

Marcadores Inflamatorios de la Enfermedad Cardiovascular en Adultos Ancianos

Adriane M. Ramos, Lucia Campos Pellanda, Iseu Gus, Vera L. Portal

Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia; Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

La mayor parte de las informaciones sobre el rol de los marcadores inflamatorios como predictores de enfermedad cardiovascular implica solamente individuos de mediana edad.

En esta revisión se evaluó el rol de los marcadores inflamatorios como predictores de enfermedad cardiovascular en adultos ancianos.

Se consultaron las bases de datos de Medline (Pubmed) y la base de datos de Cochrane, utilizando las palabras clave. Tras la utilización de los siguientes filtros: Limits: Aged 65+ years, Humans, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Review, Clinical Trials—se encontraron 554 artículos. De esos, se seleccionaron 120 artículos y se los evaluaron en cuanto a su fuerza de evidencia (clasificación de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*).

En los pacientes con edad ≥ 65 años, la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleuquina-10 (IL-10) se han mostrado buenos predictores de desenlaces cardiovasculares. En relación a la proteína C-reactiva (PCR), los datos son inconsistentes; ella parece tener menor poder como predictor en adultos ancianos, cuando comparados sus efectos en los individuos de mediana edad. Niveles de fibrinógeno parecen ser predictores de mortalidad, pero de forma no específica, o sea, no sólo para mortalidad cardiovascular. Además de ello, los marcadores inflamatorios son también indicadores de baja funcional y mortalidad, independientemente de la presencia de enfermedad cardiovascular.

Las evidencias actuales son insuficientes para uso rutinario de los marcadores inflamatorios en adultos ancianos, ya que existen pocos estudios en esta franja etaria, y la mayor parte de ellos es de corta duración y con número reducido de marcadores inflamatorios. La exigencia por esos marcadores, de manera rutinaria, se debe considerarla individualmente.

Palabras clave:

Marcadores clínicos, enfermedades cardiovasculares, adulto anciano

Correspondencia: Vera Lucia Portal •

Av. Princesa Isabel, 370 - Epidemiologia - 90620-001, Porto Alegre, RS - Brasil

E-mail: veraportal@via-rs.net

Artículo recibido el 28/09/07, revisado recibido el 18/12/07, aceptado el 07/01/08.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en Brasil y el mundo¹. Sus manifestaciones clínicas ocurren en general bajo la forma de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), angina o muerte súbita en varones entre los 50 y los 60 años, y en mujeres entre los 60 y los 70 años, elevándose progresivamente con la edad^{2,3}.

La población de adultos ancianos es el segmento poblacional que crece más rápidamente en todo el mundo. La prevalencia de la enfermedad arterial coronaria (EAC) es muy elevada en ese grupo. Según los datos norteamericanos, el 61% de los IAM ocurren en individuos con más de 65 años, siendo el 36% en aquellos con más de 75 años. Además de ello, la mortalidad aumenta de modo acentuado con el envejecimiento, alcanzando al 85% en la fase aguda del IAM entre los individuos con más de 65 años²⁻⁶.

Estudios han demostrado que la inflamación participa de todas las etapas de evolución de la aterosclerosis⁷⁻⁹. Varios marcadores inflamatorios—como citoquinas, conteo total de leucocitos, proteína C-reactiva (PCR), entre otros— se están evaluando. No obstante, la PCR ha sido la más utilizada⁷⁻¹⁰. Los métodos utilizados para la dosificación de otros marcadores como las citoquinas son, en general, inadecuados para el uso clínico rutinario y estas proteínas tienen un promedio de vida muy corto. Los procedimientos laboratoriales para la evaluación del fibrinógeno no están bien estandarizados, a pesar de los consistentes datos poblacionales. El conteo de leucocitos totales y la velocidad de sedimentación globular tienen valor cuestionable en relación a su aplicabilidad clínica. Por otra parte, ya existen métodos bien estandarizados para la dosificación de PCR ultrasensible (PCR-us). Además de eso, ella es un marcador estable que tiene un promedio de vida más largo (18 a 20 horas) y se puede proceder su dosificación tanto en plasma congelado como en plasma fresco, sin la exigencia de cuidados especiales para recolección^{10,11}.

En 2002, *American Heart Association* y el Centro Americano de Control de Enfermedades recomendaron la solicitación de marcadores inflamatorios—específicamente la PCR, una vez que ésta dispone de más métodos de dosificación—, para mejorar la predicción de eventos coronarios entre pacientes con riesgo intermedio, según el Score de Riesgo de Framingham¹². Dicha recomendación fue importante para los adultos ancianos, visto que gran parte de las mujeres estadounidenses con más de 65 años ya se enmarcaba en criterios suficientes para clasificarse bajo riesgo intermedio¹³. Sin embargo, ninguna de esas recomendaciones tuvo como base investigaciones con la población de adultos ancianos. La

extrapolación de datos obtenidos con individuos de mediana edad para los adultos ancianos puede ser inadecuada por varios motivos. Un ejemplo de ello es lo que ocurre con los niveles lipídicos y la relación con el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC). La incidencia de EAC es mayor en la población con más de 65 años; lo mismo ocurre con los índices de mortalidad. La razón de riesgo o riesgo relativo disminuye con el avance la edad en virtud de la reducción natural de los niveles lipídicos¹⁴. Sin embargo, como la enfermedad es más presente en esa franja etaria, ocurre un aumento del riesgo atribuible o absoluto, o sea, se observa mayor beneficio absoluto con el tratamiento de EAC, en esa población^{14,15}.

En la década de 1990, algunos estudios observacionales cuestionaron la validez del colesterol total (CT) como predictor de riesgo cardiovascular en el adulto anciano, indagando no sólo si el abordaje para su control debería ser la misma de individuos más jóvenes, sino también si la reducción de sus niveles abajo de un determinado valor no sería perjudicial. El estudio observacional EPESE, que evaluó a 4.056 varones y mujeres, tras el ajuste de factores de riesgo cardiovasculares e indicadores de calidad de salud como hierro y albúmina séricos, evidenció que el CT fue predictor de riesgo de mortalidad por EAC, presentando así reducción del riesgo de EAC con el control de sus niveles ($p=0,005$)¹⁶.

Algunos estudios también ya evidenciaron reducción de desenlaces clínicos o sustitutos, tanto en prevención secundaria como en primaria, mediante el uso de estatinas en adultos ancianos¹⁷⁻²¹. El valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales cambia con el envejecimiento. Por ejemplo, entre los adultos ancianos CT y LDL-C representan predictores de riesgo de menor fuerza²²⁻²⁴. Asimismo, la prevalencia de enfermedad subclínica es elevada en esa misma franja etaria. Entre los participantes de *Cardiovascular Health Study* (≥ 65 años) sin ninguna evidencia de enfermedad clínica, la prevalencia de enfermedad cardiovascular estuvo alrededor del 61%²⁴. Tampoco está claro si la fuerza de asociación de los factores de riesgo es equivalente entre los casos de enfermedad subclínica²⁵. Los adultos ancianos, en general, sufren de mayor número de comorbilidades y gran parte de éstas ya podría asociarse con inflamación²⁷.

Por fin, la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares puede cambiar de acuerdo con la edad. Burke et al.²⁸, al revisar casos de muerte súbita, encontraron mayor proporción de trombosis aguda entre jóvenes que en adultos ancianos. Por todo ello, sería incorrecto generalizar las informaciones o definir conductas sobre marcadores inflamatorios para adultos ancianos, orientadas en evidencias obtenidas con pacientes de mediana edad. Es importante, entonces, evaluar las evidencias sobre este tema en lo que se refiere a los individuos con edad ≥ 65 años.

Proteína C-Reactiva

La PCR es sintetizada por el hígado tras estímulos como lesión tisular, inflamación y/o infección. Su producción ocurre en las lesiones ateroscleróticas, causadas por células musculares lisas y macrófagos, y también por los riñones, las neuronas, los alveolos pulmonares y el tejido adiposo^{8,29}.

Como los métodos tradicionalmente utilizados para su dosificación no tienen suficiente sensibilidad, se recomienda dosificar la PCR-us para evaluación de la enfermedad aterotrombótica, que tiene niveles de PCR, en general, más bajos que otros procesos inflamatorios^{7,9,10,11,30}.

Diversos estudios prospectivos indican que niveles de PCR discretamente elevados están presentes para los siguientes casos: individuos con angina estable e inestable en riesgo para IAM; adultos ancianos en riesgo para EAC sintomática; fumadores y varones de mediana edad, aparentemente sanos y con riesgo para IAM o ACV. Además de ello, el valor predictivo de la PCR-us —considerado como marcador bioquímico para riesgo de EAC— se mostró superior a los valores de los tradicionales factores de riesgo, tales como CT y LDL-C; y también ultrapasó los valores de factores de riesgo más nuevos, tales como lipoproteína (a), homocisteína y apoproteínas A y B^{8,9,23}. En mujeres, por ejemplo, la PCR-us fue el más fuerte predictor de riesgo para futuros eventos cardiovasculares^{31,32}. Asimismo, muchos estudios también evidenciaron que la dosificación de PCR-us, tanto en la internación como en el alta hospitalaria de pacientes con síndromes coronarios agudos, tiene valor pronóstico para complicaciones o nuevos eventos, pudiendo ser un estratificador de riesgo, aisladamente o asociada a la troponina³³⁻³⁶.

Los niveles de PCR parecen aumentar de forma discreta con el envejecimiento en varones, pero no en mujeres. Existen pocas evidencias para afirmar el incremento de sus valores luego de los 70 años^{10,11}.

Tracy et al.³⁷ realizaron un estudio de caso-control a partir de una muestra de adultos ancianos (≥ 65 años) de *Cardiovascular Health Study* (cohorte con 5.201 adultos ancianos, con seguimiento promedio de 2,4 años). Los casos ($n=146$) fueron adultos ancianos con angina, IAM o muerte. Los niveles elevados de PCR presentaron asociación más fuerte con IAM, sobre todo entre mujeres con enfermedad subclínica (razón de posibilidad 4,5). Sin embargo, se deben tomar en consideración dichas asociaciones, con cautela, en la medida que no se realizaron ajustes para factores de riesgo³⁷.

Cushman et al.³⁸ evaluaron los niveles de PCR en 3.971 adultos ancianos, sin enfermedad cardiovascular previa. Se acompañaron a los pacientes por 10 años. Tras el ajuste para factores de confusión, la razón de riesgo (RR) de EAC fue de 1,45 (IC del 95%, 1,14-1,86), cuando se comparó el grupo que tenía PCR > 3 mg/L al que tenía $< 1,0$ mg/L, a proporción que el riesgo atribuible de la población con niveles incrementados de PCR fue del 11%. El estudio evidenció que la PCR se asoció a un mayor riesgo de EAC en 10 años, tanto en varones como en mujeres ancianas, independientemente de otros factores de riesgo. Una única medida de la PCR ofreció informaciones adicionales de riesgo, sobre todo para varones con puntaje intermedio y mujeres con puntaje alto en el Score de Riesgo de Framingham³⁸.

Tice et al.³⁹ realizaron un estudio de caso-control, seleccionando adultas ancianas caucásicas que participaron del *Osteoporotic Fracture Cohort* (cohorte de 9.704 adultas ancianas con seguimiento promedio de seis años). Del total de 492 pacientes caucásicas, 150 murieron, de éstos, 52 por muerte cardiovascular. Tras el ajuste para posibles factores

Artículo de Revisión

de confusión, mujeres con niveles de PCR-us > 3,0 mg/L tuvieron ocho veces más riesgo (95% IC: 2,2-29) de mortalidad cardiovascular, si comparadas a las que tenían PCR-us ≤ 1,0 mg/L. Los niveles de PCR-us no se asociaron a otras causas de mortalidad (RR= 0,92; 95% IC: 0,4-2,1)³⁹.

Ridker et al.⁴⁰ evaluaron los niveles de PCR en una muestra de 543 pacientes del *Physician's Health Study* (cohorte que ultrapaso los ocho años de seguimiento con varones entre 40 y 84 años, aparentemente sanos). Los varones que tenían PCR en los cuartiles más elevados tuvieron RR=2,9; p<0,001 para IAM y RR=1,9; p=0,02 para ACV, si comparados a los varones en los cuartiles más bajos. Estos hallazgos no cambiaron tras el ajuste para tabaquismo y otros factores de riesgo⁴⁰.

Varios estudios examinaron la relación entre PCR y ACV isquémico. Rost et al.⁴¹ acompañaron una muestra de 591 varones y 871 mujeres de la cohorte de Framingham, con promedio de edad de 69,7 años, que no habían presentado eventos vasculares previos. Durante 12-14 años de seguimiento, ocurrieron 196 eventos (ACV y episodios isquémicos transitorios). Independientemente de la edad, varones que tenían PCR en los cuartiles más elevados tuvieron riesgo dos veces mayor de eventos (RR=2; p=0,027), mientras que mujeres tuvieron riesgo casi tres veces mayor (RR=2,7; p=0,0003), si comparadas a los que tenían niveles de PCR en los cuartiles más inferiores. Tras el ajuste para tabaquismo, relación CT/HDL, presión arterial sistólica y diabetes, esa asociación de riesgo permaneció inalterada tanto para varones (p=0,0365) como para mujeres (p=0,0084)⁴¹.

Cao et al.⁴² en una muestra de 5.017 adultos ancianos, sin enfermedad cardiovascular, del *Cardiovascular Health Study*, estudiaron la asociación entre el espesor de la capa íntima-media carotídeo y la PCR con el ACV. Durante 10,2 años de seguimiento, ocurrieron 469 ACV isquémicos. Tras el ajuste para espesor de la capa íntima-media carotídeo, hubo cambio importante en la asociación de PCR y ACV. Dicha asociación se mantuvo solamente entre los individuos con espesor íntima-media carotídeo elevado⁴².

Honolulu Heart Study es el estudio que ofrece el más largo y completo seguimiento para evaluar la asociación entre PCR y ACV. Se identificaron a 259 varones nipo-estadounidenses, aparentemente sanos, que presentaron ACV durante un seguimiento de 20 años, y se los compararon a 1.348 individuos del grupo control. En estos pacientes (48-70 años) se midieron los niveles de PCR. Tras el ajuste para factores de riesgo, los varones con 48-55 años con PCR > 1,0 mg/L presentaron OR=3,0; 95% IC: 1,4-6,4 para ACV tromboembólico, si los comparamos a varones con niveles de PCR ≤ 1,0 mg/L⁴³. Dicha asociación no se confirmó entre los participantes de 56-70 años (OR=1,3; 95% IC: 0,8-2,0). Se encontró idéntica aparente reducción en la fuerza de asociación relacionada a la edad en *Québec Cardiovascular Study*. Este estudio, evaluando 105 casos de síndromes isquémicos agudos en varones sin enfermedad cardíaca previa, seguidos por cinco años, evidenció que la PCR-us fue predictor independiente de otros factores de riesgo para síndromes isquémicos agudos, sólo entre los individuos con edad ≤ 55 años⁴⁴.

Interleuquinas

La interleuquina 6 (IL-6) es un importante activador de las células inmunes y puede participar de la inestabilización de la placa aterosclerótica^{45,47}. La IL-6 también evidencia los factores de riesgo cardiovasculares en un modelo semejante al de la PCR y sus niveles aumentan con el avance de la edad⁴⁵⁻⁴⁹.

Jenny et al.⁵⁰, en un estudio caso-control, evaluaron los niveles de IL-6 de una muestra de adultos ancianos (promedio de edad de 73 años) del *Cardiovascular Health Study*. Los niveles de IL-6 fueron más elevados entre los adultos ancianos con enfermedad cardiovascular subclínica⁵⁰.

Volpato S et al.⁵¹ evaluaron la asociación de niveles de IL-6 con mortalidad general en 620 adultas ancianas, seguidas por tres años. Tras el ajuste para factores de confusión, las mujeres con enfermedad cardiovascular y niveles de IL-6 elevados presentaron riesgo cuatro veces mayor de muerte (RR=4,6; 95% IC: 2,0-10,5), cuando comparadas a las pacientes presentes en los terciles inferiores. Entre las mujeres sin enfermedad cardiovascular, tal asociación fue bastante menor y sin significancia estadística (RR=1,8; 95% IC: 0,7-4,2)⁵¹.

La interleuquina 10 (IL-10) es una citoquina antiinflamatoria que inhibe la producción de una variedad de citoquinas inflamatorias, tales como IL-2 y IFN-gamma y está fuertemente asociada con mejor pronóstico entre los pacientes con síndromes isquémicos agudos^{52,53}. Van Excel et al.⁵⁴ examinaron la asociación de IL-10 con ACV en 599 adultos ancianos (85 años) de la ciudad de Leiden. El RR para ACV fue de 2,94 (95% IC: 1,01-8,53), cuando se compararon a los participantes con niveles de IL-10 bajos o intermedios con los que tenían niveles elevados⁵⁴.

Fibrinógeno como marcador inflamatorio

El fibrinógeno es un componente de la coagulación y también un determinante de la viscosidad sanguínea. Niveles elevados de fibrinógeno aumentan también la reactividad plaquetaria⁵⁵. Durante la fase aguda de inflamación, sus niveles pueden aumentar del 100% al 200%. Existe una fuerte interacción entre el sistema inflamatorio y el hemostático^{56,57}.

Estudios prospectivos con individuos sanos evidenciaron una directa e independiente asociación entre los niveles de fibrinógeno plasmático y el riesgo tanto de eventos coronarios, como de mortalidad total y cardiovascular⁵⁸. Entre los adultos ancianos, el fibrinógeno parece ser un factor de riesgo para mortalidad general y cardiovascular, ACV isquémico y trombosis venosa profunda⁵⁹⁻⁶².

Yano et al.⁶³ evaluaron la relación entre fibrinógeno y mortalidad por distintas causas en una cohorte de nipo-estadounidenses (71-93 años), seguidos por 4,4 años. Del total de 728 muertes, el 37% fueron provocadas por enfermedad cardiovascular y el 27%, por cáncer. Durante el primer año de seguimiento, el RR ajustado por la edad para mortalidad general fue de 4,3 (p<0,0001), comparándose el quintil más elevado (>3,51 g/dL) al más bajo (<2,57 g/dL). El RR se redujo para 1,7 en el segundo año, pero permaneció aumentado

en los años subsiguientes. Tras el ajuste para edad y factores de confusión, el RR (IC del 95%) asociado al aumento de una desviación estándar del fibrinógeno (0,64 g/dL) para mortalidad general, así como enfermedad cardiovascular, cáncer y otras causas de mortalidad fue de 1,3; 1,2; 1,3; 1,3, respectivamente. La presencia de enfermedades previas no influyó la asociación entre fibrinógeno y mortalidad⁶³.

Otros marcadores inflamatorios

El TNF- α es un importante iniciador de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, ha sido poco evaluado en estudios epidemiológicos⁶⁴.

Cesari et al.⁶⁵ encontraron una asociación más fuerte entre TNF- α y EAC (RR=1,67, 95% IC:1,23-2,26) que con la PCR (RR=1,33, 95% IC:0,98-1,80) en adultos ancianos (70-79 años) sin enfermedad cardiovascular previa, seguidos por 3,6 años. No obstante, no hubo asociación entre TNF- α y ACV (RR=1,18, 95% IC:0,69-2,03), considerando el mismo grupo y período de seguimiento⁶⁵.

Elkind et al.⁶⁶ analizaron la asociación entre TNF- α y/o receptor 1 y 2 con enfermedad aterosclerótica carotídea en 279 individuos (promedio de edad de 67,6 \pm 8,5 años). Tras el ajuste para sexo, raza-etnia, hipertensión, diabetes, LDL colesterol, tabaquismo e índice de masa corporal, hubo asociación para los individuos con edad < 70 años entre receptores 1 y 2 del TNF- α y incremento del espesor intima-media carotídeo. Sin embargo, tal asociación no ocurrió entre los participantes con edad \geq 70 años⁶⁶.

Valor de la evaluación combinada de marcadores inflamatorios

En virtud de la complejidad del proceso inflamatorio, de las interrelaciones con las citoquinas y, igualmente, de la respuesta de proteínas de fase aguda, probablemente ningún simple biomarcador pueda capturar todas las informaciones importantes de riesgo⁶².

Cesari et al.⁶⁵ evaluaron los niveles de PCR, IL-6 y TNF- α en 2.225 adultos ancianos (70 a 79 años), sin enfermedad cardiovascular previa, seleccionados a partir del *Health, Aging, and Body Composition* (cohorte con siete años de seguimiento que evaluó el impacto funcional y psicológico de cambios en la composición corporal y estado de salud relacionados a la edad). Los desenlaces evaluados fueron nuevos episodios de enfermedad cardíaca, ACV e insuficiencia cardíaca congestiva. El período promedio de seguimiento fue de 3,6 años. Tras el ajuste para factores de confusión, la IL-6 se asoció con todos los desenlaces; el TNF- α con EAC e insuficiencia cardíaca; y, por fin, la PCR se asoció con insuficiencia cardíaca. La combinación de los tres marcadores obtuvo la más fuerte predicción de riesgo para EAC (RR=2,13; 95%, IC 1,27-3,55), comparado con solamente un marcador elevado (RR=1,17; 95%, IC:0,79-1,73)⁶⁵.

Harris et al.⁶⁷ siguieron durante 4,6 años una muestra de 1.293 adultos ancianos sanos del *Rural Health Study*. La IL-6 fue mejor predictor de mortalidad que la PCR entre ellos. Se asociaron niveles de IL-6 \geq 3,19 pg/dL con riesgo dos veces mayor de muerte (RR=1,9 95% IC: 1,2-3,1); PCR \geq 2,78 mg/L también se asoció a mayor riesgo de muerte (RR=1,6

95% IC:1,0-2,6). Los adultos ancianos que tenían niveles elevados de PCR y de IL-6 tuvieron riesgo 2,6 veces mayor de mortalidad durante el seguimiento, cuando comparados a los otros con niveles más bajos de los dos marcadores. Los resultados fueron semejantes para mortalidad cardiovascular o total, independientemente de edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, enfermedad cardiovascular, niveles de fibrinógenos, albúmina y leucocitos. Estos autores encontraron una sinergia entre IL-6 y PCR en la predicción de mortalidad en adultos ancianos sanos que tenían ambos marcadores elevados⁶⁷.

Heeschen et al.⁵³ evaluaron a 547 pacientes del estudio CAPTURE (ensayo clínico con 1.265 pacientes que presentaban síndrome isquémico agudo). Los desenlaces evaluados fueron muerte e IAM no fatal, a lo largo de seis meses de seguimiento. No se asoció la IL-10 a los niveles de troponina, pero se presentó relación invertida con los niveles de PCR ($p < 0,001$). Pacientes con niveles más elevados de IL-10 ($> 3,5$ pg/mL) tuvieron menor riesgo de presentar los desenlaces evaluados, si comparados a los que tenían niveles más bajos de este marcador (razón de riesgo de 0,33, 95% IC:0,25-0,76; $p = 0,002$). El valor predictivo de la IL-10 se mostró independiente de la necrosis miocárdica, pero interaccionó de forma significativa con los niveles de PCR. Se protegieron del mayor riesgo cardíaco a los pacientes con PCR elevada y IL-10 $> 3,5$ pg/mL, cuando comparados a los pacientes con PCR elevada y niveles bajos de IL-10 (RR de 0,25; 95% IC:0,10-0,63; $p = 0,003$)⁵³.

En un metaanálisis, Danesh et al.⁶⁸, tras evaluar 18 estudios con 4.018 casos de EAC, estimaron que el RR para EAC, entre los pacientes con fibrinógeno en el tercil superior de distribución (> 350 mg/dL), fue el 80% más elevado si lo comparamos a los otros pacientes en los terciles más bajos (< 250 mg/dL). Esa fue una asociación más fuerte si comparada a la que se encontró para PCR (razón de riesgo de 1,7; 95% IC:1,4-2,1)⁶⁸. Existen por lo menos dos estudios que evidenciaron una reducción de la asociación de PCR con eventos cardiovasculares, cuando se incluyeron ambos, PCR y fibrinógeno, en el mismo modelo de análisis multivariado, indicando que el fibrinógeno podría ser un mejor predictor para riesgo cardiovascular^{68,69}.

Tracy et al.⁷⁰ siguieron a 5.888 adultos ancianos de ambos sexos del *Cardiovascular Health Study* durante cinco años. En esos pacientes se dosificó fibrinógeno, factor VIII y factor VII. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad total y nuevos eventos cardiovasculares. Tras el ajuste para factores de riesgo y enfermedad cardiovascular subclínica, el fibrinógeno fue significativamente asociado en varones con EAC (RR=2,1), ACV o episodio isquémico transitorio (RR=1,3), también con mortalidad (RR=5,8) en el período de 2,5 años de seguimiento y mortalidad tardía (RR=1,7). El factor VIII también se asoció, significativamente en varones, a eventos coronarios (RR=1,5) y a mortalidad (RR=1,8); en mujeres, a su vez, con ACV y/o episodio isquémico transitorio (RR=1,4). El factor VII, de forma general, no se asoció consistentemente a eventos cardiovasculares en esta población⁷⁰.

Yano et al.⁶³ encontraron una interacción entre fibrinógeno y conteo de células blancas, evaluándose una muestra de 3.571 adultos ancianos (71-93 años) nipo-estadounidenses.

Artículo de Revisión

Tabla 1 - Estudios de marcadores inflamatorios y riesgo CV en adultos ancianos

Primer autor Y fecha	Edad y sexo	Seguimiento (años)	Desenlaces (N° de eventos)	Ajuste estadístico	Marcadores inflamatorios, RR, IC		
					PCR#us	EAC	
Cushman, 2005	≥ 65 Varones y mujeres	10	EAC (547)	Edad, sexo, raza, DM, HAS, IMC, CC, CT, HDL, AAS tabaquismo	< 1	grupo de referência	
					1-3	1,08 (0,86-1,35)	p<0,004
					3	1,45(1,14-1,86)	
Tice, 2003	≥ 65 Mujeres	6	Mortalidad total (150) y CV (52)	Edad, tabaquismo, uso de estrógeno	PCR-us#	mortalidad CV	mortalidad no CV
					≤ 1	grupo de referencia	
					>3	8,0 (2,2-29)	0,92 (0,4-2,1)
Curb, 2003	(48-70) Varones y mujeres	20	ACV tromboembólico (259)	CT, IMC, alcohol, HAS,DM,IMC,ativ fisica,tabaquismo	PCR-us#	ACV tromboembólico	p
					Edad		
					48-55 años	3,0 (1,4-6,4)	0,018
					56-70 años	1,3 (0,8-2,0)	0,076
Volpato, 2001	≥ 65 Mujeres	3	Mortalidad CV (41) y no CV (48)	Edad, IMC, tabaquismo e PCR	IL-6 (pg/mL)	mortalidad CV	mortalidad no CV
					≤ 1,78	grupo de referência	
					1,79-3,10	1,08 (0,44-2,67)	1,67 (0,62-4,53)
					> 3,10	2,52 (1,21-4,55)	3,87 (1,47-10,16)
Yano, 2001	(71-93) Varones	4,4	Mortalidad total (728), mortalidad CV (258), por CA (197) y otras causas (273)	Edad, IMC, HDL, Ht TG, LT, HAS, DM activ fisica, alcohol tabaquismo, CT Enfermedades previas	Fibrinógeno (g/L) – aumento de 1 EP (0,64 g/L)		
					Mortalidad		
					Total	1,27 (1,18-1,38)	
					CV	1,18 (1,03-1,36)	
					Cáncer	1,32 (1,14-1,52)	
					Otras	1,32 (1,15-1,51)	
Cesari, 2000	(70-79) Varones y mujeres	3,6	EAC (188), ACV (60) ICC (92)	Edad, género, raza, tabaquismo, DM, HAS, HDL, TG, albumina, IMC	EAC	ACV	ICC
					IL-6* 1,27(1,10-1,48)	1,45(1,12-1,86)	1,72(1,4-2,12)
					PCR* 1,11 (0,96-1,29)	1,18(0,91-1,53)	1,48(1,23-1,78)
					TNF-α*1,22(1,04-1,43)	0,95(0,71-1,26)	1,59(1,3-1,95)
Harris, 1999	≥65 Varones y mujeres	4,6	Mortalidad CV (74) y por otras causas (102)	Edad, DM, IMC, tabaquismo, ECV previa.	Mortalidad		
					Total	varones (279)	mujeres(396)
					PCR/IL-6 baixos ^s	grupo de referencia	
					PCR elevada ^s	1,5(0,7-3,2)	0,3(0,1-1,2)
					IL-6 elevada ^s	1,1(0,5-2,4)	2,5(1,2-5)
					PCR/IL-6 elevadas ^s	2,8(1,4-5,5)	2,0(0,9-4,4)

RR - riesgo relativo, IC - intervalo de confianza; CT - colesterol total; IMC - índice de masa corporal; CV - cardiovascular; Ht - hematocrito; LT - leucocitos totales; TG - triglicéridos; PCR-us - proteína C reactiva ultrasensible; IL-6 - interleuquina-6; TNF-α - factor de necrosis tumoral alfa; CC - circunferencia de la cintura; ICC - insuficiencia cardiaca congestiva; ECV - enfermedad cardiovascular; EAC - enfermedad arterial coronaria; ACV - accidente cerebrovascular; DM - diabetes mellitus; HAS - hipertensión arterial sistémica; CA - cáncer; DE - desviación estándar; # mg/L; *por aumento de unidad en el DE -log(IL-6)=0,64/log; (PCR)=0,83*log(TNF-α)=0,41; \$PCR baja <1,57 mg/dL; IL-6 baja < 2,08 pg/mL; PCR elevada ≥2,78 mg/dL; e IL-6 <3,19pg/mL; IL-6 elevada ≥3,19 y PCR <2,78 mg/dL; PCR e IL-6 elevadas PCR ≥2,78 mg/dL e IL-6 ≥3,19.

Individuos con elevados niveles de ambos marcadores tuvieron mayor probabilidad de fallecer durante el seguimiento⁶³.

Jenny et al.⁷¹ evaluaron la asociación entre la combinación de PCR y fibrinógeno con mortalidad precoz (tres años) y tardía (cuatro a ocho años) en 5.828 adultos ancianos. Para los varones que tenían ambos marcadores en los cuartiles más elevados, la razón de riesgo para mortalidad precoz fue de 9,6 (95% IC:4,3-21,1) a proporción que para muerte cardiovascular precoz fue de 13,5 (95% IC:3,2-56,5). Se atenuaron dichas asociaciones en los años siguientes. Para las mujeres, hubo asociación sólo entre PCR y mortalidad general o cardiovascular precoz con razón de riesgo de 2,3 (95% IC:1,4-3,9)⁷¹.

Penninx et al.⁷², tras evaluar a 2.979 adultos ancianos de ambos los sexos (70-79 años) por 30 meses, mostraron la asociación de marcadores inflamatorios al inicio de la limitación para movilidad. El RR del surgimiento de inmovilidad fue de 1,19 (95% IC:1,10-1,28) para IL-6; de 1,2 (95% IC: 1,12-1,29) para TNF- α ; y, por fin, de 1,4 (95% IC:1,18-1,68) para PCR⁷².

Según los estudios citados, los marcadores evaluados en adultos ancianos representan solamente una parte del conocimiento y, probablemente, la importancia de la combinación no está aun completamente elucidada⁶⁴.

Otro aspecto que se debe tomar en consideración en comparación al anterior es que, aunque existe gran interés en el estudio de marcadores inflamatorios como predictores de riesgo cardiovascular en adultos ancianos, estos marcadores pueden ser mejores predictores de todas las causas de mortalidad. Ello se muestra ya que la inflamación participa del proceso fisiopatológico de diversas condiciones crónicas como depresión, osteoporosis, artritis, enfermedad periodontal, EPOC y perjuicio cognitivo, pudiendo reducir su impacto en la predicción de riesgo cardiovascular⁷³⁻⁷⁸.

Referencias

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Informações estatísticas e geocientíficas. [citado em 2006 jan 20]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>.
2. Aguirre FV, McMahon RP, Mueller H, Kleiman NS, Kern MJ, Desvigne Nickens P, et al. Impact of age on clinical outcome and postlytic management strategies in patients treated with thrombolytic therapy: results from the TIMI II study. *Circulation*. 1994; 90 (1): 78-86.
3. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38 (3):736-41.
4. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 346-52.
5. Karen P, Alexander KP, Newby K, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, et al. Acute coronary care in the elderly, Part I: Non-ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115; 2549-69.
6. Karen P, Alexander KP, Newby K, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, et al. Acute coronary care in the elderly, Part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation*. 2007; 115; 2570-89.
7. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
8. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease – Clinical Update. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32: 384-6.
9. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420 (6917): 868-74.
10. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997; 43 (1): 52-8.
11. 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: implication for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem*. 2001; 47 (3): 418-25.

Conclusión

Los marcadores inflamatorios ya están bien establecidos en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica y son útiles en la predicción del elevado riesgo cardiovascular entre los individuos de mediana edad. Investigaciones que incluyen solamente a adultos ancianos evidenciaron que la PCR y el fibrinógeno pueden no ser tan útiles como la IL-6 y el TNF- α . Las evidencias actuales son insuficientes, ya que existen pocos estudios con adultos ancianos, siendo que la mayor parte de ellos es de corta duración y con número reducido de marcadores inflamatorios. Tomando en consideración dichos factores, todavía no se justifica la evaluación rutinaria de marcadores inflamatorios en adultos ancianos, en la práctica clínica. La solicitud de estos marcadores se debe considerar de modo individual. Por fin, esos marcadores inflamatorios son, posiblemente, predictores de baja funcional en adultos ancianos; por tanto, es importante el desarrollo de intervenciones que tengan como blanco no sólo la prevención de enfermedad vascular, sino también la preservación de la función orgánica global en esta franja etaria.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no obtuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Adriane M. Ramos, por el Programa de Postgrado en Ciencias de la Salud de la Fundación Universitaria de Cardiología-IC/ FUC-RS.

Artículo de Revisión

12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107 (3): 499-511.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97 (18): 1837-47.
14. Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, Bush TL, Tracy RP, Manolio TA, et al. Lipoproteins lipids in older people: results from the cardiovascular health study. *Circulation*. 1992;86:858-69.
15. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. In: *Epidemiología clínica: elementos esenciales*. 3ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1996.
16. Corti MC, Guaralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferruci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons – EPESE. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (10): 753-60.
17. Shepherd J, Blauw G, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9346): 1623-30.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleaul JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1495-504.
19. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of Pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998; 129 (9): 681-9.
20. Leimatre RN, Psaty BM, Heckeber SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (12): 1395-400.
21. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, Bittner V, Welty FK. Outcomes of using high or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 1-9.
22. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barret-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992; 2: 161-76.
23. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on the Framingham Data. *Arch Intern Med*. 1993; 153 (9): 1065-73.
24. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, Robbins JA, O'Leary DH, Tracy RP, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2006; 166 (1): 71-8.
25. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*. 1995; 92 (4): 720-6.
26. Tracy RP. Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic disease of aging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27 (Suppl.3): S29-34.
27. Gan WQ, Man SF, Senthilsevan A, Sinn D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004; 59 (7): 574-80.
28. Burke AP, Farb A, Pestaner J, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation*. 2002; 105 (4): 419-24.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340 (6): 448-54.
30. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000; 321 (7255): 199-204.
31. 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 women. *N Engl J Med*. 2004; 351 (25): 2599-610.
32. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998; 98: 731-3.
33. Koenig W, Sund M, Frölich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk factors 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*. 1999; 99: 237-42.
34. Van der Meer IM, de Maat MPM, Kiliaan AJ, Deirdre AM, Kuip V, Hofman A, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1323-8.
35. Sakkinen P, Abbot RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (5): 445-51.
36. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. *Trombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 3 (7): 1460-5.
37. Tracy RP, Leimatre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, 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*. 1997; 17: 1121-7.
38. 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.
39. Tice JA, Browner R, Tracy RP, Cummings SR. The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med*. 2003; 114 (3): 119-205.
40. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336: 973-9.
41. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke*. 2001; 32: 2575-9.
42. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003; 108 (2): 166-70.
43. Curb JD, Abbot RD, Rodriguez BL, Sakkinen P, Popper JS, Yano K, et al. C-reactive protein and future risk of thromboembolic stroke in health men. *Circulation*. 2003; 107: 2016-20.
44. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Després JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2474-80.
45. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41 (2): 176-81.
46. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990; 8: 253-78.
47. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, et al. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*. 2004; 35 (3): 677-81.
48. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000; 101 (12): 1372-8.
49. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000; 51: 245-70.
50. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong LA, Kuller LH, Arnold AM, et al. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol. 2002; 22: 2066-71.
51. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the Women's Health and Aging Study. *Circulation*. 2001; 103: 947-53.
 52. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol*. 2004; 22: 929-79.
 53. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons-Sel A, et al. Serum level of antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patient with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 2109-14.
 54. van Excel E, Gusseskloot J, de Craen AJ, Bootsma-van der Wiel A, Frölich M, Westendorp RGJ. Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. *Stroke*. 2002; 33: 1135-8.
 55. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM*. 2003; 96 (10): 711-29.
 56. Levi M, van der Pollt, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004; 109 (22): 2698-704.
 57. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 (7): 1255-61.
 58. Fibrinogen Studies Collaboration. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294: 1799-809.
 59. Deguchi K, Deguchi A, Wada H, Murashima S. Study of cardiovascular risk factors and hemostatic molecular markers in elderly persons. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26 (1): 23-7.
 60. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002; 11 (2): 93-100,107.
 61. Spada RS, Toscano G, Chiarenza S, Di Mauro S, Consentino F, Iero I, et al. Ischemic stroke and fibrinogen in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004; (9): 403-6.
 62. van H, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (12): 2677-8.
 63. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb D, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-american men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1065-70.
 64. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res*. 2005; 66: 265-75.
 65. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108: 2317-22.
 66. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Rundek T, Thomas J, Chen H, et al. Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2002; 33: 31-8.
 67. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr. WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106: 506-12.
 68. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1477-82.
 69. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballan L, Morris J, Sweetnam PM, et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1584-90.
 70. Tracy RP, Arnold AM, Ettinger W, Fried L, Meilahn E, Savage P. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 1776-83.
 71. Jenny NS, Yanez ND, Psaty BM, Kuller LH, Hirsch CH, Tracy RP. Inflammation biomarkers and near-term death in older men. *Am J Epidemiol*. 2007; 165 (6): 684-95.
 72. Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52 (7): 1105-13.
 73. Penninx BW, Kritchevsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S, et al. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the Health Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (5): 566-72.
 74. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (5): 708-16.
 75. Andrei AM, Fraguas R Jr, Telles RM, Alves TC, Strunz CMC, Nussbacher A, et al. Major depressive disorder and inflammatory markers in elderly patients with heart failure. *Psychosomatics*. 2007; 48: 319-24.
 76. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003; 61 (1): 76-80.
 77. Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC Jr, Beck JD, et al. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J*. 2004; 147 (6): 1005-9.
 78. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Rumley A, Lowe GD, et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (5): 700-7.