

Más allá del LDL-colesterol: rol de la inflamación en el desarrollo y complicaciones de la aterosclerosis

Dr. Alberto J. Lorenzatti^{1,2}

¹ Médico cardiólogo, Jefe de Prevención Cardiovascular, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina; ² Codirector, Instituto Médico DAMIC/ Fundación Rusculleda, Córdoba, Argentina

Resumen

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica constituye la principal causa de muerte a nivel global. Si bien la utilización de medicamentos de comprobada eficacia como las estatinas, y más recientemente los inhibidores de PCSK9, junto con los avances en las técnicas de revascularización han permitido disminuir la morbimortalidad, sigue existiendo un elevado riesgo residual. De hecho, la probabilidad de un nuevo infarto de miocardio continúa siendo muy alta durante los cinco años posteriores al cuadro coronario agudo inicial, por lo que resulta necesario contar con nuevas terapias para prevenir la progresión de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y sus complicaciones. Por otra parte, y aunque la aterosclerosis ha sido identificada como una enfermedad con una clara base inflamatoria a partir de datos convincentes de estudios con animales y con seres humanos, las aplicaciones clínicas relacionadas con este conocimiento han sido escasas. Recientemente, el estudio CANTOS ha mostrado una rotunda evidencia de que una intervención antiinflamatoria con el anticuerpo monoclonal canakinumab reduce los eventos vasculares en pacientes con enfermedad coronaria bajo tratamiento convencional, pero sin afectar los niveles de colesterol. En esta revisión se presenta una descripción del papel de la inflamación en el proceso aterogénico y se examina la aplicabilidad clínica de dicha intervención antiinflamatoria, así como la de otros agentes diseñados para prevenir eventos cardiovasculares que están siendo investigados en ensayos clínicos en curso.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es la principal causa de muerte a nivel global. A pesar de ser una enfermedad multifactorial, pruebas convincentes de estudios epidemiológicos, de intervención farmacológica y de aleatorización mendeliana, han establecido que las concentraciones elevadas de colesterol promueven las lesiones ateroscleróticas. Aunque se ha demostrado que las terapias reductoras de lípidos basadas en estatinas disminuyen los eventos cardiovasculares (CV), aun después de una significativa reducción de los niveles de LDL-colesterol (LDL-C), todavía existe un riesgo residual significativo que no puede ser ignorado. Más allá de los continuos avances en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos o crónicos con intervenciones basadas en revascularización y farmacoterapia, todavía se necesitan terapias adicionales para reducir la tasa de eventos CV recurrentes, que sigue siendo elevada.^{1,2}

Inflamación y aterosclerosis

Durante muchos años, la aterosclerosis ha sido considerada como una enfermedad degenerativa causada por la acumulación focal y continua de colesterol y células sanguíneas en la íntima arterial. Es así que la idea de la aterosclerosis como una

Recibido en febrero de 2018 – Aceptado en marzo de 2018
El autor declara no tener conflictos de interés.

Correspondencia

Dr. Alberto Lorenzatti. E-mail: alberto.lorenzatti@gmail.com

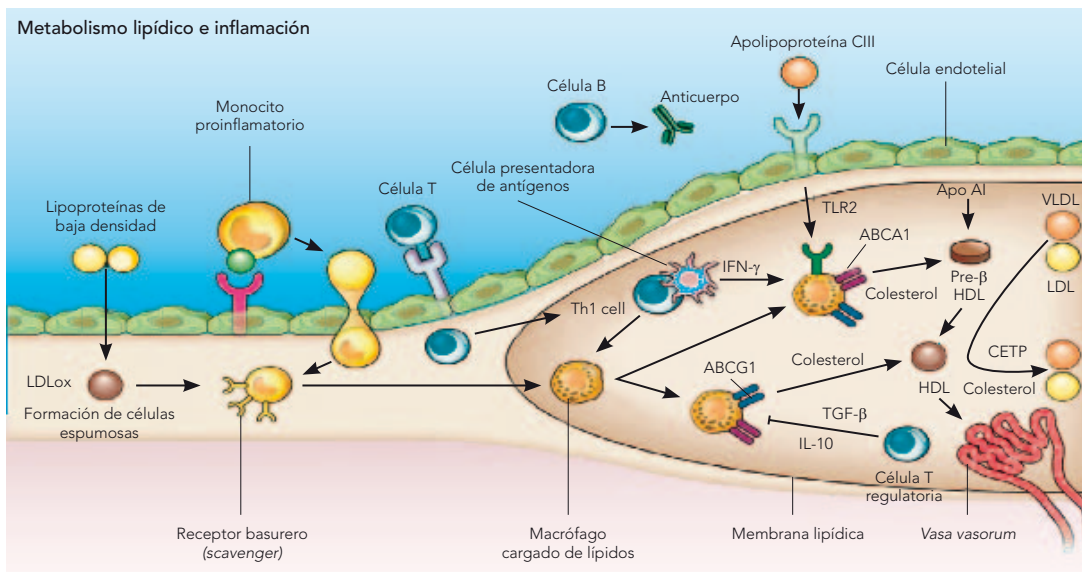


Figura 1. El complejo escenario de la interacción entre partículas LDL y otras lipoproteínas y la respuesta inflamatoria dentro de la íntima, en el inicio y la progresión de las lesiones ateroscleróticas (reproducido con permiso de los autores).

Fuente: Lorenzatti A, Vilariño J, *Lipidología Presente y Futuro*, Ed. Med Sur, 2013.

LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; Apo CIII: apolipoproteína CIII; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; TLR2: receptor tipo *Toll-2*; Th1 cell: célula Th1; IFN : interferon gamma; ABCA1: transportador dependiente de la unión de ATP; ABCG1: transportador de colesterol G1 dependiente de unión a ATP; IL-10: interleuquina 10; TGF-B: factor de crecimiento transformante beta; Apo A1: apolipoproteína A1; HDL: lipoproteína de alta densidad; CETP: proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

enfermedad asociada con los lípidos ha dominado casi con exclusividad el concepto fisiopatológico de esta enfermedad. Sin embargo, en los últimos 20 a 30 años dicha visión se ha modificado debido a nuevas evidencias de que la aterosclerosis es predominantemente una alteración inflamatoria crónica de la pared vascular. Este concepto no es novedoso en tanto y en cuanto la sospecha sobre el rol de la inflamación en la patogenia de la aterosclerosis tuvo su origen a partir de observaciones realizadas por los grandes patólogos del siglo XIX como Virchow y otros.³ Sin embargo, sólo en los últimos años se ha reconocido la inflamación crónica como un factor contribuyente en el desarrollo, la progresión y las complicaciones de la aterosclerosis, con nuevas pruebas que sustentan la condición inflamatoria de dicha enfermedad.

Es importante considerar que si bien el propósito de un proceso inflamatorio es la resolución de lesiones, patógenos o infecciones, iniciando una necesaria respuesta apropiada, la inflamación crónica representa de hecho una desviación de una respuesta natural biológica hacia una respuesta anormal, patológica.

De este modo, la aterosclerosis es una afección condicionada por anomalías cuantitativas y cualitativas de las lipoproteínas en conjunción con una respuesta inflamatoria también anormal (Figura 1).

En contraste con los eventos inflamatorios agudos, que son típicamente autolimitados, la aterosclerosis se muestra como una condición inflamatoria no resuelta, que carece de la fase típica de resolución que pasa de la inflamación a la regeneración tisular.⁴

En la aterosclerosis, la inflamación comienza y evoluciona en respuesta a la acumulación de colesterol en la íntima arterial. Sin embargo, nuevos conceptos sobre inmunidad innata han aclarado la comprensión de los caminos que conducen a la inflamación, dejando en claro que las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas desempeñan un papel fundamental a lo largo de la iniciación, la progresión y las consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica.

En las etapas iniciales se suceden la activación de células endoteliales y el reclutamiento de células

inflamatorias en la pared vascular, dando lugar a una amplia variedad de macrófagos derivados de monocitos, leucocitos T, mastocitos y células dendríticas, entre otras.⁵⁻⁷

Alteraciones estructurales, en particular la exposición de proteoglicanos, facilitan la retención de partículas de LDL en la íntima, donde sufren modificaciones oxidativas promovidas por especies reactivas de oxígeno y por células inflamatorias. A consecuencia de ello, dichas lipoproteínas modificadas son proinflamatorias, contribuyendo a la activación endotelial. Facilitado por moléculas de adhesión, los diferentes tipos de leucocitos se adhieren sobre el endotelio activado que recubre los lípidos retenidos, y a la vez producen citoquinas proinflamatorias.^{8,9}

Los macrófagos derivados de monocitos toman la LDL oxidada (Ox-LDL) a través de receptores “basureros”, transformándose a partir de la acumulación permanente de lípidos en células conocidas como espumosas.¹⁰ La participación del proceso inflamatorio se evidencia notablemente en los cuadros coronarios agudos en los que las placas inestables propensas a la ruptura se caracterizan por la infiltración de diferentes células inflamatorias, un núcleo lipídico grande y friable y una capa fibrosa delgada.^{11,12}

Recientemente, los cristales de colesterol han sido identificados como una señal de peligro endógeno que inicia una respuesta inflamatoria mediante la estimulación de un receptor clave: NLRP3. Debido a la retención de lipoproteínas en la pared arterial, la acumulación de colesterol puede dar lugar a la formación de cristales de colesterol, que son absorbidos por los macrófagos y provocan una reacción inflamatoria a través de la activación del receptor NLRP3 o “inflamasoma”, dando lugar a una cascada amplificada de respuestas inmunes. Por lo tanto, los cristales de colesterol pueden ser un factor iniciador o de exacerbación en el proceso aterosclerótico.^{13,14}

La función principal del NLRP3 es detectar material fagocitado y retransmitir la señal que da lugar a la secreción de interleuquina 1 β (IL-1 β), como prointerleuquina. La IL-1 β bioactiva y la IL-18 llevan al aumento de la producción de otras citoquinas más

abajo en la cascada inflamatoria. La IL-1 β y la IL-6, entre otros mediadores inflamatorios sistémicos como el TNF- α , se liberan en la circulación y conducen a la producción hepática de proteína C-reactiva (PCR).^{15,16} Los cristales de colesterol pueden contribuir a la ruptura de células espumosas y a la expansión de los núcleos necróticos ricos en lípidos de las placas vulnerables.

De este modo, el inflamasoma NLRP3 ha surgido ahora como un nexo entre la inflamación y el metabolismo del colesterol en el proceso aterosclerótico.^{17,18}

La inflamación, causa, más que consecuencia, en el proceso aterosclerótico

Se halla suficientemente demostrado que los niveles séricos de biomarcadores de inflamación, como la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), predicen de manera independiente el riesgo de enfermedad CV en estudios observacionales.^{19,20} Asimismo, en diferentes metanálisis, también se ha concluido que la PCR es tan relevante para la predicción del riesgo vascular como lo es el colesterol. En la actualidad, más de 60 estudios prospectivos han confirmado que una variedad de biomarcadores inflamatorios, como la PCR, la IL-6, el TNF- α , la P-selectina, el amiloide sérico A, el fibrinógeno y las moléculas de adhesión, se hallan asociados con un aumento del riesgo de eventos CV futuros.²¹

A pesar de estos y muchos otros datos convincentes, la confirmación final de la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis ha permanecido esquivada.

Entre estos biomarcadores, la PCR-as es considerada hoy un estándar para la predicción del riesgo CV. Sin embargo, y no obstante que la PCR ha sido fuertemente vinculada al proceso aterosclerótico, no existe evidencia suficientemente concluyente que demuestre un papel funcional de dicho biomarcador en la enfermedad CV aterosclerótica.

Sabemos que el tratamiento con estatinas disminuye los niveles de LDL-C y de PCR-as junto con una reducción concurrente en el número de eventos CV. Las primeras evidencias de esto provinieron de los estudios CARE (Colesterol y

Eventos Recurrentes, prevención secundaria del infarto de miocardio -IM-),²² con pravastatina, y del estudio AFCAPS/TexCAPS (prevención primaria) con lovastatina,²³ pero el papel de la PCR-as en la prevención de la enfermedad CV se hizo más claramente visible con los resultados del estudio JUPITER (Justificación para el Uso de Estatinas en la Prevención: una Evaluación de Intervención Evaluando Rosuvastatina).²⁴ El JUPITER aleatorizó 17 802 hombres y mujeres con riesgo CV intermedio o bajo y LDL-C < 130 mg/dl y PCRas > 2 mg/l, a recibir rosuvastatina 20 mg o placebo. El ensayo fue interrumpido prematuramente debido a una reducción del riesgo relativo muy significativa (44%) (IC 95%: 0.46-0.69; p < 0.00001) en el punto final primario combinado de IM, *stroke*, revascularización, hospitalización por angina inestable o muerte por causa CV. En el estudio JUPITER se encontró que el grado de reducción de la PCR-as con rosuvastatina predecía el beneficio terapéutico, independientemente del efecto hipolipemiante.²⁵ Asimismo, se observó que en aquellos individuos que alcanzaron niveles muy bajos de LDL-C (< 70 mg/dl) y de PCR-as (< 1 mg/l) la reducción del riesgo relativo para eventos CV fue del 79%, IC 95%: 0.09-0.52; p < 0.0001.

De manera similar, en dos ensayos de prevención secundaria: PROVE-IT TIMI 22 y REVERSAL,^{26,27} subestudios relacionados con la inflamación, demostraron que la terapia con atorvastatina 80 mg, en comparación con la pravastatina 40 mg, logró también, junto con una mayor reducción de los niveles de LDL-C, una disminución en los niveles de PCR-as, estando ambos asociados con una importante reducción en los eventos clínicos y una progresión más lenta de lesiones ateroscleróticas.

Más recientemente, en el estudio IMPROVE-IT, también se analizó la relación entre el logro de ambos objetivos, LDL-C y PCR-as con el punto final primario –muerte CV, evento coronario mayor o *stroke*– para pacientes asignados aleatoriamente a recibir simvastatina en monoterapia o la combinación de simvastatina más ezetimibe. En los 15 179 pacientes estudiados, la simvastatina más ezetimibe aumentó significativamente la probabilidad de alcanzar los objetivos predefinidos de LDL-C < 70 mg/dl y PCR-as < 2 mg/l. Quienes lograron ambos objetivos (39%) tuvieron tasas de

eventos primarios más bajas que aquellos (14%) que no los alcanzaron (38.9% frente a 28.0%; HR: 0.73; IC 95%: 0.66-0.81; p < 0.001).²⁸

La asociación epidemiológica entre los niveles elevados de PCR-as y ECVA se halla bien establecida, pero no había pruebas concluyentes de que la sola reducción de los niveles de PCR-as prevendría eventos CV.²¹

Una cuestión fundamental sería, además, si la inflamación juega un papel significativo en pacientes que alcanzan niveles muy bajos de LDL-C cercanos a los 30 mg/dl cuando son tratados con inhibidores de la PCSK9. Sabemos que estas potentes intervenciones para la reducción de LDL-C no han mostrado reducir los niveles de PCR-as y, sin embargo, el estudio Fourier con evolocumab (un anticuerpo monoclonal inhibidor de PCSK9) corroboró una significativa disminución de eventos CV con este tipo de intervención, más allá de lo alcanzado con estatinas.²⁹

Estudio CANTOS: la esperada prueba de concepto

La PCR se produce en el hígado, estimulada por IL-1 β , TNF- α e IL-6. La experimentación básica ha indicado que la interferencia de dichas citoquinas es un enfoque emergente de terapia antiinflamatoria que podría reducir la aterosclerosis.^{30,31} De las diversas vías y mediadores inflamatorios potencialmente implicados en la aterogénesis, en la respuesta inflamatoria innata la IL-1 es considerada una citoquina principal en las inflamaciones locales y sistémicas y parecería desempeñar un papel central en la aterosclerosis. Paralelamente, el bloqueo de la actividad de IL-1 ha revelado el rol fisiopatológico de esta citoquina en un amplio espectro de enfermedades.^{32,33}

El estudio CANTOS (*Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study*) fue diseñado para testear la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis sin modificar los niveles de LDL-C, aleatorizando a los pacientes a una terapia puramente antiinflamatoria y que no afectase el metabolismo lipídico.

CANTOS fue el primer estudio clínico aleatorizado controlado que examinó el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β humano,

en la prevención de eventos CV en sujetos con infarto de miocardio previo y niveles elevados de PCR-as, tratados con terapias habituales, incluyendo altas dosis de estatinas y un nivel basal de LDL-C de 82 mg/dl. El estudio incluyó 10 065 sujetos y se demostró una reducción del punto final primario de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular en un 15% con una dosis subcutánea de 150 mg o 300 mg cada tres meses. No se observaron cambios en el LDL-C, pero a la vez se observó un significativo descenso en los niveles de PCR-as y de IL-6.³⁴

El punto final secundario, que incluyó la revascularización urgente, reveló un resultado aún más significativo, con un 17% de reducción del riesgo relativo en un seguimiento medio de 3.7 años. Además, demostrando la importancia de la inflamación en los trastornos sistémicos múltiples, la inhibición de la interleuquina-1 β en el estudio CANTOS también redujo la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad por dicho cáncer a más de la mitad de una manera dependiente de la dosis.³⁵

Es importante señalar que en el estudio CANTOS, los pacientes incluidos representaban un grupo de alto riesgo caracterizado por una media de PCR-as de 4.1 mg/l, 40% eran diabéticos, un número importante fumaba y cuatro de cada cinco tenían una revascularización previa. Por lo tanto, la tasa de eventos CV en el grupo placebo fue de 2 a 3 veces mayor, en comparación con estudios de prevención secundaria contemporáneos similares.

Asimismo, el efecto sobre los puntos finales CV fue más significativo en aquellos sujetos identificados como “respondedores” sobre la base del hecho de que los niveles de PCR alcanzados durante el estudio estaban por debajo de la media de PCR del estudio, y en este grupo la reducción del riesgo relativo fue del 27%.

Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas (HR para todas las dosis de canakinumab vs. placebo, 0.94; IC 95%: 0.83-1.06; p = 0.31). Por otra parte, un hecho que puede limitar el uso de este fármaco en la cardiopatía isquémica es que el canakinumab se asoció con una mayor incidencia de infección fatal, pequeña en proporción, pero estadísticamente significativa.³⁴

En conclusión, la terapia antiinflamatoria dirigida a la vía de inmunidad innata interleuquina-1 β con canakinumab a una dosis de 150 mg cada tres meses redujo significativamente la recurrencia de eventos CV, en comparación con placebo, en pacientes con PCR-as elevada, siendo este beneficio independiente de cualquier efecto hipolipemiante. Curiosamente, en un análisis secundario recientemente publicado, los individuos asignados a canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCR < 2 mg/l tuvieron una reducción del 25% en los eventos CV (HR = 0.75; IC 95%: 0.66-0.85; p < 0.0001), mientras que no se observó un beneficio significativo entre aquellos con concentraciones de PCR > 2 mg/l en el tratamiento (HR = 0.90; IC 95%: 0.79-1.02; p = 0.11). Del mismo modo, los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron las concentraciones de PCR-as < 2 mg/l mostraron una reducción significativa en la mortalidad CV (HR = 0.69; IC 95%: 0.56-0.85; p = 0.0004) y de la mortalidad por todas las causas (HR = 0.69; 0.58-0.81; p < 0.0001), mientras que no se observó una reducción significativa en estos criterios de valoración entre los pacientes tratados con canakinumab que alcanzaron concentraciones de PCR superiores a 2 mg/l.³⁶

Por lo tanto, el estudio CANTOS ha confirmado la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis. Sin embargo, si el canakinumab puede incluirse entre los medicamentos que se utilizarán en pacientes con enfermedad coronaria dependerá de nuevos estudios. Mientras tanto, los pacientes en prevención secundaria con PCR elevada que respondan claramente a una dosis inicial de canakinumab, reduciendo significativamente los niveles de dicho biomarcador parecen ser, *a priori*, candidatos a recibir tratamiento.

Otras drogas antiinflamatorias clásicas, como la colchicina y el metotrexato, también han sido probadas para la protección cardiovascular. En el caso de la colchicina, además de sus conocidas propiedades antiinflamatorias, se ha descrito recientemente que parece bloquear la activación del inflammasoma inducida por los cristales de colesterol, disminuyendo así la secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.³⁷ En el estudio LoDoCo, 532 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable recibieron 0.5 mg por día

de colchicina o placebo. Allí la intervención activa redujo significativamente el punto final primario de síndrome coronario agudo recurrente, paro cardíaco o accidente cerebrovascular no embólico (0.33; IC 95%: 0.18-0.59; $p = 0.001$), aunque más del 20% de los tratados con colchicina experimentaron efectos secundarios gastrointestinales adversos que llevaron a la interrupción de la medicación.³⁸

Asimismo, en un metanálisis reciente de cinco ensayos que incluyeron más de 1300 pacientes con riesgo de enfermedad CV, la colchicina redujo el punto final primario combinado (HR 0.44; IC 95%: 0.28-0.69; $p = 0.0004$), y mostró una tendencia hacia una disminución de la mortalidad total (HR 0.50; IC 95%: 0.23-1.08; $p = 0,08$).³⁶ El estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) se halla en plena etapa de aleatorización y planea incluir 4500 pacientes para comparar 0.5 mg/día de colchicina *versus* placebo en la recurrencia de eventos CV en pacientes con infarto de miocardio reciente. Se planifica completar el estudio para 2019.³⁹

De manera similar, en estudios observacionales con pacientes con artritis reumatoidea se ha corroborado el impacto favorable de la inmunosupresión con otro fármaco ampliamente utilizado como es caso del metotrexato –que actuaría directamente en el proceso inflamatorio de la aterogénesis–, demostrando una disminución de eventos CV.⁴⁰ Además, una revisión sistemática del efecto del metotrexato sobre la enfermedad CV en pacientes con artritis reumatoidea concluyó que su uso se asoció con un menor riesgo de eventos CV. Por último, en un reciente metanálisis, el metotrexato se asoció con un riesgo 21% menor de enfermedad CV total ($n = 10$ estudios; IC 95%: 0.73-0.87; $p < 0.001$) y un riesgo de IM 18% menor ($n = 5$; IC 95%: 0.71-0.96; $p = 0.01$), lo que también sugiere que un tratamiento directo de la inflamación con dicho agente podría reducir el riesgo de enfermedad CV.⁴¹

Se halla en curso el estudio CIRT (*Cardiovascular Inflammation Reduction Trial*) utilizando metotrexato y financiado por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, el cual planea incluir 7000 pacientes con aterosclerosis crónica y diabetes mellitus o síndrome metabólico. La asignación al azar es a dosis bajas de metotrexato, 15-20 mg por

semana o placebo. El criterio de valoración principal será la reducción de los eventos CV principales y los resultados se esperan para 2019.⁴²

CONCLUSIONES

Además de las actuales terapias reductoras de LDL-C, incluyendo los inhibidores de PCSK9 que acaban de demostrar reducción de eventos CV más allá de las estatinas (estudios FOURIER y ODYSSEY OUTCOMES), todavía resulta necesario conocer más sobre el componente inflamatorio de la aterosclerosis y el potencial rol de ciertos fármacos antiinflamatorios en la protección CV.

Cada vez hay más evidencias de que diferentes vías proinflamatorias se hallan involucradas en el proceso aterosclerótico.

El canakinumab es actualmente el único agente antiinflamatorio que ha demostrado reducir los eventos CV en pacientes con marcadores de inflamación aumentados y eventos vasculares previos, sin afectar los niveles de colesterol. Ahora estamos esperando los resultados de otros ensayos en curso con agentes alternativos, que incluyen metotrexato y colchicina. El estudio CANTOS ha confirmado por primera vez la hipótesis inflamatoria de la aterosclerosis, pero la aplicabilidad clínica de esta evidencia, por el momento, parece estar circunscripta a pacientes seleccionados que han tenido un infarto de miocardio previo y están siendo correctamente tratados con terapia estándar, incluyendo altas dosis de estatinas, pero aún tienen un alto riesgo residual debido a que presentan PCR-as aumentada. Entre estos, los individuos que respondan con una reducción significativa en el nivel de dicho biomarcador después de una dosis inicial de canakinumab parecieran ser los candidatos ideales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235.
2. World Health Organization. (2008) Global Health Observatory Data Repository - Mortality and burden of disease - WHO regions. WHO, Geneva.
3. Virchow R, Osler W, Welch WH. Cellular Pathology

(Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre), Prof. Rudolf Virchow. Omaha, NE: Gryphon Editions/Classics of Medicine Library. 1978.

4. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis - A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol* 2015; 27:184-193.

5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473:317-325.

6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.

7. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

8. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18:228-232.

9. Kwon GP, Schroeder JL, Amar MJ, Remaley AT, Balaban RS. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points. *Circulation* 2008; 117:2919-2927.

10. Liu J, Thewke DP, Su YR, Linton ME, Fazio S, Sinensky MS. Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:174-179.

11. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368:2004-2013.

12. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014; 114:1852-1866.

13. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464:1357-1361.

14. Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol* 2009; 21:194-198.

15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.

16. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106:506-512.

17. Haneklaus M, O'Neill LA, Coll RC. Modulatory mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome in inflammation: recent developments. *Curr Opin Immunol*

2013; 25:40-45.

18. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010; 10:210-215.

19. 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; 336:973-979.

20. Gilstrap LG, Wang TJ. Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012; 58:72-82.

21. Ridker PM. Inflammation, C-reactive protein, and cardiovascular disease: moving past the marker versus mediator debate. *Circ Res* 2014; 114:594-595.

22. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moya LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98:839-844.

23. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, Jr., Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study I. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.

24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.

25. Ridker PM, MacFadyen J, Libby P, Glynn RJ. Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Am J Cardiol* 2010; 106:204-209.

26. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. Pravastatin or Atorvastatin E, infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction I. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.

27. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering I. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.

28. Bohula EA, Giuliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol

and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015; 132:1224-1233.

29. Lorenzatti AJ, Retzlaff B. Unmet needs in the management of atherosclerotic cardiovascular disease: Is there a role for emerging anti-inflammatory interventions? *Int J Cardiol* 2016; 221:581-586

30. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes RO, Wagner DD. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998; 102:145-152.

31. Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Hirata K. Anti-inflammatory and immune-modulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol* 2015; 66:1-8.

32. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:633-652.

33. Donath MY, Weder C, Brunner A, Keller C, Whitemore J, Der K, Zayed H, Scannon PJ, Feldstein JD, Dinarello CA, Solinger AM. XOMA 052, a potential disease modifying anti-IL-1beta antibody, shows sustained HbA1c reductions 3 months after a single injection with no increases in safety parameters in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 58:A30.

34. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., on behalf of the CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-31

35. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al. on behalf of the CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1b inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Aug 25

36. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018 Jan 27; 391(10118):319-328

37. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J, Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440:237-241.

38. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *JACC* 2013; 61:404-410.

39. Erma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, Friedrich JO. Colchicine in cardiac

disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2015 Aug 29; 15:96. doi: 10.1186/s12872-015-0068-3.

40. Tardiff JC, et al. Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *ClinicalTrials.gov* NCT02551094.

41. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173-1177.

42. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, Mozaffarian D. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108:1362-1370.