activo de la ruptura de la placa aterosclerótica. Algunas citoquinas y factores de crecimiento están implicados en la síntesis de colágeno en el casquete fibroso de las placas (como el factor- $\beta$  transformador del crecimiento [TGF- $\beta$ ] y el PDGF), mientras que otros, como el interferón  $\gamma$  [IFN- $\gamma$ ], alteran la síntesis de colágeno de las células musculares lisas e inhiben su proliferación. (20) Es significativo que sólo los linfocitos T activados pueden elaborar IFN- $\gamma$ . Por lo tanto, en las circunstancias en que los linfocitos T están activados crónicamente, la producción de IFN- $\gamma$  altera el mantenimiento y la reparación de la matriz colágena. (12) Es más, las placas activas expresan enzimas conocidas como metaloproteinasas de matriz extracelular, que inducen la degradación de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular en las placas ateroscleróticas. (21) El resultado de todo ello es la alteración del balance entre síntesis y degradación de los componentes de la matriz en las zonas con inflamación activa en las placas ateroscleróticas ("zonas vulnerables"), que debilitará el casquete fibroso. El casquete fibroso de las placas vulnerables se fisurará, con ruptura de las placas y desencadenamiento de eventos trombóticos que a su vez ampliarán la cascada inflamatoria en la placa. El resultado final de la fisura de la placa será un aumento súbito del volumen de la placa. Otro mecanismo por el que las placas pueden sufrir un incremento súbito del volumen es mediante una hemorragia intraplaca.

**Inflamación y trombosis.** Existe un vínculo claro entre inflamación y trombosis, las cuales se influyen en forma recíproca. (22) Las células inflamatorias activadas sintetizan moléculas que modulan la cascada trombótica (como, por ejemplo, factor tisular en macrófagos activados, o trombina, un poderoso estimulante de la mitogénesis y activador plaquetario). El fibrinógeno, un reactante de fase aguda y molécula clave en el proceso trombogénico, desempeña un papel importante en la adhesión y la agregación de

las plaquetas. El papel del fibrinógeno en la aterosclerosis se sugirió al observarse en especímenes anatomopatológicos el depósito de péptidos relacionados con el fibrinógeno en un ateroma en fase preclínica. (23, 24) El fibrinógeno puede contribuir a la aterogénesis por inducción de la desorganización y la migración de células endoteliales, y por lo tanto, alteración de la permeabilidad vascular, (25) y por estimulación de la proliferación de células musculares lisas. (26) La trombina, otra proteína clave en la trombogénesis, puede inducir la producción de IL-1 en los macrófagos. (27) La IL-1 tiene diferentes funciones, incluidas la inducción de la proliferación de células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales. (28) La plasmina, una enzima responsable de la fibrinólisis, degrada componentes de la matriz extracelular y de la membrana basal (29) y activa colagenasas latentes (como las metaloproteinasas de la matriz extracelular). (30) Estas propiedades de la plasmina son importantes para la migración celular. La trombosis y la inflamación también están relacionadas mediante el papel regulador que tienen las citoquinas y los factores de crecimiento como la IL-1 y la IL-4 en el balance trombótico-trombolítico. La IL-1 puede estimular la producción de PAI-1 en células endoteliales (31) y la IL-4 induce la producción de t-PA en los monocitos. (32) La Lp(a) también es un modulador importante de la trombosis. Su estructura es muy similar a la del fibrinógeno. La Lp(a) se une a la fibrina, compitiendo por el plasminógeno y por el t-PA, y por lo tanto reduce la eficacia catalítica del t-PA, lo cual facilita su unión con la fibrina. (33) La Lp(a) compite con el plasminógeno en su unión con los receptores de la superficie celular de las células mononucleares, las células endoteliales y las plaquetas. Finalmente, la Lp(a) induce selectivamente la expresión y la secreción de PAI-1 por parte de las células endoteliales en cultivo. (34)

Se sabe que la inflamación en las placas ateroscleróticas puede ser desencadenada, mantenida e incrementada por múltiples factores, como la presencia de LDL oxidadas, incremento de la concentración de radicales superóxido, macrófagos activados, linfocitos activados, incremento de IL-1, IL-6, interferón- $\alpha$  y Lp(a). (35)

#### **Reactantes de fase aguda como marcadores de inflamación en la enfermedad arterial coronaria**

Los reactantes de fase aguda son marcadores de inflamación activa sensibles, pero muy inespecíficos. Son proteínas que se sintetizan en los hepatocitos, estimulados por las citoquinas. Las citoquinas implicadas en este proceso son la interleuquina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). (36) Ambas moléculas se sintetizan en macrófagos acti-

vados y su producción y aumento de niveles en la sangre se incrementan como respuesta al estrés metabólico, infecciones o a inflamación. El primer reactante de fase aguda que se valoró sistemáticamente como marcador de riesgo cardiovascular fue el fibrinógeno. (13, 37) Se publicaron estudios epidemiológicos importantes en los que se relaciona la ocurrencia de eventos cardiovasculares con niveles elevados de fibrinógeno. (13, 38) Recientemente, sin embargo, el interés de los investigadores se centró en la PCR. El término proteína C reactiva hace referencia a que en 1930 Tillet y Francis observaron que esta proteína reaccionaba con el polisacárido somático C de *Streptococcus pneumoniae*. (39) Aunque no se conoce en detalle el papel de la PCR en el proceso inflamatorio, se sugirió que esta molécula tiene una función importante, ya que reacciona con receptores de la superficie celular, facilitando la opsonización y la fagocitosis. Asimismo, también activa la vía clásica del complemento, se liga a fragmentos de cromatina, inhibe el crecimiento de células tumorales y su diseminación metastásica y, finalmente, modula las funciones celulares de los glóbulos blancos polimorfonucleares. (40)

La concentración elevada de PCR es un factor pronóstico independiente en pacientes con CI (síndromes coronarios agudos y angina estable) así como en pacientes con enfermedad vascular periférica. (14, 15, 41-46) Dos estudios recientes (14, 41) demostraron la existencia de una asociación significativa entre la PCR y el riesgo cardiovascular y, en consecuencia, tuvieron un gran impacto en la comprensión de los síndromes coronarios agudos. El PHS (41) es un estudio con diseño anidado en el que se reclutaron 22.071 varones aparentemente sanos, con un seguimiento de 14 años. En este estudio se consideraron como casos los primeros 543 varones con un evento cardiovascular durante el seguimiento y se escogieron 543 controles ajustados por edad y tabaquismo. Los varones aparentemente sanos que no tuvieron eventos (controles) tenían una PCR basal de 1,13 mg/L en comparación con 1,40 mg/L en los varones aparentemente sanos que tuvieron eventos cardiovasculares ( $p < 0,001$ ). Considerando por separado el grupo de varones con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico, tenían niveles basales de PCR significativamente más elevados que los varones sin eventos. Las concentraciones de PCR eran de 1,51 mg/L, 1,36 mg/L y 1,38 mg/L, respectivamente. Los varones con trombosis venosa tuvieron una PCR basal de 1,26 mg/L, similar a los controles (1,13 mg/L), pero también similar a los varones con accidente cerebrovascular isquémico (1,36 mg/L). En un segundo estudio, relativamente pequeño, realizado en 32 pacientes con angina estable, 31 con angina inestable y 29 con infarto

de miocardio, los autores observaron que los valores de PCR y proteína A amiloide sérica tenían relación con el pronóstico. (14) En este trabajo se utilizó un valor de corte para establecer la categoría PCR alta/normal en 3 mg/L sobre la base del percentilo 90 de una población control. Los pacientes con angina inestable tuvieron concentraciones de PCR mayores que los pacientes con angina estable. Los pacientes con angina inestable y PCR elevada tuvieron más episodios isquémicos ( $4,8 \pm 2,5$  versus  $1,8 \pm 2,4$ ,  $p = 0,004$ ) y más posibilidades de fallecer durante el ingreso en la unidad coronaria que los pacientes con PCR baja. Posteriormente, estos hallazgos fueron confirmados en un estudio más grande en el que se evaluó el valor pronóstico de la PCR en la angina inestable. (45) Este estudio incluyó a 965 pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían niveles mayores de PCR que los pacientes sin eventos. Sin embargo, sólo se observó una tendencia no significativa en los pacientes con PCR elevada en cuanto a la incidencia de nuevos infartos de miocardio en el grupo de los que fallecieron y/o tuvieron un nuevo infarto de miocardio en comparación con aquellos sin eventos durante el seguimiento ( $7,5$  [1-17] versus  $5$  [0-14], respectivamente;  $p = 0,067$ ). Al realizar un análisis de regresión logística con otros factores de riesgo, la PCR no fue un factor de riesgo independiente de muerte y/o infarto de miocardio.

El primer gran estudio que valoró la relación entre la PCR y la angina estable fue el ECAT, (42) en el que se incluyeron 1.030 pacientes con angina inestable, 743 con angina estable y 326 con dolor torácico atípico no coronario. Sorprendentemente, no se observaron diferencias significativas en la concentración de PCR entre los tres grupos (1,77 mg/L, 1,68 mg/L y 1,67 mg/L, respectivamente), de forma que los presentes se analizaron en forma conjunta para determinar el valor de la PCR como marcador de eventos cardíacos. En este estudio se observó que los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio tenían niveles de PCR significativamente más altos que los pacientes sin infarto previo (1,82 mg/L versus 1,65 mg/L, respectivamente). Asimismo, se observó que los pacientes sin afectación de vasos coronarios tenían una PCR de 1,43 mg/L, mientras que aquellos con enfermedad de un vaso, dos vasos, o tres o más vasos tenían, respectivamente, PCR de 1,73 mg/L, 1,90 mg/L y 1,86 mg/L ( $p = 0,01$ ). En este estudio, los pacientes con niveles más elevados de PCR (quintilo más alto de la población estudiada) tuvieron un riesgo más de dos veces superior de tener un evento cardiovascular durante el seguimiento que el resto de la población. Desafortunadamente, en este trabajo sólo se ofrecieron los datos

como riesgo relativo, sin que se presentaran las concentraciones absolutas de PCR en pacientes con eventos y sin ellos. Aunque los estudios como el ECAT incluyeron una gran cantidad de pacientes con angina estable, ninguno investigó el valor predictivo de la PCR en una población constituida únicamente por pacientes con angina estable.

Recientemente se publicaron trabajos en los que se combina el papel de la PCR y de otras variables, como la troponina T y el colesterol, como marcadores de riesgo cardiovascular. (47, 48) En un trabajo en el que se combinaba la PCR y el colesterol total y HDL en hombres aparentemente sanos, los niveles de PCR añadían significación estadística al valor predictivo de los parámetros lipídicos en la determinación del riesgo de primer infarto de miocardio (el riesgo relativo de las variables lipídicas aumentaba de 2,1 [1,3-3,4] a 5,2 [2,5-10,5]). (48) En otro estudio en el que se analizaba el valor predictivo de la PCR combinada con la troponina T, (47) los autores utilizaron un valor de corte para definir PCR patológicamente elevada. El valor se obtuvo a partir del percentilo 99 de la distribución de PCR en 104 controles normales en el laboratorio central de los autores. Este estudio demostró que la elevación de la PCR a su ingreso ( $\geq 15,5$  mg/L) tenía una asociación significativa con un incremento de la mortalidad a los 14 días en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q (5,1% versus 0%, respectivamente). Combinando PCR y troponina T positiva precoz, se obtuvieron resultados similares. Según este estudio, la PCR es un potente predictor de mortalidad precoz, por sí sola o combinada con la troponina T, en pacientes con síndromes coronarios agudos.

Los estudios mencionados hasta el momento se llevaron a cabo sólo o en gran parte en varones. Recientemente se publicó el primer trabajo en el que se evaluó el valor predictivo de la PCR en mujeres. (49) En este trabajo se partió de una población de 28.263 mujeres aparentemente sanas que aportaron muestras basales de sangre. De ellas, en el análisis estadístico entraron 122 mujeres que sufrieron un primer evento cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, AITP, cirugía de revascularización coronaria o muerte coronaria) y 244 controles ajustados por edad y tabaquismo. Los autores observaron que luego de ajustar por otros factores de riesgo, las mujeres con eventos cardiovasculares tienen niveles de PCR significativamente mayores que las mujeres sin eventos durante el seguimiento, un resultado similar al obtenido en varones aparentemente sanos. (41)

#### ¿La PCR tiene utilidad en la toma de decisiones clínicas en el paciente individual?

Los hallazgos sobre el valor de la PCR como mar-

cador pronóstico de eventos coronarios son interesantes y aportaron nuevos conocimientos sobre la patogenia de la aterosclerosis. Sin embargo, la utilización de la PCR como marcador de rutina en el paciente individual no es tan directa como sería deseable. Todavía quedan varios problemas por resolver antes de su aplicación en la clínica.

Aunque los reactantes de fase aguda son marcadores sensibles de inflamación, tienen una especificidad muy baja. Es más, aunque se conocen diferentes funciones de la PCR, todavía no se determinó su relevancia en la aterosclerosis. Por otro lado, los datos sobre el valor pronóstico de la PCR en los diferentes estudios se obtuvieron utilizando diferentes ensayos. Además, desde un punto de vista analítico, se sabe que la variabilidad intraindividual de los valores de PCR es muy elevada (entre el 42% y el 63%). (50, 51) La expresión de los resultados tampoco es homogénea, ya que podemos encontrarlos como riesgo relativo (sin cifras absolutas de los valores de PCR en casos y controles), como concentración de PCR en pacientes con eventos, en comparación con los pacientes sin eventos, y otros estudios en los que se comparan otros factores de riesgo en función de tener la PCR elevada o no.

Una limitación importante para usar la PCR como marcador clínicamente útil es que los ensayos analíticos supersensibles como los utilizados en esos trabajos no están necesariamente disponibles en hospitales generales.

Otro problema es la falta de puntos de corte aceptados para definir los niveles "normales" o "patológicos". Hasta el momento se publicaron varios puntos de corte, (14, 47) generalmente basados sobre los datos de controles en los respectivos laboratorios. Sin embargo, los puntos de corte propuestos son entre 2 y 10 veces superiores a los de los varones aparentemente normales que tuvieron un infarto de miocardio durante el seguimiento. (41)

La mayoría de los estudios en los que se demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas incluyeron un número considerable de pacientes, lo que subraya el hecho de que las diferencias de la concentración de PCR entre pacientes con alto y bajo riesgo son realmente pequeñas. Si se aplicara la variabilidad intraindividual en los resultados publicados hasta el momento, muchos valores significativos entre casos y controles se solaparían entre sí. Por lo tanto, la extrapolación de estos resultados de grandes estudios a cada paciente se hace difícil. Es más, en el estudio FRISC (45) no se observó que la elevación de la PCR fuera un factor de riesgo independiente de muerte y/o infarto de miocardio durante el seguimiento cuando la PCR se ajustó por otros factores de riesgo en un modelo de regresión logística.

Como se demostró en el caso del fibrinógeno, diversas variables pueden modificar la PCR en sangre, como edad, tabaquismo, sexo, menopausia y enfermedades agudas. Por lo tanto, todas ellas se deben tener en consideración en cada paciente.

Por todo ello, no sorprende que todavía no se haya hecho una utilización clínica sistemática de estos marcadores. Se necesita más investigación para poder establecer el papel real de la PCR en la aterosclerosis, y es necesario seguir buscando marcadores de inflamación más específicos que puedan aportar información pronóstica más precisa en pacientes con cardiopatía isquémica.

## SUMMARY

### INFLAMMATION, C-REACTIVE PROTEIN AND CARDIOVASCULAR RISK

**In the past few years inflammation has been identified as a key mechanism in atherogenesis. Its role in the chronic progression of obstructive lesions as well as in ruptures and prothrombosis related to acute ischemic disease has been demonstrated. C-reactive protein levels in plasma are a sensitive although unspecific reflection of inflammation. C-protein elevation is a marker of risk of progression (peripheral arterial blockades, infarction, stroke) in subjects without previous vascular disease as well as in patients with chronic coronary artery disease, and it is also a risk factor in the acute phase of myocardial infarct and in unstable angina. Its usefulness as a tool to choose the best therapeutic approach has been limited by technical drawbacks and requirement of large prospective studies.**

*Key words* Inflammation - Atherosclerosis - C-reactive protein - Unstable angina - Pathophysiology

## BIBLIOGRAFIA

- American Heart Association: Heart and stroke facts: 1996 Statistical Supplement. Dallas, American Heart Association 1996; pp 1-23.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E y col for the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, medical care, and risk factors. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.
- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90: 1-11.
- Schwartzman RA, Cox ID, Poloniecki J, Crook R, Seymour CA, Kaski JC. Elevated plasma lipoprotein(a) is associated with coronary artery disease in patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1260-1266.
- Vita JA, Keaney JF Jr, Raby KE y col. Low plasma ascorbic acid independently predicts the presence of an unstable coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 980-986.
- Hamsten A, de-Faire U, Walldius G y col. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2: 3-9.
- Cambien F, Polrier O, Lecerff L y col. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
- Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F y col. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 1806-1812.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective from the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
- van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. *J Am Med Assoc* 1987; 258: 1183-1186.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
- Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983; 34: 141-212.
- Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ* 1991; 302: 143-146.
- Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ y col. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-1277.
- Reunanen A, Knekt P, Aaran R-K. Serum ceruloplasmin and the risk of myocardial infarction and stroke. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1082-1090.
- Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994; 8: 504-512.
- Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MK, Clowes A. Gamma interferon regulates avascular smooth muscle proliferation and its expression in vivo and in vitro. *Circ Res* 1988; 63: 712-719.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
- Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992; 86: III-95-III-99.
- Rotikansky CV. *A Manual of Pathologic Anatomy*. London, The Sydenham Society 1852; pp 265-275.
- Haust MD, Wyllie JC, More RH. Atherogenesis and plasma constituents. I. Demonstration of fibrin in the white plaque by fluorescent antibody technique. *Am J Pathol* 1964; 44: 255-267.
- Kadish JL, Butterfield CE, Folkman J. The effects of fibrin on cultured vascular endothelial cells. *Tissue Cell* 1979; 33: 130-135.
- Ishida T, Tanaka K. Effects of fibrin and fibrinogen degradation products on the growth of rabbit aortic smooth muscle cells in culture. *Atherosclerosis* 1982; 44: 161-174.
- Jones A, Geczy CL. Thrombin and factor Xa enhance the production of interleukin-1. *Immunology* 1990; 71: 236-241.
- Libby P, Warner SJC, Friedman GB. Interleukin-1: A mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth factor inhibitory prostanooids. *J Clin Invest* 1988; 88: 487-498.
- Liotta LA, Goldfarb RH, Brundage R, Siegal GP, Terranova V, Garbisa S. Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. *Cancer Res* 1981; 41: 4629-4636.
- Gross JL, Moscatelli D, Jaffer EA, Rifkin DB. Plasminogen

- activation and collagenase production by cultured capillary endothelial cells. *J Cell Biol* 1982; 95: 974-981.
31. Emeis J, Kooistra T. Interleukin-1 and lipopolysaccharide induce an inhibitor of t-PA in vivo and in cultured endothelial cells. *J Exp Med* 1986; 163: 1860-1866.
  32. Hait PH, Burgess DR, Vitti GF, Hamilton JA. Interleukin-4 stimulates human monocytes to produce tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1989; 74: 1282-1285.
  33. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, Scanu A. Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 240-245.
  34. Etingen OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells: A potential mechanism for thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991; 266: 2459-2465.
  35. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1217-1225.
  36. Gaudie J, Richards C, Northemann W, Frey G, Baumann H. IFN $\beta$ /BSF2/IL6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor-specific acute phase gene regulation in hepatocytes. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 46-59.
  37. Neumann FJ, Katus HA, Hoberg E y col. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina. *Br Heart J* 1991; 66: 425-430.
  38. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg Survey, 1989-1990. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 780-788.
  39. Gotschich EC. C-reactive protein. A historical overview. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 9-18.
  40. Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 129-147.
  41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Russell PT, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
  42. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable patients. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
  43. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47: 239-243.
  44. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.
  45. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Vallentin L for the FRISC Study Group. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-4210.
  46. Tracy RP, Lemaitre RN, Saty BM y col. 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.
  47. Morrow DA, Rifai N, Antman EM y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
  48. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
  49. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
  50. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43: 52-58.
  51. Clark GH, Fraser CG. Biological variation of acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 373-376.