

Proteína C reactiva, aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda: una actualización para el médico

C-reactive protein, cardiovascular issues of an acute-phase protein: an update for the clinician

Arturo Sáenz-San Martín¹, Pablo Méndez-Ocampo¹, Iván Gutiérrez-Moctezuma¹ y Luis M. Amezcua-Guerra^{2,3*}

¹Escuela de Medicina, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco; ²Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ³Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Ciudad de México, México

Resumen

La inflamación es un factor patogénico importante para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Actualmente, el biomarcador utilizado con mayor frecuencia que refleja la inflamación sistémica es la proteína C reactiva (PCR), una proteína de fase aguda producida principalmente por los hepatocitos bajo la influencia de la interleucina 6, la interleucina 1 beta y el factor de necrosis tumoral. La evidencia proveniente de estudios epidemiológicos ha demostrado una fuerte asociación entre las concentraciones elevadas de PCR en suero o plasma y la incidencia de un primer evento cardiovascular (incluido infarto agudo de miocardio, accidente vascular cerebral isquémico y muerte cardíaca súbita) en la población general, así como la recurrencia de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes con enfermedad establecida. El valor aditivo que la medición de la PCR otorga a los factores de riesgo tradicionales se refleja en novedosas calculadoras de riesgo cardiovascular y en los actuales regímenes de intervención, que ya consideran a la PCR como objetivo terapéutico. Sin embargo, las variaciones en los niveles de PCR, que dependen del sexo, la etnia, el estado hormonal y algunas peculiaridades de los ensayos de medición, deben tenerse en cuenta al decidir implementar la PCR como un biomarcador útil en el estudio y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esta revisión pretende ofrecer una visión actualizada de la importancia de medir la PCR como biomarcador de riesgo cardiovascular más allá de los factores tradicionales que estiman el riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Palabras clave: Proteína C reactiva. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Inflamación. Estatinas. Canakinumab.

Abstract

Inflammation is an important pathogenic factor for the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Currently, the most frequently used biomarker reflecting systemic inflammation is C-reactive protein (CRP), an acute-phase protein produced primarily by hepatocytes under the influence of interleukin-6, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor. Growing evidence from epidemiological studies has shown a robust association between elevated serum or plasma CRP concentrations and the incidence of a first cardiovascular adverse event (including acute myocardial infarction, ischemic stroke, and sudden cardiac death) in the general population, as well as recurrence of major adverse cardiovascular events among patients with

*Correspondencia:

Luis M. Amezcua-Guerra
E-mail: lmamezcua@gmail.com

Fecha de recepción: 09-02-2023

Fecha de aceptación: 11-07-2023

DOI: 10.24875/ACM.23000032

Disponible en internet: 02-02-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(2):191-202

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

established disease. The additive value that CRP measurement gives to traditional risk factors is reflected in novel cardiovascular risk calculators and in current intervention regimens, which already consider CRP as a target therapeutic. However, the variations in CRP levels, that depend on sex, ethnicity, hormonal status, and some peculiarities of the measurement assays, must be taken into consideration when deciding to implement CRP as a useful biomarker in the study and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. This review aims to offer an updated vision of the importance of measuring CRP levels as a biomarker of cardiovascular risk beyond the traditional factors that estimate the risk of atherosclerotic disease.

Keywords: C-reactive protein. Atherosclerotic cardiovascular disease. Inflammation. Statins. Canakinumab.

Introducción

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda perteneciente a la familia de las pentraxinas, identificada en 1930 por Tillett y Francis en el suero de pacientes con neumonía. Esta proteína recibe su nombre por su capacidad para unirse al polisacárido somático C neumocócico¹. La PCR se produce principalmente en hepatocitos y células vasculares bajo la influencia de la interleucina 6, la interleucina 1-beta y el factor de necrosis tumoral². La PCR actúa en múltiples estadios de la inflamación, con efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios, siendo estos últimos su principal función biológica. La PCR promueve el reconocimiento y la eliminación de patógenos, al tiempo que mejora la eliminación de células (detritus) necróticas y apoptóticas (Fig. 1). Además de su alta afinidad por la fosfocolina presente en la membrana de los cuerpos apoptóticos, la PCR activa el sistema del complemento a través de la vía de las pentraxinas (una vía paralela a la de las lectinas) y funciona como opsonina para la fagocitosis (su forma monomérica es reconocida por los receptores del complemento), por lo que es una molécula capaz de mediar en la eliminación de patógenos y células dañadas³.

La inflamación es un factor que participa en el desarrollo de la aterosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares adversos. Además, la inflamación persistente induce vulnerabilidad en la placa aterosclerótica, haciéndola propensa a la erosión y la ruptura⁴. El biomarcador de inflamación más estudiado en la enfermedad cardiovascular es la PCR. Desde el inicio de su aplicación clínica en la década de 1980, la cuantificación de la PCR en suero o plasma ha sido de gran utilidad para el diagnóstico, el seguimiento y la monitorización del tratamiento en enfermedades infecciosas y reumáticas. Con el advenimiento de las técnicas de detección ultrasensibles, y a pesar de no ser específicas para identificar la causa de la inflamación, numerosos estudios han demostrado una asociación significativa entre las concentraciones séricas elevadas de PCR y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la incidencia

de un primer evento cardiovascular y el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares². Ahora que la acumulación de información epidemiológica sobre el papel de la PCR en la evaluación del riesgo cardiovascular se ha incrementado hasta el punto de que su medición ya está incluida en diferentes calculadoras de riesgo y su modulación se perfila como una potencial diana terapéutica, consideramos necesario una actualización dirigida al personal de salud involucrado en la atención de pacientes con enfermedad cardiovascular.

Interpretación de los valores de la proteína C reactiva sérica

Las moléculas de respuesta de fase aguda acompañan a los estados inflamatorios agudos y crónicos, asociándose con una amplia variedad de trastornos que incluyen infecciones, traumatismo, infarto y necrosis tisular, artritis, procesos autoinmunitarios sistémicos y neoplasias. Pueden ocurrir cambios menos marcados en respuesta al estrés⁵. Es importante considerar que algunos laboratorios reportan las concentraciones de PCR en mg/dl, mientras que otros lo hacen en mg/l. Para pruebas altamente sensibles, la concentración de PCR generalmente se informa en mg/l⁶.

Se han estimado valores normales de PCR en poblaciones de referencia, en las cuales entre el 70% y el 90% de los individuos tienen concentraciones de PCR < 3 mg/l, aunque algunos individuos sin patología demostrable presentan valores de 10 mg/l⁷. Una elevación ligera de la PCR (concentraciones entre 3 y 10 mg/l) se considera un marcador de inflamación de bajo grado. En términos de aplicabilidad clínica, esta pequeña elevación en las concentraciones de la PCR se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular y con el desarrollo de condiciones clínicas futuras, que incluyen infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, enfermedad arterial periférica y muerte cardíaca súbita⁸. La PCR parece ser un predictor más fuerte de eventos cardiovasculares que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), y agrega información pronóstica en todos los niveles de riesgo de Framingham

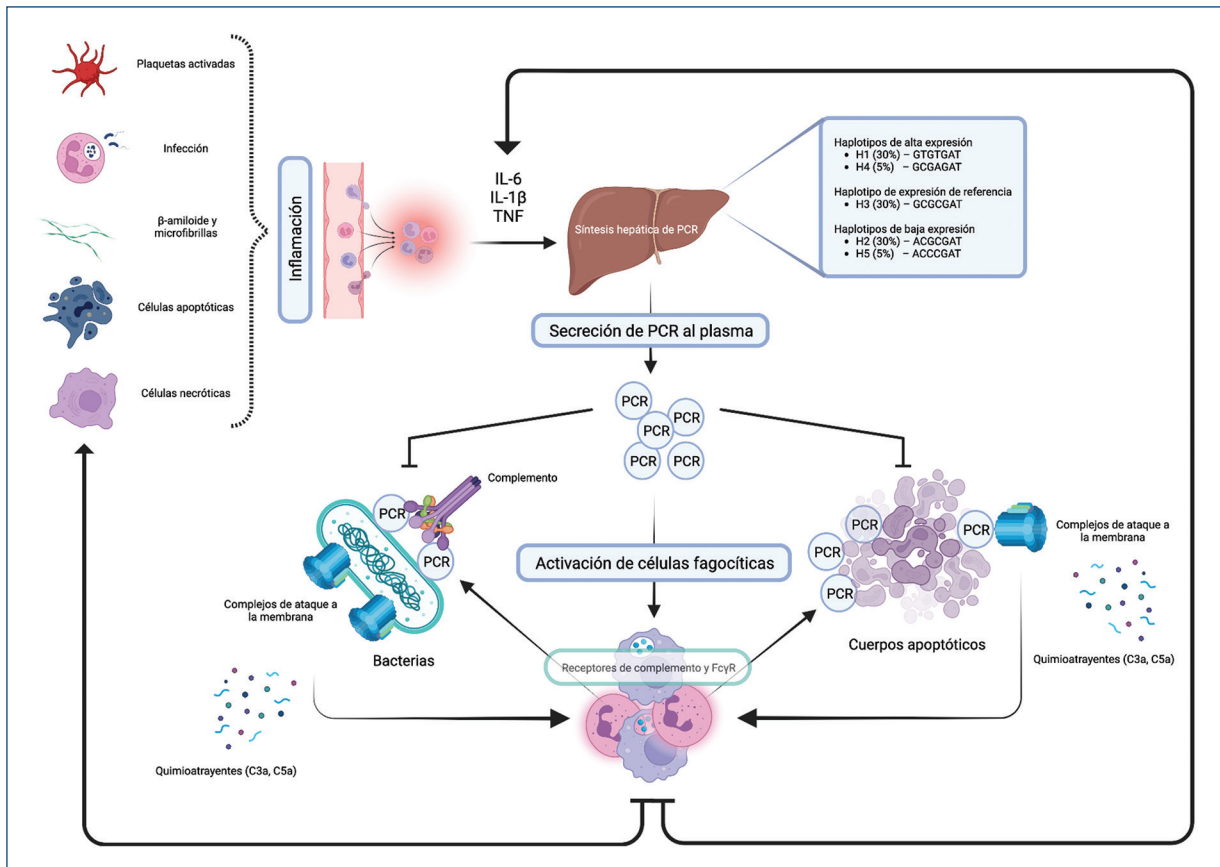


Figura 1. Ciclo biológico de la proteína C reactiva (PCR). Diferentes estímulos desencadenan mecanismos estereotipados de inflamación, con la producción de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 1 beta (IL-1β) y el factor de necrosis tumoral (TNF). Estas moléculas solubles inducen la síntesis hepática de PCR bajo la regulación de diferentes factores genéticos. Una vez en el plasma, la PCR activada (monomérica) se une a diferentes dianas e induce la activación de la vía del complemento, con la formación de complejos de ataque a la membrana. Finalmente, células fagocíticas, como macrófagos y neutrófilos, reconocen y fagocitan bacterias y cuerpos apoptóticos recubiertos por PCR, regulando así el proceso inflamatorio.

y en todos los niveles del síndrome metabólico. Se pueden clasificar tres grupos de riesgo cardiovascular según las cifras de PCR: el riesgo bajo se considera con una PCR < 1 mg/l, el riesgo intermedio con valores de PCR entre 1 y 3 mg/l, y el riesgo alto con una PCR > 3 mg/l⁸.

Las elevaciones leves de la PCR (valores > 1 mg/l, pero < 10 mg/l) se observan en procesos inflamatorios sin repercusión clínica ominosa, incluyendo gingivitis y ejercicio vigoroso (Tabla 1). Se encuentran elevaciones moderadas (entre 10 y 100 mg/l) en la mayoría de los procesos infecciosos, en la pancreatitis aguda y en la mayoría de las enfermedades reumáticas, tanto autoinmunitarias como musculoesqueléticas². También se encuentran elevaciones moderadas en los síndromes coronarios agudos; en la cohorte del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, González-Pacheco et al.⁹

encontraron una concentración mediana de PCR de 12.6 mg/l (rango intercuartílico: 5.34-37.7 mg/l) en 7396 pacientes mexicanos con infarto agudo de miocardio. Las elevaciones extremas de la PCR (> 100 mg/l) se encuentran en infecciones graves (sepsis), con mayor frecuencia de origen bacteriano, en traumatismos graves y quemaduras extensas, así como en vasculitis sistémicas¹⁰. Mención especial merece la infección por el SARS-CoV-2; en pacientes mexicanos con COVID-19 grave se han informado concentraciones medianas de PCR de 149 mg/l (rango intercuartílico: 71-257 mg/l)¹¹.

Diferencias en los valores de la proteína C reactiva por etnia y sexo

Actualmente existen calculadoras desarrolladas para establecer el riesgo de presentar un evento cardiovascular;

Tabla 1. Condiciones asociadas al aumento en las concentraciones de proteína C reactiva circulante

Normal o elevaciones leves (< 10 mg/l)
Ejercicio intenso
Resfriado común
Embarazo
Gingivitis y periodontitis
Convulsiones
Diabetes y resistencia a la insulina
Obesidad
Elevaciones moderadas (10-100 mg/l)
Infarto agudo de miocardio
Neoplasias
Pancreatitis aguda
Infección aguda de mucosas (cistitis, vulvovaginitis, bronquitis)
Enfermedades reumáticas autoinmunitarias sistémicas (excepto lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica)
Elevaciones extremas (> 100 mg/l)
Infección bacteriana aguda grave (sepsis)
Politraumatismo o quemaduras graves
Vasculitis sistémicas
COVID-19 grave

sin embargo, los estudios de los que derivan se realizaron en cohortes compuestas mayoritariamente por hombres caucásicos, lo que puede generar errores al calcular dicho riesgo en poblaciones con diferente origen étnico-racial y en mujeres.

En este sentido, Khera et al.¹² investigaron las diferencias por origen étnico y sexo en la concentración de PCR (Fig. 2). Su población de estudio fue de 2749 personas, divididas en mujeres negras (n = 1018), hombres negros (n = 740), mujeres blancas (n = 516) y hombres blancos (n = 475). Los sujetos de raza negra tenían valores de PCR más altos que los blancos (3.0 vs. 2.3 mg/l; p < 0.001), mientras que las mujeres tenían valores de PCR más altos que los hombres (3.3 vs. 1.8 mg/l; p < 0.001). La proporción ajustada por número de participantes con valores de PCR > 3 mg/l fue del 31%, el 40%, el 51% y el 58% en hombres blancos, hombres negros, mujeres blancas y mujeres negras, respectivamente (p < 0.05 para cada grupo vs. hombres blancos). Después de ajustar por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el uso de estrógenos y estatinas y el índice de masa corporal, un valor de PCR > 3 mg/l siguió siendo más común en las mujeres blancas (*odds ratio* [OR] 1.6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.1-2.5) y en las mujeres negras (OR: 1.7; IC95%: 1.2-2.6), pero no en los hombres negros (OR: 1.3; IC95%: 0.8-1.9) en comparación con los hombres blancos. Esto nos muestra que poblaciones diferentes de la considerada como referencia

(hombres blancos) tienden a tener unos valores más altos de PCR¹².

Se ha estudiado la diferencia que puede haber entre hombres y mujeres respecto al cálculo de riesgo cardiovascular en función de las diferencias observadas entre mujeres según las distintas etapas del ciclo menstrual. En el año 2011, Gaskins et al.¹³ presentaron los resultados del estudio *BioCycle*, en el que evaluaron la asociación entre las hormonas reproductivas endógenas y los valores de PCR en 318 mujeres de entre 18 y 44 años. En este estudio se encontró que los valores de PCR eran más altos en la fase menstrual (0.74 mg/l) y disminuían durante la fase folicular para alcanzar el punto más bajo en el día esperado de la ovulación (0.45 mg/l) e incrementarse nuevamente en la fase lútea. Este hallazgo puede explicarse al observar la relación entre la PCR y el estado hormonal, ya que un aumento de 10 veces en la concentración de estradiol se asoció con una disminución del 24% en los valores de la PCR, mientras que un aumento de 10 veces en la concentración de progesterona durante la fase lútea se asoció con un aumento del 19% en los valores de la PCR¹³.

Recientemente, basándose en el hecho de que las personas de raza negra tienen una mayor incidencia de accidentes vasculares cerebrales y también una PCR más alta que los blancos, Evans et al.¹⁴ estudiaron la asociación de la PCR con los accidentes vasculares cerebrales en 30,239 individuos afroamericanos y caucásicos. Hubo 292 accidentes vasculares cerebrales isquémicos incidentes entre los negros y 439 entre los blancos durante 6.9 años de seguimiento. En los blancos, el riesgo fue elevado para una PCR en el rango de 3 a 10 mg/l, e incluso mayor para una PCR > 10 mg/l. Por su parte, en los negros solo se observó asociación para una PCR > 10 mg/l. Considerados como una variable continua, los cocientes de riesgos ajustados para cada desviación estándar por encima del promedio de PCR fueron 1.18 (IC95%: 1.09-1.28) en general, 1.14 (IC95%: 1.00-1.29) en negros y 1.22 (IC95%: 1.10-1.35) en blancos. Este estudio confirmó que, al igual que en la enfermedad arterial coronaria, la PCR no es igualmente útil para predecir los accidentes vasculares cerebrales en personas de diferentes orígenes étnicos¹⁴.

Proteína C reactiva y riesgo cardiovascular

Cuando se habla de riesgo cardiovascular, la aterosclerosis y la inflamación parecen tener una relación causa-efecto, ya que la elevación mantenida de los marcadores inflamatorios va de la mano con el desarrollo de

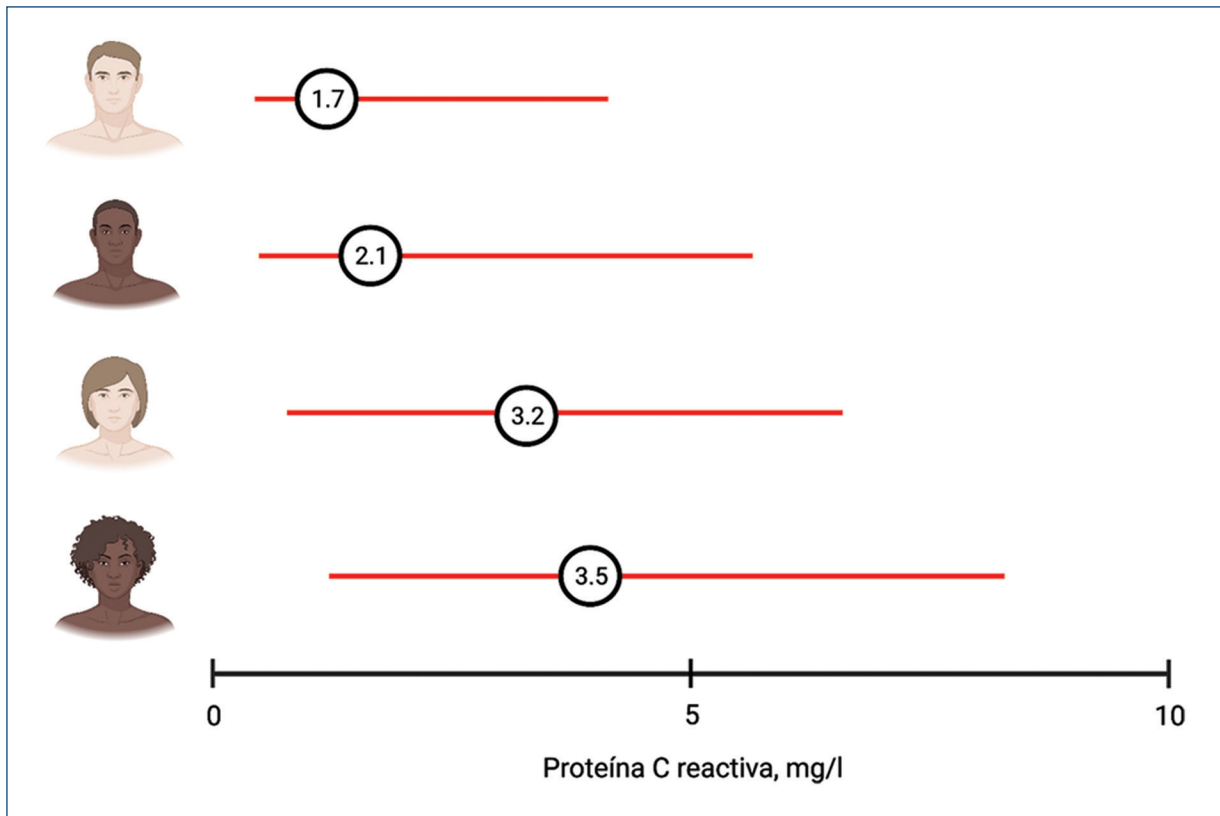


Figura 2. Valores de la proteína C reactiva (PCR) de acuerdo con la etnia y el sexo. Las concentraciones séricas de PCR son significativamente menores en los hombres que en las mujeres, y los individuos de ascendencia afroamericana muestran mayores concentraciones que los de ascendencia caucásica.

eventos cardiovasculares adversos causados por la ruptura de la placa aterosclerótica¹⁵.

En 1998, Ridker et al.¹⁶ llevaron a cabo un estudio para evaluar si la medición de la PCR se suma al colesterol total (CT) y al colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en la predicción del infarto agudo de miocardio. En hombres aparentemente sanos que participaron en el *Physicians' Health Study* se midieron los valores iniciales de PCR, CT y C-HDL en 245 sujetos del estudio que posteriormente desarrollaron un primer infarto y en 372 sujetos que permanecieron libres de enfermedades cardiovasculares durante un período de seguimiento de 9 años. Los valores basales elevados de PCR y CT, y la relación CT/C-HDL, se asociaron con riesgos significativamente mayores de infarto de miocardio en el futuro. En los análisis multivariados, los modelos que incorporaron la PCR y parámetros de lípidos fueron significativamente mejores para predecir el riesgo que los modelos que usaron solo lípidos. Además, el valor inicial de PCR predijo el riesgo de infarto en aquellos individuos con

cifras bajas de CT o con una relación CT/C-HDL alta, es decir, con bajo riesgo cardiovascular¹⁶.

Ridker et al.¹⁷ estudiaron el valor de la PCR y del C-LDL en la predicción de un evento cardiovascular futuro en 27,939 mujeres aparentemente sanas, con un seguimiento de 8 años. Aunque la PCR y el C-LDL apenas se correlacionaron ($\rho = 0.08$), los niveles iniciales de cada uno mostraron una fuerte relación lineal con la incidencia de eventos cardiovasculares. Después de ajustar por edad, tabaquismo, diabetes *mellitus*, presión arterial y terapia de reemplazo hormonal, los riesgos relativos de un primer evento cardiovascular por quintiles ascendentes de PCR, tomando como referencia el quintil más bajo, fueron 1.4, 1.6, 2.0 y 2.3 ($p < 0.001$), respectivamente. Por su parte, los riesgos relativos correspondientes a los quintiles ascendentes de C-LDL fueron 0.9, 1.1, 1.3 y 1.5 ($p < 0.001$). Las mediciones de PCR y de C-LDL identificaron diferentes grupos de alto riesgo, por lo que la detección de ambos marcadores proporcionó mejor información pronóstica que la de cualquiera de ellos por separado¹⁷. La [tabla 2](#)

Tabla 2. Concentraciones séricas de proteína C reactiva (en mg/l) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (en mg/dl) según el percentil de riesgo cardiovascular y el rango de edad

PCR	n	Percentil						
		5	10	25	50	75	90	95
45-54 años	10,075	0.17	0.25	0.52	1.31	3.18	6.15	8.80
55-64 años	3,604	0.25	0.39	0.82	1.89	4.12	7.47	9.76
65-74 años	1,862	0.33	0.46	0.91	1.99	9.92	6.79	8.77
> 75 años	204	0.29	0.43	0.80	1.52	3.55	7.56	13.33
Total	15,745	0.19	0.29	0.61	1.52	3.48	6.61	9.14
C-LDL	n	Percentil						
		5	10	25	50	75	90	95
45-54 años	10,075	72.7	82.1	97.6	117.3	139.6	162.5	178.2
55-64 años	3,604	93.4	94.9	113.4	134.4	158.8	181.9	198.3
65-74 años	1,862	86.4	97.0	115.1	137.0	157.9	183.5	199.3
> 75 años	204	91.2	100.4	117.3	139.3	159.6	178.4	189.4
Total	15,745	75.8	85.3	102.4	123.7	147.4	170.4	187.2

C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

resume los valores de PCR y de C-LDL según el percentil de riesgo cardiovascular y el estrato etario.

Una vez identificado el valor pronóstico de la PCR en la predicción de un primer evento cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres, quedaba por estudiar su papel en las personas de edad avanzada. Cushman et al.¹⁸ midieron la PCR basal en 3971 hombres y mujeres ≥ 65 años sin enfermedad cardiovascular previa. El 26% tenían concentraciones > 3 mg/l. A los 10 años de seguimiento, 547 participantes desarrollaron enfermedad arterial coronaria. Con la PCR elevada, la incidencia acumulada de enfermedad arterial coronaria fue del 33% en los hombres y del 17% en las mujeres. El riesgo relativo de cardiopatía coronaria, ajustado por edad, etnia y sexo, para PCR > 3 mg/l (en comparación con < 1 mg/l) fue de 1.82 (IC95%: 1.46-2.28). El ajuste por factores de riesgo convencionales redujo el riesgo relativo a 1.45 (IC95%: 1.14-1.86). Finalmente, entre los hombres con un riesgo predicho por la puntuación de Framingham del 10% al 20%, la incidencia observada de enfermedad coronaria fue del 32% en los individuos con PCR elevada. Entre las mujeres con un riesgo predicho $> 20\%$, la incidencia fue del 31% para valores de PCR elevados y del 10% para valores de PCR normales¹⁸.

La investigación sobre el uso predictivo de la PCR ya se ha extendido a la cardiopatía isquémica establecida. Bogaty et al.¹⁹ midieron en serie los valores de PCR en 159 pacientes con cardiopatía isquémica. Se realizaron de dos a ocho mediciones de PCR a intervalos que oscilaban entre 15 días y 6 años. Los valores de PCR fluctuaron considerablemente cuando se examinaron en los siguientes rangos: < 1 mg/l, 1-3 mg/l y > 3 mg/l. Entre la primera y la segunda medición, 64 pacientes (40.3%) cambiaron de categoría de riesgo. La variabilidad de la PCR fue constante en diferentes momentos y entre grupos clínicos, e independiente de variables clásicas como el índice de masa corporal, el tabaquismo, el tratamiento farmacológico y la incidencia de eventos clínicos. Esto llevó a los investigadores a concluir que las fluctuaciones en los valores de PCR en los pacientes con cardiopatía isquémica estable pueden ser un factor limitante para la correcta estratificación del riesgo cardiovascular y la adherencia al tratamiento¹⁹.

La utilidad de las mediciones seriadas de PCR para la estratificación del riesgo después de un síndrome coronario agudo se exploró en un estudio longitudinal que incluyó 4257 pacientes. Los aumentos iniciales y posteriores de la PCR durante 16 semanas después del síndrome coronario se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, muerte

Tabla 3. Concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva de acuerdo con el genotipo

Genotipo de la PCR	Frecuencia poblacional	Concentración promedio de PCR	p
rs1205, *1081 G > A			< 0.001
GG	44.3%	3.2 mg/l	
GA	44.1%	2.5 mg/l	
AA	11.5%	2.3 mg/l	
rs1130864, *223 C > T			< 0.001
CC	47.0%	2.9 mg/l	
CT	42.8%	3.0 mg/l	
TT	10.0%	3.2 mg/l	
rs3091244, -390 C > T > A			< 0.001
CC	40.4%	2.5 mg/l	
CT	39.6%	2.9 mg/l	
TT	10.0%	3.3 mg/l	
CA	6.3%	3 mg/l	
AT	3.2%	3.9 mg/l	
AA	0.2%	4.3 mg/l	
rs3093077, *3678 T > G			< 0.001
TT	90.3%	2.9 mg/l	
GT	9.3%	3.5 mg/l	
GG	0.2%	4.3 mg/l	

PCR: proteína C reactiva.

de causa cardiovascular y muerte por todas las causas, independientemente de las terapias establecidas. Por lo tanto, las mediciones en serie de la PCR después de un infarto pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de morbilidad y de mortalidad²⁰.

Zacho et al.²¹ profundizaron en la posible asociación causal entre los valores de PCR, la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral. En su estudio incluyeron cuatro cohortes independientes de personas blancas de ascendencia danesa. Se midieron los valores de PCR y se realizó el genotipado de cuatro polimorfismos de PCR (Tabla 3). En las personas con valores de PCR > 3 mg/l, el riesgo de cardiopatía isquémica aumentó 1.6 veces y el de enfermedad vascular cerebral aumentó 1.3 veces, en comparación con las personas con valores de PCR < 1 mg/l. La combinación de genotipos de PCR se asoció con un aumento de la PCR de hasta el 64%, aunque esto no se reflejó en un mayor riesgo de enfermedad vascular isquémica²¹. Otro estudio poblacional realizado en más de 100,000 individuos europeos mostró que los polimorfismos en el gen de PCR están fuertemente asociados con los valores de PCR. Sin embargo, las variantes en el locus de PCR no se asociaron con la incidencia de enfermedad arterial coronaria²². Por lo tanto, los estudios basados en variantes polimórficas del gen de PCR no respaldan la existencia de una asociación causal entre la PCR y la enfermedad vascular aterosclerótica.

Impacto de la proteína C reactiva en los algoritmos de evaluación del riesgo cardiovascular

El creciente valor de la PCR en la predicción de eventos cardiovasculares mayores ha llevado a su inclusión como biomarcador en los algoritmos de evaluación del riesgo cardiovascular (Tabla 4). La puntuación de Reynolds estima el riesgo de eventos cardiovasculares adversos (accidente vascular cerebral isquémico, infarto de miocardio, necesidad de revascularización coronaria o muerte de causa cardiovascular) a 10 años en las mujeres mayores de 45 años. Para su formulación, el puntaje considera la edad, la presión arterial sistólica, la diabetes *mellitus*, el tabaquismo y los valores de CT, C-HDL y PCR. Puede ayudar a determinar la necesidad de una terapia con estatinas para reducir el riesgo. Las mujeres con una puntuación de riesgo de Reynolds del 10% o menos, durante un período de 10 años, generalmente no requieren terapia con estatinas. En particular, la puntuación de riesgo de Reynolds reclasifica al 40-50% de las mujeres que anteriormente se encontraban en el rango cardiovascular intermedio a categorías de riesgo más bajas o más altas en comparación con estudios anteriores, como la puntuación de riesgo de enfermedad coronaria de Framingham, que se desarrolló principalmente en pacientes varones caucásicos y no utiliza la medición de la PCR²³.

Tabla 4. Calculadoras de riesgo cardiovascular que incluyen en su algoritmo la medición de la proteína C reactiva

Reynolds	Astro-CHARM	Escala de riesgo basada en la inflamación
Edad	Calcio en las arterias coronarias	Albúmina
Presión arterial sistólica	Sexo	PCR
Diabetes	Edad	Leucocitos
Tabaquismo	Etnicidad	
Colesterol HDL	Colesterol total	
Colesterol total	Colesterol HDL	
Proteína C reactiva	Presión arterial sistólica	
Padre o madre con infarto de miocardio antes de los 60 años	Tratamiento para hipertensión arterial	
	Diabetes	
	Tabaquismo	
	Antecedente familiar de infarto	
	PCR	

HDL: lipoproteínas de alta densidad; PCR: proteína C reactiva.

Teniendo en cuenta que la PCR se asocia de manera independiente con futuros eventos cardiovasculares y su incorporación a los modelos de predicción de riesgo en las mujeres ha mejorado el rendimiento de las calculadoras de riesgo, Ridker et al.²⁴ realizaron un estudio en 10,724 hombres no diabéticos, seguidos prospectivamente durante un periodo de 10.8 años, para comparar el modelo de predicción de riesgo tradicional con uno que incluía los valores de PCR y los antecedentes familiares (puntuación de riesgo de Reynolds para hombres). Se acumularon un total de 1294 eventos cardiovasculares durante el seguimiento. En comparación con el modelo tradicional, la puntuación de riesgo de Reynolds tuvo un mejor ajuste general, reclasificando el 17.8% de la población del estudio en categorías de mayor o menor riesgo, con una precisión mejorada entre los individuos reclasificados. Este estudio demostró que, como se había observado anteriormente en mujeres, un modelo de predicción en los hombres que incorpora la PCR mejora significativamente la predicción del riesgo cardiovascular global²⁴.

La cuantificación del calcio arterial coronario es una prueba novedosa para la evaluación del riesgo cardiovascular. En 2018 se realizó un estudio con 7382 personas para derivar una nueva puntuación de riesgo que incluía nuevos factores de riesgo, en particular la medición de la PCR y la cuantificación del calcio coronario. La aplicación de este modelo, llamado Astro-CHARM (*Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification*), resultó en una mejor reclasificación neta de individuos en riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares importantes. De hecho, este puntaje mejora la predicción del riesgo en comparación con las ecuaciones tradicionales de factores de riesgo y podría ser útil en la toma de decisiones basadas en el riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares²⁵.

En 2019, nuestro grupo derivó y validó internamente un puntaje basado en la inflamación, que incluye el recuento de leucocitos y los valores de PCR y de albúmina sérica, para predecir la mortalidad en 7396 pacientes mexicanos con síndrome coronario agudo. Evaluados individualmente, los tres biomarcadores se asociaron con una mayor tasa de mortalidad hospitalaria. Cuando los combinamos en una puntuación, la mortalidad hospitalaria fue significativamente diferente (1.8%, 2.8%, 4.1% y 13.8%) en las cuatro categorías de inflamación (sin inflamación, inflamación leve, moderada y grave). Después del ajuste multivariable, la categoría de inflamación sistémica grave se asoció con un riesgo tres veces mayor de mortalidad hospitalaria (OR: 3.02; $p < 0.0001$) y fue el predictor de mortalidad más potente. En toda la cohorte, tras subdividir a los pacientes en función de la puntuación de riesgo del *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), la categoría de inflamación grave se asoció con un aumento significativo de la mortalidad hospitalaria en todos los subgrupos, principalmente en los pacientes con una puntuación de riesgo GRACE más alta. La puntuación de riesgo basada en la inflamación reclasificó al 25.3% de la población, con un índice de reclasificación neta del 8.2% ($p = 0.001$)⁹.

Efecto de la terapia sobre los valores de proteína C reactiva

Diferentes estrategias de intervención farmacológica y modificaciones dietéticas útiles en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular reducen la PCR sérica. Es posible que la reducción de la inflamación sistémica contribuya a los efectos beneficiosos de estas intervenciones (Tabla 5).

Tabla 5. Principales intervenciones farmacológicas para la enfermedad cardiovascular que tienen efecto sobre la proteína C reactiva

Fármaco	Diana terapéutica primaria	Disminución del riesgo cardiovascular	Disminución de la PCR	Otros efectos
Estatinas	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa	Sí	Sí	Hipolipidemiante
Gliptinas	Dipeptidil peptidasa-4	No	Sí	Hipoglucemiante
Agonistas de GLP-1	Péptido similar al glucagón 1	Sí	Sí	Hipoglucemiante
Canakinumab	Interleucina 1 beta	Sí	Sí	Antiinflamatorio
Ezetímiba	Proteína transportadora NPC1L1	Sí	Sí	Hipolipidemiante

Varios estudios han demostrado un efecto significativo de las estatinas en la reducción de los valores de PCR en suero o plasma, independientemente de los cambios en los lípidos. El estudio PRINCE incluyó 1702 personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (cohorte de prevención primaria). La pravastatina redujo la mediana de los valores de PCR en un 16.9% a las 24 semanas, en comparación con el placebo. En los análisis multivariados, los únicos predictores de cambios en la PCR fueron la administración de pravastatina y los valores de PCR basales²⁶. Otro estudio evaluó el efecto de tres estatinas, simvastatina (20 mg/día), pravastatina (40 mg/día) y atorvastatina (10 mg/día), sobre los valores de PCR. Después de 6 semanas de tratamiento, la PCR se redujo significativamente con las tres estatinas en comparación con el valor inicial, y estas reducciones fueron similares entre ellas. No hubo relación entre la reducción de la PCR y el C-LDL²⁷. De manera similar, la PCR se midió al inicio y a los 5 años en 472 participantes seleccionados al azar en el estudio CARE, quienes permanecieron libres de eventos coronarios recurrentes durante el seguimiento. En general, los valores de PCR al inicio y a los 5 años estaban altamente correlacionados ($\rho = 0.60$; $p < 0.001$). Sin embargo, entre los individuos asignados al placebo, los valores de PCR y el cambio medio en la PCR tendieron a aumentar con el tiempo, mientras que estos disminuyeron en los asignados a la pravastatina. Los efectos persistieron en los análisis multivariados y la magnitud del cambio en la PCR no estuvo relacionada con la magnitud del cambio en los lípidos en los sujetos que recibieron pravastatina²⁸. El efecto de la atorvastatina sobre los valores de PCR y su impacto en la enfermedad cardiovascular fueron estudiados por Soedamah-Muthu et al.²⁹ en 2322 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Después de 1 año, el grupo que recibió atorvastatina mostró una reducción neta de la PCR del

32%, en comparación con el placebo. La respuesta de la PCR fue muy variable, ya que el 45% de los pacientes que tomaban atorvastatina no experimentaron una disminución. En particular, la PCR inicial no predijo la enfermedad cardiovascular durante 3.8 años de seguimiento, mientras que el C-LDL inicial sí lo hizo. Este estudio no apoyó el uso de PCR como objetivo de la terapia con estatinas en pacientes con diabetes²⁹.

Teniendo en cuenta que los valores elevados de PCR (incluso en ausencia de hiperlipidemia) están asociados con un mayor riesgo de eventos coronarios, y que la terapia con estatinas reduce la PCR independientemente de su efecto sobre los lípidos, es probable que las estatinas prevengan los eventos coronarios en personas con valores elevados de PCR. En 5742 participantes sin enfermedad coronaria evaluados durante 5 años, la lovastatina disminuyó la PCR en un 14.8% y fue efectiva en la prevención de eventos coronarios en sujetos con valores bajos de CT/C-HDL, pero elevados de PCR³⁰. En otro ensayo, 4497 pacientes con síndrome coronario agudo fueron aleatorizados para recibir terapia con estatinas agresiva (simvastatina 40 mg/día durante 1 mes y luego 80 mg/día) o conservadora (placebo durante 4 meses y luego simvastatina 20 mg/día). Al cabo de 1 mes, los pacientes en el grupo de terapia agresiva tuvieron una marcada reducción en los valores de C-LDL, pero ninguna en la incidencia del desenlace primario (muerte de causa cardiovascular, nuevo síndrome coronario agudo o accidente vascular cerebral). En cambio, se observó un beneficio clínico en el momento de la reducción de la PCR sérica cuando la dosis de simvastatina se incrementó de 40 a 80 mg/día³¹. En un ensayo clínico que comparó 80 mg/día de atorvastatina con 40 mg/día de pravastatina en 4162 pacientes con síndrome coronario agudo hubo una relación lineal entre los valores de PCR alcanzados después del tratamiento con estatinas y el riesgo de infarto de

miocardio recurrente o de muerte por causas coronarias, a pesar de que solo había una correlación limitada entre los valores alcanzados de PCR y los de C-LDL³². En relación con otros agentes hipolipidémicos, la adición de ezetimiba a una estatina da como resultado una reducción adicional del 16% (0.3 mg/l) en la PCR en comparación con la monoterapia con simvastatina³³. En este estudio, dicho efecto se tradujo en una reducción de los eventos cardiovasculares mayores (cociente de riesgo: 0.73; IC95%: 0.66-0.81).

En conjunto, estos estudios muestran que los pacientes que alcanzan valores bajos de PCR después de la terapia tienen mejores desenlaces cardiovasculares que aquellos con valores más altos de PCR, independientemente del CT y del C-LDL resultantes.

La colchicina es un fármaco que inhibe la formación de microtúbulos y la liberación de quimiocinas y moléculas de adhesión, utilizado en el tratamiento de la gota, la pericarditis y algunos síndromes febriles periódicos. Su eficacia para reducir la aparición de eventos cardiovasculares adversos se estudió en 4745 pacientes a menos de 30 días de haber presentado un infarto de miocardio³⁴. En este estudio, el 5.5% de los pacientes que recibieron 0.5 mg/día de colchicina experimentaron eventos cardiovasculares, en comparación con el 7.1% de aquellos en el grupo de placebo (cociente de riesgo: 0.77; IC95%: 0.61-0.96; $p = 0.02$). La PCR se midió en un subgrupo de pacientes, en los que se observaron disminuciones 6 meses después del infarto, tanto en el grupo que recibió colchicina (70% de reducción) como en el de placebo (66% de reducción). La reducción de eventos cardiovasculares con el uso de colchicina en dosis bajas también se ha demostrado en pacientes con enfermedad coronaria crónica (cociente de riesgo: 0.69; IC95%: 0.57-0.83; $p < 0.001$), aunque este estudio no midió los valores de PCR³⁵.

Siguiendo diferentes estrategias, se ha demostrado la relación entre la terapia con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y la mejora de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, especialmente con el uso de liraglutida y exenatida^{36,37}. Este efecto se asocia con una disminución de los valores de PCR, en consonancia con su amplia acción antiinflamatoria³⁸. Un ensayo controlado demostró que la liraglutida, en combinación con metformina, reduce la PCR en pacientes con enfermedad arterial coronaria y diabetes *mellitus* tipo 2 de reciente diagnóstico; este efecto no se logró con la metformina sola³⁹. Tales datos fueron reforzados por otro ensayo, en el que la adición de liraglutida fue superior a la intervención en el estilo de vida para reducir los valores

de PCR en pacientes con prediabetes o con diabetes temprana tratados con metformina⁴⁰. De manera similar, la adición de liraglutida al tratamiento con insulina en pacientes con obesidad y diabetes induce reducciones significativas en la concentración de PCR a partir de los 3 meses de tratamiento³⁸. Los efectos con exenatida y semaglutida parecen ser similares^{38,41}. En contraste, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), antidiabéticos orales que bloquean la actividad de la enzima DPP-4 y aumentan el GLP-1 circulante, no han podido demostrar una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos⁴².

Más recientemente se ha explorado el efecto del bloqueo de moléculas inflamatorias con anticuerpos monoclonales sobre la enfermedad cardiovascular. El canakinumab, un anticuerpo bloqueante de la interleucina 1 beta, se administró a 10,061 pacientes con síndrome coronario agudo en el estudio CANTOS. En comparación con los pacientes que recibieron placebo, el uso de canakinumab resultó en una reducción significativa de los desenlaces cardiovasculares adversos (infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte cardiovascular). El canakinumab no tuvo ningún efecto sobre los lípidos, mientras que los valores de PCR disminuyeron de manera dependiente de la dosis. Los pacientes que lograron una PCR < 2 mg/l tuvieron reducciones significativas en la mortalidad general, la mortalidad de causa cardiovascular y los eventos cardiovasculares adversos en comparación con los que recibieron placebo. Esta reducción no se observó en los pacientes cuya PCR durante el tratamiento permaneció en valores ≥ 2 mg/l^{43,44}. El estudio CANTOS fue el primero en demostrar que un fármaco antiinflamatorio sin efecto sobre los lípidos mejora la evolución y el desenlace de los pacientes con enfermedad coronaria y valores elevados de PCR; sin embargo, la mayor incidencia de infecciones graves asociadas con el uso de canakinumab ha limitado su empleo en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El efecto de la inhibición de otras citocinas, como la interleucina 6, ha mostrado descensos significativos de la PCR y mejoría de los parámetros de función cardíaca y endotelial, aunque aún no existen ensayos clínicos controlados en población abierta que identifiquen su utilidad en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad arterial coronaria⁴⁵⁻⁴⁷. El bloqueo de otras moléculas o vías mediante anticuerpos monoclonales ha demostrado poca eficacia en la reducción de los valores de PCR en suero en diferentes entornos clínicos, y su uso en la prevención de la enfermedad arterial coronaria todavía está por definirse.

Diferentes intervenciones utilizadas en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria o de sus principales factores de riesgo, incluyendo tiazolidinedionas⁴⁸, betabloqueantes⁴⁹, regímenes dietéticos⁵⁰ y ejercicio físico⁵¹, se han asociado con una disminución de las concentraciones séricas o plasmáticas de PCR, aunque no han sido evaluadas sistemáticamente en ensayos clínicos controlados para demostrar si sus beneficios cardiovasculares dependen de la reducción de la PCR. El ácido acetilsalicílico no disminuye los valores de PCR⁵².

Conclusión

El advenimiento de ensayos altamente sensibles para cuantificar la PCR nos ha proporcionado un biomarcador que es simple y económico de medir, ampliamente distribuido y estandarizado. La evidencia epidemiológica generada en los últimos 20 años ha demostrado que la PCR es un actor activo e importante en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El valor aditivo que ofrece la PCR a los factores tradicionales como predictor de enfermedad cardiovascular es tal que ya ha comenzado a incluirse en las calculadoras de riesgo. Queda por definir el efecto real de la modulación terapéutica de la PCR con diferentes estrategias dietéticas y farmacológicas sobre el desarrollo futuro de la enfermedad cardiovascular.

Un conocimiento adecuado de los aspectos cardiovasculares de la PCR nos permitirá pasar más fácilmente de los resultados generados por la investigación básica a la aplicación clínica de este conocimiento. En otras palabras, asistir en la aplicación de la medicina traslacional y facilitar la transferencia de conocimientos desde la mesa del laboratorio hasta la cama del paciente, según la locución anglosajona *from bench to bedside*.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Boncler M, Wu Y, Watala C. The multiple faces of C-reactive protein — physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease. *Molecules*. 2019;24:2062.
- Amezcu-Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalil Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*. 2007;77:58-66.
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38:189-97.
- Springall R, Amezcu-Guerra LM, González-Pacheco H, Furuzawa-Carballeda J, Gómez-García L, Márquez-Velasco R, et al. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8:e72291.
- Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med*. 2006;119:166.e17-28.
- Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*. 2001;47:418-25.
- Kushner I, Antonelli MJ. What should we regard as an “elevated” C-reactive protein level? *Ann Intern Med*. 2015;163:326.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363-9.
- González-Pacheco H, Bojalil R, Amezcu-Guerra LM, Sandoval J, Eid-Lidt G, Arias-Mendoza A, et al. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients. *J Cardiol*. 2019;73:416-24.
- Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *Eur J Intern Med*. 2006;17:430-3.
- Amezcu-Guerra LM, Audelo K, Guzmán J, Santiago D, González-Flores J, García-Ávila C, et al. A simple and readily available inflammation-based risk scoring system on admission predicts the need for mechanical ventilation in patients with COVID-19. *Inflamm Res*. 2021;70:731-42.
- Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:464-9.
- Gaskins AJ, Wilchesky M, Mumford SL, Whitcomb BW, Browne RW, Wactawski-Wende J, et al. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol*. 2012;175:423-31.
- Evans CR, Long DL, Howard G, McClure LA, Zakai NA, Jenny NS, et al. C-reactive protein and stroke risk in blacks and whites: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke cohort. *Am Heart J*. 2019;217:94-100.
- Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Col Cardiol*. 2011;18:273-8.
- 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;97:2007-11.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
- Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005;112:25-31.
- Bogaty P, Brophy JM, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, et al. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischemic heart disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:221-6.
- Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, et al. Association of initial and serial C-reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome: a secondary analysis of the VISTA-16 trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:314-20.

21. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908.
22. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2009;302:37-48.
23. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
24. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
25. Khera A, Budoff MJ, O'Donnell CJ, Ayers CA, Locke J, de Lemos JA, et al. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (ASTROCHARM) coronary calcium atherosclerotic cardiovascular disease risk calculator. *Circulation*. 2018;138:1819-27.
26. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286:64-70.
27. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-5.
28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation*. 1999;100:230-5.
29. Soedamah-Muthu SS, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Hitman GA, Neil HA, et al. Effect of atorvastatin on C-reactive protein and benefits for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: analyses from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Trial. *Diabetologia*. 2015;58:1494-502.
30. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
31. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
32. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
33. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224-33.
34. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-505.
35. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-47.
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
37. Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, Cornér A, Shaginan RM, Heine RJ, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care*. 2010;33:1734-7.
38. Varanasi A, Patel P, Makdissi A, Dhindsa S, Chaudhuri A, Dandona P. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes and its effects on cardiovascular risk factors. *Endocr Pract*. 2012;18:140-5.
39. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, Samkani A, Walzem RL, Nielsen OW, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Atherosclerosis*. 2019;288:60-6.
40. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and β -cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40:1556-64.
41. Mosenzon O, Capehorn MS, De Remigis A, Rasmussen S, Weimers P, Rosenstock J. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:172.
42. Kang SM, Park JH. Pleiotropic benefits of DPP-4 inhibitors beyond glycemic control. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:11795514211051698.
43. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.
44. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:319-28.
45. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Andreadou I, Triantafyllidi H, Tsoumani M, et al. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:1093-101.
46. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJ, Bedirian R, Singh G, Pinheiro GD. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: a prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005038.
47. Pan L, Du J, Liu J, Liao H, Liu X, Guo X, et al. Tocilizumab treatment effectively improves coronary artery involvement in patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2369-78.
48. Pfützner A, Marx N, Lübber G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1925-31.
49. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2002;112:269-74.
50. King DE, Egan BM, Woolson RF, Mainous AG 3rd, Al-Solaiman Y, Jesri A. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. *Arch Intern Med*. 2007;167:502-6.
51. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:608-17.
52. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:2036-41.