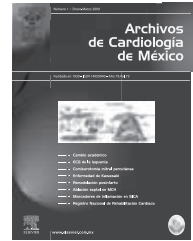




Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



REVISIÓN

Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo

José Manuel Fragoso-Lona^a, Julián Ramírez-Bello^b, David Cruz-Robles^a,
Oscar Pérez-Méndez^a, Aurora de la Peña^{a,c} y Gilberto Vargas-Alarcón^{a,*}

^aDepartamento de Biología Molecular, Grupo de Estudio en Genómica y Proteómica de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Tlalpan, México D.F., México

^bLaboratorio de Genómica de Enfermedades Complejas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, México D.F., México

^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido el 3 de julio de 2007; aceptado el 14 de agosto de 2008.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad arterial coronaria;
Síndrome isquémico coronario agudo;
Citocinas;
Inflamación

Resumen

La inflamación tiene un papel importante en las lesiones ateroscleróticas, ya que afecta a diversos estados del desarrollo del ateroma, que van desde el reclutamiento inicial de leucocitos hasta la rotura de la placa aterosclerótica inestable. Las reacciones inflamatorias en las placas ateroscleróticas coronarias son determinantes en el curso clínico de los pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial coronaria. Estudios recientes sugieren que varias moléculas inflamatorias, que se generan en diferentes puntos del desarrollo de síndrome isquémico coronario agudo, pueden reflejar diferentes aspectos del proceso aterotrombótico. Dichas moléculas pueden tener un papel en el riesgo a desarrollar enfermedad arterial coronaria y pueden correlacionarse con la gravedad de ésta. Algunas citocinas, proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión y otras moléculas, que son liberadas por las células inflamatorias, pueden reflejar los procesos inflamatorios en las placas ateroscleróticas. Sin embargo, aún debemos determinar si estos marcadores pro y antiinflamatorios pueden participar confiriendo riesgo o protección para el desarrollo de las afecciones cardiovasculares, o sólo reflejan el proceso subyacente de la enfermedad. El estudio de estos marcadores puede ser importante para el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos o de prevención en la enfermedad coronaria, aunque se requiere más investigación y una evaluación bien diseñada de cada uno de estos marcadores antes de su uso en la práctica clínica.

© 2007 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gvargas63@yahoo.com (G. Vargas-Alarcón).

KEYWORDS

Coronary artery disease;
Acute coronary syndrome;
Cytokines;
Inflammation

Pro-inflammatory and anti-inflammatory markers in coronary artery disease and acute ischemic coronary syndrome**Abstract**

Inflammation plays an important role in the development of atherosclerotic lesions, affecting several stages of the atheroma's development going from the initial leukocyte recruitment to the eventual rupture of the unstable atherosclerotic plaque. The inflammatory reactions within coronary atherosclerotic plaques influence the clinical outcome of acute coronary syndromes and coronary artery disease. Recent studies suggest that inflammation markers may reflect different aspects of the atherothrombotic process in relation to the stages of acute coronary syndrome. These markers play an important role in the risk of developing coronary artery disease, and may correlate with its severity. Some cytokines, acute phase proteins, acute phase reactants proteins, and adhesion molecules released from the inflammatory cells may reflect the inflammatory process in atherosclerotic plaques. However, it remains to be determined whether these pro- and anti-inflammation markers may confer risk or protection for cardiovascular disease, or simply reflect the underlying disease process. The analysis of the markers may be useful for the development of new strategies for coronary disease prevention and treatment. Therefore, we need a well-designed evaluation of these markers before their use in the clinical practice.

© 2007 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es una de las principales causas de morbilidad en el mundo; sin embargo, aún se desconoce cómo se inicia esta afección. Se sabe que los componentes primarios más importantes en un evento coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable) son la aterosclerosis y la trombosis, sin olvidar los desencadenantes de riesgo clásicos, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo y las infecciones¹. Recientemente se ha observado que la inflamación tiene un papel importante en la EAC y otras manifestaciones de la aterosclerosis. Se sabe que en estadios tempranos de las placas ateroscleróticas, las moléculas del sistema inmunitario están presentes acelerando la progresión de la lesión, lo que conlleva al síndrome isquémico coronario agudo (SICA)². La inflamación, en la aterosclerosis, origina una gran variedad de estímulos que causan daño. El proceso se caracteriza por el movimiento de células del lumen vascular hacia la pared arterial, bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente³. El desarrollo de una lesión aterosclerótica temprana involucra, además, la adhesión de monocitos y su trasmigración del endotelio hacia el lumen vascular. Esto también provoca el reclutamiento de células inflamatorias y la proliferación de células de músculo liso que dan inicio al desarrollo de una placa aterosclerótica madura, que se cubre de una capa de fibras que separa el conjunto lipídico protrombótico del flujo sanguíneo laminar (fig. 1). Cuando esta capa es muy delgada, puede romperse e iniciar el evento coronario agudo⁴. Este evento es mediado por citocinas pro y antiinflamatorias, factores de crecimiento, células del músculo liso, células endoteliales y moléculas de adhesión^{5,6}. Las citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), pueden estimular la

producción de citocinas quimioatrayentes, así como integrinas alfa y beta, que desempeñan un papel importante en la aterogénesis, especialmente en la etapa de trasmigración del monocito al lumen vascular. La IL-6, una citocina proinflamatoria secundaria⁷, estimula la producción de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloide sérica A (SAA) y el fibrinógeno, en el hígado^{8,9}. Actualmente, ambas proteínas (IL-6 y PCR) se usan como marcadores de inflamación. Por otro lado, citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), parecen tener un efecto protector en la enfermedad^{10,11}. Conocer los perfiles de producción de citocinas pro y antiinflamatorias permite establecer su papel en diferentes fases de la aterogénesis (tabla 1).

Interleucina 1

La IL-1 es una de las primeras citocinas proinflamatorias en producirse durante el proceso aterogénico¹². Esta citocina presenta dos formas biológicamente activas: la IL-1 α y la IL-1 β ¹². En humanos, la IL-1 β se encuentra predominantemente en circulación y la IL-1 α es un regulador de eventos intracelulares y mediador de inflamación local^{12,13}. La IL-1 α y la IL-1 β se pueden unir a los mismos receptores en la superficie de las células blanco¹⁴. Existen dos tipos de receptores de IL-1 (IL-1R), el tipo I (IL-1RI) y el tipo II (IL-1RII)¹². La IL-1 se puede unir a el IL-1RI y transducir señales; además, puede formar un complejo de baja afinidad con proteínas accesorias, pero cuando se une al IL-1RII no transduce señales¹². Los principales tipos celulares que sintetizan IL-1 son los monocitos, los macrófagos y los macrófagos derivados de células espumosas; sin embargo, hay otras células, como las endoteliales, que también pueden producirla^{12,13}.

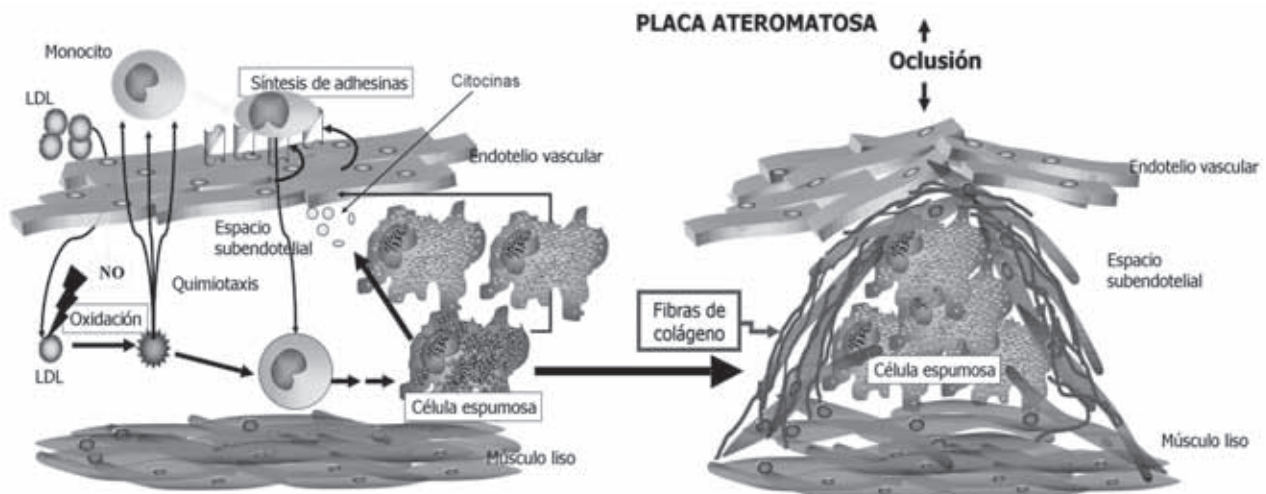


Figura 1 Modelo hipotético del proceso inflamatorio que se inicia cuando las lipoproteínas (LDL) circulantes quedan atrapadas en la matriz extracelular subendotelial y son oxidadas por especies reactivas de oxígeno, adquiriendo así propiedades proinflamatorias que dan lugar a una cadena de eventos que van desde el depósito de monocitos circulantes que exacerbaban la respuesta inflamatoria por la producción de citocinas al fagocitar las lipoproteínas oxidadas y la producción excesiva de elementos de la matriz extracelular y reclutamiento de nuevas células que dan lugar a la formación de la placa aterosclerótica. LDL: lipoproteínas de baja densidad; NO: óxido nítrico.

Tabla 1 Marcadores biológicos pro y antiinflamatorios

Citocinas
Citocinas proinflamatorias primarias: IL-1 y TNF- α
Citocinas antiinflamatorias: IL-10, TGF- β
Citocinas proinflamatorias secundarias: IL-6
Citocinas quimioatrayentes: IL-8, MCP-1, RANTES
Proteínas de fase aguda
Proteínas producidas en concentraciones altas: PCR, SAA
Proteínas producidas en concentraciones bajas: fibrinógeno
Moléculas de adhesión
Selectinas: P, E y L
Moléculas de adhesión celular: VCAM-1, ICAM-1
ICAM-1: molécula de adhesión intracelular; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; SAA: proteína amiloide sérica A; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular.

La IL-1 está involucrada en la inflamación que ocurre en la pared vascular durante la aterogénesis mediante la activación de monocitos y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, además de otras citocinas, quimioquinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células del músculo liso^{12,13}. De esta manera, la IL-1 puede participar en la aterogénesis mediante la proliferación de células del músculo liso¹⁵ y la actividad procoagulante de las células endoteliales¹⁶. También se ha observado que puede afectar al metabolismo de los lípidos¹⁷. Finalmente, se ha demostrado que la IL-1 tiene un papel importante en la patogénesis de la EAC debido a que hay un aumento en la síntesis de esta citocina en las placas atero-

matosas, además de concentraciones elevadas de IL-1 β en suero de pacientes con EAC¹⁸. Aunque el papel de la IL-1 parece ser muy importante en la aterogénesis, no se sabe con certeza si es un marcador independiente o asociado a eventos cardiovasculares o sólo es una molécula que se produce por otros estímulos inmunológicos de la afección. De hecho, un estudio epidemiológico con marcadores genéticos (VNTR) (repetidos en tándem de número variable) en el gen del antagonista del receptor de IL-1 (*IL-1Ra*) y un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el gen de *IL-1B* no reportó evidencia de asociación entre estos polimorfismos y la EAC¹⁹. De tal forma, que se requieren más estudios para determinar si valores elevados de IL-1 en plasma están asociados con EAC y SICA e incursionar en el estudio genético de esta citocina para tratar de conocer si, además, existe susceptibilidad genética en el desarrollo de esta enfermedad al analizar el gen y sus polimorfismos en diferentes poblaciones humanas.

Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es una citocina proinflamatoria con múltiples actividades biológicas y con un potente efecto inotrópico negativo²⁰. Entre las funciones biológicas descritas para el TNF- α se encuentran la producción de citocinas, proteínas de fase aguda, aumento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de neutrófilos y coestimulador de activación de células T. El TNF- α transduce señales a través de 2 vías distintas debido a 2 tipos de receptores transmembrana, el receptor TNF- α tipo I (TNFR-I) y el receptor tipo II (TNFR-II)^{21,22}. Se ha identificado la expresión de estos receptores en todos los tipos celulares, excepto en eritrocitos^{20,21}. Además de estos receptores, hay formas solubles que se pueden unir al TNF- α . Estos receptores solubles son formas truncadas de TNF- α , que pueden unirse a esta molécula y regular su acti-

vidad biológica²³. Las principales células que sintetizan TNF- α son los monocitos y macrófagos, aunque otras células que también los sintetizan son los linfocitos T, las células asesinas naturales (NK, del inglés *natural killer*), las células de músculo liso, las células endoteliales y algunas células tumorales²⁴. Tanto el TNF- α como la IL-1 β se han asociado directamente con inflamación local y generalizada debido a que tienen un efecto biológico similar²⁰.

Se ha documentado que el TNF- α influye en la patogénesis de la aterosclerosis debido a que está involucrado en la síntesis de proteínas de fase aguda, como la PCR, y de otras citocinas, como la IL-1 y la IL-6, que actúan como factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares²⁰. Los valores elevados de TNF- α y de sus receptores solubles en plasma se han asociado con la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio (IAM) y la EAC²⁵. Algunos autores han reportado que la forma soluble de los receptores podría tener un papel protector contra el efecto proinflamatorio del TNF- α ²⁶⁻²⁸. Sin embargo, ahora se sabe que tanto el TNF- α como sus receptores solubles (TNFR-I y TNFR-II) son predictores independientes de mortalidad en la insuficiencia cardíaca²⁹. Un estudio sugirió que la forma soluble del TNFR-I es el principal predictor, a corto y largo plazo, de mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes que presentaron IAM³⁰.

Interleucina 6

La IL-6 es una citocina proinflamatoria secundaria, con múltiples funciones biológicas, como la regulación de la respuesta inmunitaria, inflamación, hematopoyesis y regulación de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado^{7,31-33}. La IL-6 es producida por diversos tipos celulares, como las células del endotelio, del músculo liso, los linfocitos y los macrófagos, y uno de sus principales papeles es la regulación de la respuesta inmunitaria humoral, que afecta a la producción de inmunoglobulinas en las células B, y de tipo celular al regular la actividad citotóxica de la célula T³⁴. Evidencias experimentales indican que esta molécula tiene un papel medular en muchas afecciones crónicas inflamatorias y en el daño tisular³⁵. El efecto biológico de la IL-6 depende de su interacción con su receptor (IL-6R). El complejo entre la IL-6/IL-6R se asocia a una proteína de membrana celular que transduce señales, denominada gp130. Este evento permite la dimerización de gp130 para iniciar la cascada de señalización intracelular^{32,36}.

El IL-6R se presenta en dos formas: *a*) unida a la membrana celular, y *b*) en su forma soluble (sIL-6R). Esta última, de manera interesante, no tiene un efecto antagonista en la función biológica de IL-6, sino un efecto agonista. Estudios *in vivo* han demostrado que el complejo IL-6/sIL-6R asociado a gp130 puede activar varios tipos celulares; sin embargo, se ha observado que la IL-6 por sí sola no puede ejercer este efecto biológico^{36,37}. La forma soluble que se produce de la gp130 (sgp130) puede inhibir la actividad de la IL-6 mediante su unión con el complejo IL-6/sIL-R6^{32,36-38}. Varios estudios muestran que la IL-6 no sólo actúa como una de las principales citocinas inductoras de proteínas de fase aguda, sino también de citocinas y factores de crecimiento, activación de plaquetas, regulación de procesos procoagulantes y de la actividad mitogénica de las células de músculo liso²⁰.

Como ya se ha dicho, en la EAC y en el SICA, la inflamación tiene un papel central y se ha observado que proteínas de fase aguda, como la PCR, se encuentran aumentadas en el plasma de los pacientes, por lo que se ha sugerido que la IL-6 tiene un efecto directo en ambas afecciones. De hecho, en las placas ateroscleróticas humanas se han encontrado valores elevados de la IL-6 y varios estudios han reportado una asociación directa entre la IL-6 y el desarrollo de la EAC y de SICA^{20,39}. Actualmente, se sabe que la IL-6 es un factor de riesgo independiente de futuros eventos de IAM⁴⁰. Pai et al⁴¹ encontraron que los valores elevados de IL-6 en circulación son un marcador predictor que incrementa la mortalidad en individuos con EAC inestable y que es independiente de otros como la troponina T y la PCR⁴². Thomas et al también encontraron una asociación entre los valores elevados de la IL-6 y la presencia de IAM, que confirma lo hallado en los estudios en que se establece que la IL-6 es un marcador independiente de otras proteínas como la PCR para futuros eventos de IAM.

Quimiocinas

Las quimiocinas, denominadas también citocinas quimioatrayentes, pertenecen a una gran familia de polipéptidos de bajo peso molecular altamente básicos y que están formadas por 70-125 aminoácidos. Su función consiste en regular procesos celulares como la migración, el crecimiento y la activación de leucocitos, y otros tipos celulares^{43,44}. Actualmente, se han identificado aproximadamente 40 quimiocinas que pueden clasificarse en cuatro principales familias, de acuerdo con los residuos de cisteínas cercanas a su dominio amino (NH₂) terminal. Estas familias se designan como CC (beta), CXC (alfa) y dos familias de quimiocinas recién descritas: C y CX₃C₄ (en donde X representa a cualquier aminoácido diferente de cisteína [C] y el subíndice al número de aminoácidos)⁴⁵. Las quimiocinas se producen en respuesta a una serie de citocinas proinflamatorias primarias, tales como la IL-1 β y el TNF- α en los sitios donde ocurre daño. Una de estas quimiocinas es la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que es producida por macrófagos, células del músculo liso y células endoteliales⁴⁶. Otra de estas quimiocinas, la IL-8, se produce principalmente por macrófagos en lesiones humanas, como las placas ateroscleróticas⁴⁷.

La MCP-1 y la IL-8 son importantes en la aterogénesis, debido a que ambas moléculas inducen la atracción de monocitos y células T activadas. Se ha descrito que la MCP-1 y la IL-8 están involucradas en la inducción de los procesos de adhesión de los monocitos a la superficie endotelial^{48,49}. La función de la IL-8 comprende: la actividad angiogénica, la inducción de la migración y la proliferación de células de músculo liso, la inducción de una respuesta inmunitaria local y el reclutamiento de células T y macrófagos en placas aterogénicas tempranas⁵⁰. De esta manera, una vez que las células T activadas están en las placas, pueden sintetizar citocinas inflamatorias que inducen la expresión de metaloproteasas en macrófagos, contribuyendo al desarrollo de una placa aterosclerótica inestable⁵¹. Estudios clínicos muestran valores elevados de la IL-8 en el plasma de pacientes con angina inestable e IAM⁵². Inoue et al⁵³ encontraron valores elevados de la IL-8 en pacientes con EAC. En

este estudio, estos valores fueron predictores de eventos cardiovasculares y los resultados mostraron que esta quimiocina es un factor de riesgo independiente de la PCR⁵³. Al parecer, la IL-8 activa y atrae a los neutrófilos a los sitios de inflamación y esta activación puede estar relacionada con futuros eventos cardiovasculares. Además, estas quimiocinas se han visto involucradas en el remodelamiento vascular que ocurre durante la formación de placas ateroscleróticas inestables.

Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión son proteínas específicas que se encuentran en la superficie de las células endoteliales; su contraparte, los receptores, se encuentran en la superficie de los linfocitos. Entre sus principales funciones se encuentran la regulación de la migración de los leucocitos de la sangre a la pared de los vasos⁵⁴⁻⁵⁶. La L-selectina, la E-selectina y la P-selectina son algunas de las moléculas de adhesión que pertenecen a la familia de las selectinas. Estas proteínas median la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial, así como el paso de la superficie endotelial a la pared vascular⁵⁴⁻⁵⁶. Por otro lado, miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, como la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), participan en el arresto y la migración de leucocitos hacia la pared vascular⁵⁴⁻⁵⁷. La expresión de estas proteínas en la superficie endotelial depende de la respuesta de la IL-1 β y del TNF- α . Algunas moléculas de adhesión unidas a la membrana pueden presentar una rotura proteolítica y producir formas solubles. Tales proteínas sirven como marcadores de activación de células endoteliales e inflamación vascular.

Las concentraciones de moléculas de adhesión solubles en el suero de individuos con EAC, IAM y restenosis postangioplastia temprana se han relacionado directamente con la patogénesis de la afección²⁰. Estudios previos han reportado valores elevados de moléculas de adhesión asociados con angina estable, angina inestable e IAM. Por ejemplo, se ha demostrado que la forma soluble de la P-selectina es un factor de riesgo independiente para futuros eventos cardiovasculares⁵⁸. Del mismo modo, la forma soluble de ICAM-1 (ICAMs) se ha asociado como un factor de riesgo independiente de futuros eventos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos y con EAC⁵⁹⁻⁶¹. Otro estudio reportó que las ICAMs puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SICA, particularmente angina inestable⁶². Además, se ha reportado que las formas solubles de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina están asociadas con la mortalidad en pacientes con EAC⁶³.

Proteína C reactiva

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita⁶⁴ y se ha empleado como un marcador sistémico muy sensible en enfermedades inflamatorias e infecciosas. De esta manera, esta proteína tiene una amplia utilidad clínica en el monitoreo y diagnóstico diferencial. La PCR consta de 5 subunidades polipeptídicas, no glucosiladas e idénticas, que se asocian de forma no covalente para formar una configura-

ción anular pentamérica cíclica⁶⁵. Su síntesis ocurre principalmente en el hígado, bajo el estímulo de varias citocinas, primordialmente la IL-6^{8,64}, aunque otras, como la IL-1 o el TNF- α , pueden inducir su producción⁶⁶. La PCR es un marcador de inflamación generalizada y de daño tisular⁶⁴; de hecho, sus valores pueden aumentar hasta 1.000 veces durante un proceso de inflamación aguda⁹. El papel directo de la PCR en la aterosclerosis se observa cuando, en presencia de esta proteína, la ingesta de lipoproteínas de baja densidad por macrófagos se incrementa y contribuye a la formación de células espumosas. Además, puede activar al complemento en la placa aterosclerótica, llevándola a su inestabilidad, e induce la producción de moléculas de adhesión en células endoteliales humanas y se ha asociado también con disfunción endotelial, lo cual facilita la activación, la migración y el alojamiento de leucocitos que contribuyen a la formación de lesiones vasculares. Finalmente, también tiene propiedades proinflamatorias que pueden potenciar la patogénesis y la progresión de la placa aterosclerótica⁶⁷⁻⁷⁰. La PCR tiene un papel por demás interesante en la biología y la patología de las afecciones cardiovasculares, no sólo porque se une selectivamente a lipoproteínas de baja densidad (LDL) en su forma oxidada en las placas ateroscleróticas⁶⁸, sino también porque se deposita en la mayoría de ellas⁶⁹. Existen diversos estudios que han demostrado el valor pronóstico de la PCR en el síndrome coronario agudo y su valor como predictor independiente de otros marcadores que están relacionados con futuros eventos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos y en pacientes con IAM y EAC^{20,71,72}. En resumen, la PCR es de gran utilidad en el pronóstico en pacientes con EAC y es un fuerte predictor independiente de futuros eventos coronarios en individuos aparentemente sanos.

Amiloide sérico A

El SAA es una de las principales proteínas reactantes de fase aguda, con un aumento en su concentración de más de 1.000 veces durante procesos inflamatorios⁷³. El SAA está constituido por una familia de apolipoproteínas que rápidamente se liga a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) después de su síntesis y es potencialmente influido por el metabolismo del colesterol durante el estado inflamatorio. Durante la inflamación, el SAA puede asociarse principalmente con la tercera porción de la HDL₃, remplazando a la apolipoproteína A-1 (apolipoproteína predominante de esta molécula)⁷³. El SAA se sintetiza principalmente en el hígado⁷³; sin embargo, también puede haber síntesis extrahepática, ya sea en tejidos normales o afectados⁷⁴, dependiendo de estímulos sinérgicos entre las citocinas IL-1 e IL-6⁷⁵. En humanos, se ha encontrado SAA en todos los tipos celulares presentes en las lesiones ateroscleróticas, aunque no se sabe cuál es el papel de esta proteína en la aterogénesis^{75,76}.

Algunos estudios han analizado el riesgo a presentar enfermedades cardiovasculares asociadas con el gen del SAA y han encontrado que el riesgo que confiere este gen es bajo⁷⁷. Por otro lado, se ha documentado un modesto aumento en los valores de SAA en pacientes con enfermedades cardiovasculares⁷⁸ y también se ha reportado que esta proteína es útil en el pronóstico del SICA⁷⁹. Algunos estudios indican que el SAA es un marcador más sensible que la PCR

en enfermedades inflamatorias; sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta propuesta. Un estudio clínico mostró que valores elevados de SAA en pacientes hospitalizados con angina inestable e IAM tienen un mayor riesgo de mortalidad temprana⁸⁰, pero aún son pocos los estudios para determinar si esta proteína puede servir como un marcador predictor independiente de futuros eventos coronarios agudos⁸⁰.

Fibrinógeno

El fibrinógeno es una glucoproteína soluble que se encuentra en el plasma⁸¹, que se sintetiza principalmente en el hígado y tiene una vida media de, aproximadamente, 100 h⁸². El fibrinógeno es una proteína clave del sistema de la coagulación y es el precursor de la fibrina; en plasma, esta proteína es un reactante de fase aguda⁸³. Varios estudios han encontrado que el fibrinógeno es importante en procesos fisiopatológicos como la inflamación, la aterogénesis y la trombogénesis. Se ha sugerido que el fibrinógeno está involucrado en mecanismos como el aumento en la agregación plaquetaria y la formación de trombos. En estadios tempranos, el fibrinógeno se ha involucrado en la formación de placas que se integran a la pared de las arterias y que pueden convertirse en fibrina y en productos de degradación del fibrinógeno; también puede unirse a HDL y secuestrar más fibrinógeno. Tanto el fibrinógeno como sus productos degradados pueden mediar la adhesión de macrófagos a la superficie endotelial y su migración a la capa íntima⁸⁴.

Se ha demostrado que concentraciones elevadas de fibrinógeno se asocian con el riesgo de padecer un evento cardiovascular⁸³. El fibrinógeno se ha asociado a una variedad de factores clásicos de riesgo en la aterosclerosis, como la edad, el tabaquismo, colesterol unido a LDL (cLDL), inactividad física y presión sanguínea, que influyen en el desarrollo de EAC⁸⁵. Se ha sugerido que el fibrinógeno es por sí solo un factor independiente predictor de mortalidad, después de un IAM⁸⁶. Además, se ha reportado que predice futuros eventos de EAC⁸⁷, como se observa en un metaanálisis que incluyó 6 estudios epidemiológicos prospectivos con muestras representativas de población general. En este estudio se observó que los valores de fibrinógeno en plasma representan un factor independiente de riesgo cardiovascular⁸³. Por otro lado, también se ha propuesto que valores reducidos de fibrinógeno, en pacientes con enfermedades coronarias, pueden ser benéficos²⁰.

Interleucina 10

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria que tiene varios efectos biológicos, incluidas la inhibición del TNF- α , de la IL-18 y de la metaloproteasa 9^{88,89}. Entre sus principales funciones biológicas están la limitación y el “apagado” final de la reacción inflamatoria de un huésped en respuesta a un patógeno⁹⁰. Su efecto sobre los macrófagos no está limitado sólo a la regulación de citocinas, sino también a su papel en la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, de antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II, la presentación de antígenos y activación de linfocitos⁹⁰. De hecho, en suero de pacientes con SICA se han encontrado valores bajos

de IL-10⁹¹. Estas evidencias experimentales sugieren que valores reducidos de IL-10 en plasma pueden favorecer la inestabilidad de la placa y el desarrollo del SICA. Por otro lado, valores altos de IL-10 en plasma se han asociado a una mejoría vasorreactiva endotelial sistémica en pacientes con valores elevados de PCR⁹². Esto concuerda con lo reportado en algunos estudios en donde se ha observado que valores elevados de IL-10 en suero en pacientes con enfermedades cardiovasculares no sólo predicen un mejor resultado clínico después de un SICA, sino que también eliminan el riesgo asociado a valores elevados de PCR en suero^{10,33}. De hecho, la IL-10 ha mostrado tener un efecto protector en la función endotelial después de un estímulo inflamatorio agudo, ya que limita la generación de superóxido dentro de la pared vascular⁹³. Estudios *in vitro* sugieren que la IL-10 tiene un efecto antiaterogénico debido a que inhibe la adhesión de monocitos a células endoteliales, que es el primer paso para la invasión a la pared celular^{94,95}. Otra función de la IL-10 consiste en inhibir la síntesis de la metaloproteasa 9, mediante la producción de inhibidores fisiológicos e inhibidores de las metaloproteasas⁹⁵. A pesar de estas evidencias experimentales, se requieren de más estudios clínicos acerca de la IL-10 en plasma durante enfermedad aterosclerótica estable e inestable, ya que hasta el momento los datos obtenidos en humanos son escasos y controvertidos.

Factor de crecimiento transformante $\beta 1$

El TGF- $\beta 1$ es una proteína pleiotrópica que es secretada por muchos tipos celulares, como los macrófagos, los linfocitos, las células de músculo liso y las plaquetas. Se secreta en forma inactiva pero se activa cuando es degradado proteolíticamente⁹⁶. Se ha descrito que el TGF- $\beta 1$ tiene acción antiinflamatoria⁹². Ensayos *in vitro* sugieren que el TGF- $\beta 1$ puede regular la expresión de moléculas de adhesión de células vasculares en humanos, inducidas por citocinas proinflamatorias¹¹. En los últimos años, se ha propuesto que el TGF- $\beta 1$ puede tener un papel protector en la aterogénesis mediante la inhibición de la migración y la proliferación de células del músculo liso y macrófagos y ejerciendo un efecto protector en la función endotelial^{97,98}. Se ha observado que el TGF- $\beta 1$ disminuye la adhesividad de las células endoteliales a los leucocitos y linfocitos. Este efecto protector se debe a la inhibición en la expresión de VCAM-1, que es regulada por el TGF- $\beta 1$ ¹¹.

Algunos estudios han reportado valores bajos de la forma activa del TGF- $\beta 1$ en estadios avanzados de aterosclerosis⁹⁹. Otros han explorado la asociación entre el TGF- $\beta 1$ y la EAC, y han observado valores en suero de la forma activa del TGF- $\beta 1$ y se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad, por lo cual éste se ha reportado como un factor de riesgo independiente de otros marcadores estándar¹⁰⁰. Asimismo, se sabe que el TGF- $\beta 1$ tiene un efecto proinflamatorio y que participa en la excesiva acumulación de matriz extracelular en las paredes de los vasos dañados, lo que es muy desfavorable para éstos^{11,101}. Esto último contradice lo que sabemos acerca del TGF- $\beta 1$; sin embargo, cada vez se acepta más la teoría de que el TGF- $\beta 1$ tiene un papel antiaterogénico y estabilizador de las placas¹⁰¹. Finalmente, y de la misma forma que en el conocimiento de otras moléculas pro y antiinflamatorias, es necesario realizar más estudios

para determinar el papel de esta molécula en la aterosclerosis, la EAC y el SICA.

Conclusiones

Diversos estudios clínicos y experimentales indican que varias proteínas relacionadas con el proceso inflamatorio tienen un papel importante en la fisiopatología del SICA y los estadios tempranos de la formación y la rotura de la placa aterosclerótica. Se ha observado que citocinas proinflamatorias y quimiocinas promueven el reclutamiento de diversos tipos celulares, incluidos monocitos, células T y mastocitos, entre otras, a los sitios de formación de la placa. Estas citocinas, además, pueden activar proteínas procoagulantes y factores fibrinolíticos que favorecen la trombosis. Las evidencias experimentales indican que los marcadores proinflamatorios, como la PCR, el SAA, la IL-6 y el fibrinógeno, no sólo son importantes en el desarrollo de la EAC y el SICA, sino que además son factores predictores de futuros eventos coronarios agudos o de mortalidad. Otros marcadores, como el TNF- α , la IL-1 β o sus receptores solubles, se están analizando arduamente y, a pesar de que hay algunos reportes que muestran a estas moléculas como predictores de futuros eventos coronarios agudos, aún falta evidencia experimental que nos indique si estos biomarcadores se pueden utilizar para tal objetivo en la práctica médica. Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 y el TGF- β , desempeñan un papel muy importante en la inhibición de la respuesta inmunitaria celular; esto es de suma importancia en la EAC y el SICA, ya que evitan la síntesis de citocinas proinflamatorias involucradas en su desarrollo y en futuros eventos de IAM. Sin embargo, los estudios con respecto a citocinas antiinflamatorias son incompletos como para poder utilizarlos como biomarcadores de predicción. Se requieren de más estudios que evidencien si tienen un efecto predictor de protección en la EAC y el SICA, y en enfermedades cardiovasculares de algunas citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α), quimiocinas (MCP-1), proteínas de adhesión celular (V-CAM, selectina E) y antiinflamatorias (IL10, TGF- β) para poder concluir si son biomarcadores de riesgo independiente de PCR, IL6, SAA, y si tienen un valor predictivo en futuros eventos, como IAM, o mortalidad, ya que hasta el momento los datos no son concluyentes. Consideramos que las futuras líneas de investigación de la ciencia cardiológica deberán explorar con mayor profundidad el papel que desempeñan las citocinas pro y antiinflamatorias en el desarrollo de los SICA con el fin de establecer su papel como marcadores pronósticos de estos padecimientos.

Bibliografía

1. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21:1574-83.
2. Göran KH. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
3. Garcia-Mol X. Inflammatory and anti-inflammatory markers in acute coronary syndromes. Ready for use in the clinical setting? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:615-7.
4. Carter MA. Inflammation, thrombosis and acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2005;2:113-21.
5. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331:468-9.
6. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
7. Montavi A. The interplay between primary and secondary cytokines. Cytokines involved in the regulation of monocyte recruitment. *Drugs*. 1997;97 Suppl:15-23.
8. Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;557:87-101.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
10. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:2109-14.
11. Os I, Djurovic S, Seljeflot I, Berg K. Transforming growth factor (TGF)- β 1 inversely related to vascular cell adhesion molecule-1 in post menopausal women with coronary artery disease. A possible mechanism for the putative cardioprotective role of TGF- β 1? *J Intern Med*. 2002; 251:223-7.
12. Dinarello CA. Biological basis for interleukin-1 in disease. *Blood*. 1996;87:2095-147.
13. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med*. 1993;328:106-13.
14. Sims JE, March CJ, Cosman D, Widmer MB, MacDonald HR, McMahan CJ. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*. 1988; 241:585-9.
15. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1986;78:1432-8.
16. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin-1 induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med*. 1984;160:618-23.
17. Lopes-Virella MF. Interactions between bacterial liposaccharides and serum lipoproteins and their possible role in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1993;14 Suppl K:118-24.
18. Hasdai D, Scheinowitz M, Leibovitz E, Sclarovsky S, Aldar M, Barak V. Increased serum concentrations of interleukin-1 β in patients with coronary artery disease. *Heart*. 1996;76: 24-8.
19. Vohnout B, Di Castelnuovo A, Trotta R, D'Orazio A, Panniteri G, Montali A, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Haematologica*. 2003;88: 54-60.
20. Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit*. 2002;8:RA5-12.
21. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today*. 1992;13:151-3.
22. Tartaglia LA, Weber RF, Figari IS. The two different receptors for tumor necrosis factor mediate distinct cellular responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:9292-6.
23. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:745-56.
24. Bemelman MHA, Van Tits LJH, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol*. 1996;16:1-11.
25. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, Forrester JS. Detection and localization of TNF in human atheroma. *Am J Cardiol*. 1990;65:297-302.
26. Hale KK, Smith CG, Baker SL. Multifunctional regulation of the biological effects of TNF- α by the soluble type I and type II TNF receptors. *Cytokine*. 1995;7:26-38.

27. Maury CPJ, Teppo AM. Circulating tumor necrosis factor- α (cachectin) in myocardial infarction. *J Int Med.* 1989;225:333-6.
28. Pannitteri G, Marino B, Campa PP, Martucci R, Testa U, Peschle C. Interleukin 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;80:622-5.
29. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103:2055-9.
30. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2005;111:863-70.
31. Aggawal BB, Puri RK. Human cytokines: their role in disease and therapy. Cambridge: Blackwell Science Ed.; 1995. p. 3-24.
32. Müller-Newn G, Küster A, Hemman U, Keul R, Horsten U, Marstens A, et al. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *The J Immunol.* 1998;161:6347-55.
33. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: introduction and cytokines. *Circulation.* 2006;113:e72-5.
34. Barton BE. The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev.* 1996;16:87-109.
35. Lotz M. Interleukin-6. *Cancer Invest.* 1993;11:732-42.
36. Scheller J, Ohnesorge N, Rose-John S. Interleukin-6 trans-signalling in chronic inflammation and cancer. *Scand J Immunol.* 2006;63:321-9.
37. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006;80:227-36.
38. Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Koishihara Y, et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood.* 1993;82:1120-6.
39. Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Roberts WL, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:906-13.
40. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
41. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and woman. *N Engl J Med.* 2004;351:2599-610.
42. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary disease. Effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001;286:2107-13.
43. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med.* 1998;338:436-45.
44. Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol (Regul Integr Comp Physiol).* 2002;283:R7-28.
45. Mackay CR. Chemokines: immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* 2001;2:95-101.
46. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest.* 1991;88:1121-7.
47. Apostolopoulos J, Davenport P, Tipping PG. Interleukin-8 production by macrophages from atheromatous plaques. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1007-12.
48. Taub DD, Proost P, Murphy WJ, Anver M, Longo DL, Van Damme J, et al. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and -3 are chemotactic for human T lymphocytes. *J Clin Invest.* 1995;95:1370-6.
49. Gerzten RE, García-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature.* 1999;398:718-23.
50. Van der Wal AC, Becker AE, Vander 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.
51. Hansson GK. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997;8:301-11.
52. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
53. Inoue T, Komoda H, Nonaka M, Kameda M, Uchida T, Node K. Interleukin 8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2008;124:319-25.
54. Luscinskas FW, Gimbrone MA Jr. Endothelial-dependent mechanisms of mononuclear leucocyte recruitment. *Ann Rev Med.* 1996;47:413-21.
55. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Ann Rev Physiol.* 1995;57:827-72.
56. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *Am J Coll Cardiol.* 1994;24:1591-601.
57. Blann AD, McCollum CM. Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 1994;72:151-4.
58. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation.* 2001;103:491-5.
59. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998;351:88-92.
60. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res.* 2001;89:763-71.
61. Hajilooi M, Sanati A, Ahmadi A, Ghofraniha A, Massoud A. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and TNFR1I in patients with coronary artery disease. *Immunol Invest.* 2004;33:263-75.
62. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). Potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2001;22:1226-34.
63. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104:1336-42.
64. 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.
65. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999;7:169-77.
66. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I: Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. *J Immunol.* 1991;146:3032-7.
67. Paffen E, DeMaat MP. C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? *Cardiovasc Res.* 2006;71:30-9.
68. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Endothelial function and inflammation in coronary artery disease. *Heart.* 2006;92:441-4.

69. Amezcua-Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalín-Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex.* 2007;77:58-66.
70. Hirschfeld GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med.* 2003; 96:793-807.
71. Devaraj S, O'Keefe G, Jialal I. Defining the proinflammatory phenotype using high sensitive C-reactive protein levels as the biomarker. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4549-54.
72. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem.* 2001;47:403-11.
73. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem.* 1999;265:501-23.
74. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisinger S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histological normal human tissues: predominant localization to the epithelium. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:1377-84.
75. Meek RI, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1994;91:3186-90.
76. Yamada T, Kakihara T, Kamishima T, Fukuda T, Kawai T. Both acute phase and constitutive serum amyloid A are present in atherosclerotic lesions. *Phatol Int.* 1996;46:797-800.
77. Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo. The association of C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of PAIS project. *Atherosclerosis.* 2001;156:451-6.
78. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JH. Lipoprotein-associated inflammatory protein: markers or mediator of cardiovascular disease? *J Lipid Res.* 2005;46:389-403.
79. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid (SAA) protein: a prominent acute phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 1996;36:427-35.
80. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes. A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:358-62.
81. Doolittle RF, Spraggon G, Everse SJ. Three-dimensional structure studies of fragments of fibrinogen and fibrin. *Curr Opin Struct Biol.* 1998;8:792-8.
82. Haidaris PJ, Francis CW, Sporn LA, Arvan DS, Collichio FA, Marder VJ. Megakaryocyte and hepatocyte origins of human fibrinogen biosynthesis exhibit hepatocyte-specific expression of gamma chain variant polypeptides. *Blood.* 1989;74:743-50.
83. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med.* 2003;96:711-29.
84. Miyao Y, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T, Sakamoto T, et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1993;126:1299-304.
85. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Intern Med.* 1993;118:263-9.
86. Coppola G, Rizzo M, Abignani MG, Corrado E, Di Girolamo A, Braschi A, et al. [Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study]. *Ital Heart.* 2005;6:315-22.
87. Becker R, Cannon C, Bovill E. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q wave infarction enrolled in the TIMI III trial. *Am J Cardiol.* 1996;78:142-7.
88. Blankerberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the prospective epidemiological study of myocardial infarction (PRIME). *Circulation.* 2003; 108:2453-9.
89. Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF-alpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:803-10.
90. Girndt M, Köhler H. Interleukin-10 (IL-10): an update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1976-9.
91. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angine. *Circulation.* 2001;104: 746-9.
92. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:44-9.
93. Gunneth CA, Heistad DD, Berg DJ, Faraci FM. IL-10 deficiency increases superoxide and endothelial dysfunction during inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279: H1555-62.
94. Mostafa Mtairag E, Chollet-Martin S, Oudghiri M, Laquay N, Jacob MP, Michel JB, et al. Effects of interleukin-10 on monocyte/endothelial cell adhesion and MMP-9/TIMP-1 secretion. *Cardiovasc Res.* 2001;49:882-90.
95. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest.* 1995; 96:2304-10.
96. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF: Role of transforming growth factor β in human disease. *N Engl J Med.* 2000;342: 1350-8.
97. Morisaki N, Kawano M, Koyama N, Koshikawa T, Umemiya K, Saito Y, et al. Effects of transforming growth factor β 1 on growth of aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 1991; 88:227-34.
98. Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, Liu AC, Lawn RM, Williams NR, et al. The serum concentration of active transforming growth factor β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med.* 1995;1:74-9.
99. Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, Dormi A, Silvestri GM, Coli L, et al. Low TGF- β 1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int.* 2002;61:324-35.
100. Wang XL, Liu SX, Wilcken DE: Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1997;34:404-10.
101. Dabek J, Kulach A, Monastyrska-Cup B, Gasior Z. Transforming growth factor β and cardiovascular disease: the other facet of the "protective cytokine". *Pharmacol Rev.* 2006;58: 799-805.