

# Biomarcadores en los síndromes coronarios agudos con y sin elevación del ST

Efrén Martínez-Quintana<sup>a</sup>, Fayna Rodríguez-González<sup>b</sup>, Javier Cuba-Herrera<sup>a</sup>, Elvira Bosch-Benítez<sup>c</sup>, Laura López-Ríos<sup>d</sup> y Vicente Nieto-Lago<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>b</sup>Unidad de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>c</sup>Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. España.

<sup>d</sup>Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. España.

*Introducción y objetivos.* En el síndrome coronario agudo se produce un fenómeno inflamatorio con alteración de diversos marcadores analíticos. Su conocimiento podría ayudarnos a estratificar mejor el riesgo y a elegir el tratamiento más adecuado.

*Métodos.* Se estudió a 151 pacientes consecutivos ingresados con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST). Se determinaron los factores de riesgo cardiovascular clásicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes familiares y personales de cardiopatía isquémica y tabaquismo) y diversos marcadores analíticos entre los que se incluyeron la insulinemia, el fibrinógeno, la proteína C reactiva, la lipoproteína (a) y la velocidad de sedimentación globular.

*Resultados.* Del total de pacientes, 88 (58,3%) presentaron SCASEST y 63 (41,7%), SCACEST. Los pacientes con SCASEST tuvieron de forma significativa una incidencia mayor de diabetes mellitus y de antecedentes personales de cardiopatía isquémica que los que presentaron SCACEST. En los pacientes con SCACEST se obtuvieron de forma significativa cifras más

elevadas de fibrinógeno, proteína C reactiva, transaminasa glutámicoalacética y transaminasa glutámico pirúvica. El análisis multivariante mostró que la diabetes mellitus y los antecedentes personales eran más frecuentes en pacientes con SCASEST, mientras que los valores de fibrinógeno eran más elevados en pacientes con SCACEST.

*Conclusiones.* Los pacientes diabéticos y con antecedentes personales de cardiopatía isquémica presentaron SCASEST de forma más frecuente. De los parámetros estudiados, el fibrinógeno se encontró de forma significativa más elevado en los pacientes con SCACEST.

*Palabras clave:*

SCASEST (síndrome coronario agudo sin elevación del ST).  
SCACEST (síndrome coronario agudo con elevación del ST).  
Biomarcadores. Fibrinógeno. Proteína C reactiva.

## BIOMARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES WITH AND WITHOUT ST ELEVATION

*Introduction and objectives.* Acute coronary syndrome involves an inflammatory process which has several analytical markers. Knowledge of those could help us improve the risk classification and choose the most appropriate treatment.

*Methods.* A total of 151 consecutive patients with STE-ACS and NSTEMI-ACS (ST elevated and non-ST elevated acute coronary syndrome) were studied. The classic cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, high blood pressure, family and personal history and smoking habits) were determined

Correspondencia: Dr. E. Martínez Quintana.  
C/ Alcalde Ramírez Bethencourt, 10, 3.º A. 35003 Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: efrénmartinezquintana@yahoo.es

Recibido el 11-12-2008 y aceptado el 26-3-2009.

along with several analytical markers, among which were included insulin, fibrinogen, C-reactive protein, Lp(a) and erythrocyte sedimentation rate.

**Results.** Of the total patients, 88 (58.3%) had NSTEMI-ACS and 63 (41.7%) with STEMI-ACS. Patients with NSTEMI-ACS had a significantly higher incidence of diabetes mellitus and personal history of ischaemic heart disease than those who had a STEMI-ACS. Significantly higher levels of fibrinogen, C-reactive protein, GOT and GPT were obtained in patients with STEMI-ACS. The multivariate analysis showed that diabetes mellitus and a personal history were more frequent in NSTEMI-ACS, while fibrinogen levels were higher in those who had STEMI-ACS.

**Conclusions.** NSTEMI-ACS is more frequent in patients with diabetes and those with a personal history of ischaemic heart disease. Of the parameters studied, fibrinogen was found to be significantly higher in patients with STEMI-ACS.

*Key words:*

NSTEMI-ACS (Non-ST elevated acute coronary syndrome). STEMI-ACS (ST elevated acute coronary syndrome). Biomarkers. Fibrinogen. C-reactive protein.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son en la actualidad la primera causa de muerte en España, y el infarto de miocardio es una de las causas principales<sup>1</sup>.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se originan a partir de la rotura o la erosión de una placa arteriosclerótica vulnerable, seguida de un proceso de activación y agregación plaquetaria y transformación celular. Durante esta inestabilización de la placa, se activan una serie de mediadores, tanto humorales como celulares, que pueden medirse y utilizarse como biomarcadores del proceso<sup>2</sup>. Dentro de las características ideales que debe tener un biomarcador, están la capacidad de reflejar la magnitud del proceso medido, modificarse por efecto de los tratamientos, tener una metodología bien definida para su determinación y entregar información diagnóstica y pronóstica que pueda utilizarse en la estratificación del riesgo de los pacientes con estos episodios<sup>3,4</sup>.

Realizamos un estudio de pacientes con SCA sin elevación del ST (SCASEST) y con elevación del ST (SCACEST) con el objetivo de conocer la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y la respuesta de diferentes biomarcadores a cada tipo de episodio.

## Material y método

Realizamos un estudio descriptivo de 151 pacientes consecutivos ingresados con diagnóstico de SCA en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria entre julio de 2006 y febrero de 2007.

Se establecieron 2 posibles diagnósticos: a) SCA sin elevación del ST (SCASEST) con/sin elevación enzimática, y b) SCA con elevación del ST (SCACEST) con/sin elevación enzimática. El diagnóstico se realizó mediante historia clínica, electrocardiograma, en los que se valoraban alteraciones del segmento ST y determinaciones seriadas de troponina. Se estableció como punto de corte para la troponina valores por encima del doble del rango establecido como normal. Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes que participaron en el estudio.

Se excluyó del estudio a los pacientes con angina estable o que ingresaban de forma programada para realizar cateterismo cardíaco, los menores de 18 y mayores de 80 años, los que presentaban enfermedad inflamatoria intercurrente, síndrome febril, neoplasia conocida o insuficiencia hepática y los pacientes que no aceptaron participar en éste.

De cada uno de los pacientes, se obtuvieron sus factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial –si el paciente estaba diagnosticado de hipertensión arterial y/o tomaba tratamiento antihipertensivo–, diabetes mellitus –si el paciente refería ser diabético o se encontraba en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina–, dislipemia –si el paciente refería ser dislipémico o estaba en tratamiento con hipolipemiantes– y tabaquismo según fuera fumador, ex fumador o no fumador. Se obtuvieron igualmente los antecedentes personales y familiares de cardiopatía isquémica, así como el tipo de episodio coronario que motivó el ingreso y el tratamiento inicial.

Los datos analíticos y de biomarcadores se obtuvieron entre el tercer y el quinto día de ingreso mediante técnicas de laboratorio habituales, y se determinaron los valores en plasma de glucosa, creatinina, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de baja densidad, transaminasa glutámico-alacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT) y hemograma completo. También se determinó la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR) mediante turbidimetría (con el AU 400 Olympus), lipoproteína (a) (Lp[a]) mediante nefelometría (con el DADE Behring nephelometer Analyzer II), insulinemia mediante quimioluminiscencia (con el Unicel DXI 800 Acces Immunoassay System) y fibrinógeno Clauss mediante turbidimetría y absorbancia en el ACL top.

## Análisis estadístico

El tamaño muestral se calculó<sup>5</sup> para una prevalencia estimada del 11% de angina estable para la población canaria<sup>6</sup>, un grado de fiabilidad del 95% y un margen de error del 5%. En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes, y las numéricas, mediante medias y desviaciones estándar cuando se dieron los supuestos de normalidad, y en mediana y percentiles 5 y 95 cuando no se cumplieron esos supuestos. Las proporciones se compararon mediante el test de independencia de la  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, las medias con el t-test y las medianas con el test de U de Mann-Whitney. El análisis multivariante se realizó con un modelo de regresión logística binaria de pasos hacia adelante condicional, utilizando como variable dicotómica la presentación de SCASEST o SCACEST, introduciendo las variables que alcanzaron significación estadística o casi estadística en el análisis univariante, estimándose *odd ratios* (OR) ajustados mediante intervalos de confianza (IC) del 95%. Un contraste de hipótesis

**Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con SCASEST y SCACEST**

	SCASEST	SCACEST	p
Pacientes	88 (58,3)	63 (41,7)	
Edad (años)	62,41 ± 11,11	59,08 ± 12,36	0,08
Sexo (varón)	64 (72,7)	44 (69,8)	0,69
Hipertensión arterial	61 (69,3)	37 (58,7)	0,17
Diabetes mellitus	38 (43,2)	13 (20,7)	0,004
Dislipemia	45 (51,1)	25 (39,7)	0,16
Fumador	22 (25,0)	27 (42,9)	0,06
Antecedentes personales	31 (35,2)	7 (11,1)	0,001
Antecedentes familiares	18 (20,7)	13 (20,6)	0,99

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Los valores se expresan en números absolutos (porcentajes). La edad en media ± desviación típica. p significativa si < 0,05

se consideró estadísticamente significativo cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,05. El paquete estadístico utilizado fue el SPSS 14.0.1.

## Resultados

Se incluyó a un total de 151 pacientes consecutivos con el diagnóstico de SCA. De ellos, se diagnosticó a 88 pacientes (58,3%) de SCASEST y a 63 pacientes (41,7%) de SCACEST, en función de los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos.

En la tabla 1 se exponen los factores de riesgo cardiovascular según el tipo de episodio coronario que presentaron los pacientes (SCASEST y SCACEST).

En la tabla 2 se especifica el tipo de tratamiento realizado al ingreso (tratamiento médico convencional, fibrinólisis o angioplastia primaria) según el tipo de episodio coronario. El tratamiento médico consistió en pauta de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, heparina y/o anti IIb/IIIa, siendo los pacientes con SCACEST que recibieron este tratamiento infartos evolucionados o con reperfusión espontánea.

En la tabla 3 se recogen diferentes valores analíticos estudiados según el tipo de episodio. En el análisis de subgrupos se aprecian diferencias significativas en los valores de GOT, GPT, fibrinógeno y PCR y una tendencia a la elevación en las cifras de leucocitos y monocitos en los pacientes con SCACEST.

Finalmente, en el análisis multivariante se obtuvo significación estadística para la diabetes mellitus (*odds ratio* = 2,6; IC del 95%, 1,1-6,5; p = 0,029) y los antecedentes personales de cardiopatía isquémica (OR = 3,7; IC del 95%, 1,2-11,1; p = 0,016) en los pacientes que presentaron SCASEST y para el

**Tabla 2. Tratamiento al ingreso de los pacientes con SCASEST y SCACEST**

	SCASEST	SCACEST
Pacientes	88 (58,3)	63 (41,7)
Tratamiento médico	87 (98,8)	20 (31,7)
Fibrinólisis	0	21 (33,3)
Angioplastia primaria	1 (1,1)	22 (34,9)

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Los valores se expresan en números absolutos (porcentajes).

fibrinógeno (OR = 1,5; IC del 95%, 1,2-11,2; p = 0,033) en los que tuvieron SCACEST.

## Discusión

Diversas variables clínicas, electrocardiográficas y analíticas han demostrado ser predictores de riesgo de SCA. Factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo o los antecedentes genéticos, desempeñan un papel importante. En los últimos años se ha hecho especial hincapié en la relación que hay entre inflamación, aterosclerosis, placa vulnerable y SCA, siendo algunos marcadores de inflamación predictores de episodios<sup>7</sup>.

En lo que respecta a factores de riesgo clásicos cardiovascular, los pacientes de nuestra serie con SCASEST presentaron de forma significativa una incidencia mayor de diabetes mellitus y antecedentes personales de cardiopatía isquémica que aque-

**Tabla 3. Resultados analíticos en los pacientes con SCASEST y SCACEST**

	SCASEST	SCACEST	p
Glucosa (mg/dl)	111 (84;233)	107 (87;262)	0,57
Creatinina (mg/dl)	1,0 (0,7;1,9)	1,0 (0,7;2,8)	0,61
Colesterol total (mg/dl)	179,9 ± 45,2	175,97 ± 42,9	0,58
LDL (mg/dl)	106,2 ± 35,4	105,9 ± 38,7	0,96
HDL (mg/dl)	40,0 ± 11,4	38,1 ± 11,4	0,30
Hematíes 10 <sup>6</sup>	4,3 ± 0,59	4,4 ± 0,63	0,51
Plaquetas 10 <sup>3</sup>	260,1 ± 79,6	262,1 ± 79,7	0,99
Leucocitos 10 <sup>3</sup>	8,0 (5,3;15,1)	8,8 (5,3;16,0)	0,09
Neutrófilos (%)	5,0 (2,7;11,3)	8,8 (5,3;16,0)	0,10
Linfocitos (%)	2,0 (1,2;3,6)	2,0 (1,0;4,0)	0,59
Monocitos (%)	0,7 (0,4;1,4)	0,7 (0,4;1,6)	0,06
Eosinófilos (%)	0,1 (0,0;0,5)	0,0 (0,0;0,6)	0,61
Basófilos (%)	0,04 (0,01;0,07)	0,03 (0,00;0,07)	0,83
GOT (U/l)	29,4 (14,8;91,4)	37,0 (17,8;84,5)	0,01
GPT (U/l)	30,6 (13,8;120,4)	42,1 (18,0;103,8)	0,05
Fibrinógeno (g/l)	4,2 ± 1,0	4,5 ± 1,1	0,05
VSG (mm/1.ª h)	34,9 ± 19,7	38,9 ± 19,9	0,24
Lp (a) (mg/dl)	25,3 (6,9;137,7)	30,20 (4,4;115,0)	0,96
PCR (mg/dl)	1,55 (0,1;12,3)	2,20 (0,2;13,9)	0,01
Insulinemia (µU/ml)	7,05 (2,6;32,5)	6,75 (2,5;19,9)	0,60

GOT: transaminasa glutámicooxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp: lipoproteína; PCR: proteína C reactiva; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Los valores se expresan en media ± desviación estándar y mediana (percentil 5 y 95).

p significativa si < 0,05.

llos con SCACEST, hallazgos superponibles a los de la bibliografía<sup>8,9</sup>. Una explicación a esto sería que los pacientes diabéticos suelen presentar más enfermedad coronaria que los que no lo son, y en los diabéticos de larga evolución es frecuente la existencia de enfermedad multivaso. De forma similar, los pacientes con antecedentes personales de cardiopatía isquémica tienden a presentar enfermedad coronaria más grave y difusa que los que nunca han tenido episodios coronarios previos. La existencia de enfermedad coronaria generalizada contribuiría a la aparición de colaterales coronarias, con reducción de la necrosis transmural, a pesar de la oclusión completa del vaso epicárdico. La aparición de lesión subendocárdica, en vez de transmural, explicaría que este tipo de pacientes presenten SCASEST de forma más frecuente.

En relación con marcadores analíticos, se observaron valores más elevados de leucocitos, monoci-

tos, GOT, GPT, PCR y fibrinógeno en plasma en pacientes con SCACEST<sup>10-13</sup>.

Cifras elevadas de PCR, uno de los marcadores estudiados de forma más extensa, se ha relacionado con un número mayor de episodios isquémicos tras el episodio coronario agudo inicial<sup>14-16</sup> y peor respuesta a la fibrinólisis<sup>17</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta asociación<sup>18,19</sup>.

En nuestra serie, se observaron valores mayores de PCR en pacientes con SCACEST, en comparación con los que tuvieron un SCASEST, al igual que ocurrió con la cifra de leucocitos y monocitos, lo que podría traducir un mayor componente inflamatorio debido a un mayor grado de necrosis miocárdica<sup>20</sup>. Sin embargo, el incremento en la concentración de PCR no parece depender de forma exclusiva del grado de necrosis<sup>21</sup>, ya que también hay elevación de valores en pacientes con angina inestable, dependiendo del componente inflamato-

rio de la placa de ateroma y del momento de la extracción analítica<sup>22</sup>.

En nuestro caso, las determinaciones de muestras se realizaron entre el tercer y quinto días del ingreso. Aunque estos datos no reflejan el estado inflamatorio basal del paciente al no extraerse al ingreso, sí reflejan probablemente los valores más altos, ya que el pico máximo de PCR se alcanza a las 48 h del episodio, para luego persistir elevados, aunque en valores menores durante los días siguientes<sup>22</sup>. De forma similar, los valores máximos de fibrinógeno y Lp(a) se elevan a partir del tercer día<sup>23,24</sup>.

Por su parte, el fibrinógeno ha demostrado también ser un factor de riesgo cardiovascular en diversos estudios, estando elevado en pacientes con cardiopatía isquémica respecto a controles sanos, siendo sus valores decrecientes según se trate de infarto agudo de miocardio (IAM) con onda Q, IAM no Q, angina inestable o angina estable<sup>25,26</sup>, hallazgos similares a los obtenidos en nuestro estudio, en el que los pacientes con SCACEST tuvieron valores más elevados de fibrinógeno.

El fibrinógeno forma parte importante de la agregación plaquetaria y de la función endotelial, y predispone a la trombosis coronaria<sup>27</sup>. Sin embargo, también se encuentra elevado como reactante de fase aguda en fenómenos inflamatorios. Diversos estudios han relacionado el fibrinógeno con un pronóstico peor en el seguimiento<sup>28-30</sup>, una evolución peor a corto plazo y una incidencia mayor de angina refractaria, muerte y arritmias graves durante la estancia hospitalaria, quizás en relación con una inestabilidad mayor de la placa o una recurrencia mayor de la trombosis<sup>31,32</sup>. Sin embargo, otros estudios no han demostrado esta relación<sup>33,34</sup>.

Respecto a la Lp(a), diferentes estudios han demostrado su elevación en SCA<sup>35,36</sup>. En nuestro caso, aunque los valores medios estaban ligeramente elevados en pacientes con SCACEST, no se observaron diferencias entre pacientes con y sin elevación del ST. Por su parte, los valores de insulínemia permanecieron dentro de los límites normales en ambos grupos de episodios coronarios de forma similar a lo encontrado por Wingart et al<sup>37</sup>, que no observaron asociación entre insulínemia y cardiopatía isquémica.

Aunque las características de nuestro estudio no nos permiten realizar asociaciones causales entre episodios coronarios y biomarcadores, sí nos aportan información del comportamiento de éstos ante la ruptura de una placa de ateroma, lo que nos permite una comprensión más fisiopatológica del episodio coronario.

En los últimos años, el uso de biomarcadores se ha constituido en una de las estrategias más importantes en la estratificación del riesgo en pacientes con SCA. El descubrimiento de nuevos marcadores nos ayudará a la detección más temprana de enfermedad cardíaca subclínica, estratificar el riesgo, seleccionar el tratamiento más eficaz y controlar la progresión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento.

Nuevos biomarcadores, como el péptido natriurético cerebral, el dímero D, la mieloperoxidasa, la matriz metaloproteínasa 9, el ligando soluble CD40 o la proteína de unión de ácidos grasos, nos ayudarán en el futuro a conocer mejor el proceso de inestabilización de la placa, con la mejora de nuestra capacidad de diagnóstico y estratificación del riesgo<sup>38</sup>.

En nuestro estudio, el fibrinógeno fue el único biomarcador que obtuvo significación estadística en el análisis multivariante, presentando valores más elevados en pacientes con SCACEST. Por su parte, los pacientes diabéticos o con antecedentes personales de cardiopatía isquémica tuvieron más probabilidad de tener un SCACEST.

## Bibliografía

- Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:3G-12G.
- Fuster V, Badimon J, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis.* 1996;26(Suppl 4):269-84.
- Storrow AB, Gilber WB. The role of cardiac markers in the emergency department. *Clin Chim Acta.* 1999;24:187-96.
- McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008;29:2843-50.
- Argimon J, Jiménez J. *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica.* 2.ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000. p. 116.
- López-Bescos L, Cosín J, Elosúa R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:1045-56.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002;420:868-74.
- Moliterno DJ, Granger CB. Differences between unstable angina and acute myocardial infarction: the pathophysiological and clinical spectrum. En: Topoe EJ, editor. *Acute coronary syndromes.* 1st ed. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 67-104.
- Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:751-63.
- Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(Suppl 3):S62-6.
- Lettino M, Dailey-Sterling F, Badimon L, Chesebro JH, Badimon JJ. Wall passivation for unstable angina. *Semin Interv Cardiol.* 1996;1:60-6.
- Van der Wal AC, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture-pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res.* 1999;41:334-44.
- Shah PK. Plaque disruption and thrombosis - potential role of inflammation and infection. *Cardiol Clin.* 1999;17:271-81.

14. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we do better predict heart attacks? *Ann Intern Med.* 1999;130:933-7.
15. Curzen NP, Patel DJ, Kemp M, Hooper J, Knight CJ, Clarke D, et al. Can C reactive protein or troponins T and I predict outcome in patients with intractable unstable angina? *Heart.* 1998;80:23-7.
16. Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, Lyras AG, Bibis GP, Ampartzidou OS, et al; for the Biomarkers of Inflammation and Outcome in Acute Coronary Syndromes (BIAS) Investigators. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis.* 2007;194:397-402.
17. Foussas SG, Zairis MN, Makrygiannis SS, Manousakis SJ, Anastasiadis FA, Apostolatos CS, et al. The significance of circulating levels of both cardiac troponin I and high sensitivity C reactive protein for the prediction of intravenous thrombolysis outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart.* 2007;93:952-6.
18. Borrás PS, Gomez ME, Romero RA, Campos FC, Molina E, Valentin SV. Inflammation study in unstable angina and myocardial infarction without ST segment elevation. Value of ultra-sensitive C-reactive protein. *An Med Interna.* 2002;19:283-8.
19. Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W, et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am J Cardiol.* 2007;99:879-84.
20. Dedobbeleer C, Melot C, Renard M. C-reactive protein increase in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.* 2004;59:291-6.
21. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore JR, Caligiuri G, Lanza GA, et al. Plasma protein acute-phase response in instable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation.* 1996;94:2373-80.
22. Sanchez PL, Rodriguez MV, Villacorta E, Albarran C, Cruz I, Moreiras JM, et al. Kinetics of C-reactive protein release in different forms of acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:441-7.
23. Arnau Vives MA, Rueda Soriano J, Martínez Dolz L, Osa Sáez A, Almenar Bonet L, Morillas Blasco P. Valor pronóstico del fibrinógeno en pacientes ingresados con sospecha de angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:622-30.
24. Motta M, Giugno I, Bosco S, Pistone G, Ruello P, Maueri D, et al. Serum lipoprotein(a) changes in acute myocardial infarction. *Panminerva Med.* 2001;43:77-80.
25. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987;258:1183-6.
26. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity and whiteblood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation.* 1991;83:836-44.
27. Ernst E, Ludwig K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analyses and review of literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-63.
28. Bolibar I, Kienast J, Thompson SG, Matthias R, Niessner H, Fehchtrup C. Relation of fibrinogen to presence and severity of coronary artery disease is independent of other coexisting heart disease. The ECAT Angina Study Group. *Am Heart J.* 1993;125:1601-5.
29. Abridgnani MG, Novo G, Di Girolamo A, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia.* 1999;44:1047-52.
30. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, Tracy RP, Thompson B, Knatterud GL, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Qwave myocardial infarction (TIMI IIIB Trial). *Am J Cardiol.* 1996;78:142-7.
31. Kannel WB, Wolf PA, Astelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987;258:1183-6.
32. Ernst E, Ludwig K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analyses and review of literature. *Ann Intern Med.* 1993;118:956-63.
33. Friesewinkel O, Marbet GA, Ritz R. Factor VII and protein-C markers are no prognostic indicators in acute coronary heart disease. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993;123:82-4.
34. Mouco OM, Nicolau JC, Souza Tda R, Maia LN, Ramires JA. Inflammatory markers of atherosclerotic plaque stabilization after acute coronary event-temporal trends *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:28-36.
35. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med.* 2008;168:598-608.
36. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008;117:176-84.
37. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor. *Diabetes Care.* 1995;18:1299-304.
38. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J.* 2008;29:2843-50.