

## RESEÑA ANALÍTICA

## Proteína C reactiva (PCR) y aterosclerosis

**José Illnait Ferrer.**

Grupo de Clínica, Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, dalmer@enet.cu, Ciudad de La Habana Cuba.

Recibido: 12 de marzo de 2004. Aceptado: 25 de diciembre de 2004.

Palabras clave: proteína C reactiva, PCR, aterosclerosis, enfermedad vascular, inflamación, factor de riesgo.  
Key words: C reactive protein, CRP, atherosclerosis, vascular disease, inflammation, risk factor.

**RESUMEN.** El objetivo de esta reseña es presentar alguna de las opiniones y trabajos más importantes que contribuyan a formar un criterio acerca de la utilidad de la PCR como marcador en la investigación clínica de las enfermedades vasculares. La PCR, un marcador de la presencia de procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos y neoplásicos, ha sido asociado además, al riesgo vascular debido a la importancia que se le ha conferido al fenómeno inflamatorio iniciado por la injuria vascular en la patogenia de las enfermedades aterotrombóticas. Al respecto, existen opiniones opuestas acerca de la importancia de la PCR como marcador o predictor de crisis ateroescleróticas. Un análisis de las técnicas de determinación de la PCR, de los diversos criterios de valores normales y patológicos y de las condiciones que el paciente debe tener al tomarse las muestras de sangre sugiere que ello podría haber sido una de las causas de las discrepancias reportadas. Sin embargo, hay un conjunto de estudios que demuestran la participación de la PCR no solo como posible predictor de eventos vasculares, sino también, su importancia en el desarrollo mismo de la lesión vascular, así como de la aparición de las crisis ateroescleróticas y su evolución. Además, la gran mayoría de los estudios prospectivos revisados, así como la asociación de la PCR con otros factores de riesgo establecidos y los resultados con terapias anti-inflamatorias avalan estos resultados. Se concluye que es recomendable incluir la medición de la PCR conjuntamente con otros factores de riesgo establecidos, siguiendo estrictamente los lineamientos de preparación del paciente y de la medición.

**ABSTRACT.** The aim of this review is to present some of the opinions and most important papers that have contributed to establish a criterion about the use of CRP as a marker in clinical researches of vascular diseases. CRP is considered as a marker of inflammatory, traumatic and neoplastic processes and it has been associated with vascular risk due to the importance of the inflammatory phenomena associated with the vascular injury in the pathogeny of athero-thrombotic diseases started by the vascular injury. As far as this concerns, there are opposite opinions in literature. The analysis of the different laboratory methods for CRP determination, diverse criteria about normal and pathological values, and the conditions of the patients before blood sampling could be sources of controversies found in literature. Nevertheless, there are enough studies that demonstrate the CRP participation in vascular events and not only as a marker but also in the development of vascular lesion itself and in the occurrence and evolution of atherosclerotic crisis. Moreover, most of the prospective studies reviewed as well as the association with CRP with other stabilized risk factors and the results of anti-inflammatory therapy support those results. It was concluded that it is appropriate to include the assessment of CRP together with other stabilized risk factors, taking into account the standards for patient preparation and analytical methods.

**INTRODUCCION**

La PCR fue encontrada por Tillee y Francis en 1930, en pacientes con neumonía pneumocócica. Recibe el nombre de "C reactiva" porque precipita con los iones de calcio. Según se plantea, esta proteína se sintetiza exclusivamente en el hígado, aunque actualmente, se sugiere la posibilidad de su síntesis en otros tejidos. De acuerdo con su estructura, pertenece a la familia de las proteínas llamadas pentraxinas, por poseer cinco unidades idénticas codificadas por un solo gen del cromosoma 1 y que se asocian para conformar una estructura discoidal estable, capaz de unirse a la fosfocolina de los polisacáridos C microbianos. Esta unión activa la vía del complemento y opsoniza los ligandos para la fagocitosis, por lo que se le atribuye un papel defensivo.<sup>1</sup> La PCR también se puede unir a las células dañadas con la consecuente activación (limitada) del complemento y aumento de la captación de estas células por los macrófagos.<sup>2</sup>

La PCR pertenece a un conjunto de proteínas denominadas proteínas de fase aguda, cuya concentración en el suero se incrementa a las 6 h de iniciado el estímulo inflamatorio. Se duplica a las 8 h y puede aumentarse hasta 1 000 veces a las 50 h. Una vez eliminado el proceso inflamatorio, la vida media de esta proteína en sangre es de 5 a 7 h.<sup>1</sup>

**ALGUNOS LINEAMIENTOS PARA LA MEDICIÓN DE LA PCR**

Las primeras determinaciones de la PCR eran realizadas por seroaglutinación en partículas de látex y se expresaban semicuantitati-

vamente mediante cruces a partir de una interpretación subjetiva. Sin embargo, también se utiliza una prueba cuantitativa basada en la aglutinación con látex cuyo límite de sensibilidad es de 6 mg/L, resultando útil en la valoración de procesos inflamatorios o de carácter infeccioso, pero es insuficiente para evaluar riesgo vascular. Posteriormente, se pudo realizar la determinación cuantitativa por turbidimetría o nefelometría, con un límite inferior de detección de 1 mg/L. Esta metodología se ubica (entre otras), dentro de la categoría de aquellas a las que se les considera útil para la evaluación de riesgo vascular y se les denomina de gran sensibilidad.<sup>3</sup>

**Concentraciones normales**

Utilizando las técnicas clásicas para evaluar inflamación o infección se consideran como normales concentraciones por debajo de 10 mg/L. Sin embargo, la mayoría de los individuos las tienen inferiores a 2 mg/L. Individuos que las presentan entre 2 y 10 mg/L, exhiben 2,9 veces más riesgo de eventos coronarios<sup>4</sup> (Tabla 1). En consecuencia, ningún estudio actual referido a la evaluación de la PCR como factor de riesgo vascular utiliza las técnicas clásicas.

En 106 pacientes con eventos coronarios reclutados en el Ensayo de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo [Múltiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)], se encontró una concentración de PCR de 2,15 mg/L, mientras que en 2 700 individuos sin antecedentes de eventos coronarios reclutados en ese estudio, la concentración promedio fue de 1,61 mg/L (p = 0,05).<sup>4</sup>

También existen otros criterios para evaluar el riesgo<sup>5</sup> (Tablas 2 y 3).

Entre las condiciones patológicas que pueden elevar la concentración de la PCR por encima de 100 veces su valor normal se tiene:

- Infarto cardiaco
- Angina inestable
- Ictus
- Fiebre reumática
- Artritis
- Lupus eritematoso sistémico
- Tuberculosis
- Neumonía
- Infecciones
- Cáncer
- Trauma

Entre los estados no patológicos que también pueden elevar la concentración de la PCR se encuentran:

- La dieta. Debe advertirse a los pacientes que deben observar un ayuno de 12 antes de la toma de muestra.
- Embarazo. Durante el embarazo cerca de la mitad de las embarazadas tienen la concentración de PCR algo elevada.
- Estrés. Esta condición eleva discretamente la concentración de la PCR.
- Ejercicio físico.
- Dispositivos intrauterinos

Entre los medicamentos que disminuyen la concentración de la PCR se pueden citar:

- Aspirina
  - Estatinas
  - Corticoides
  - Anticonceptivos orales
- Según Yeh y col.,<sup>6</sup> los individuos sin procesos inflamatorios tienen usualmente concentraciones de la PCR inferiores a 1 mg/L, pero aquellos con infecciones bacterianas o enfermedades autoinmunes pueden tener hasta más de 100 mg/L y consideran que a pesar de la especificidad la PCR es un potente predictor de riesgo cardiovascular y que su poder predictivo está en un intervalo entre 1 y 5 mg/L. Así, ante concentraciones mayores de 10 mg/L en un individuo aparentemente sano, debe repetirse el examen clínico para descartar infecciones

ocultas o algún proceso inflamatorio sistémico.

Si se desea utilizar la PCR como marcador de riesgo de enfermedad vascular, una buena interpretación de los resultados requiere de un buen interrogatorio y un examen físico del paciente, ya que cualesquiera de las condiciones mencionadas pueden falsear los resultados.<sup>7</sup> Para la medición de la PCR se ha propuesto el algoritmo siguiente:<sup>8</sup>

- Evitar la medición de la PCR si hay evidencias de infección o trauma, al menos en las dos semanas previas a la toma de muestra.
- Si las concentraciones obtenidas son > 15 mg/L es indicativo de inflamación presente. Debe desecharse la medición y repetirla nuevamente.
- Deben hacerse dos mediciones con un mes de intervalo y tomar la menor para evaluar riesgo vascular.
- Si los valores son > 5, se debe repetir la medición para confirmar.

**IMPLICACIONES DE LA PCR EN EL DESARROLLO DE LA LESION ATEROESCLERÓTICA**

Se ha sugerido que una inflamación silente en las arterias o en cualquier parte del cuerpo puede desempeñar un papel en el desarrollo de los eventos vasculares.<sup>9</sup> Ello puede manifestarse a diferentes niveles:

**Tabla 1.** Evaluación del riesgo vascular según la concentración de PCR según MRFIT.

	(mg/L)		
PCR	< 0,56	0,56 - 1,14	> 2,1
Riesgo relativo	1,0	1,7	2,9*
Intervalo de confianza	1,1 - 2,9	1,6 - 4,3	1,8 - 4,6

\* P < 0,001 (respecto al primer cuartil).

**Tabla 2.** Criterio de evaluación del riesgo vascular según una distribución en terciles de la concentración de PCR.

	(mg/L)
Primer tercil: bajo riesgo	< 1,0
Segundo tercil: riesgo moderado	1,0 - 3,0
Tercer tercil: alto riesgo	> 3,0

**Tabla 3.** Criterio de evaluación del riesgo vascular según una distribución en quintiles de la concentración de PCR.

	(mg/L)
Primer quintil	< 0,55
Segundo quintil	0,55 - 0,99
Tercer quintil	1,0 - 2,1
Cuarto quintil	2,1 - 3,8
Quinto quintil	3,9 - 15,0

## Molecular

- Activa las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión (molécula de adhesión intracelular -1, moléculas de adhesión de células vasculares -1, selectinas y quemoquina).<sup>10-11</sup>
- Induce la secreción de interleucina-6 y endotelina -1 y disminuye la expresión y disponibilidad de la sintetasa endotelial de óxido nítrico.<sup>12-15</sup>
- Amplifica el efecto pro inflamatorio de varios mediadores incluyendo endotoxina.<sup>16</sup>

## Celular y tisular

- La PCR está presente en los cultivos de macrófagos humanos y en homogenizados de las arterias humanas.<sup>17</sup>
- Existe una importante interrelación entre el grosor de la capa media intimal de la carótida, la placa aterosclerótica, los indicadores inflamatorios como la PCR y la enfermedad arterial coronaria aguda.<sup>18</sup>
- La densidad del macrófago en las carótidas puede ser evaluada *in vivo* mediante imágenes ultrasónicas modo B de carácter ecoluscentes. Esta ecoluscencia se correlaciona significativamente con la concentración plasmática de PCR.<sup>19</sup>
- La disfunción endotelial está relacionada con la PCR en la prueba de dilatación mediada por flujo (FMD) en la arteria braquial utilizando una sonda ultrasónica lineal de 7,5 MHz.<sup>20</sup>
- La elevación de la PCR está asociada a marcadores indirectos de la activación endotelial (factor Von Willebrand, molécula de adhesión celular vascular -1).<sup>21-23</sup>

## PARTICIPACION DE LA PCR EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Infarto agudo del miocardio

En el infarto agudo del miocardio hay una correlación directa entre el aumento del área de necrosis y la concentración de PCR en el suero.<sup>24-27</sup> Por consiguiente, las concentraciones elevadas de PCR también se relacionan con la mortalidad en los primeros 6 meses posteriores al infarto tratado con trombolíticos.<sup>28</sup> Estudios retrospectivos y prospectivos confirman que una concentración de PCR  $\geq 2$  mg/L se correlaciona con un mayor riesgo de ruptura.<sup>29-30</sup>

## Anginas estables e inestables

Varios estudios demuestran que la PCR se relaciona con un mayor riesgo de eventos coronarios (infarto agudo, angioplastia, revasculari-

zación o muerte súbita), en pacientes anginosos.<sup>31-34</sup>

## Reestenosis post angioplastia

La práctica de la angioplastia transluminal percutánea, activa los leucocitos y las plaquetas, disparando la respuesta inflamatoria y por tanto, la concentración plasmática de PCR. Por algún mecanismo aún desconocido, se piensa que esta respuesta puede contribuir a reestenosis.<sup>35-37</sup>

## RESULTADOS DE ALGUNOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS

### Ensayo de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo (Multiple Risk Factor Intervention Trial)

Este estudio demostró una correlación entre PCR-as y la enfermedad coronaria en hombres fumadores durante un período de 17 años [Riesgo relativo (RR) = 2,8; 95 % intervalo de confianza (IC), 1,4 a 5,4].<sup>4</sup>

### Estudio de Salud Cardiovascular y Proyecto de Salud Rural (Cardiovascular Health Study and Rural Health Project)

En ancianos de ambos sexos con enfermedad coronaria subclínica, también se encontró una asociación directa entre PCR-as y futuros eventos coronarios.<sup>38</sup>

### Estudio Médico de Salud (Physician's Health Study)

Se compararon 243 hombres con enfermedad cardiovascular con un número igual de controles durante 8 años y se encontró una asociación positiva y directa entre PCR-as y riesgo de enfermedad vascular en hombres aparentemente sanos. Aquellos que se encontraban en el cuartil más elevado tuvieron el doble de riesgo de ictus (RR = 1,9; 95 % IC, 1,1 a 3,3), tres veces más riesgo de infarto (RR = 2,9; 95 % IC, 1,8 a 4,6) y cuatro veces más riesgo de enfermedad arterial periférica (RR = 4,1; 95 % IC, 1,2 a 6,0).<sup>5,39</sup>

### Estudio Mónica - Estudio cardiológico de Ausburg y Helsinsky (Monica Study - Ausburg and Helsinsky Heart Study)

Al comparar los pacientes con menores concentraciones de PCR-as con los de mayores concentraciones, se demostró que estos últimos tuvieron tres veces más riesgo de eventos coronarios.<sup>40</sup>

### Estudios de Salud de la Mujer (Women's Health Study)

Se demostró que la PCR-as es también un fuerte predictor de

eventos cardiovasculares en la mujer (RR = 4,4; 95 % IC, 2,2 a 8,9), y que al compararlo con otros factores de riesgo lipídicos, fue mejor predictor de riesgo vascular.<sup>41-42</sup>

## ACCION DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE LA CONCENTRACION DE PCR

### Acido acetilsalicílico

En 1997, se publicó el primer estudio que demostró la asociación entre la reducción de los eventos cardiovasculares con el tratamiento de aspirina y la reducción concomitante de PCR.<sup>43</sup> Más tarde, otro estudio en pacientes con angina estable demostró que la reducción de PCR se asociaba además, con la reducción de citocinas inflamatorias.<sup>44</sup>

### Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal redujo las concentraciones de PCR en un grupo de mujeres postmenopáusicas y diabéticas tipo II sugiriendo un posible mecanismo inflamatorio para la reducción de eventos cardiovasculares.<sup>45</sup>

### Hipolipemiantes orales

A tenor de la importancia concedida a la inflamación en el proceso aterosclerótico y en particular, sobre la estabilidad de la placa y su relación con los eventos vasculares, se ha incrementado el interés por demostrar la posible participación de los medicamentos hipolipemiantes en la modificación de la PCR con la pretensión de comprobar un efecto pleiotrópico antiinflamatorio en estos medicamentos.

**Atorvastatina.** Este medicamento demostró ser capaz de disminuir la PCR en pacientes con dislipidemia mixta, pero más notablemente en ausencia de hábito de fumar y enfermedad cardiovascular.<sup>46</sup> No se ha encontrado un efecto de la atorvastatina sobre la PCR de carácter dosis-dependiente ni tampoco se encontró una correlación entre los cambios de PCR y los de ninguna de las fracciones de los lípidos sanguíneos, lo cual supone un efecto independiente.<sup>47</sup> Por otro lado, la atorvastatina es capaz de disminuir en plasma proteínas quimioatrayentes que participan en el reclutamiento de leucocitos (MCP-1).<sup>48</sup>

### Pravastatina

También disminuye la PCR, pero no de manera significativa e incluso, tiende a aumentarla en los casos donde la disminución de LDL ha sido débil, pero se observa una ma-

yor reducción de PCR si la reducción es mayor del 25 %.<sup>49</sup> Por otro lado, la pravastatina parece prevenir más efectivamente los eventos vasculares cuando la PCR está elevada en condiciones basales.<sup>3</sup>

**Sinvastatina.** Reduce significativamente la PCR y las citocinas proinflamatorias expresadas por monocitos y otros marcadores de respuesta de fase aguda en forma dosis-dependiente.<sup>50-51</sup>

**Lovastatina.** Ridker y col. demostraron que era posible reducir los eventos coronarios agudos, en los pacientes que presentaron concentraciones de colesterol relativamente bajas y de PCR elevada a través del tratamiento con lovastatina.<sup>51</sup>

## MEDIDAS TERAPEUTICAS NO FARMACOLOGICAS

Smith y col. realizaron un pequeño estudio en el que encontraron una disminución significativa de las citocinas inflamatorias y de PCR en individuos sometidos a ejercicios físicos de larga duración, sugiriendo la participación de un efecto antiinflamatorio para justificar la realización de ejercicios físicos en la prevención de enfermedades cardiovasculares.<sup>52</sup>

## PCR Y SU RELACION CON ALGUNOS FACTORES DE RIESGO LDL-C

Utilizando datos del Women's Health Study, se evaluó la relación entre PCR y LDL-C en 27 939 mujeres que fueron seguidas durante varios años con el objetivo de registrar la ocurrencia de infarto del miocardio, ictus, revascularización o muerte. Se encontró una fuerte correlación lineal entre los eventos vasculares y el incremento de la concentración tanto de PCR como de LDL-C. Sin embargo, los resultados sugieren un poder predictivo mayor para la PCR que para las LDL-C.<sup>53</sup>

## Síndrome de resistencia a la insulina

Se ha señalado una asociación entre la elevación de la concentración de la PCR y algunos elementos del síndrome de resistencia a la insulina. Así, existe una correlación positiva entre las concentraciones de PCR y la masa de la grasa corporal total, el diámetro de la cintura y la acumulación subcutánea de tejido adiposo en el abdomen. También se correlaciona con la concentración de insulina en ayunas, pero sin embargo, no guarda relación con las lipoproteínas.<sup>58</sup>

## Edad y sexo

La concentración promedio de PCR parece ser mayor en hombres que en mujeres, mientras que la edad no parece tener ninguna influencia. Así, en el hombre, la PCR se asocia con la mortalidad por cualquier causa, la presión arterial y el hábito de fumar, pero no en la mujer. Sin embargo, en la mujer se asocia con el índice de masa corporal.<sup>59</sup>

## Insuficiencia renal

La concentración de la PCR estuvo elevada en más de 8 mg/L en el 46 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica sin infección aparente. Los que la tuvieron aumentada, también tuvieron incrementadas las de Lp(a) y fibrinógeno, pero bajas las de las HDL-C, Apo A-1 y albúmina sérica. La mortalidad cardiovascular fue mayor en estos pacientes, lo que sugiere una relación entre la PCR y algunos factores de riesgo en ellos.<sup>60</sup>

## DISCUSION

Se ha examinado un importante cuerpo de evidencias que desde distintos ángulos de la investigación (molecular, celular, tisular, clínico, terapéutico, epidemiológico, etc.), tratan de demostrar la participación de la PCR tanto en el proceso aterogénico, en el desarrollo de las crisis ateroscleróticas o como marcador de riesgo. Sin embargo, no todos los resultados son consistentes.

Con relación a su importancia como marcador de riesgo aterogénico, en un reciente trabajo en el que se estudiaron 2 469 pacientes que tuvieron infarto no fatal o que murieron durante el estudio por enfermedad coronaria y 3 969 controles, se concluyó que la PCR es un predictor relativamente moderado en comparación con la concentración de colesterol y otros marcadores, aunque el propio autor reconoce ciertas limitaciones de su estudio.<sup>61</sup>

El rigor de la metodología de medición (incluyendo las condiciones del paciente), así como el empleo de métodos diversos, pudiera ser la causa de algunas discrepancias con relación a la eficacia de la medición de la concentración de la PCR como marcador de riesgo aterogénico. Por otro lado, su elevación no es específica del tejido vascular. Así, cualquier respuesta del organismo frente a una inflamación podría entrar en el intervalo de valores propuesto para evaluar el riesgo vascular en alguna etapa de su evolución. De ahí, que sea muy im-

portante tomar la menor de dos mediciones hechas con un intervalo de 1 mes y aún así, queda un margen para la duda. En este sentido, se ha propuesto que la medición de PCR se apoye con la medición de colesterol total/HDL, ya que el riesgo relativo del primer evento coronario es 8 a 9 veces menor si se mide PCR solamente que cuando además de ella se mide el colesterol total/HDL y ambas mediciones están en el quintil superior.<sup>7</sup>

Todas las evidencias presentadas por los estudios *in vitro* tienen comúnmente el inconveniente de las elevadas concentraciones de PCR, lo que no ocurre *in vivo*. Sin embargo, el cúmulo de evidencias clínicas permiten suponer que la PCR pudiera estar muy concentrada localmente. Efectivamente, la PCR se une a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), en particular, a aquellas parcialmente degradadas que se encuentran en la lesión aterosclerótica. Esta PCR unida a LDL es capaz de activar el complemento y contribuir al desarrollo de procesos inflamatorios y aterotrombóticos.<sup>62</sup>

La acción de algunos medicamentos sobre la concentración de la PCR merece algunas reflexiones. En el caso de la aspirina, se entiende que la puede disminuir, en tanto que es un inhibidor de los procesos que disparan la respuesta hepática de producción de las proteínas que intervienen en la fase aguda. También se han reportado para algunas estatinas, efectos directos sobre la bioquímica de la respuesta inflamatoria que puede explicar la disminución de PCR. Sin embargo, esta disminución podría deberse al menos parcialmente, a una reducción de la síntesis hepática por el efecto hepatotóxico de estos medicamentos, lo cual merece ser estudiado más profundamente.

## CONCLUSIONES

Más allá de los posibles mecanismos que pudieran explicar la participación de la PCR en la bioquímica de los procesos aterotrombóticos, lo que se conoce hasta hoy permite recomendar la medición de PCR y otros indicadores de la inflamación con el objeto de orientar la terapia anti-inflamatoria para la prevención de complicaciones de las lesiones ateroscleróticas.

Conociendo las limitaciones de la PCR como predictor de eventos vasculares, es necesario tener presente los requerimientos de la me-

dición e incluir este factor en el análisis de otros factores de riesgo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pepys M.B. The Acute Phase Response and C-reactive Protein. Ed. The Oxford Textbook of Medicine, Oxford U.K., Vol. 2, 1527-1533, 1996.
2. Mold C., Gewurz H., Du Clos T.W. Regulation of complement activation by C-reactive protein. **Immunopharmacology**, **42**, 27, 1999.
3. Lima J.C.C., Correia I.C.L., Silva A.M., Lima D.L. Usando proteína c reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) como predictor de dolencia cardiovascular. **Newslab**, **41**, 164, 2000.
4. Kuler W., Larcy R.P., Sharten J. Relation of protein-Creative and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. **Amer J. Epidemiol.**, **144**, 537, 1996.
5. Ridker P.M., Cushman M., Stamper M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, **97**, 425, 1998.
6. Yeh E.T.H., Willerson J.T., Coming of age of C-reactive protein. **Circulation**, **107**, 370, 2003.
7. Santos W.B., Mesquita E.T., Viera R.M.R., Olej B., Coutinho M., Avezum A. Proteína C-reativa y doença cardiovascular. As bases de evidência científica. **Arch. Bras. Cardiol.**, **80**, 4, 2003.
8. Rifai N., Ridker P.M. Proposed cardiovascular risk assessment using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. **Clinical Chemistry**, **47**, 28, 2001.
9. Ridker P.M., Cushman M., Stamper M.J. Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N. Eng. J. Med.**, **336**, 973, 1997.
10. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, **102**, 2165, 2000.
11. Pasceri V., Chang J., Willerson J.T. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. **Circulation**, **303**, 2531, 2000.
12. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate proatherogenic effects of c-reactive protein. **Circulation**, **105**, 1890, 2002.
13. Verma S., Wang C.H., Li S.H. A self Fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuate nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, **106**, 913, 2002.
14. Venugopal S.K., Devaraj S. Yuhanna I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. **Circulation**, **106**, 1439, 2002.
15. Zwaka T.P., Hombach V., Trzewaysky J.C. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages. Implication for atherosclerosis. **Circulation**, **103**, 1194, 2001.
16. Yeh E.T., Anderson H.V., Pasceri V. C-reactive protein linking inflammation to cardiovascular complications. **Circulation**, **104**, 974, 2001.
17. Pentikänen M.O., Lindstedt K., Shiota N., Vehmaan-Kreula P., Laine P., Kovanen P.T. C-reactive protein is expressed in human arterial intima. **Atherosclerosis**, **151**, 199, 2000.
18. Calver G., Semenario F., Dajelli N.C., Ermolli C., Bertelli Y., Binaghi G., Sala A. Association between carotid intima media thickness and acute coronary artery disease. **Atherosclerosis**, **151**, 218, 2000.
19. Gronholdt M.-L., et al. Macrophage in carotid plaques predicted by ultrasound B-mode imaging. **Atherosclerosis**, **151**, 24, 2000.
20. Malik J., Malenovsky V., Wichterle D., Simek J., Ceska R. Relation between endothelial dysfunction and laboratory parameters in patients with combined hyperlipidemia. **Atherosclerosis**, **151**, 226, 2000.
21. Schalkwijk C.G. et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction evidence for chronic inflammation. **Diabetologia**, **42**, 351, 1999.
22. Yudkin J.S., Stenhouwer S.C.A., Ernest J.J., Coppack S.W. C reactive protein in healthy subject: Dissociation with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction – a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **19**, 972, 1999.
23. Cleland S.J., Sattar N., Petrie J.R., Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. **Clinical Science**, **98**, 531, 2000.
24. Beer P.C., Hind C.R.K. Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. **Br. Heart J.**, **47**, 239, 1982.
25. Pietila K., Harmoinen A., Pohjonen L. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. **Br. Heart J.**, **58**, 225, 1987.
26. Pietila K., Harmoinen A., Teppo A.M. Acute phase reaction, infarct size, and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. **Ann. Intern. Med.**, **23**, 529, 1991.
27. Pietila K., Harmoinen A., Hernens W.P. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarction patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. **Eur. Heart J.**, **14**, 915, 1993.
28. Pietila K., Harmoinen A., Hokinity J., Pasternak A.I. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 month of follow-up in patients under thrombolytic treatment. **Eur. Heart J.**, **17**, 1345, 1996.
29. Ueda S., Ikeda U., Yamamoto K. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after myocardial infarction. **Am. Heart J.**, **131**, 857, 1996.
30. Ridker P.M., Burning J.E., Shih J., Matias M., Hennekens C.H. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. **Circulation**, **98**, 731, 1998.
31. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D.M. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. **Lancet**, **349**, 462, 1997.
32. Toss H., Lindahl B., Segbahn A., Wallentin L. (for The Frise Study Group) Pronostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary disease. **Circulation**, **96**, 4204, 1997.
33. Lagrand W.K., Niessen J.W.N., Wolbink G.J. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. **Circulation**, **95**, 97, 1997.
34. Berk B.C., Weintraub W.S., Alexander R.W. Elevation of C-reactive protein in active coronary heart disease. **Am. J. Cardiol.**, **65**, 168, 1990.
35. Durna K., Sagkan O., Yesildag O., Yilmaz O., Kocak E., Elcik M. C-reactive protein (CRP) and its relation with reestenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). **Atherosclerosis**, **151**, 143, 2000.
36. Morimoto S. et al. Elevated c-reactive protein (CRP) after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is a predictor of reestenosis. **Atherosclerosis**, **151**, 124, 2000.
37. Taguchi M. et al. Relation of C-reactive protein (CRP) and subacute reestenosis after coronary angioplasty in acute myocardial infarction. **Atherosclerosis**, **151**, 124, 2000.
38. Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M., Ives D.G., Evans R.W., Cushman M., Meilahn E.N., et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **17**, 1121, 1997.
39. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. **Circulation**, **97**, 425, 1998.
40. Koenig W., Sund M., Frohlich M., Fischer H.G., Lowel H., Doring A., et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. **Circulation**, **99**, 242, 1999.
41. Roivainen M., Viik-Kajander J., Palosuo T., Toivanen P., Leinonen M., Saikku P., et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. **Circulation**, **101**, 252, 2000.

42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-Reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N. Engl. J. Med.**, **342**, 836, 2000.
43. Ridker P.M., Cushman M., Stamper M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H., Infamiation, aspirina, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **N. Engl. J. Med.**, **336**, 973, 1997.
44. Ikonomidis I., Andreotti F., Economou E. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. **Circulation**, **100**, 793, 1999.
45. Sattar N., Perera M., Sman M., Lunisden M. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type II diabetes. **Lancet**, **354**, 487, 1999.
46. Aristegui R. *et al.* Relation of C-reactive protein (CRP) and subacute reestenosis after coronary angioplasty in acute miocardial infarction. Analysis of factors that influence the C-reactive protein (CRP) lowering effect of atorvastatin and bezafibrate in mixed dislipidemia (the ATROMIX Study) **Atherosclerosis**, **151**, 47, 2000.
47. Gómez-Gerique J.A., Aristegui R., Díaz C., Masramón X., Sol J.M., Hernández G. Effect of atorvastatin and bezafibrate on C-reactive protein in mixed dislipidemia (the ATROMIX Study) **Atherosclerosis**, **151**, 48, 2000.
48. Figueredo A. *et al.* Short term effect of atorvastatin on plasma levels of MCP-1, ICAM-1, and C-reactive protein in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, **151**, 46, 2000.
49. Yamashita T., Nakamura H., Miyajima E., Homma M., Tada N., Satoh N. Clinical evaluation of pleiotropic effect of pravastatin **Atherosclerosis**, **151**, 74, 2000.
50. Sinziger H., Chehne F., Oguogho A., Schmid P., Auerswald W. Simvastatin reduces acute phase response markers **Atherosclerosis**, **151**, 38, 2000.
51. Mac Mahon M. *et al.* Effect of pravastatin on plasma C-reactive protein and fibrinogen: A randomized controlled trial. **Atherosclerosis**, **151**, 40, 2000.
52. Smith J.K., Dykes R., Douglas J.E., Krishnaswamy G., Berk S. Long term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease **JAMA**, **281**, 1722, 1999.
53. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Buring J.E. Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular event. **N. Eng J. Med.**, **347**, 1557, 2002.
54. Deprés J.P. *et al.* Abdominal obesity: The critical correlate of elevated plasma C reactive protein levels associated with the features of insulin resistance syndrome in men. **Atherosclerosis**, **151**, 232, 2000.
55. Hockstra T.E., Schouten E., Klufft C. C-reactive protein: Associations with cardiovascular risk factors and all-cause mortality in the elderly **Atherosclerosis**, **151**, 232, 2000.
56. Wagner C., Metzger T., Heerts K., Zimmermann J. Inflammation as a risk factor for atherogenesis in chronic renal failure. **Atherosclerosis**, **151**, 132, 2000.
57. Danesh J. *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **New Eng. J. Med.**, **350**, 1387, 2004.



## RESULTADOS CIENTIFICOS DESTACADOS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

### MAGNETIZADORES

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado,  
Universidad de Oriente.

*Los magnetizadores son utilizados para dar tratamiento magnético a líquidos y suspensiones acuosas. Se cuenta con una amplia experiencia en el diseño y producción de dispositivos magnetizadores para uso industrial, doméstico y de laboratorio.*

#### PRINCIPALES VENTAJAS DE LOS MAGNETIZADORES

- Posibilidad de instalación sin riesgos en lugares de peligro de explosión.
- No precisan por sí mismos de mantenimiento, ni de cambios de piezas.
- No requieren de gastos en productos químicos.
- No contaminan el medio ambiente.
- No consumen energía eléctrica.
- Garantizan en un corto plazo la amortización de la inversión que implica la adquisición e instalación del magnetizador.

#### PRINCIPALES APLICACIONES

*Resultan ampliamente ventajosos en todos los sistemas industriales donde existe intercambio de calor (calderas, calentadores, sistemas de enfriamiento, lavadoras de botellas, columnas de destilación, etc.) Otras de sus bondades se aprecian en sistemas de riego, agua de piscinas, clarificadores, etcétera.*

Para mayor información, dirigirse a:

Centro Nacional de Magnetismo Aplicado  
Avenida de Las Américas s/n, Gaveta Postal 4078, Santiago de Cuba.  
Teléfonos: 64 3721 y 64 3728. email: douglas@cnea.uo.edu.cu  
<http://www.uo.edu.cu/centros/cnea>