

Fisiopatología y marcadores del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Xavier García-Moll

Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Las últimas 2 décadas han resultado especialmente importantes en el conocimiento de la fisiopatología de las lesiones ateroscleróticas. Esta breve revisión tratará aspectos habitualmente poco mencionados y obviará la fisiopatología que puede encontrarse fácilmente en la literatura médica. Se tratará la teoría de Glagov; la relevancia de la actividad de la placa (independientemente de la gravedad de la estenosis de la placa); una actualización sobre la relevancia de la infección por *Chlamydia pneumoniae* en la fisiopatología de la aterosclerosis; la importancia de los linfocitos en la actividad de la placa (además de la conocida actividad de los macrófagos); el papel de las lipoproteínas HDL más allá del transporte reverso de colesterol, y una obligada mención a la diabetes como factor de riesgo en la aterosclerosis. Finalmente, se repasará la utilidad de marcadores biológicos en el tratamiento clínico de la cardiopatía isquémica.

Palabras clave: Aterosclerosis. Fisiología. Inflamación. Colesterol HDL. Diabetes mellitus. Infección. Proteína C reactiva. Factor natriurético cerebral.

Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Pathophysiology and Biologic Markers

The last two decades have seen especially important advances in our knowledge of the pathophysiology of atherosclerosis. This brief review concerns aspects of pathophysiology that are frequently overlooked. It does not deal with the more common topics that can be found easily in the literature. Topics discussed here include Glagov's theory, the importance of plaque activity (irrespective of plaque stenosis severity), an update on the relevance of *Chlamydia pneumoniae* infection to the pathophysiology of atherosclerosis, the effect of lymphocytes on plaque activity (in addition to the well-known effect of macrophages), the role of high-density lipoproteins beyond that in reverse cholesterol transport, and some necessary words about diabetes mellitus as a risk factor for atherosclerosis. Finally, the usefulness of biologic markers in the clinical management of ischemic cardiopathy is reviewed.

Key words: Atherosclerosis. Physiology. Inflammation. HDL cholesterol. Diabetes mellitus. Infection. C-reactive protein. Brain natriuretic peptide.

INTRODUCCIÓN

Las últimas dos décadas han resultado especialmente importantes en el conocimiento de la fisiopatología de las lesiones ateroscleróticas. En la actualidad, en la práctica clínica habitual se manejan conceptos que en la década de los ochenta eran simplemente desconocidos. En esta breve revisión se tratarán aspectos en general poco mencionados, relativamente novedosos, y se obviará la fisiopatología, que puede encontrarse con facilidad en la bibliografía.

Un primer aspecto relevante que suele olvidarse es

la teoría de Glagov¹ (fig. 1). A diferencia de la teoría clásica del crecimiento de una lesión aterosclerótica, a finales de la década de los ochenta Glagov propuso

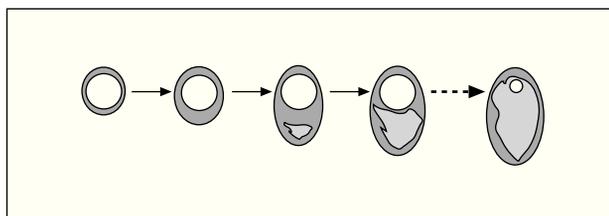


Fig. 1. Vasodilatación adaptativa vascular. Durante las fases iniciales se produce una vasodilatación que compensa la formación de la lesión de la pared vascular. Finalmente, el mecanismo vasodilatador no es suficiente y observamos estenosis de la luz vascular (flecha discontinua). Se trata de la fase final de un proceso que puede ser muy largo (décadas).

Correspondencia: Dr. X. García-Moll.
Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
San Antonio María Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: xgarcia-moll@santpau.es

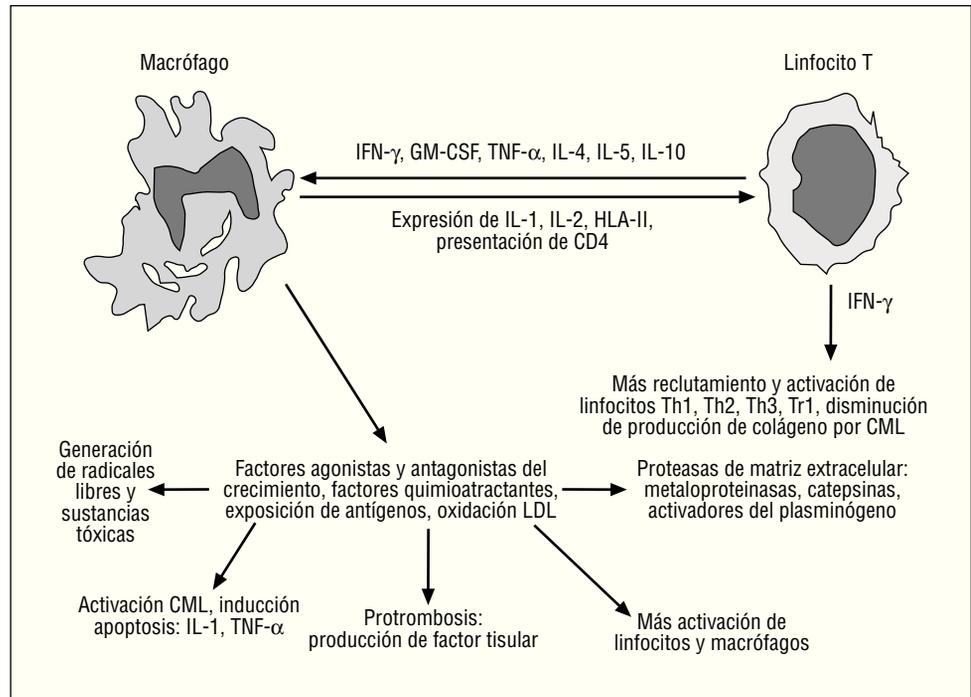


Fig. 2. Papel del linfocito en la fisiopatología de la aterosclerosis.

que el crecimiento de la lesión aterosclerótica se acompaña de remodelado adaptativo de la arteria lesionada, de forma que inicialmente la lesión crece hacia el exterior. En esta fase, el análisis de la luz coronaria no permite identificar ninguna alteración, mientras que el análisis de la pared arterial sí que muestra su existencia. Únicamente se hará visible por «luminografía» cuando la arteria agote su capacidad de remodelado. En este estadio la lesión ya tiene un diámetro > 50% del lumen arterial. Por tanto, cuando en una coronariografía se observan arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas no debemos pensar necesariamente en arterias coronarias sanas.

En la actualidad se empieza a dar la relevancia que merece a la biología de la placa, la actividad de placa, que es la que confiere el riesgo a una lesión de producir un síndrome coronario agudo (SCA), más que su grado de estenosis luminal². Las lesiones biológicamente más activas tienen una serie de características diferenciales respecto de las más quiescentes. Son características morfológicas (como, p. ej., la presencia de un núcleo lipídico y de un casquete fibroso delgado) e inflamatorias, con un gran infiltrado de macrófagos y linfocitos, y una gran producción de moléculas que destruyen el citoesqueleto de la placa aterosclerótica (citocinas o metaloproteinasas, entre otras) y una disminución de la síntesis de proteínas, como el colágeno, que confieren estabilidad a la placa.

Durante la década de los ochenta se observaron datos epidemiológicos en los que la serología positiva a algunas bacterias, especialmente *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*, tenía relación con la car-

diopatía isquémica³. Posteriormente se publicaron dos estudios en los que el tratamiento antibiótico frente a *C. pneumoniae* disminuía el número de eventos adversos en pacientes con infarto agudo de miocardio^{4,5}. Por último, a raíz de las dudas suscitadas por los mencionados trabajos, se han realizado varios grandes estudios en los que se ha analizado el papel de dos bacterias, *C. pneumoniae* y *H. pylori*. En ninguno de ellos (por orden alfabético, ACADEMIC, ACES, ANTIBIO, AZACS, CLARIFY, ISAR-3, PROVE IT, STAMINA, WIZARD)⁶⁻¹⁴ se ha demostrado que la erradicación de dichos gérmenes haya mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica (sea en fase aguda o crónica). En estos estudios se ha incluido a varios millares de pacientes, de forma que en la actualidad se tiende a considerar que la infección no desempeña un papel relevante en la génesis de los síndromes coronarios agudos. Sin embargo, la relevancia de la teoría infecciosa ha sido la que ha puesto de manifiesto la importancia de las células inflamatorias, los macrófagos y los linfocitos, y de las interacciones entre ellas.

En general, cuando se trata la fisiopatología de las placas ateroscleróticas se hace mención a la presencia de macrófagos, pero no se suele tener en cuenta que los linfocitos (principalmente los T) también tienen una gran participación activa (fig. 2). Los macrófagos presentan lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas y proteínas *heat shock* (Hsp) microbiana para que los linfocitos T CD4+ antígeno-específicos las reconozcan. Las células T CD4+ activadas pueden diferenciarse hacia células Th1 proinflamatorias, células Th2 que promueven la producción de anticuer-

pos, células Tr1 que suprimen la activación inducida por antígeno de otras células T CD4+, o células Th3 productoras de factor transformador del crecimiento beta (TGF- β). La presentación de antígenos lipídicos por la molécula macrofágica CD1 produce la activación de células CD4+ NK1.1+ que promueven respuestas Th1 y Th2. El balance entre subgrupos de células T proinflamatorias y antiinflamatorias tiene una gran influencia en la actividad y la progresión de la enfermedad. Los mecanismos que regulan este balance todavía no están claros, pero en parte están determinados por citocinas. Por tanto, los linfocitos actúan como mediadores en el diálogo inflamatorio: responden a las citocinas secretadas por los macrófagos, sintetizan a su vez citocinas que incrementan el reclutamiento de más células inflamatorias (otros linfocitos o monocitos circulantes), y pueden frenar la respuesta inflamatoria a través de mecanismos de contrarregulación negativa. El conocimiento de los epítomos frente a los que reaccionan los linfocitos podría abrir el camino a una eventual «vacuna» antiaterosclerótica, como se ha sugerido indirectamente en el caso de las vacunaciones contra la gripe o con partículas de LDL modificadas^{15,16}.

Un tercer concepto que cabe destacar es el papel del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la fisiopatología de la aterosclerosis. Tradicionalmente se ha relacionado el aumento del cHDL con un mejor pronóstico. El mecanismo más comúnmente conocido es su función de transporte de colesterol desde las arterias hacia el hígado. Sin embargo, en los últimos años se han ido descubriendo múltiples facetas de las apolipoproteínas relacionadas con las partículas HDL¹⁷. En la actualidad se sabe que el cHDL reduce las tendencias protrombóticas, lo que disminuye el factor activador de las plaquetas en células endoteliales. Además, estimula la producción de óxido nítrico (NO) endotelial y prostaciclina, favoreciendo un tono vasodilatador y también antitrombótico. Por último, se ha descubierto que el cHDL tiene importantes propiedades antiinflamatorias al inhibir la modificación oxidativa proaterogénica de las LDL y la expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales y MCP-1. Por tanto, debemos considerar las partículas HDL como protagonistas del transporte reverso del colesterol, pero también como importantes agentes antiinflamatorios y antitrombóticos.

Por último, hay un factor de riesgo que tiene relación con todo lo mencionado anteriormente. Suele estar asociado a las alteraciones del perfil lipídico, la hipertensión arterial, el sobrepeso y la obesidad: la diabetes mellitus. Además, su prevalencia en todo el mundo se incrementará dramáticamente en los próximos años¹⁸. Por desgracia, a pesar de un buen control glucémico, la diabetes progresa de forma implacable. Los mecanismos pueden estar ligados o no a receptores específicos, lo que provoca que las

TABLA 1. Marcadores biológicos en el síndrome coronario agudo

Marcadores de inflamación	Factores relacionados con los lípidos
Proteína C reactiva	Lipoproteína (a)
Interleucinas (p. ej., IL-6)	Lipoproteínas remanentes
Amiloide sérica A	Apolipoproteínas A1 y B
Moléculas de adhesión vascular y celular	Subtipos de HDL
Ligando soluble CD40	LDL oxidada
Recuento leucocitario	LDL pequeña y densa
	Paroxonasa
Marcadores de hemostasia/trombosis	Otros factores
Fibrinógeno	Homocisteína
Antígeno del factor von Willebrand	Fosfolipasa A (2) asociada a la lipoproteína
Inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1)	Microalbuminuria
Activador del plasminógeno tisular	Resistencia a la insulina
Factores V, VII, VIII	Genotipo de PAI-1
Dímero D	Genotipo de la enzima de conversión de la angiotensina
Fibrinopéptido A	Genotipo ApoE
Fragmentos 1 + 2 de protrombina	Factores psicosociales
	Neopterina
	Adiponectina
	Leptina
Factores relacionados con las plaquetas	Factores relacionados con metabolismo de colágeno
Agregación plaquetaria	Metaloproteinasas (MP-9, PAPP-A), TIMP, mieloperoxidasa
Actividad plaquetaria	
Tamaño y volumen plaquetarios	

IL-6: interleucina 6; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasas.

complicaciones relacionadas con la diabetes sean ubicuas¹⁹. En el endotelio, la presencia de productos de glicación avanzada induce la liberación del factor nuclear kappa B, la gran llave que desencadena una cascada de fenómenos inflamatorios (fig. 3). Altera la matriz extracelular y el colágeno, atrapa las LDL en el espacio subendotelial que, además, son partículas LDL glicadas, más aterogénicas que las no glicadas, que incrementan la actividad inflamatoria que las rodea. Aumenta la secreción de citocinas, estimula la quimiotaxis y la activación de monocitos-macrófagos, etc. Por tanto, la diabetes mellitus y las comorbilidades que suelen asociarse inducirán un progreso más rápido de la severidad y la extensión de aterosclerosis y desencadenarán mecanismos desestabilizadores de la placa: más masa aterosclerótica con mayor tendencia a inestabilizar-

se inducirá una mayor frecuencia de eventos clínicos agudos.

OTROS MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Durante los últimos años se han propuesto multitud de marcadores bioquímicos relacionados con la cardiopatía isquémica (tabla 1), ya sea en personas que todavía no han presentado manifestaciones de la enfermedad, en pacientes con angina crónica o en pacientes con cardiopatía isquémica aguda.

Uno de los marcadores sobre los que se está escribiendo más en la bibliografía internacional es el péptido natriurético auricular de tipo B (BNP), pro-BNP y NT-proBNP. El BNP (32 aminoácidos) es un péptido que se produce, junto con el fragmento residual NT-proBNP (76 aminoácidos), como resultado de la degradación de la prohormona (pro-BNP, 108 aminoácidos). El BNP se sintetiza y se libera predominantemente en el miocardio ventricular como respuesta a una dilatación ventricular y a una sobrecarga de presión. Produce vasodilatación, natriuresis e inhibe el sistema simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, el BNP se utilizó como marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca, ya que parece ser un potente indicador pronóstico en todos los estadios de ésta, incluso mejor que indicadores pronósticos clásicos, como la clase NYHA, la creatinina sérica y, posiblemente, la fracción de eyección²⁰. Con posterioridad se ha utilizado también en el ámbito del infarto agudo de miocardio como marcador funcional de la afección miocárdica secundaria a la necrosis, ya que el BNP aumenta proporcionalmente con el grado de disfunción ventricular izquierda y la importancia de los síntomas de insuficiencia cardíaca²¹.

Se ha propuesto añadir el BNP a la troponina para establecer una valoración pronóstica posterior al SCA. La troponina proporciona una estimación de la masa miocárdica necrótica, mientras que el BNP ofrece una impresión de la repercusión funcional de esa masa necrótica. Por tanto, BNP, NTproBNP y proBNP pueden aportar información complementaria en la valoración de la presencia y la gravedad de insuficiencia cardíaca y del pronóstico en la cardiopatía isquémica. Sin embargo, se hace difícil comparar los resultados de los diferentes estudios porque se valoran poblaciones diferentes, se comparan con distintos patrones de referencia, se utilizan diversos puntos de corte, diferentes momentos de medición y variadas formas de ofrecer los resultados (concentración en valor absoluto, riesgos relativos, puntos de corte, etc.). Varios aspectos de los ensayos de BNP deben aclararse (parece que BNP es más elevado en mujeres, la obesidad también puede influir, el ritmo cardíaco de base, etc.), de forma que se debe valorar mejor la precisión diagnóstica y el valor pronóstico en las cardiopatías²². Probablemente en

los próximos años se conocerán con mayor detalle los aspectos sobre los que hay dudas en la actualidad, de forma que es posible que podamos disponer de puntos de corte o de algoritmos diagnósticos en los que se pueda considerar a los BNP como marcadores útiles en la clínica.

Otro de los marcadores sobre el que se han escrito innumerables artículos es la proteína C reactiva (PCR). Actualmente se sabe que la PCR desempeña un papel en la fisiopatología de la aterosclerosis, al activar la cascada inflamatoria y disminuir la síntesis de moléculas antiinflamatorias. Según sean las condiciones del medio en el que actúe, la PCR puede tener actividad antiinflamatoria o proinflamatoria, ya sea humoral o celular. Por definición, la inflamación es una respuesta sistémica o local frente a una noxa. Es natural, por tanto, que se produzcan fenómenos inflamatorios en toda la economía y que los podamos medir en sangre periférica, sea cual sea su origen.

A pesar de la gran difusión de los estudios sobre PCR en cardiología (si buscamos «PCR y cardiovascular» en la base de datos Pub Med la lista suma 1.352 artículos), hasta hace unos meses se desconocían los datos epidemiológicos de los valores de PCR en la población general. Durante el último año se han publicado varios trabajos en los que se ha cubierto esta falta de información. Podemos afirmar que la PCR varía en varones y mujeres y entre diferentes grupos étnicos: una gran proporción de aborígenes australianos tiene una elevada PCR, mientras que en China los valores son espectacularmente bajos²³. En Estados Unidos se ha realizado un estudio para valorar los valores de PCR en mujeres aparentemente sanas y se ha observado que un cuarto de las mujeres estadounidenses tiene valores de PCR elevados²⁴. Además, el grupo étnico es otra variable que se debe tener en cuenta para explicar los valores de PCR. Finalmente, en un estudio también americano realizado en la población general se ha demostrado que más de un 52% de la población americana debería considerarse de riesgo elevado de SCA según sus valores de PCR²⁵. Estos datos complican la generalización del uso de la PCR en la población general de forma sistemática.

Hay estudios en los que se ha determinado la relevancia pronóstica de la PCR con la de otros parámetros que sí se utilizan de forma sistemática en la práctica clínica. En estos estudios se hace evidente que las troponinas tienen un valor predictivo de nuevos eventos coronarios claramente superior a la PCR (cerca de 10 veces más potentes)²⁶.

Por otra parte, una variable a la que se atribuye importancia pronóstica como la PCR no debería tener una gran variabilidad biológica. Sin embargo, la PCR puede llegar a tener una variabilidad del 60%, y estímulos inespecíficos y banales como una viriasis puede multiplicar hasta por 1.000 las concentraciones de PCR²⁷.

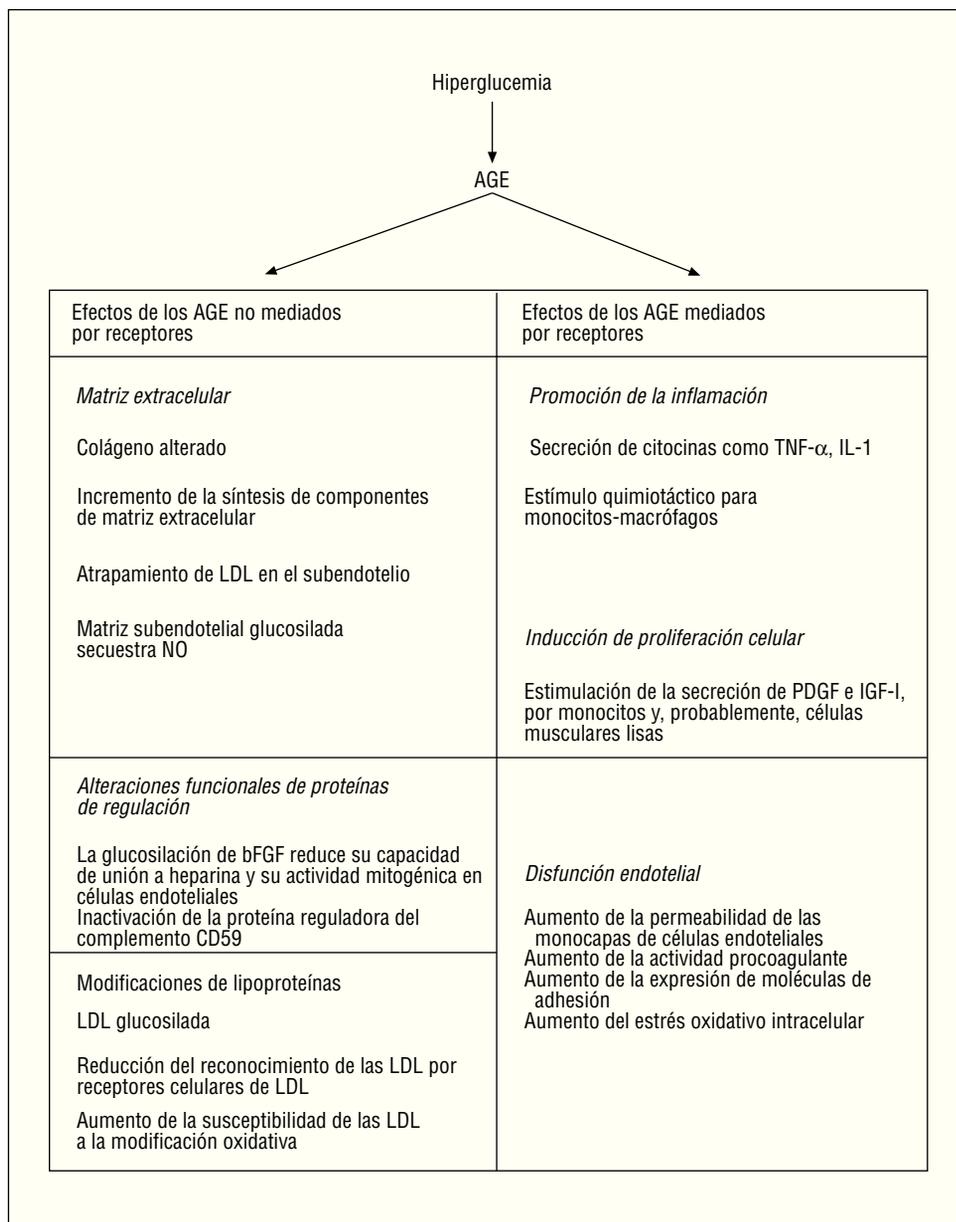


Fig. 3. Glucación e inflamación.

AGE: productos avanzados de la glucación; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1; IL-1: interleucina-1; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Recientemente, un grupo de bioquímicos clínicos extrapolaron los resultados ofrecidos por el grupo de Ridker y los reinterpretaban según la epidemiología clásica²⁸. Los resultados fueron realmente sorprendentes, ya que confieren un valor predictivo positivo a la PCR del orden de 70-100 veces menor que el del electrocardiograma (ECG). Sin embargo, debemos tener en cuenta que se trata de un ejercicio estadístico que no dispone de datos propios. Por otro lado, no debemos olvidar que gran parte de los resultados positivos se han obtenido con estudios de diseño anidado, lo que suprime la prevalencia real de la enfermedad en la población porque empareja un caso y un control. La consecuencia es que impide por definición realizar un análisis bayesiano de su aplicabilidad, que es el tipo de

análisis que se aplica en el entorno clínico a cualquier prueba diagnóstica para conocer su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Un aspecto que es importante recordar a la hora de interpretar los artículos publicados sobre marcadores biológicos es que se estudia a una población con poca validez externa, es decir, a pacientes que probablemente no tendremos en nuestra consulta o bien cuyas características están poco descritas y, por tanto, desconocemos a qué paciente podemos aplicar los hallazgos del estudio. Un ejemplo publicado recientemente²⁹ estudia el valor de NT pro-BNP, PCR y renina en pacientes con ictus, pero sin antecedentes de hipertensión o diabetes, sin que los autores especifiquen el hábito tabáquico, el consumo de ciertos fármacos ni la

función renal. La aplicación clínica de muchos estudios es difícil, ya que el clínico necesita conocer el riesgo absoluto que tiene su paciente de tener un evento cardiovascular en el futuro, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo posibles (un modelo máximamente explicativo): sexo, edad, presión arterial, valores de colesterol, alteraciones ECG, presencia de diabetes, conocimiento de la función renal, antecedentes vasculares relevantes (coronarios, cerebrovasculares, vasculorrenales o enfermedad vascular periférica).

Por tanto, a modo de conclusión podemos afirmar que la inflamación es un proceso relevante en la fisiopatología de la aterosclerosis. Desde el entorno clínico, la pregunta es si hay en la actualidad algún marcador de inflamación que aporte información clínicamente relevante en la cardiopatía isquémica³⁰. Sin embargo, hasta el momento los marcadores de inflamación han demostrado tener valor pronóstico estadísticamente significativo en pacientes con cardiopatía isquémica (sobre todo la PCR), pero la determinación de PCR no modifica el diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica, con dudas razonables sobre el pronóstico. Teniendo en cuenta todo ello, no resulta sorprendente que las últimas guías sobre el uso clínico de marcadores de inflamación³¹ en la enfermedad cardiovascular incluyan únicamente una recomendación de clase I: los valores de PCR sólo deberían expresarse en mg/l (nivel C de pruebas), sin que apoyen claramente la aplicación clínica de los marcadores de inflamación (¿todavía?).

BIBLIOGRAFÍA

- Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316:1371-5.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation.* 2003;108:1664-72.
- Saikka P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet.* 1988;2:983-6.
- Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:404-7.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet.* 1997;350:404-7.
- Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, Salunkhe K, Horne BD, Pearson RR, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation.* 2000;102:1755-60.
- Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, et al. ACES Investigators. Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. *N Engl J Med.* 2005;352:1637-45.
- Zahn R, Schneider S, Frilling B, Seidl K, Tebbe U, Weber M, et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation.* 2003;107:1253-9.
- Cercek B, Shah PK, Noc M, Zahger D, Zeymer U, Matetzky S, et al. AZACS Investigators. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:809-13.
- Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, Anttonen O, Juvonen J, Melin J, et al. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation.* 2002;105:1555-60.
- Neumann F, Kastrati A, Miethke T, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Valina C, et al. Treatment of *Chlamydia pneumoniae* infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:2085-9.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Grayston JT, Muhlestein B, Giugliano RP, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1646-54.
- Stone AF, Mendall MA, Kaski JC, Edger TM, Risley P, Poloniecki J, et al. Effect of treatment for *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina (STAMINA). *Circulation.* 2002;106:1219-23.
- O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al; Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:1459-66.
- Nilsson J, Hansson GK, Shah PK. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:18-28.
- León de la Fuente R, Gurfinkel EP, Toledo D, Mautner B. Vacunación antigripal en pacientes con síndromes coronarios agudos: beneficio del tratamiento en diferentes subgrupos. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:949-54.
- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res.* 2004;95:764-72.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414:782-7.
- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol.* 2002;1:1.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005;330:625.
- Wiviott SD, De Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2004;346:119-28.
- Clerico A, Michele Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004;50:33-50.
- Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1509-15.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, Myers GL. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem.* 2004;50:574-81.

25. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med.* 2005;352:1611-3.
26. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during instability in coronary artery disease.* *N Engl J Med.* 2000;343:1139-47.
27. Campbell B, Badrick T, Flatman R, Kanowski D. Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:85-8.
28. Levinson SS, Elin RJ. What is C-reactive protein telling us about coronary artery disease? *Arch Intern Med.* 2002;162:389-92.
29. Campbell DJ, Woodward M, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation.* 2005;112:1110-6.
30. García-Moll X, Ordonez-Llanos J. Role of hs-CRP measurements in the current cardiovascular risk assessment. *Clin Chim Acta.* 2005;355:215-8.
31. 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.