

[Cerrando el círculo sobre la inflamación y la aterotrombosis: ¿Por qué realizar las pruebas Cirt y Cantos?](#)

[Paul M. Ridker](#) , MD, MPH

[Trans Am Clin Climatol Assoc](#) . 2013; 124: 174-190.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3715939/>

Resumen

La inflamación contribuye a todas las fases del proceso aterotrombótico, los pacientes con biomarcadores inflamatorios elevados como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) tienen un mayor riesgo cardiovascular y un trabajo reciente implica directamente a la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6) vías en la aterogénesis. Sin embargo, se desconoce si la inhibición dirigida de la inflamación reducirá las tasas de eventos cardiovasculares. Para abordar directamente esta hipótesis fundamental, nuestro grupo de investigación ha iniciado dos ensayos a gran escala, aleatorizados y controlados con placebo que utilizan agentes antiinflamatorios dirigidos para la prevención secundaria del infarto de miocardio. El primer ensayo, el ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (CIRT), ha sido financiado por el NHLBI y evaluará si metotrexato en dosis bajas (dosis objetivo, 20 mg / semana) en comparación con el placebo reducirá los eventos vasculares importantes entre un grupo de pacientes post-infarto de miocardio con diabetes o síndrome metabólico, grupos que se sabe que tienen un alto riesgo debido a una respuesta proinflamatoria persistente. El CIRT se basa, en parte, en evidencia observacional de tasas reducidas de eventos vasculares entre los tratados con metotrexato en el contexto de artritis reumatoide o artritis psoriásica y en la capacidad del metotrexato para reducir los niveles de TNF, IL-6 y PCR. El segundo ensayo, el Estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab (CANTOS), evaluará si la inhibición de la interleucina-1 β (IL-1 β) en comparación con el placebo puede reducir las tasas de infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular, y muerte cardiovascular entre los pacientes con enfermedad coronaria estable que permanecen en alto riesgo vascular debido a elevaciones persistentes de hsCRP (≥ 2 mg / L) a pesar de las estrategias contemporáneas de prevención secundaria. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza selectivamente la IL-1 β , una citocina proinflamatoria que juega múltiples roles en el proceso aterotrombótico y que sufre activación por el inflamasoma NLRP3, un proceso promovido por cristales de colesterol que a su vez conduce directamente a una mayor producción de IL-1 e IL-6. Juntos, CIRT y CANTOS inscribirán a más de 25.000 pacientes en todo el mundo y proporcionarán una prueba fundamental de la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis. una citoquina proinflamatoria que juega múltiples roles en el proceso aterotrombótico y que sufre activación por el inflamasoma NLRP3, un proceso promovido por cristales de colesterol que a su vez conduce directamente a una mayor producción de IL-1 e IL-6. Juntos, CIRT y CANTOS inscribirán a más de 25.000 pacientes en todo el mundo y proporcionarán una prueba fundamental de la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis.

LA HIPÓTESIS INFLAMATORIA DE LA ATEROTROMBOSIS: EVIDENCIA CLÍNICA

La inflamación se reconoce como un sello patológico en todas las etapas de la aterogénesis, desde la disfunción endotelial temprana hasta el proceso de placa aguda ([1](#)). Los componentes del sistema inmunológico innato y adaptativo contribuyen a este proceso. Con respecto a la inmunidad innata y la protección inmediata que proporciona como una primera línea no específica de defensa del huésped, múltiples receptores de reconocimiento de patrones, incluidos los patrones moleculares asociados a enfermedades (DAMP) y los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), dan como resultado la activación de leucocitos, generación de citocinas, y tráfico de mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, todos con efectos sobre la acumulación de células espumosas y la generación de placa. Con respecto a la inmunidad adaptativa, trabajos recientes han implicado de manera similar esta forma altamente específica de defensa del huésped basada en la presentación de antígenos y la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos en múltiples facetas de la adhesión celular, la propagación de lesiones, la degradación de la matriz y el colágeno, la proliferación del músculo liso,

Desde una perspectiva clínica, la traducción de la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis se ha basado en gran medida en la evidencia epidemiológica que vincula biomarcadores inflamatorios como IL-6 ([2](#)), molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1) ([3](#)), fibrinógeno ([4](#)), y proteína C reactiva, particularmente cuando se mide con ensayos de alta sensibilidad (hsCRP) ([5](#)). De estos, hsCRP ha surgido como el más útil clínicamente en parte debido a su facilidad de medición y estabilidad temporal ([6](#), [7](#)). La PCRhs ha demostrado ser capaz de identificar poblaciones de pacientes con alto riesgo vascular sobre la base de una

respuesta proinflamatoria, incluso cuando no existen otros factores de riesgo tradicionales (8, 9). Como se revisó en un metaanálisis completo realizado por Emerging Risk Factor Collaboration (6), la magnitud del riesgo cardiovascular asociado con un aumento de una desviación estándar en la PCRhs es al menos tan grande como la asociada con un aumento de una desviación estándar en cualquiera de las hiperlipidemias, o presión arterial (7). Además, como se muestra en las puntuaciones de riesgo de Reynolds para hombres y mujeres (10), la adición de hsCRP, junto con los antecedentes familiares, mejora significativamente la predicción del riesgo global. De hecho, en comparaciones directas realizadas en múltiples cohortes, incluido el propio estudio Framingham Heart (11), las puntuaciones de riesgo predictivo que incluyen hsCRP mejoran constantemente el ajuste del modelo y la eficacia clínica sobre las puntuaciones de riesgo basadas únicamente en factores tradicionales (12, 13).

A pesar de la coherencia de los datos que describen la hsCRP como un biomarcador de inflamación clínicamente útil, es incierto si la propia PCR desempeña algún papel causal en la aterogénesis. Por un lado, la PCR podría ser causal, ya que desempeña un papel directo en la activación del complemento y actúa como una molécula de reconocimiento de patrones, la PCR es un componente altamente conservado de la inmunidad innata. Por otro lado, hasta la fecha no hay datos que hayan implicado la reducción de la PCR *per se* en la reducción del riesgo vascular y los estudios genéticos que utilizan los conceptos de aleatorización mendeliana no han proporcionado evidencia positiva de la vinculación entre genes que se sabe que influyen en la PCR y los resultados clínicos a largo plazo (14, 15). He sostenido durante algún tiempo que la PCR es probablemente un biomarcador de una respuesta proinflamatoria más causal desencadenada por la cascada de IL-1 e IL-6. En apoyo de esta posición, datos genéticos recientes han relacionado polimorfismos específicos en el gen del receptor de IL-6, *IL6R*, tanto con niveles reducidos de PCR y fibrinógeno, como con riesgos reducidos de enfermedad vascular (16, 17). En estos informes recientes, los efectos genéticos fueron similares a los asociados con el uso clínico de tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige específicamente al receptor de IL-6.

Hasta la fecha, la capacidad de hsCRP para servir como un método para mejorar la orientación de la terapia con medicamentos se ha dado principalmente en el contexto de la prescripción de estatinas. Como describimos por primera vez en el ensayo Cholesterol and Recurrent Events (CARE) de pravastatina en la prevención secundaria del infarto de miocardio, el beneficio clínico de la terapia con estatinas es mayor en presencia de niveles elevados de PCRhs (18). Además, como mostramos en el ensayo AFCAPS / TexCAPS de lovastatina (19) y en el ensayo JUPITER a gran escala de rosuvastatina (20), las estatinas son altamente efectivas para reducir las tasas de eventos vasculares entre individuos aparentemente sanos con niveles bajos de colesterol LDL (que de otro modo no calificarían para el tratamiento) pero que son seleccionados para un mayor riesgo sobre la base de altos niveles de PCRhs. En JUPITER, el riesgo vascular absoluto y la magnitud de la reducción del riesgo absoluto asociado con el tratamiento con estatinas aumentaron con el aumento de los niveles basales de PCRhs. Además, en ese ensayo, la hsCRP durante el tratamiento (pero no el HDL-C durante el tratamiento) fue un poderoso predictor del riesgo residual. Estos datos son consistentes con los informes de los ensayos PROVE IT, A to Z, REVERSAL, CORONA y ASCOT, todos los cuales informaron que lograr niveles bajos de PCRhs contribuye a la reducción de eventos de una manera análoga a lograr niveles bajos de colesterol LDL (21–25).

Aunque generan hipótesis, los análisis de los ensayos con estatinas no pueden evaluar si la disminución de la inflamación disminuye el riesgo vascular porque las estatinas reducen de manera potente el colesterol LDL y la inflamación. No obstante, los datos clínicos, de laboratorio, genéticos y patológicos descritos anteriormente contribuyen a la base científica central para proceder con una serie de "ensayos de reducción de la inflamación cardiovascular" diseñados para probar directamente si los agentes antiinflamatorios conocidos sin efectos de confusión sobre el colesterol o las plaquetas función puede reducir los eventos cardiovasculares (26). El año pasado, nuestro grupo de investigación inició dos de estos ensayos, cada uno de los cuales utilizó una estrategia novedosa para atacar la inflamación sin alterar otras vías concomitantes de la enfermedad vascular. Estos dos ensayos, el ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (CIRT) (26) de metotrexato en dosis bajas y el estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab (CANTOS) (27) que evalúan la inhibición de la interleucina-1 β (IL-1 β), se describen a continuación junto con resúmenes de los datos fisiopatológicos y clínicos que los respaldan.

METOTREXATO DE DOSIS BAJA COMO AGENTE PARA OBTENER EL OBJETIVO DE IL-6 Y CRP Y REDUCIR POTENCIALMENTE LAS TASAS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y NUEVA DIABETES DE INICIO: EL ENSAYO CIRT

Probar la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis requiere una intervención específica que (a) inhiba la inflamación sin tener un impacto sustancial en otras vías del proceso aterotrombótico, y (b) tiene un perfil de seguridad que permite la evaluación en escenarios de ensayos aleatorizados (26). El metotrexato en dosis bajas (LDM) tiene múltiples atributos que lo convierten en un agente apropiado para probar directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis.

Primero, LDM (rango, 10 a 20 mg / semana) se usa ampliamente y tiene un perfil de seguridad envidiable entre los pacientes con artritis reumatoide y psoriasis, grupos de pacientes que se sabe que tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, existen pautas integrales del Colegio Estadounidense de Reumatología con respecto a los regímenes de dosificación, la monitorización de fármacos y la identificación de subgrupos de pacientes de alto riesgo (28). Esta experiencia reduce en gran medida el potencial de toxicidad fuera del objetivo imprevista.

En segundo lugar, la LDM reduce varios biomarcadores inflamatorios, incluidos CRP e IL-6 en pacientes con artritis reumatoide (AR) y psoriasis. Por el contrario, la LDM no tiene efectos sustanciales sobre los niveles de lípidos, la hemostasia o la función

plaquetaria. Por tanto, la LDM proporciona un mecanismo para probar la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis sin efectos de confusión sobre otras vías vasculares importantes.

En tercer lugar, entre los pacientes con AR y psoriasis evaluados en siete contextos de cohortes y de casos y controles ([29-35](#)), los datos epidemiológicos observacionales disponibles sugieren que la exposición a LDM se asocia con reducciones en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, aunque aquellos que reciben LDM tienen peores perfiles de factores de riesgo vascular, datos que mitigan el sesgo de indicación. Estos datos se han verificado en una revisión sistemática reciente ([36](#)). De interés, se observó el beneficio cardiovascular de la LDM a pesar de que los pacientes que iniciaban el tratamiento (dosis media, 13 mg / semana) tenían peores factores pronósticos de mortalidad en comparación con los pacientes que no estaban siendo tratados con LDM. Otros estudios observacionales de pacientes con AR que toman LDM han mostrado una mejora en la insuficiencia cardíaca y una reducción en el grosor de la íntima media carotídea ([37](#)). El exceso de riesgo vascular no explicado por los factores de riesgo tradicionales entre las personas con AR o psoriasis también respalda la base conceptual para un ensayo de terapia antiinflamatoria entre las personas con una mejora persistente de la respuesta inmune innata.

En cuarto lugar, los estudios mecanicistas sugieren que los efectos ateroprotectores del metotrexato pueden derivarse de una mayor liberación de adenosina que, a su vez, conduce a la facilitación de la salida de colesterol y al transporte inverso del colesterol de las células espumosas de la pared arterial mediante la expresión regulada al alza de la colesterol 27-hidroxilasa (HY27) y el ATP- transportador de casetes de unión (ABCA1) ([38](#) , [39](#)). Los datos recientes que indican una mayor expresión génica de HY27 y ABCA1 con el uso clínico de LDM también apoyan esta hipótesis emergente. Otro trabajo sugiere que el metotrexato tiene efectos directos sobre la apoptosis y sobre la supresión de la función de la molécula de adhesión, los cuales juegan un papel relevante en la aterotrombosis ([40-42](#)).

Finalmente, la LDM es una terapia genérica que se administra por vía oral como un agente una vez a la semana que permite la realización eficiente y segura de un ensayo grande y simple. Esta simplicidad se ha incorporado al ensayo CIRT de tal manera que las evaluaciones de seguridad en curso pueden utilizar una metodología centralizada que mejora la seguridad de los participantes, mantiene el estudio ciego al tiempo que permite ajustes de dosis durante el ensayo y proporciona un método eficiente para abordar problemas de cumplimiento. y seguimiento sobre una base centralizada rentable.

El objetivo principal del ensayo CIRT es probar directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis mediante la evaluación de si la LDM reducirá o no las tasas de infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular entre pacientes estables postinfarto de miocardio con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. condiciones asociadas con una respuesta proinflamatoria mejorada. Financiado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre, el ensayo CIRT es un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico e impulsado por eventos que inscribirá a 7000 hombres y mujeres de Estados Unidos y Canadá. Después de un período de prueba abierto de 4 semanas, los participantes elegibles que hayan sufrido un infarto de miocardio documentado en los últimos 5 años serán asignados al azar a la atención habitual más placebo o la atención habitual más LDM (dosis inicial objetivo, 15 mg por vía oral por semana con una titulación basada en la seguridad a 20 mg por vía oral por semana después de 4 meses según la evidencia de seguridad y tolerabilidad). Todos los participantes del estudio recibirán además 1 mg de folato oral al día. Las complicaciones de la LDM se minimizarán a través de programas educativos para todos los investigadores y coordinadores mediante una mejor comunicación con los participantes del estudio al limitar la inscripción a aquellos sin evidencia de malignidad, hepatitis, disfunción renal, infección crónica u otros factores de riesgo del metotrexato; mediante la realización de un período inicial de tratamiento activo de 4 semanas diseñado para eliminar a las personas intolerantes al tratamiento antes de la aleatorización; y mediante el monitoreo regular de la función hepática y los índices hematológicos utilizando una metodología centralizada diseñada para garantizar la seguridad de los participantes, permitir reducciones de dosis mientras se mantiene el estudio ciego,

El criterio de valoración principal del ensayo CIRT es la tasa de infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular. Los criterios de valoración secundarios incluyen la mortalidad por todas las causas, la incidencia de diabetes entre las personas con síndrome metabólico al ingresar al estudio, el control de hemoglobina A1c (HbA1c) entre las personas con diabetes al ingresar al estudio, la incidencia de trombosis venosa y la incidencia de fibrilación auricular. El ensayo se basa en eventos de manera que, en ausencia de efectos extremos, el ensayo concluirá después de la acumulación de al menos 530 criterios de valoración primarios, un efecto que se estima que proporciona un poder del 90% para detectar una reducción del riesgo relativo del 25% ([Figura 1](#)).

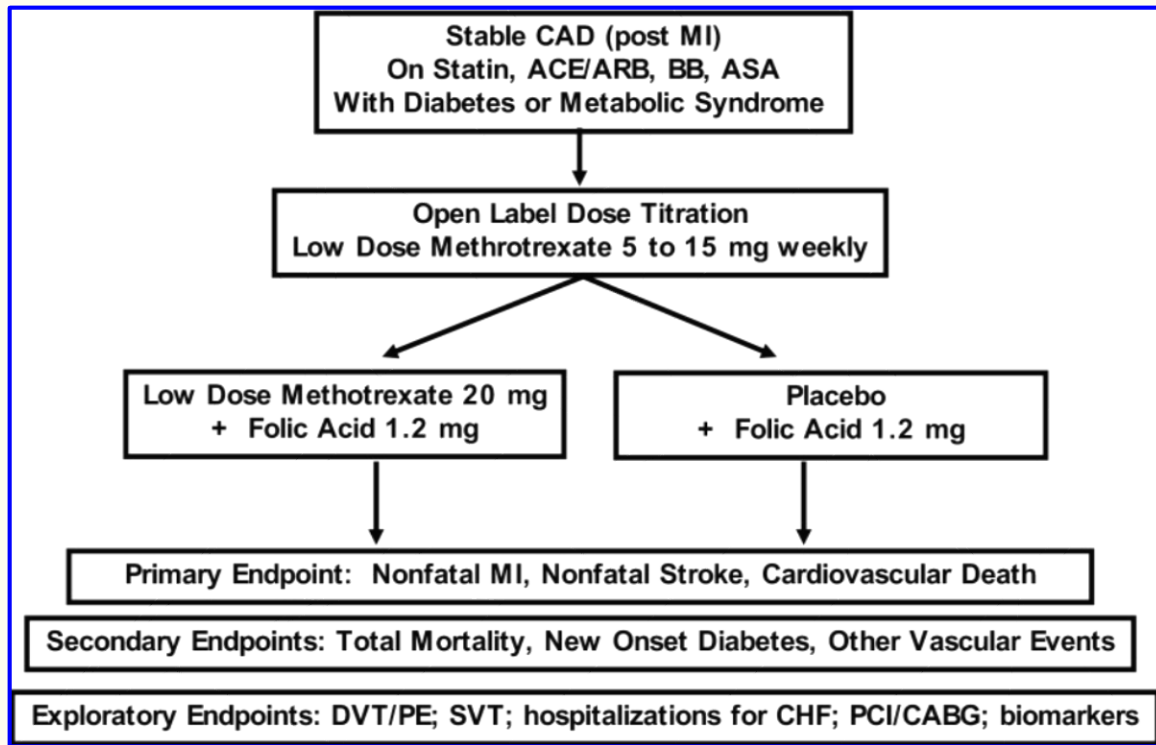


Figura 1.

Diseño del ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (CIRT).

CANAKINUMAB COMO AGENTE PARA OBTENER EL OBJETIVO DE LA INTERLEUCINA-1 β Y REDUCIR POTENCIALMENTE LAS TASAS DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y NUEVA DIABETES DE INICIO: EL ESTUDIO DE RESULTADOS DE LA TROMBOSIS ANTIINFLAMATORIA DE CANAKINUMAB (CANTOS)

De las citocinas inflamatorias implicadas en la aterotrombosis, la IL-1 juega un papel particularmente importante (42). En forma simplificada, el sistema de señalización de IL-1 involucra dos agonistas, IL-1 α e IL-1 β (que ejercen efectos proinflamatorios al unirse al receptor de IL-1 tipo 1) y un antagonista endógeno para el receptor de IL-1. (IL-1Ra, que bloquea la unión de IL-1 α y β al receptor de IL-1 tipo I) (44). Las células que producen IL-1 β tienen un paso regulador adicional en el que el producto proteico inicial, pro-IL-1 β , es inactivo y requiere escisión proteolítica por la caspasa-1 para lograr actividad biológica. Este último proceso de escisión está controlado por un importante complejo de proteínas intracelulares conocido como inflamasoma NLRP3 que puede ser activado por varias "señales de peligro" exógenas que incluyen compuestos cristalinos (45). Como ejemplos, se sabe que los cristales de sílice, asbesto, hidroxipetita y ácido úrico mejoran la producción de IL-1 β a través de interacciones inflamasomas. Las mutaciones específicas de aminoácidos que alteran el inflamasoma NLRP3 pueden aumentar gravemente la secreción de IL-1 β y dar lugar a un grupo de trastornos autoinflamatorios raros (como el síndrome de Muckle-Wells) que responden al tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-1 β o con antagonistas de IL-1R exógenos (46- 48). Se cree que los desequilibrios moderados en el sistema IL-1 / IL-1Ra contribuyen a las afecciones inflamatorias crónicas que incluyen diabetes tipo 2, artritis inflamatoria, psoriasis, gota y enfermedad inflamatoria intestinal (49-52).

Observaciones recientes implican directamente al inflamasoma NLRP3 y su producción resultante de IL-1 β en el proceso ateroesclerótico. Primero, los estudios de asociación de todo el genoma han encontrado que los loci *NLRP3* se encuentran entre los que determinan los niveles plasmáticos de PCR (53). En segundo lugar, el inflamasoma NLRP3 puede ser activado por cristales de colesterol y colesterol LDL mínimamente modificado (54 , 55). Esta última observación implica al colesterol cristalino como desencadenante de la activación de IL-1 β y, por lo tanto, proporciona un vínculo crítico entre la hiperlipidemia y la inflamación. En tercer lugar, se ha informado que la inflamación inducida por IL-1 β en los islotes pancreáticos de pacientes con diabetes tipo 2 está mediada por el inflamasoma NLRP3 (56). Por último, dado que IL-1 β impulsa la respuesta de fase aguda, estos datos de activación del inflamasoma proporcionan una vía causal unificadora que explica por qué los biomarcadores sistémicos de inflamación como hsCRP, IL-6, fibrinógeno y sICAM-1 se elevan muchos años antes de la fase aguda. oclusión coronaria.

Aunque el inflamasoma NLRP3 solo se ha descrito recientemente, los datos experimentales han sugerido durante mucho tiempo un papel de la IL-1 en la aterotrombosis (57). Como ejemplos, se sabe que la IL-1 induce la actividad procoagulante, así como la adhesión de monocitos y leucocitos en células endoteliales vasculares humanas; la endotoxina y el factor de necrosis tumoral pueden inducir la expresión del gen de IL-1 en células endoteliales vasculares humanas así como en células de músculo liso; y las lesiones ateroescleróticas contienen IL-1 β e IL-1Ra (58- 60). Además, se ha informado una reducción de la formación de lesiones en ratones propensos a ateroesclerosis deficientes en IL-1 o en el receptor de IL-1 tipo I, mientras que los ratones deficientes en

IL-1Ra tienen una mayor aterogénesis (61- 64). De forma paralela, los estudios realizados en arterias coronarias de cerdo muestran una mayor formación de neointima con la administración periadventicial de IL-1 y una reducción de la formación de neointima en presencia de IL-1Ra (65 , 66). Los estudios en humanos que apoyan estos conceptos incluyen la observación de que las arterias ateroscleróticas en comparación con las arterias coronarias normales tienen niveles aumentados de IL-1 β ; que las concentraciones de IL-1Ra son más altas entre los que tienen síndromes coronarios agudos en comparación con los pacientes asintomáticos o con enfermedad coronaria crónica estable; y que el polimorfismo en IL-1Ra se asocia con la carga de lesiones coronarias encontradas en la angiografía, con tasas de reestenosis del stent y con progresión aterosclerótica (67-70).

Dados los múltiples roles que desempeña la IL-1 β en la aterotrombosis, hemos planteado la hipótesis de que la inhibición de IL-1 β con canakinumab, un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1 β humana, podría servir como un tratamiento novedoso para reducir las tasas de eventos cardiovasculares (27). Canakinumab se une directamente a la IL-1 β humana y, por tanto, bloquea la interacción de esta citocina con sus receptores tipo I y tipo II. En pacientes con diabetes tipo 2, el antagonismo de IL-1 β con canakinumab produce una inhibición rápida y dependiente de la dosis de la respuesta de fase aguda que da como resultado reducciones sostenidas de fibrinógeno, IL-6 y PCR sin afectar los niveles de lípidos (Figura 2) (71). Por lo tanto, al igual que el LDM, canakinumab proporciona un método dirigido específico que prueba directamente la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis.

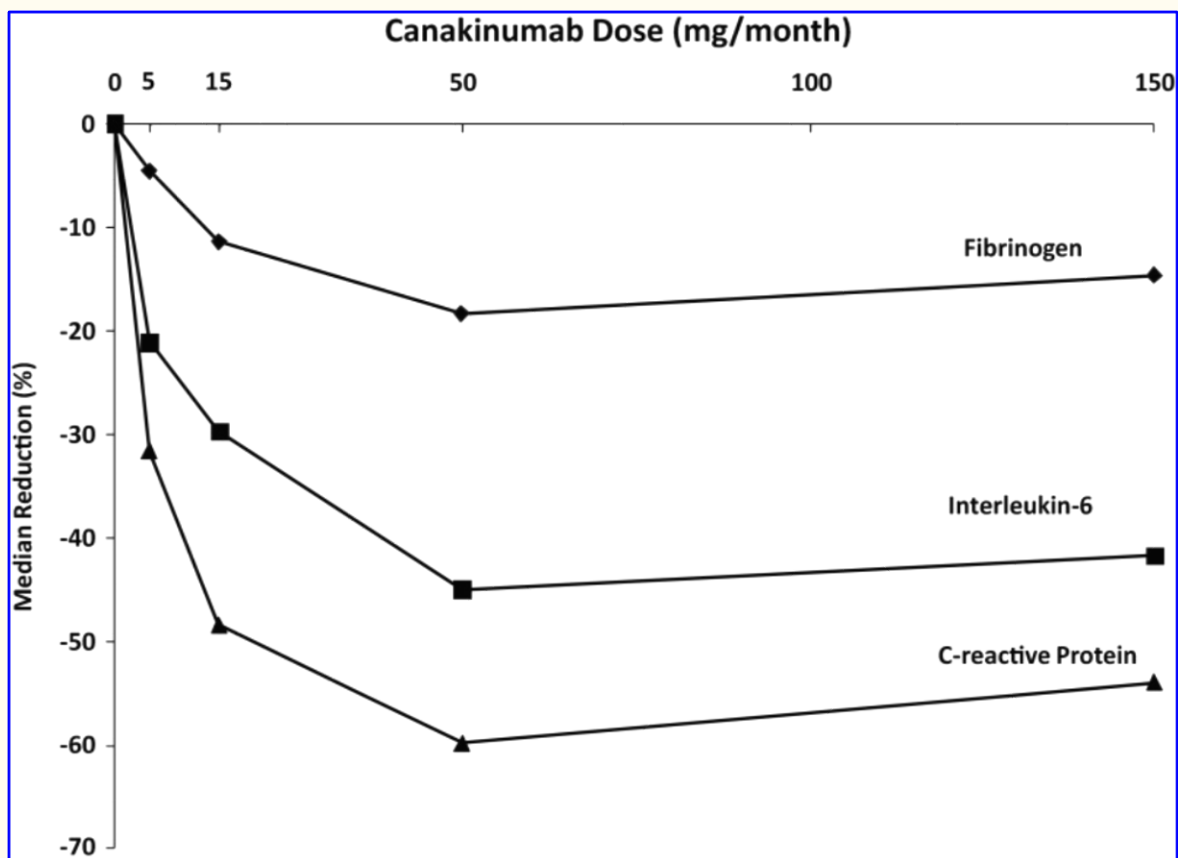


Figura 2.

Efectos del canakinumab subcutáneo mensual sobre fibrinógeno, IL-6 y hsCRP. [Datos de Ridker et al (71)].

El objetivo principal del Estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab (CANTOS) es evaluar si el tratamiento a largo plazo con canakinumab en comparación con placebo reducirá las tasas de eventos cardiovasculares recurrentes entre los pacientes estables después de un infarto de miocardio que permanecen en mayor riesgo vascular debido a niveles persistentemente elevados de hsCRP (2 mg / L) a pesar de la atención habitual, incluida la terapia con estatinas (27). En contraste con el ensayo CIRT para el cual hay muchos datos previos para seleccionar una dosis única de metotrexato (y por lo tanto se puede realizar un ensayo simple de dos brazos), CANTOS evaluará tres dosis activas de canakinumab (50 mg, 150 mg o 300 mg por vía subcutánea cada 3 meses) en comparación con el placebo (y por lo tanto requiere una estructura de ensayo de cuatro brazos más compleja) (Fig. 3). El criterio de valoración principal del ensayo serán los episodios cardiovasculares mayores recurrentes, definidos como infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte cardiovascular. Los objetivos secundarios de CANTOS incluyen la determinación de la seguridad y eficacia de la terapia con canakinumab a largo plazo en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio sobre la mortalidad total y otros eventos vasculares, incluida la hospitalización por angina inestable que requiere revascularización. Además, entre aquellos con glucosa en ayunas normal o alterada en el momento de la aleatorización, CANTOS también abordará si canakinumab reducirá la incidencia de diabetes de nueva aparición. En análisis exploratorios preespecificados,

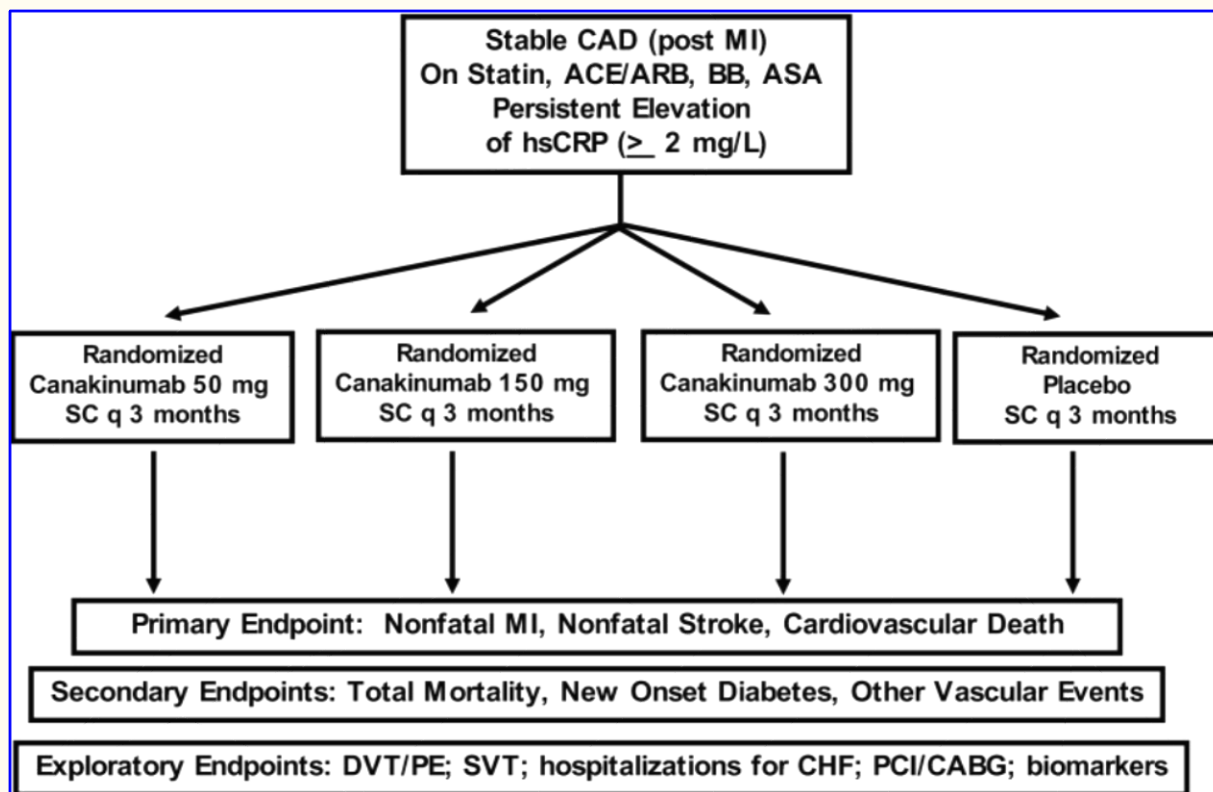


Fig. 3.

Diseño del Estudio de Resultados de la Trombosis Antiinflamatoria Canakinumab (CANTOS).

CANTOS comenzó a inscribirse a fines de 2011 y finalmente incluirá a 17.200 hombres y mujeres adultos que hayan sufrido un infarto agudo de miocardio documentado al menos 30 días antes de la aleatorización, hayan completado cualquier procedimiento de revascularización planificado asociado con su infarto inicial y tengan evidencia de inflamación sistémica en el base de una PCR_u 2 mg / L a pesar del uso estable de terapias estándar de prevención secundaria. Como canakinumab es un inhibidor de la inmunidad innata, los pacientes con un estado inmunodeprimido sospechado o conocido, aquellos a los que se les administra otro agente biológico que se dirige al sistema inmunológico (bloqueadores del TNF, anakinra, rituximab, abatacept, tocilizumab) y aquellos que ya reciben metotrexato en una dosis exceder los 15 mg semanales no serán elegibles. Los detalles específicos de CANTOS se han presentado en otra parte (27).

De manera similar al ensayo CIRT, CANTOS está diseñado como un ensayo basado en eventos con todos los análisis primarios realizados por intención de tratar. Se prevé que la finalización de la prueba se produzca después de la acumulación de 1400 criterios de valoración principales durante un período estimado de 4,5 años. Este número de criterios de valoración primarios debe proporcionar aproximadamente un 90% de poder para detectar la superioridad de al menos una dosis de canakinumab en comparación con el placebo, asumiendo una reducción del riesgo del 20%. El protocolo también preespecifica análisis para detectar la superioridad de los brazos combinados de canakinumab en comparación con el placebo.

Aunque los efectos secundarios del canakinumab cuando se administra como tratamiento para la gota, la artritis o la diabetes son pocos, como en el ensayo CIRT, todos los participantes de CANTOS se someterán a un seguimiento específico de la infección y la incidencia de cáncer. En ambos ensayos, no serán elegibles aquellos con antecedentes o con alto riesgo de enfermedad relacionada con la tuberculosis o el VIH, ni tampoco los individuos con infecciones crónicas o la necesidad de otras terapias antiinflamatorias sistémicas.

¿POR QUÉ REALIZAR LAS PRUEBAS CIRT Y CANTOS?

CIRT y CANTOS serán los primeros ensayos aleatorizados que abordarán formalmente la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis (26, 27); en conjunto, estos ensayos inscribirán a más de 25.000 pacientes en todo el mundo. Cada ensayo utiliza un protocolo basado en eventos para abordar si la inhibición de LDM (CIRT) o IL-1 β con canakinumab (CANTOS) en comparación con placebo puede reducir las tasas de infarto de miocardio recurrente, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular entre los pacientes con enfermedad coronaria estable que están seleccionados por una alta probabilidad de una respuesta proinflamatoria persistente (en CIRT utilizando los criterios de entrada adicionales de la presencia de diabetes o síndrome metabólico y en CANTOS utilizando los criterios de entrada adicionales de hsCRP 2 mg / L). Lo más importante es que ambos ensayos buscan ampliar nuestra comprensión de cómo el equilibrio de la inmunidad innata contribuye a la salud

cardiovascular y a la prevención de la diabetes, y ambos proporcionarán datos críticos de seguridad y eficacia sobre la inhibición a largo plazo de la inmunidad.

Notas al pie

Posibles conflictos de intereses: No se divulga ninguno.

DISCUSIÓN

Mushlin, Nueva York: Paul, ese fue un hermoso resumen de un espectro de trabajo que es importante que todos escuchemos y comprendamos más. Mi pregunta es realmente bastante simple y es que noté que tanto en CIRT como en CANTOS, la mortalidad por todas las causas no es un criterio de valoración. ¿Es eso, en su mente, solo una cuestión de potencia y tamaño de la muestra o hay una razón conceptual por la que no está considerando la mortalidad por todas las causas?

Ridker, Boston: El criterio de valoración principal de CIRT y de CANTOS es el infarto de miocardio no mortal recurrente, el accidente cerebrovascular no mortal o la muerte cardiovascular. En este sentido, ambos ensayos se conciben como prueba de concepto y, por lo tanto, se relacionan principalmente con eventos cardiovasculares y muertes cardiovasculares. Dicho esto, tanto en CIRT como en CANTOS, la mortalidad por todas las causas es un criterio de valoración secundario muy alto.

Bray, Penn Valley: Paul, eso fue genial, realmente claro y es emocionante ver que estas pruebas con suerte responderán esta pregunta. Entonces, ¿puede decirnos si tiene problemas para reclutar debido a las mismas cosas que el Dr. Weinblatt tuvo que superar?

Ridker, Boston: Cuando Mike Weinblatt y sus colegas comenzaron a estudiar el metotrexato para la artritis reumatoide, se encontraron con un escepticismo considerable por parte de quienes solo pensaban en el fármaco en términos de tratamiento contra el cáncer. Todavía nos encontramos con ese problema, pero a diferencia de Mike, tengo la ventaja de que su trabajo demuestra que, en dosis bajas, el metotrexato es un antiinflamatorio eficaz con un perfil de seguridad totalmente aceptable y bien descrito. Y, por supuesto, ahora hay varios millones de estadounidenses mayores que toman metotrexato en dosis bajas como tratamiento de primera línea para la artritis, por lo que creo que podemos superar cualquier reticencia a realizar una asignación aleatoria al CIRT en el entorno cardiovascular. Desde una perspectiva social, me interesa que nuestro ensayo CANTOS con canakinumab ya esté captando bien,

Gotto, Nueva York: Paul agradece esta conferencia y realmente abre una nueva área de investigación y previene las enfermedades cardiovasculares. Quiero hacerle una pregunta sobre el HDL, que también tiene acción antiinflamatoria. En el ensayo de JUPITER, informó que si conseguimos que el LDL sea lo suficientemente bajo, el HDL no parece importar. Otros ensayos informaron resultados diferentes y si toma el HDL de un paciente que ha tenido un síndrome coronario agudo reciente, se ha informado que el HDL pierde sus propiedades antiinflamatorias durante al menos hasta un año. Entonces, ¿planea considerar el HDL o cualquiera de los otros factores asociados con la funcionalidad del HDL en estos estudios?

Ridker, Boston: Dr. Gotto, permítame comenzar agradeciéndole por ayudarme a incorporarme a esta organización y gracias nuevamente por su disposición hace varios años para compartir datos de su ensayo AFCAPS / TexCAPS que finalmente condujo a JUPITER. Sí, estamos planeando medir la funcionalidad de HDL tanto en CIRT como en CANTOS, y estamos trabajando con Dan Rader para analizar su ensayo de flujo de HDL por esta razón exacta. Estoy de acuerdo con usted en que hay algo importante sobre el HDL inflamatorio y debemos ir mucho más allá de las simples medidas químicas del colesterol HDL para comprender su papel en la aterogénesis.

Shayman, Ann Arbor: Esa fue una charla muy provocativa. Gracias. Parece insinuar que cualquier forma de inflamación en este entorno sería algo sobre lo que impactar, pero que sus otros grupos busquen formas de tratar de averiguar cuáles serían las vías inflamatorias específicas en términos de observar, digamos, modificaciones de tirosina en clasificar la activación de la mieloperoxidasa o el desacoplamiento de eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) que conduce a ROS (especies reactivas de oxígeno), por ejemplo.

Ridker, Boston: Cuando uno mira simplemente a los biomarcadores de este proceso, obtenemos relaciones epidemiológicas similares para la mieloperoxidasa y Lp-pLA2 como lo hacemos para CRP o IL-6. Pero tiene razón en que aún no conocemos la fuente subyacente específica de la inflamación que se detecta. Por lo tanto, el truco para averiguar cómo realizar los ensayos fue elegir agentes antiinflamatorios que creemos que tendrán un impacto en la aterosclerosis y se ajustarán a un perfil que permita una exposición de seguridad adecuada. El metotrexato se está utilizando como un antiinflamatorio "corriente arriba" de amplio término, mientras que el canakinumab proporcionará un enfoque mucho más centrado, lo que nos dará dos cambios en el bate. Pero el punto que está planteando es muy relevante; tanto CIRT como CANTOS están diseñados como estudios de prueba de concepto. Como en cualquier buen ensayo, si alguno es positivo, habremos planteado tantas preguntas como hayamos respondido.

Hochberg, Baltimore: Haré una pregunta corta ya que uno de mis presidentes es el presidente de la sesión. Los inhibidores de TNF pueden reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide, pero como mostró en su diapositiva de observación, aumentan los niveles de LDL. Entonces, ¿cree que el efecto es más importante en términos de reducción de la

inflamación ya que los niveles de LDL están aumentando en esa situación y luego puede hacer un breve comentario sobre el ensayo que la FDA requirió que Genetech realizara con respecto al tocilizumab, el IL-6 ¿Anticuerpo monoclonal versus etanercept?

Ridker, Boston: Como cardiólogo, nunca sugeriría que la inhibición de la inflamación sea más importante que la reducción agresiva del colesterol LDL; tanto en CIRT como en CANTOS, la expectativa es que todos los participantes ya estén en terapia con estatinas en dosis altas. Sin embargo, la pregunta es si podemos reducir adicionalmente la inflamación como otro método para reducir las tasas de eventos. Elegimos metotrexato y canakinumab porque ninguno de los dos tiene un impacto adverso en los niveles de lípidos. Como señala correctamente, los inhibidores comerciales del TNF y los inhibidores de IL-6 aumentan el LDL y, por lo tanto, los fabricantes de estos agentes deben abordar la seguridad cardiovascular.

Palmer, Nueva York: Con el colesterol relacionado con los cristales, presumiblemente hay más colesterol libre. ¿Existe una relación entre los individuos ateromatosos que tienen PCR elevada y la cantidad de colesterol libre en las lesiones?

Ridker, Boston: Esa es una pregunta excelente porque hay poca o ninguna relación entre el nivel de PCR en plasma y el volumen de aterosclerosis medido sistémicamente, sin embargo, existe una relación entre la deposición más temprana de cristales de colesterol y el inicio de la inflamación, probablemente a través de el inflamasoma NLRP3.

Palmer, Nueva York: Gracias.

Bishopric, Miami: Me gustaría saber si tiene alguna idea sobre por qué todos los agentes antiinflamatorios que se han metido en problemas debido al aumento de las tasas de eventos cardiovasculares adversos y ateroscleróticos han sido tan contradictorios con esta teoría.

Ridker, Boston: Al principio de esta sesión escuchamos una elegante discusión sobre los inhibidores de COX-1 y COX-2, y son en gran parte estos agentes antiinflamatorios los que se han asociado con efectos cardiovasculares adversos pequeños pero reales. Sin embargo, esos efectos se han basado realmente en los efectos de la agregación plaquetaria y representan un tipo de reducción de la inflamación muy diferente al que estamos hablando en los nuevos ensayos.

REFERENCIAS

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflamación en la aterosclerosis: de la fisiopatología a la práctica. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 : 2129–38. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Concentración plasmática de interleucina-6 y riesgo de futuro infarto de miocardio entre hombres aparentemente sanos. *Circulación.* 2000; 101 : 1767–72. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
3. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Concentración plasmática de la molécula de adhesión intercelular soluble 1 y riesgos de infarto de miocardio futuro en hombres aparentemente sanos. *Lanceta.* 1998; 351 : 88–92. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
4. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB y col. Nivel de fibrinógeno en plasma y riesgo de enfermedades cardiovasculares importantes y mortalidad no vascular: un metanálisis de participante individual. *JAMA.* 2005; 294 : 1799–809. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
5. Ridker PM. La proteína C reactiva y la predicción de eventos cardiovasculares entre los de riesgo intermedio: moviendo una hipótesis inflamatoria hacia el consenso. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 : 2129–38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. Concentración de proteína C reactiva y riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y mortalidad: un metanálisis de un participante individual. *Lanceta.* 2010; 375 : 132–40. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Seguimiento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad después de una concentración inicialmente elevada: el estudio JUPITER. *Clin Chem.* 2009; 55 : 305-12. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
8. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. Proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación en la predicción de enfermedades cardiovasculares en mujeres. *N Engl J Med.* 2000; 342 : 836–43. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparación de los niveles de colesterol de la proteína C reactiva y de las lipoproteínas de baja densidad en la predicción de los primeros eventos cardiovasculares. *N Engl J Med.* 2002; 347 : 1557–65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Desarrollo y validación de algoritmos mejorados para la evaluación del riesgo cardiovascular global en mujeres: Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297 : 611–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

11. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr, O'Donnell CJ. Proteína C reactiva y reclasificación del riesgo cardiovascular en el Framingham Heart Study. Resultados de Circ Cardiovasc Qual. 2008; 1 : 92–7. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Cocinero NR, Buring JE, Ridker PM. El efecto de incluir proteína C reactiva en modelos de predicción de riesgo cardiovascular para mujeres. Ann Intern Med. 2006; 145 : 21–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
13. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparación de las puntuaciones de riesgo de Framingham y Reynolds para la predicción del riesgo cardiovascular global en la Iniciativa de Salud de la Mujer multiétnica. Circulación. 2012; 125 : 1748–56. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Proteína C reactiva genéticamente elevada y enfermedad vascular isquémica. N Engl J Med. 2008; 359 : 1897–908. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, Clarke R, Hopewell JC, Peden JF, et al. Loci genéticos asociados con niveles de proteína C reactiva y riesgo de enfermedad coronaria. JAMA. 2009; 302 : 37–48. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Colaboración de Factores de Riesgo Emergentes del Consorcio de Genética IL6R. Vías del receptor de interleucina-6 en la enfermedad coronaria: un metaanálisis colaborativo de 82 estudios. Lanceta. 2012; 379 : 1205-13. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Consorcio del Análisis de Aleatorización Mendeliana del Receptor de Interleucina-6 (IL6R MR). El receptor de interleucina-6 como objetivo para la prevención de la enfermedad coronaria: un análisis de aleatorización mendeliana. Lanceta. 2012; 379 : 1214–24. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al. Inflamación, pravastatina y riesgo de eventos coronarios tras un infarto de miocardio en pacientes con niveles medios de colesterol. Investigadores de colesterol y eventos recurrentes (CARE). Circulación. 1998; 98 : 839–44. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
19. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Medición de la proteína C reactiva para la orientación de la terapia con estatinas en la prevención primaria de eventos coronarios agudos. N Engl J Med. 2001; 344 : 1959–65. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatina para prevenir eventos vasculares en hombres y mujeres con proteína C reactiva elevada. N Engl J Med. 2008; 359 : 2195–207. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Wiviott SD, Blazing MA, Shui A, et al. Relevancia clínica de la proteína C reactiva durante el seguimiento de pacientes con síndromes coronarios agudos en el ensayo Aggrastat-to-Zocor. Circulación. 2006; 114 : 281–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
22. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Terapia con estatinas, colesterol LDL, proteína C reactiva y enfermedad de las arterias coronarias. N Engl J Med. 2005; 352 : 29–38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarsen A, Wedel H, et al. Efectos de la terapia con estatinas según la concentración plasmática de proteína C reactiva de alta sensibilidad en el ensayo multinacional controlado con rosuvastatina en insuficiencia cardíaca (CORONA): un análisis retrospectivo. Circulación. 2009; 120 : 2188–96. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
24. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Niveles de proteína C reactiva y resultados después del tratamiento con estatinas. N Engl J Med. 2005; 352 : 20–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
25. Braunwald E. Creando controversia donde no existe: el importante papel de la proteína C reactiva en los ensayos CARE, AFCAPS / TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION y ASCOT. Eur Heart J. 2012; 33 : 430-2. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Ridker PM. Prueba de la hipótesis inflamatoria de la aterotrombosis: fundamento científico del ensayo de reducción de la inflamación cardiovascular (CIRT) J Thromb Haemost. 2009; 7 (supl. 1): 332–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
27. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Inhibición de interleucina-1beta y prevención de eventos cardiovasculares recurrentes: fundamento y diseño del Estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab (CANTOS) Am Heart J. 2011; 162 : 597–605. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
28. Saag KG, Teng GG, Patkar NM y col. Recomendaciones del American College of Rheumatology 2008 para el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos y biológicos en la artritis reumatoide. Arthritis Rheum. 2008; 59 (6): 762–84. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
29. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Metotrexato y mortalidad en pacientes con artritis reumatoide: un estudio prospectivo. Lanceta. 2002; 359 (9313): 1173–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

30. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se asocian con un riesgo reducido de enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: un estudio de casos y controles. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8 (5): R151. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. El metotrexato reduce la incidencia de enfermedades vasculares en los veteranos con psoriasis o artritis reumatoide. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (2): 262–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
32. Solomon DH, Avorn J, Katz JN y col. Medicamentos inmunosupresores y hospitalización por eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (12): 3790–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
33. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Uso de drogas antirreumáticas y el riesgo de infarto agudo de miocardio. *Arthritis Rheum*. 2006; 55 (4): 531–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
34. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: resultados del estudio QUEST-RA. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10 (2): R30. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. Incidencia y prevalencia de manifestaciones extraarticulares y sistémicas en una cohorte de pacientes recién diagnosticados con artritis reumatoide entre 1999 y 2006. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (2): 469–80. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. El efecto del metotrexato sobre la enfermedad cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática de la literatura. *Reumatología (Oxford)* 49 (2): 295-307. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Uso de fármacos antirreumáticos y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en la artritis reumatoide. *Reumatología (Oxford)* 2005; 44 (5): 677–80. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
38. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Efectos ateroprotectores del metotrexato sobre las proteínas de transporte inverso del colesterol y la transformación de células espumosas en monocitos / macrófagos THP-1 humanos. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (12): 3675–3683. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Coomes E, Chan ES, Reiss AB. Metotrexato en la aterogénesis y el metabolismo del colesterol. *Colesterol*. 2011; 2011 : 503028. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Chen DY, Chih HM, Lan JL, Chang HY, Chen WW, Chiang EP. Perfiles de lípidos en sangre y expresión génica del metabolismo del colesterol de células mononucleares en sangre periférica en pacientes con y sin tratamiento con metotrexato. *BMC Med*. 2011; 9 : 4. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H. La acción antiinflamatoria del metotrexato no está mediada por la apoptosis de los linfocitos, sino por la supresión de las moléculas de activación y adhesión. *Clin Immunol*. 2005; 114 (2): 154–63. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
42. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA. Inhibición de la producción de citocinas por metotrexato. Estudios en voluntarios sanos y pacientes con artritis reumatoide. *Reumatología (Oxford)* 2003; 42 (10): 1189–96. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
43. Dinarello CA. El papel del antagonista del receptor de interleucina-1 en el bloqueo de la inflamación mediada por la interleucina-1. *N Engl J Med*. 2000; 343 : 732–4. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
44. Dinarello CA. Funciones inmunológicas e inflamatorias de la familia de la interleucina-1. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27 : 519–50. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
45. Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: demasiado grande para perderlo. *J Clin Invest*. 2009; 119 : 3502-11. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Dinarello CA. Interleucina-1beta y las enfermedades autoinflamatorias. *N Engl J Med*. 2009; 360 : 2467–70. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
47. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. La mutación de un nuevo gen que codifica una supuesta proteína similar a la pirina causa el síndrome autoinflamatorio del resfriado familiar y el síndrome de Muckle-Wells. *Nat Genet*. 2001; 29 : 301–5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Uso de canakinumab en el síndrome periódico asociado a criopirina. *N Engl J Med*. 2009; 360 : 2416-25. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Volund A, Ehses JA, Seifert B, et al. Antagonista del receptor de interleucina-1 en diabetes mellitus tipo 2. *N Engl J Med*. 2007; 356 : 1517-26. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

50. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Patogenia y terapia de la psoriasis. *Naturaleza*. 2007; 445 : 866–73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
51. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Los cristales de ácido úrico asociados a la gota activan el inflamasoma NALP3. *Naturaleza*. 2006; 440 : 237–41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
52. Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F. Desequilibrio mucoso del antagonista del receptor de IL-1 e IL-1 en la enfermedad inflamatoria intestinal. un nuevo mecanismo de inflamación intestinal crónica. *J Immunol*. 1995; 154 : 2434–40. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
53. Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, et al. El metanálisis de estudios de asociación de todo el genoma en 80 000 sujetos identifica múltiples loci para los niveles de proteína C reactiva. *Circulación*. 2012; 123 : 731–8. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. Los inflamasomas NLRP3 son necesarios para la aterogénesis y activados por cristales de colesterol. *Naturaleza*. 2010; 464 : 1357–61. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Rajama K, Lappalainen J, Oorni K, Valimaki E, Matikainen S, Kovanen PT, et al. Los cristales de colesterol activan el inflamasoma NLRP3 en los macrófagos humanos: un nuevo vínculo entre el metabolismo del colesterol y la inflamación. *Más uno*. 2010; 5 : e11765. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Donath MY, Schoelson SE. La diabetes tipo 2 como enfermedad inflamatoria. *Nature Rev Immunology*. 2011; 11 : 98–107. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
57. Fearon WF, Fearon DT. Inflamación y enfermedad cardiovascular: papel del antagonista del receptor de interleucina-1. *Circulación*. 2008; 117 : 2577–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
58. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA., Jr La interleucina 1 (IL-1) induce la biosíntesis y la expresión de la superficie celular de la actividad procoagulante en células endoteliales vasculares humanas. *J Exp Med*. 1984; 160 : 618–23. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone MA., Jr La interleucina 1 actúa sobre el endotelio vascular humano cultivado para aumentar la adhesión de leucocitos polimorfonucleares, monocitos y líneas celulares de leucocitos relacionados. *J Clin Invest*. 1985; 76 : 2003–11. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, Robbins AH, Birinyi LK, Dinarello CA. La endotoxina y el factor de necrosis tumoral inducen la expresión del gen de interleucina-1 en células endoteliales vasculares humanas adultas. *Soy J Pathol*. 1986; 124 : 179–85. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Chamberlain J, Evans D, King A, Dewberry R, Dower S, Crossman D, et al. La interleucina-1beta y la señalización de la interleucina-1 en la pared vascular y las células circulantes modula el grado de formación de la neointima en ratones. *Soy J Pathol*. 2006; 168 : 1396–403. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, Asano M, et al. La falta de interleucina-1beta disminuye la gravedad de la aterosclerosis en ratones deficientes en ApoE. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23 : 656–60. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
63. Isoda K, Shiigai M, Ishigami N, Matsuki T, Horai R, Nishikawa K, et al. La deficiencia del antagonista del receptor de interleucina-1 promueve la formación de neointima después de una lesión. *Circulación*. 2003; 108 : 516–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
64. Isoda K, Sawada S, Ishigami N, Matsuki T, Miyazaki K, Kusuhara M, et al. La falta de antagonista del receptor de interleucina-1 modula la composición de la placa en ratones deficientes en apolipoproteína E. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 : 1068–73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
65. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaike R, Sakata M, et al. El tratamiento crónico con interleucina-1 beta induce lesiones de la íntima coronaria y respuestas vasoespásticas en cerdos in vivo. El papel del factor de crecimiento derivado de plaquetas. *J Clin Invest*. 1996; 97 : 769–76. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Morton AC, Arnold ND, Gunn J, Varcoe R, Francis SE, Dower SK, et al. El antagonista del receptor de interleucina-1 altera la respuesta a la lesión de la pared del vaso en un modelo de arteria coronaria porcina. *Cardiovasc Res*. 2005; 68 : 493–501. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
67. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleucina-1 beta en arterias coronarias de pacientes con cardiopatía isquémica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 : 1000–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

68. Kastrati A, Koch W, Berger PB, Mehilli J, Stephenson K, Neumann FJ y col. Papel protector frente a la reestenosis de un polimorfismo del gen antagonista del receptor de interleucina-1 en pacientes tratados con stent coronario. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 : 2168–73. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
69. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND, et al. Polimorfismo del gen antagonista del receptor de interleucina-1 y enfermedad de las arterias coronarias. *Circulación*. 1999; 99 : 861–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
70. Olofsson PS, Sheikine Y, Jatta K, Ghaderi M, Samnegard A, Eriksson P, et al. Un polimorfismo funcional del antagonista del receptor de interleucina-1 influye en el desarrollo de la aterosclerosis. Interleucina-1beta: equilibrio del antagonista del receptor de interleucina-1 en la aterosclerosis. *Circ J*. 2009; 73 : 1531–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
71. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Efectos de la inhibición de la interleucina-1beta con canakinumab sobre la hemoglobina A1c, lípidos, proteína C reactiva, interleucina-6 y fibrinógeno: un ensayo de fase IIb aleatorizado y controlado con placebo. *Circulación*. 2012; 126 : 2739–48. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]