

Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo

Pedro L. Sánchez^a, María V. Rodríguez^b, Eduardo Villacorta^a, Carmen Albarrán^c, Ignacio Cruz^c, Javier M. Moreiras^c, Francisco Martín^c, Pedro Pabón^c, Francisco Fernández-Avilés^a y Cándido Martín-Luengo^c

^aInstituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Introducción y objetivos. El conocimiento de la cinética de la proteína C reactiva (PCR) podría derivarse en una mejor aplicabilidad clínica de este marcador.

Métodos. Estudiamos a 110 pacientes (42 con infarto agudo de miocardio con segmento ST elevado [IAMEST], 35 con infarto sin el segmento ST elevado [IAMSEST], y 33 con angina inestable [AI]) ingresados en las primeras 6 h del inicio de los síntomas. Se determinó PCR, troponina I e isoenzima MB de la creatinquinasa (CK-MB) en el momento del ingreso y cada 6 h durante las primeras 48 h. La PCR se continuó determinando diariamente hasta el alta.

Resultados. La PCR (mediana [rango intercuartílico], mg/l) se modificó en relación con el valor basal a partir de las 6 h del ingreso (5 [2-9] frente a 6 [3-10]; $p = 0,004$). Aunque los valores de PCR en el momento del ingreso de cada grupo fueron similares, el pico mostró diferencias significativas entre los grupos: 67 (36-112) para el IAMEST, 29 (20-87) para el IAMSEST y 18 (12-36) para la AI. El incremento máximo se observa a las 49 (38-53) h del inicio de los síntomas, y se evidencian valores más retrasados en el IAMEST. Aunque la correlación entre PCR y troponina al ingreso fue débil y no significativa ($r = 0,135$), el valor máximo de PCR se vio influido por el grado de necrosis ($r = 0,496$; $p < 0,001$).

Conclusiones. La PCR tiene un determinado espectro, según el tipo de SCA, que debe tenerse presente a la hora de diseñar nuevos trabajos. Aunque la PCR en el momento del ingreso fue similar en los distintos tipos de SCA, sus valores están influidos por el grado de necrosis miocárdica de forma temprana.

Palabras clave: Proteína C reactiva. Inflamación. Infarto de miocardio. Angina inestable.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 418-20

Este trabajo fue financiado en parte por la Red Temática de Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA).

Correspondencia: Dr. P.L. Sánchez.
Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR). Hospital Clínico de Valladolid.
Ramón y Cajal, 3. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es

Recibido el 24 de mayo de 2005.

Aceptado para su publicación el 31 de enero de 2006.

Kinetics of C-Reactive Protein Release in Different Forms of Acute Coronary Syndrome

Introduction and objectives. Better knowledge of C-reactive protein (CRP) kinetics could lead to improved clinical application of this biomarker.

Methods. We studied 110 patients: 42 had ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI), 35 had non-ST-elevation acute myocardial infarction (NSTEMI), and 33 had unstable angina. Patients were admitted to our institution within 6 hours of symptom onset. The levels of CRP, troponin-I, and creatine kinase MB fraction (CK-MB) were measured on admission and every 6 hours during the first 48 h. The CRP level was also measured daily until hospital discharge.

Results. The median (interquartile range) CRP level increased relative to baseline from 6 hours after admission, from 5 (2-9) mg/L to 6 (3-10) mg/L ($P = .004$). Although, CRP levels on admission were similar in all groups, there was a significant difference in peak CRP level: it was 67 (36-112) mg/L in the STEMI group, 29 (20-87) mg/L in the NSTEMI group, and 18 (12-36) mg/L in the unstable angina group. The maximum CRP level was observed 49 (38-53) hours after the onset of symptoms, but occurred later in patients with STEMI. Although there was only a weak non-significant correlation between CRP and troponin levels ($r = 0.135$) at admission, the maximum CRP level was found to be influenced by the degree of myocardial damage ($r = 0.496$; $P < .001$).

Conclusions. The pattern of CRP release observed was clearly different in different forms of acute coronary syndrome. Although the CRP level measured at admission was similar in all patient groups, it was influenced by the degree of early myocardial tissue necrosis. This variation in CRP kinetics should be taken into consideration when designing future studies.

Key words: C-reactive protein. Inflammation. Myocardial infarction. Unstable angina.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

CK: creatincinasa.
CK-MB: isoenzima MB de la creatincinasa.
PCR: proteína C reactiva.
SCA: síndrome coronario agudo.

INTRODUCCIÓN

Los avances logrados en el estudio de la aterosclerosis en las últimas décadas han orientado a entenderla como una enfermedad inflamatoria y están contribuyendo de forma decisiva al conocimiento de la fisiopatología del síndrome coronario agudo (SCA)¹. En la actualidad, el estudio de los marcadores inflamatorios se ha convertido en una «novedosa herramienta» que resulta útil para establecer el pronóstico de los pacientes con SCA^{2,3}. Estos marcadores permitirían seleccionar el tipo de tratamiento médico más eficaz, la utilización de una estrategia invasiva o conservadora, y la decisión de revascularizar o no al paciente⁴. Entre dichos marcadores, la proteína C reactiva (PCR) podría identificar a pacientes no sólo con lesiones coronarias más complicadas y con mayor grado de trombosis intracoronaria, sino también a los pacientes con lesiones aparentemente no complejas pero susceptibles de rotura y, como consecuencia, de inestabilización⁵⁻¹⁰.

Sin embargo, el valor pronóstico de la PCR está todavía en fase de estudio y no se ha incorporado aún como prueba de laboratorio recomendada en los esquemas de estratificación de riesgo. Así, hay datos clínicos dispares sobre su valor pronóstico probablemente derivados del momento y la elevada variabilidad en su determinación^{2,4,11}. Por otro lado, aunque la elevación en la concentración de PCR se cree debida a una activación del proceso inflamatorio secundario o tal vez causante de la inestabilización coronaria, los valores de PCR se asocian de forma directa con el grado de necrosis miocárdica¹², y no parecen incrementarse tras un episodio isquémico en pacientes con angina variante sin evidencia de necrosis miocárdica¹³.

Aunque la cinética de la PCR ha sido estudiada en el contexto del infarto agudo de miocardio, no hay trabajos que hayan analizado su curva de liberación mediante la incorporación de la nueva definición del infarto agudo de miocardio de la Sociedad Europea de Cardiología y el American College of Cardiology¹⁴. Asimismo, no hay estudios clínicos que hayan examinado en profundidad el grado de elevación de la PCR en pacientes con angina inestable sin evidencia de necrosis miocárdica. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue estudiar la cinética de liberación de la PCR en las diferentes formas clínicas del SCA. El conocimiento de ésta podría derivar en un mejor entendimiento del significado de sus valores, en una mejoría en la aplicación de las distintas terapias farmacológicas y en una

mejora en el diseño de futuros proyectos de investigación que evalúen el significado pronóstico de la PCR a lo largo del espectro del SCA.

MÉTODOS

Se seleccionó de forma consecutiva a 110 pacientes que ingresaron en la unidad coronaria con el diagnóstico final de SCA, tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (42 pacientes), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (35 pacientes) y angina inestable (33 pacientes). La distinción entre infarto y angina inestable adoptó la nueva definición del infarto agudo de miocardio de la Sociedad Europea de Cardiología y el American College of Cardiology¹⁴. Fueron excluidos los pacientes con temperatura corporal > 37,8 °C en el momento del ingreso, bloqueo completo de rama izquierda o ritmo de marcapasos en el momento del ingreso, enfermedad valvular aórtica grave, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, insuficiencia renal en diálisis, enfermedades inflamatorias crónicas que pudiesen alterar el significado de los marcadores en estudio, cirugía en los 3 meses previos, antecedentes de sucesos coronarios o cerebrales en los últimos 3 meses, dolor torácico en los días previos, dolor torácico no coronario y angina estable o diagnóstico final de angina inestable diferente de la clasificación IIIB de Braunwald¹⁵, así como los que fallecieron durante la hospitalización. Teniendo en cuenta todos estos criterios de exclusión, los 110 pacientes seleccionados se recogieron de un total de 150 pacientes (73,3%) consecutivos ingresados en ese período (5 meses).

En el momento del ingreso se realizó un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones a todos los pacientes. Acorde con el patrón electrocardiográfico en el momento del ingreso, y una vez conocido el resultado de la curva enzimática, los pacientes fueron divididos en infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST y angina inestable.

El protocolo de extracción analítica consistió en realizar una muestra de sangre venosa periférica para la medición de la PCR, troponina I, creatincinasa (CK) e isoenzima MB de la CK (CK-MB) en el momento del ingreso y a las 6, 12, 18, 24, 30, 36 y 48 h. Las concentraciones de PCR se continuaron determinando, pasadas las 48 h, de forma diaria hasta el alta. La PCR se determinó mediante turbidimetría utilizando un *kit* comercial de alta sensibilidad modelo Hitachi 911, de Boehringer Mannheim¹⁶. Se expresan los valores de PCR en mg/l. La troponina I se determinó mediante ensayo inmunoenzimático Access[®] de Beckman, y se expresa en ng/ml. La CK se determina por método cinético enzimático Synchron cx[®] de Beckman, expresada en U/l. La CK-MB se analiza mediante el método enzimático Synchron cx[®] de Beckman y se expresa en U/l. Los valores normales en el laboratorio de referen-

TABLA 1. Variables demográficas y clínicas acordes con los grupos de estudio

Variables, n (%)	Infarto con elevación ST (n = 42)	Infarto sin elevación ST (n = 35)	Angina inestable (n = 33)	p
Edad, media ± DE, (años)	67 ± 12	66 ± 14	71 ± 12	0,221
Varones	33 (78,6)	25 (71,4)	25 (75,8)	0,768
HTA	21 (50,0)	25 (71,4)	18 (54,5)	0,145
Diabetes	4 (9,5)	5 (14,3)	4 (12,1)	0,811
Dislipidemia	22 (52,4)	19 (54,3)	16 (48,5)	0,888
Fumador activo	17 (40,5)	12 (34,3)	9 (27,3)	0,490
Historia familiar	1 (2,4)	5 (14,3)	3 (9,1)	0,161
Cardiopatía isquémica previa	9 (21,4)	11 (31,4)	15 (45,5)	0,085
Claudicación intermitente	4 (9,5)	1 (2,9)	3 (9,1)	0,475
Aspirina en el momento del ingreso	8 (19,0)	8 (22,9)	13 (39,4)	0,118
Bloqueadores beta en el momento del ingreso	3 (7,1)	4 (11,4)	8 (24,2)	0,091
IECA/ARA-II en el momento del ingreso	5 (11,9)	5 (14,3)	5 (15,2)	0,912
Estatinas en el momento del ingreso	3 (7,1)	5 (14,3)	4 (12,1)	0,585

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

cia utilizados en el análisis de la evolución temporal de los distintos marcadores bioquímicos fueron 3 mg/l para la PCR; 0,1 ng/ml para la troponina I, 195 U/l para la CK y 9 U/l para la CK-MB. La determinación del área bajo la curva de tiempo de la PCR se determinó por el método lineal-trapezoidal descrito clásicamente por Vollmer et al¹⁷.

Al no cumplir la PCR condiciones de normalidad, se expresa como mediana y rango (percentil 25, percentil 75). La variable tiempo también se expresa como mediana (rango). La comparación de la distribución de las diferentes variables cuantitativas observadas (PCR, troponina I, CK y CK-MB) se exploró mediante el test de Kruskal-Wallis para la comparación entre los 3 grupos de SCA estudiados. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para examinar el grado de asociación entre 2 variables cuantitativas entre sí. Para el cálculo del área bajo la curva se utilizaron como valores de PCR el logaritmo neperiano de ésta con el objeto de cumplir condiciones de normalidad. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se han considerado significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características demográficas y los factores de riesgo cardiovascular de la población incluida fueron

similares a las poblaciones de otros registros españoles¹⁸, y no se encontraron diferencias entre los 3 tipos de SCA estudiados, salvo una tendencia hacia una mayor edad, haber presentado cardiopatía isquémica y mayor tratamiento con bloqueadores beta en los pacientes con angina inestable (tabla 1).

La mediana de PCR se modificó en relación con el valor basal a partir de las 6 h del ingreso (5 [2-9] frente a 6 [3-10]; $p = 0,004$). Aunque los valores de PCR en el momento del ingreso de cada grupo fueron similares, el valor máximo de PCR alcanzado mostró diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$) (fig. 1). El incremento máximo de PCR se observa hacia las 48 h del inicio de los síntomas, y se aprecia que los valores máximos están más retrasados en sujetos con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que en el resto de los grupos. En la tabla 2 se detallan los valores de PCR en el momento del ingreso, el incremento máximo y el tiempo transcurrido hasta alcanzarlo.

La correlación entre los valores de PCR y las concentraciones de troponina I en el momento del ingreso fue débil y no significativa ($r = 0,135$); sin embargo, el valor máximo de PCR estuvo influido por el grado de necrosis miocárdica ($r = 0,496$; $p < 0,001$). Esta correlación positiva entre los valores máximos de PCR y troponina I fue extensiva para todos los pacientes con infarto agudo de miocardio.

TABLA 2. Valores de proteína C reactiva en el momento del ingreso, máximo y tiempo hasta el pico

	Global	Infarto con elevación del ST	Infarto sin elevación del ST	Angina inestable	p
PCR ingreso, (mg/l)	5 (2-9)	5 (5-8)	5 (3-14)	4 (2-8)	NS
PCR máxima, (mg/l)	35 (18-87)	67 (36-112)	29 (20-87)	18 (12-36)	< 0,001
Tiempo al pico ^a , (h)	42 (36-48)	48 (41-48)	36 (30-48)	42 (30-48)	< 0,001
Tiempo al pico ^b , (h)	49 (38-53)	52 (44-53)	39 (33-50)	50 (38-55)	0,029

PCR: proteína C reactiva.

^aTiempo desde el ingreso. ^bTiempo desde el comienzo del dolor.

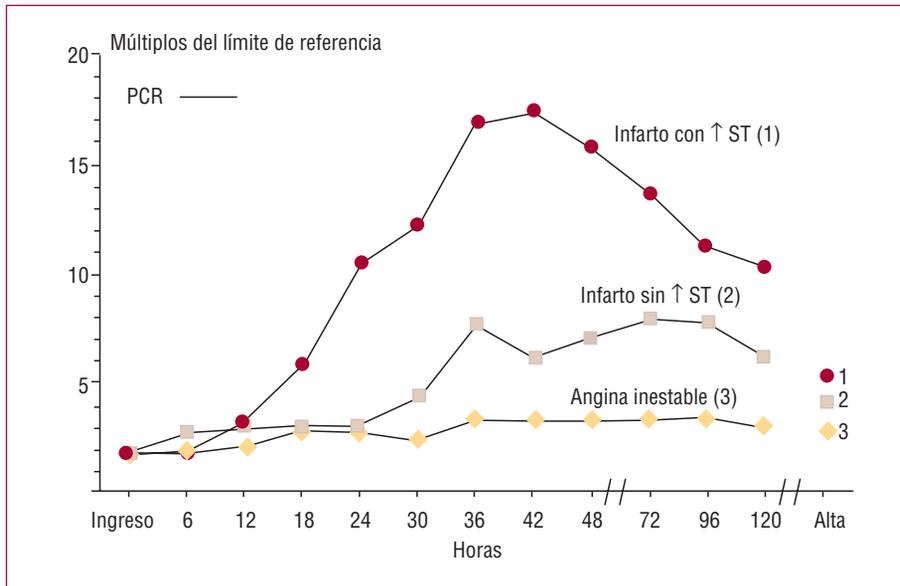


Fig. 1. Curso cronológico de la elevación de la concentración de proteína C reactiva (PCR) en cada uno de los tipos de síndrome coronario agudo estudiados. El valor normal en el laboratorio de referencia utilizado en el análisis de la evolución temporal de la PCR fue de 3 mg/l.

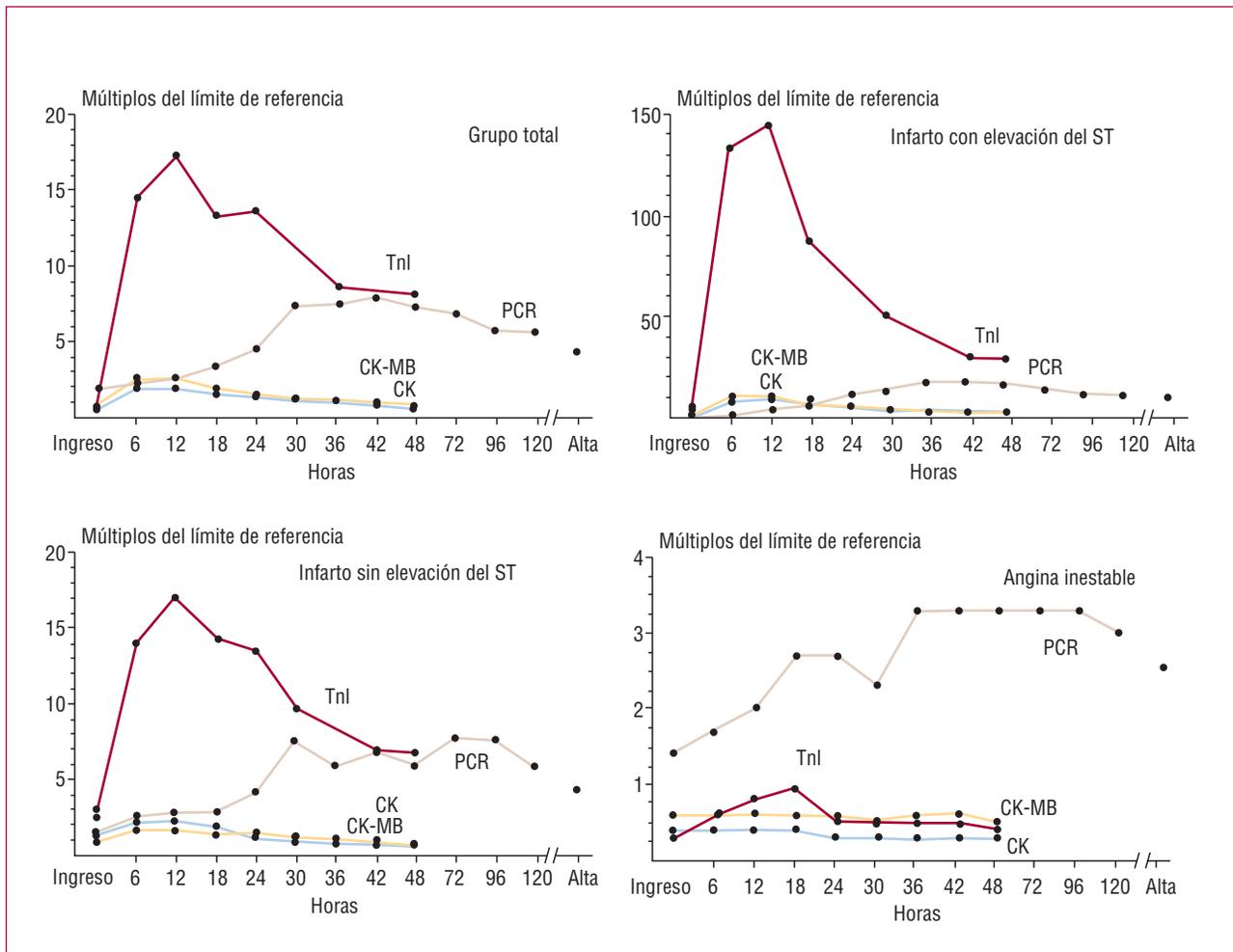


Fig. 2. Curso cronológico comparativo de la elevación de la concentración de troponina I (Tnl), creatinina (CK), isoenzima MB de la CK (CK-MB) y proteína C reactiva (PCR) en la población global de análisis y en cada uno de los grupos estudiados. Los valores normales en el laboratorio de referencia utilizados en el análisis de la evolución temporal de los distintos marcadores bioquímicos fueron 3 mg/l para la PCR, 0,1 ng/ml para la troponina I, 195 U/l para la CK y 9 U/l para la CK-MB.

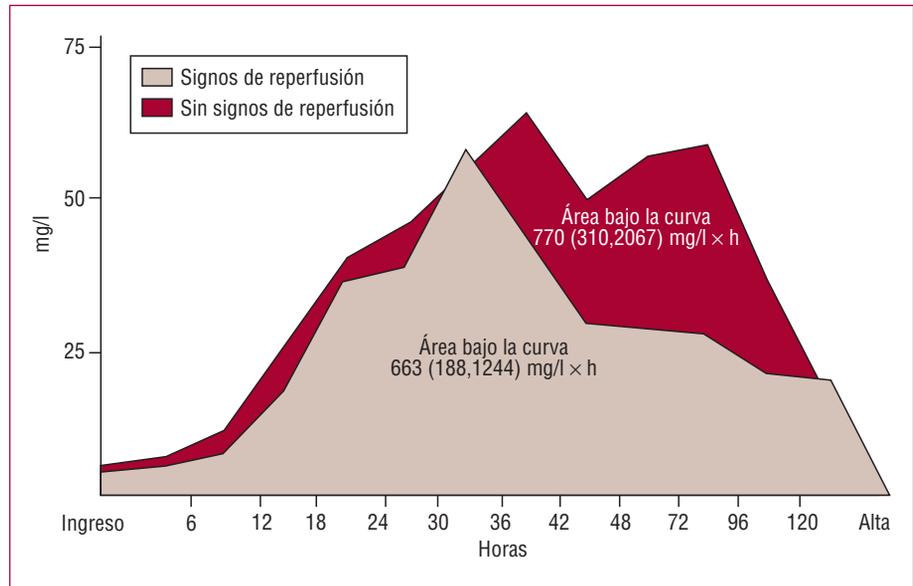


Fig. 3. Área bajo la curva de tiempo de PCR en los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico según presentasen o no criterios electrocardiográficos de reperfusión.

El incremento máximo de PCR fue más tardío que el de los diferentes marcadores de necrosis miocárdica ($p < 0,001$), tanto de forma global como al analizar cada grupo por separado (fig. 2).

En total, 24 de 35 pacientes (68,6%) con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y 16 de 33 pacientes (48,5%) con angina inestable fueron revascularizados de forma percutánea durante la hospitalización; no se observaron diferencias en el pico de PCR alcanzado o en el tiempo hasta alcanzar dicho valor máximo para ninguno de los grupos mencionados.

Todos los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST excepto 3 fueron tratados con tratamiento fibrinolítico. Los pacientes con criterios de reperfusión electrocardiográfica presentaron valores de PCR en el momento del ingreso (4 frente a 5 mg/l) y máxima (41 frente a 50 mg/l) similares a los de los pacientes que no mostraron signos de reperfusión. Sin embargo, el área bajo la curva de tiempo de PCR sérica fue menor en los pacientes con indicadores de éxito de reperfusión (663 [188-1.244] frente a 770 [310-2.067] mg/l x h), aunque las diferencias no llegaron a ser significativas ($p = 0,102$) (fig. 3). Se utilizó como criterio de éxito de reperfusión una disminución (evaluada a las 3 h de iniciado el tratamiento fibrinolítico) en la elevación del segmento ST $\geq 70\%$ respecto al ECG realizado en el momento del ingreso¹⁹. El área bajo la curva de tiempo de PCR fue significativamente mayor en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (761 [344-1.426] mg/l x h) que en pacientes con infarto sin elevación de ST (345 [150-987] mg/l x h), y ésta, a su vez, mayor que en pacientes con angina inestable (206 [119-492] mg/l x h). La correlación entre el área bajo la curva de tiempo de PCR con el grado de necrosis

miocárdica ($r = 0,511$; $p < 0,001$) fue parecida a la del valor máximo de PCR.

Por último, en el momento del alta hospitalaria (8 [7-11] días), solamente un 19% de los pacientes presentaba valores de PCR iguales o inferiores a los del ingreso, un porcentaje que fue menor, aunque no de forma significativa, en los que tenían infarto con elevación del segmento ST (12%) que en los pacientes con infarto sin elevación del segmento ST (21%) o con angina inestable (26%).

DISCUSIÓN

La constatación de que en la cardiopatía isquémica aguda se encuentra presente un proceso inflamatorio, incluso en pacientes con angina inestable, y su cuantificación quedan patentes en el análisis de la cinética de la PCR realizado en este estudio. A pesar de que la concentración de PCR en el momento del ingreso fue similar en cada una de las manifestaciones clínicas del SCA, sus valores están influidos, pasadas las 12 h del comienzo de los síntomas, por el grado de necrosis miocárdica.

En pacientes con SCA, un aumento de la concentración de PCR en el momento del ingreso se asocia con un peor pronóstico, tanto de forma precoz como, sobre todo, en el seguimiento a largo plazo^{2,3}. De acuerdo con esto, la mayoría de los autores coincide en otorgar a los valores de PCR en el momento del ingreso el papel de reflejar el estado inflamatorio basal del individuo. De este modo, los pacientes con SCA y valores elevados de PCR en el momento del ingreso presentarán mayores complicaciones cardiovasculares en el seguimiento, al ostentar un estado proinflamatorio basal. Sin embargo, y coincidiendo con hallazgos recientes, las concentraciones de PCR se elevan pasadas las 12 h del inicio de

los síntomas¹². Este incremento en la concentración de PCR no depende exclusivamente del grado de necrosis miocárdica pues, al contrario de lo demostrado por Liuzzo et al²⁰, los pacientes con angina inestable sin aumento en los marcadores de daño miocárdico desarrollan una curva de PCR típica con cambios significativos de sus concentraciones en el tiempo hasta su determinación. Este hallazgo indica: *a)* que la variabilidad individual en la respuesta inmunitaria y la activación inflamatoria sistémica provocada durante el síndrome coronario agudo influyen también de manera notable en la elevación de los valores de PCR²¹, y *b)* explicaría el hallazgo de datos clínicos dispares sobre su valor pronóstico probablemente derivados del momento y la elevada variabilidad en su determinación^{2,4,11}.

Dado que el incremento máximo de PCR se advierte dentro de las 48 h, y que la correlación entre el valor del incremento máximo durante toda la cinética de liberación de la PCR y el valor determinado dentro de las primeras 48 h es excelente ($r = 0,960$ $p < 0,001$), no sería necesario determinar los valores de PCR después de las 48 h del inicio de los síntomas con el objeto de conocer cuál es el valor máximo de ésta. La PCR máxima se asocia con un mayor tamaño del infarto, una mayor probabilidad de remodelado ventricular, una menor fracción de eyección y un incremento en el riesgo de insuficiencia cardiaca, rotura cardiaca y muerte^{22,23}. Sin embargo, este valor máximo de PCR, aunque interesante, probablemente no aporte información adicional al valor máximo de troponina, CK o CK-MB en el infarto agudo de miocardio, dada la estrecha relación entre el pico de PCR y la magnitud de necrosis. Por el contrario, determinar su valor pronóstico en pacientes con angina inestable sin evidencia de daño miocárdico resultaría interesante desde el punto de vista pronóstico, ya que permitiría seleccionar el tipo de tratamiento médico más eficaz, la utilización de una estrategia invasiva o conservadora, y la decisión de revascularizar o no a este tipo de pacientes.

Hay datos fisiopatológicos iniciales que han identificado el fracaso del tratamiento fibrinolítico en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST, en relación con el estado inflamatorio²⁴. Los valores elevados de PCR en el momento del ingreso permiten estratificar a pacientes con alto riesgo de fallo al tratamiento fibrinolítico. En nuestra experiencia, los valores de PCR en el momento del ingreso fueron ligeramente superiores en los pacientes con ausencia de criterios electrocardiográficos de reperfusión, pero no hemos observado una asociación estadísticamente significativa. En cambio, hemos observado que los pacientes con indicadores de éxito de reperfusión presentaron una tendencia hacia un pico de PCR más precoz y un área bajo la curva de tiempo de PCR sérica menor. Posiblemente, el análisis detallado entre inflamación y la falta de respuesta al tratamiento fibrinolítico requiera el incremento del tamaño de la muestra.

Finalmente, cabe destacar que en el momento del alta hospitalaria, solamente un 19% de los pacientes presentaba valores de PCR iguales o inferiores a los del ingreso. En este sentido, hallazgos recientes indican que la determinación de la concentración de PCR en el momento del alta predice también de forma independiente futuras complicaciones cardiovasculares²⁵, aunque de nuevo es necesario tener en cuenta el tipo de SCA que se analiza.

En conclusión, la PCR tiene un determinado espectro, según el tipo de SCA, que debe tenerse presente a la hora de diseñar nuevos estudios con el objeto de evaluar su valor pronóstico en pacientes con SCA.

BIBLIOGRAFÍA

- Ross R. Atherosclerosis –An inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
- García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:990-1003.
- Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:433-46.
- Mo VY, De Lemos JA. Individualizing therapy in acute coronary syndromes: using a multiple biomarker approach for diagnosis, risk stratification, and guidance of therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6:273-8.
- Sanchís J, Bodí V, Llàcer Á, Facila L, Martínez-Brotóns A, Insa L, et al. Relación de los valores de proteína C reactiva con los hallazgos angiográficos y los marcadores de necrosis en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:382-7.
- Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation.* 2004;110:1747-53.
- Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart.* 2004;90:847-52.
- Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Kaski JC. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica: la utilidad de la proteína C reactiva en la identificación de la placa «vulnerable» y del paciente «vulnerable». *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:375-8.
- Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2004;25:401-8.
- Zairis MN, Lyras AG, Bibis GP, Patsourakos NG, Makrygiannis SS, Kardoulas AD, et al. Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2005;182:161-7.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1387-97.
- De Winter RJ, Fischer JC, De Jongh T, Van Straalen JP, Bholasingh R, Sanders GT. Different time frames for the occurrence of elevated levels of cardiac troponin T and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:1151-3.

13. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Galigiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation*. 1996;94:2373-80.
14. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-69.
15. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80:410-4.
16. Sánchez PL, Moriñigo JL, Pabón P, Martín F, Piedra I, Palacios IF, et al. Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart*. 2004;90:264-9.
17. Vollmer RT, Christenson RH, Reimer K, Ohman EM. Temporal creatine kinase curves in acute myocardial infarction: implications of a good empiric fit with the log-normal function. *Am J Clin Pathol*. 1993;100:293-8.
18. Arós F, Cunat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
19. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider K, Lindner T, Tebbe U, et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:384-91.
20. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation*. 1996;94:2373-80.
21. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5-12.
22. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Pérez De Arenaza D, Bahit C, Daddone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:859-66.
23. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J*. 1996;17:1345-9.
24. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, et al. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;144:782-9.
25. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.