

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

Juan Sanchís, Vicent Bodí, Ángel Llácer, Lorenzo Facila, Ángel Martínez-Brotons, Luis Insa y Francisco J. Chorro

Servei de Cardiologia. Hospital Clínic Universitari. Universitat de València. València. España.

Introducción y objetivos. El mecanismo implicado en la elevación de la proteína C reactiva (PCR) en los síndromes coronarios agudos (inflamación en la placa de ateroma o necrosis miocárdica) es motivo de controversia. Se investigó la relación de la PCR con la complejidad angiográfica de la lesión causante y con la elevación de la troponina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Pacientes y método. Se estudió a 125 pacientes consecutivos con enfermedad de un vaso. Se determinaron la troponina I y la PCR, y se analizó la complejidad angiográfica de la lesión causante (flujo TIMI y trombo). De la historia clínica se recogieron la edad, el sexo, el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la diabetes.

Resultados. La distribución de la PCR por cuartiles evidenció en el cuarto cuartil más pacientes con flujo TIMI < 3 (31, 28, 18 y 55%; $p = 0,02$), trombo (3, 6, 7 y 28%; $p = 0,007$) y elevación de troponina (19, 44, 50 y 66%; $p = 0,003$). Mediante análisis multivariable, el trombo (*odds ratio* [OR] = 4,1; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-14,3; $p = 0,03$) y la elevación de la troponina (OR = 2,6; IC del 95%, 1,1-6,3; $p = 0,03$) se asociaron con una PCR > 18 mg/l (punto de corte del cuarto cuartil). Cuando fue tratada como una variable continua, una mayor concentración de PCR también se asoció con el trombo ($p = 0,02$) y con la elevación de la troponina ($p = 0,003$). Ninguna variable clínica se relacionó con la PCR.

Conclusiones. Tanto la complejidad angiográfica de la lesión causante como la elevación de la troponina están relacionadas con los valores de la PCR en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

Palabras clave: *Inflamación. Proteína C reactiva. Angina inestable. Coronariografía. Troponina.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 375-8

Correspondencia: Dr. J. Sanchís Forés.
Servei de Cardiologia. Hospital Clínic Universitari.
Blasco Ibáñez, 17. 46010 València. España.
Correo electrónico: sanchis_juafor@gva.es

Recibido el 12 de enero de 2004.
Aceptado para su publicación el 17 de marzo de 2004.

Relationship of C-Reactive Protein Levels With Angiographic Findings and Markers of Necrosis in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome

Introduction and objectives. The mechanism responsible for elevated C-reactive protein levels (inflammation of the ruptured atherosclerotic plaque or myocardial necrosis) in acute coronary syndromes is controversial. The aim of this study was to investigate the relationship between C-reactive protein levels and angiographic complexity of the culprit lesion and troponin elevation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes.

Patients and method. The study group consisted of 125 patients with single-vessel disease. Troponin-I and C-reactive protein were measured, and the complexity of the culprit lesion was analyzed (TIMI flow and thrombus). Information on age, sex, smoking habit, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes was obtained from the medical record.

Results. The quartile distribution of C-reactive protein showed more patients with TIMI flow < 3 (31%, 28%, 18%, and 55%; $P=.02$), thrombus (3%, 6%, 7%, and 28%; $P=.007$) and troponin-I elevation (19%, 44%, 50%, and 66%; $P=.003$) in the fourth quartile. Multivariate analysis showed both thrombus (OR = 4.1; 95% CI, 1.2-14.3; $P=.03$) and troponin elevation (OR = 2.6; 95% CI, 1.1-6.3; $P=.03$) to be associated with C-reactive protein > 18 mg/L (fourth quartile cut-off). When treated as a continuous variable, higher levels of C-reactive protein were also associated with thrombus ($P=.02$) and troponin elevation ($P=.003$). No other clinical variables were related with C-reactive protein levels.

Conclusions. Both angiographic complexity of the culprit lesion and elevated troponin level are related with increased C-reactive protein levels in non-ST elevation acute coronary syndromes.

Key words: *Inflammation. C-reactive protein. Unstable angina. Coronary angiography. Troponin.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

PCR: proteína C reactiva.

OR: *odds ratio*.

IC: intervalo de confianza.

TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han introducido nuevos marcadores serológicos para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de los pacientes con cardiopatía isquémica aguda. Así, los nuevos marcadores de daño miocárdico se utilizan sistemáticamente en la actualidad con fines diagnósticos y pronósticos en los síndromes coronarios agudos¹. Por otra parte, se postula que la inflamación influye tanto en la génesis de la arterioesclerosis como en el desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos². En este sentido, la inflamación de la pared vascular podría ser el principal precipitante de la rotura de la placa de ateroma, causante de estenosis severa u oclusión coronaria aguda. Como consecuencia de esta hipótesis, los marcadores de inflamación se están incorporando al conjunto de herramientas para la estratificación pronóstica de los síndromes coronarios agudos³. Entre los marcadores de inflamación, la proteína C reactiva (PCR) es el de elección por su disponibilidad y estabilidad, y debido a su prolongada vida media⁴.

La causa de la elevación de los marcadores de inflamación en los síndromes coronarios agudos es motivo de controversia. Teóricamente, el origen de la actividad inflamatoria podría residir tanto en la placa de ateroma complicada como en el foco de necrosis miocárdica. Algunos estudios hacen hincapié en la inflamación de la pared del vaso coronario⁵, mientras que otros destacan la necrosis del miocardio como el principal mecanismo⁶.

El objetivo del presente estudio fue analizar la relación de la elevación de la PCR con la complejidad angiográfica de la lesión causante y con la elevación de la troponina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Se incluyó a pacientes sometidos a estudio angiográfico y que presentaban enfermedad de un solo vaso con el fin de facilitar la identificación de la lesión causante del síndrome coronario agudo. Hipotéticamente, la complejidad angiográfica de la lesión causante podría ser un marcador de inflamación vascular, mientras que la elevación de la troponina constituye un marcador de necrosis miocárdica.

PACIENTES Y MÉTODO**Grupo de estudio**

El grupo de estudio consistió en 125 pacientes consecutivos ingresados en el Servicio de Cardiología de nuestro hospital con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, en los que se efectuó un cateterismo cardíaco que mostró una estenosis coronaria significativa ($\geq 50\%$) en un solo vaso. Se excluyó, además de a los pacientes con elevación del segmento ST en el electrocardiograma, los casos en los que la PCR podría estar elevada por insuficiencia renal (creatinina $> 1,5$ mg/dl) o por la presencia de alguna enfermedad inflamatoria, infecciosa o neoplásica conocida. Todos los pacientes habían acudido al servicio de urgencias por dolor torácico de posible origen coronario, y fueron evaluados mediante el protocolo de Unidad de Dolor Torácico de nuestro hospital⁷⁻¹⁰. El diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se basó en la presentación clínica de dolor torácico y alguno de los siguientes criterios: *a*) elevación de la troponina I (≥ 1 ng/ml; $n = 55$); *b*) troponina normal pero electrocardiograma sugerente de isquemia por descenso del segmento ST ≥ 1 mm o inversión de la onda T ≥ 1 mm ($n = 20$); *c*) troponina normal pero test de esfuerzo precoz positivo ($n = 27$), o *d*) troponina normal pero alta probabilidad de síndrome coronario agudo sobre la base de una historia clínica sin test de esfuerzo precoz por alguna contraindicación ($n = 23$). Todos los pacientes fueron tratados al ingreso con bloqueadores beta (salvo contraindicación), aspirina (clopidogrel si la aspirina estaba contraindicada) y heparina de bajo peso molecular. La coronariografía se realizó a los $4,5 \pm 3$ días del ingreso.

Determinación de los marcadores

La troponina I se determinó (Immulate, Los Angeles, CA, Estados Unidos) a la llegada a urgencias, así como a las 8, 12 y cada 24 h desde el comienzo del dolor hasta que se alcanzó el pico máximo. La PCR (método nefelométrico de alta sensibilidad, Behring se determinó Diagnostic, Marburg, Alemania) a una mediana de 72 h desde la llegada al servicio de urgencias. Los límites superiores de la normalidad recomendados por nuestro laboratorio son: troponina I de 1 ng/ml y PCR de 5 mg/l. Se calcularon los valores de referencia, con un coeficiente de variación $< 10\%$.

Estudio angiográfico

El análisis de todas las coronariografías fue realizado por un único observador (JS) sin conocimiento previo de los valores de los marcadores serológicos. La estenosis coronaria se consideró significativa si fue superior al 50% mediante análisis cuantitativo (equipo

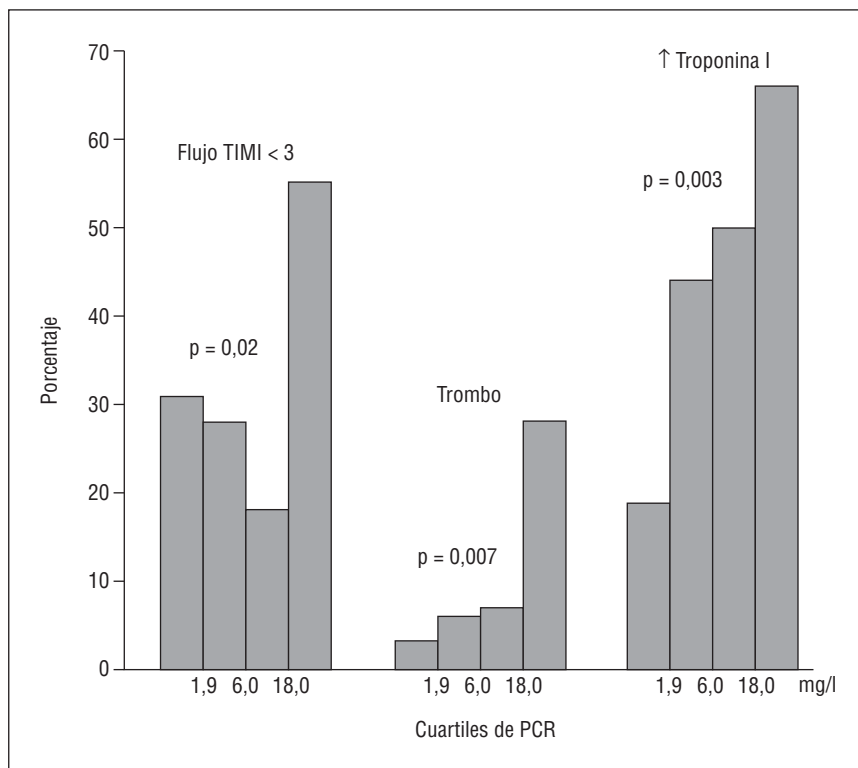


Fig. 1. Distribución por cuartiles de la proteína C reactiva (PCR). El porcentaje de pacientes con falta de flujo TIMI < 3 en el vaso causante (31, 28, 18 y 55%; p = 0,02 para la tendencia) y de trombo (3, 6, 7 y 28%; p = 0,007 para la tendencia) fue superior en el cuarto cuartil, así como la elevación de la troponina I (19, 44, 50 y 66%; p = 0,003 para la tendencia).

Philips Integris 3000). Dado que, según el protocolo, todos los pacientes tenían enfermedad de un solo vaso, se consideró que la lesión causante era el vaso enfermo. En éste se analizaron el flujo intraarterial y la presencia de trombo. El flujo fue definido según la clasificación TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) desde grado 0 a grado 3. El trombo angiográfico fue definido de forma estricta como un defecto de llenado o imágenes radiolúcidas intraluminales sin calcificación, visibles en al menos dos proyecciones ortogonales, o en caso de oclusión, cuando se observó un borde convexo con imágenes radiolúcidas en la oclusión, o en caso de émbolo en el territorio distal del vaso enfermo¹¹. En los casos en que se observó más de una estenosis significativa en el vaso enfermo, se consideró que la lesión causante era la que tenía un trombo o la estenosis más severa.

Análisis estadístico

La PCR fue evaluada de dos formas: mediante variable cualitativa, estableciendo un punto de corte, y mediante variable continua. Para el análisis como variable cualitativa, el grupo de estudio se dividió en cuartiles de PCR y, según esta distribución, se tomó un punto de corte correspondiente al cuarto cuartil. Se efectuó un análisis univariado (χ^2) y logístico multivariable para evaluar la relación de los factores clínicos (edad, sexo, tabaquismo activo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus), de los hallaz-

gos angiográficos y de la elevación de la troponina I con un incremento de la PCR correspondiente al cuarto cuartil. Se calcularon las *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. Para el análisis como variable continua, los valores de la PCR, como variable de distribución no gaussiana, fueron comparados mediante tests no paramétricos (test de la U de Mann-Whitney) entre los subgrupos definidos por las variables categóricas clínicas, angiográficas y elevación de troponina. El análisis multivariable se efectuó mediante regresión múltiple escalonada, introduciendo las variables que habían mostrado una asociación (p < 0,1) con la PCR en el análisis univariable. Para la regresión múltiple escalonada se utilizó la transformada logarítmica de los valores de la PCR como variable independiente, dado el sesgo hacia la derecha de su distribución¹².

RESULTADOS

Características del grupo de estudio

La edad media de la población fue 63 ± 12 años, con un 77% de varones. La frecuencia de los factores de riesgo coronario fue la siguiente: un 30% de fumadores activos, un 54% de hipertensos, un 50% con antecedentes de hipercolesterolemia y un 23% de diabéticos.

La troponina se elevó (≥ 1 ng/ml) en 55 pacientes (44%). El vaso coronario enfermo fue la arteria descendente anterior en 61 pacientes (49%), la arteria cir-

cunfleja en 40 (32%) y la coronaria derecha en 24 (19%). El análisis de la complejidad angiográfica de la lesión causante mostró falta de flujo TIMI normal (flujo TIMI < 3) en 41 casos (33%) y se identificó un trombo en 13 pacientes (10%).

Se observó un flujo TIMI < 3 en 23 pacientes con elevación de la troponina, en 5 con isquemia en el electrocardiograma, en 7 con test de esfuerzo precoz anormal y en 6 con alta probabilidad de síndrome coronario agudo con contraindicación al test de esfuerzo precoz. La presencia de trombo angiográfico en estos subgrupos fue la siguiente: 11 en el subgrupo con troponina elevada, 1 en el de isquemia electrocardiográfica y 1 en el de alta probabilidad de síndrome coronario agudo.

Distribución de la proteína C reactiva por cuartiles

La media de los valores de la PCR fue de 15 ± 24 mg/l y la mediana de 6 mg/l (intervalo intercuartílico, 1,9-18 mg/l). El análisis de la distribución por cuartiles de la PCR (0-1,9, n = 32; 2-6, n = 36; 6,1-18, n = 28; > 18, n = 29, mg/l; fig. 1) reveló que la frecuencia de flujo TIMI < 3 en el vaso causante fue superior en el cuarto cuartil (31, 28, 18 y 55%; p = 0,02 para la tendencia, diferencias significativas entre el cuarto y tercer cuartil [p = 0,03; IC del 95%, 0,03-0,7]). Asimismo, la frecuencia de trombo fue mayor en el cuarto cuartil (3, 6, 7 y 28%; p = 0,007 para la tendencia, diferencias significativas entre el cuarto y los cuartiles primero [p = 0,02; IC del 95%, 0,03-0,46], segundo [p = 0,03; IC del 95%, 0,01-0,43] y tercero [p = 0,08; IC del 95%, -0,02 a 0,43]). En el cuarto cuartil también fue superior la proporción de pacientes con elevación de la troponina I (19, 44, 50 y 66%; p = 0,003 para la tendencia, diferencias significativas entre el cuarto y el primer cuartil [p = 0,003; IC del 95%, 0,12-0,81]).

Variables asociadas a la elevación de la proteína C reactiva

Se eligió un punto de corte de la PCR > 18 mg/l correspondiente al cuarto cuartil. En la tabla 1 se presentan los resultados del análisis univariable. Se han utilizado como variables independientes los factores clínicos (edad, sexo, tabaquismo activo, hipertensión arterial y diabetes mellitus), los hallazgos angiográficos (flujo TIMI < 3 y trombo) y la elevación de la troponina I. Sólo los datos angiográficos y la troponina I se relacionaron con una PCR > 18 mg/l. Mediante análisis de regresión logística, el trombo (OR = 4,1; IC del 95%, 1,2-14,3; p = 0,03) y la elevación de troponina I (OR = 2,6; IC del 95%, 1,1-6,3, p = 0,03) presentaron una relación significativa. Se introdujo en el modelo logístico la troponina I como variable continua (pico de troponina) en vez de cualitativa, y el trombo (OR =

TABLA 1. Relación de los factores clínicos, los hallazgos angiográficos y la elevación de troponina (> 1 ng/ml) con la elevación de la PCR (> 18 mg/l)

	PCR > 18 mg/l	PCR < 18 mg/l	p
Edad (años)	63 ± 10	63 ± 13	1
Varones	75%	77%	0,8
Fumadores	34%	29%	0,7
Hipertensión	50%	55%	0,7
Hipercolesterolemia	41%	51%	0,4
Diabetes mellitus	19%	25%	0,6
Flujo TIMI < 3	53%	26%	0,008
Trombo	25%	5%	0,004
Troponina > 1 ng/ml	66%	37%	0,007

PCR: proteína C reactiva; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

3,7; IC del 95% = 1,1-13,7; p = 0,04) y la troponina (por 0,1 ng/ml; OR = 1,03; IC del 95%, 1,01-1,06; p = 0,01) persistieron como variables con relación independiente. Finalmente, cuando se sacó la variable trombo del modelo multivariable, el flujo TIMI < 3 (OR = 2,9; IC del 95%, 1,2-6,8; p = 0,02) junto con la elevación de la troponina (OR = 2,9; IC del 95%, 1,2-7,0; p = 0,02) se asoció con una PCR > 18 mg/l.

Análisis de la proteína C reactiva como variable continua

Los valores más altos de la PCR se relacionaron (tabla 2) con la elevación de la troponina I (11 [3,4-29,1] frente a 4,5 [1,2-8,9] mg/l; p = 0,0001) y con una mayor complejidad de la lesión causante, tanto con la falta de flujo TIMI < 3 (10,5 [2,2-35,7] frente a 5,5 [1,7-12,5] mg/l; p = 0,05) como con la presencia de trombo (29,0 [6,1-65,0] frente a 5,3 [1,7-15,2] mg/l; p = 0,0001). No hubo correlación entre la edad y la PCR (r = 0,05, p = 0,6) ni asociación entre los datos clínicos y los valores de PCR (tabla 2). En el análisis de regresión múltiple escalonada, el trombo angiográfico (p = 0,02) y la elevación de la troponina I (p = 0,003) fueron factores independientes. Esta asociación se mantuvo al introducir el pico de troponina I como variable continua (p = 0,03 para el trombo y p = 0,001 para la troponina I).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio indican que la complejidad angiográfica de la lesión causante y la elevación de troponina se relacionan con el incremento de la PCR en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

Mecanismos causantes de la elevación de la proteína C reactiva

En los años recientes, la hipótesis de la inflamación arterial ha centrado el interés para explicar la génesis y

TABLA 2. Relación de los valores de proteína C reactiva, como variable continua, con los datos clínicos y angiográficos y la elevación de troponina I (> 1 ng/ml)

	PCR (mg/l)
Sexo	
Varón	5,3 (1,6-17,7)
Mujer	8,7 (3,4-19,5)
p	0,2
Tabaquismo	
Sí	6,9 (2,0-18,2)
No	5,5 (1,8-16,7)
p	0,6
Hipertensión	
Sí	5,5 (1,9-16,7)
No	6,0 (1,8-18,2)
p	1
Hipercolesterolemia	
Sí	5,5 (1,6-13,6)
No	6,0 (2,2-20,5)
p	0,6
Diabetes	
Sí	6,0 (1,7-14,1)
No	5,8 (2,0-18,0)
p	0,8
TIMI 3	
No	10,5 (2,2-35,7)
Sí	5,5 (1,7-12,5)
p	0,05
Trombo	
Sí	29,0 (6,1-65,0)
No	5,3 (1,7-15,2)
p	0,002
Troponina I > 1 ng/ml	
Sí	11,0 (3,4-29,1)
No	4,5 (1,2-8,9)
p	0,0001

Los valores se expresan como mediana e intervalos intercuartílicos.
PCR: proteína C reactiva; TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction.

progresión de la arteriosclerosis, así como la patogenia de los eventos coronarios agudos². Diversos estudios han demostrado el valor pronóstico de la PCR en los síndromes coronarios agudos¹³⁻¹⁸. El mecanismo causante de la elevación de los marcadores de inflamación en los pacientes con peor pronóstico no está claro. La inflamación secundaria al daño miocárdico, la actividad inflamatoria vascular ligada a la rotura de la placa de ateroma o ambos podrían estar relacionados. Algunos estudios señalan que la necrosis miocárdica sería el mecanismo fundamental^{6,19}. En este sentido, la asociación que hemos observado entre la elevación de la troponina y los valores de PCR parece concordar con esta hipótesis. Además, encontramos que la complejidad angiográfica de la lesión causante se asoció de manera independiente con el incremento de la PCR. Este dato apoyaría la influencia adicional de la infla-

mación vascular. Hay pocos estudios sobre marcadores de inflamación y hallazgos angiográficos en los síndromes coronarios agudos. Katritsis et al²⁰, en un grupo de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, revelaron la asociación entre PCR y lesión causante de alto riesgo definida por trombo angiográfico o morfología excéntrica o irregular.

Tiempo de la determinación de la proteína C reactiva

La contribución parcial de la placa de ateroma o del miocardio necrótico a la elevación de los marcadores de inflamación podría depender del momento de la determinación de estos marcadores. Los valores de PCR aumentan de manera progresiva hasta alcanzar un máximo alrededor de 48-72 h después del comienzo del síndrome coronario agudo²¹. Teóricamente, en el momento del ingreso, cuando la necrosis miocárdica en caso de producirse está sólo en su inicio, los valores de PCR deberían depender de la inflamación vascular. En una etapa más tardía, cuando la necrosis miocárdica se ha completado, la inflamación del foco necrótico induciría el pico de PCR²². En pacientes con angina inestable pura sin necrosis (confirmada por una troponina normal), la PCR está aumentada al ingreso, lo que refleja la inflamación del árbol vascular, y persiste elevada durante los días siguientes sin variaciones significativas²³; esto sugiere el mantenimiento del estado inflamatorio sin estímulos adicionales, como la necrosis del miocardio. Si se produce un infarto de miocardio, la necrosis constituye otro foco de inflamación⁶. Se ha observado que la elevación de la PCR es mayor en los síndromes coronarios agudos con elevación de troponina que en la angina inestable con troponina normal²⁴. En el presente estudio, la PCR se determinó tardíamente, en teoría cuando la reacción inflamatoria en el foco de necrosis ya se habría producido. Esto explicaría la relación encontrada entre la elevación de la troponina y la PCR; sin embargo, la complejidad angiográfica de la lesión coronaria también se asoció de manera independiente, sugiriendo que la inflamación vascular también podría influir.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es que se ha asumido que el grado de complejidad angiográfica de la lesión causante, definida por la presencia de trombo y el flujo intraarterial TIMI, podría ser un marcador de la actividad inflamatoria en la placa subyacente. En este sentido, la angiografía presenta dos limitaciones. En primer lugar, en pacientes con infarto sin onda Q es frecuente la afección multivasa, que dificulta la identificación de la lesión causante²⁵. Para soslayar este inconveniente, sólo se ha incluido a pacientes con afección de un solo vaso. En segundo lugar, la angiografía

es un método poco sensible que sólo permite detectar las placas inestables con rotura anatómica suficientemente importante como para manifestarse en la angiografía²⁶. Además, el análisis de las características morfológicas que se supone típicas de placa inestable (ulceración, excentricidad, fisura o irregularidad) está sometido a la subjetividad del observador. Se han analizado 2 parámetros morfológicos relativamente objetivos: el flujo intraarterial TIMI y la presencia de trombo. Ambos parámetros permitirían identificar lesiones muy inestables que hipotéticamente se podrían relacionar con una alta actividad inflamatoria, aunque el flujo TIMI podría estar también comprometido por placas no inestabilizadas. El grado de inestabilidad de las lesiones con cambios morfológicos menos marcados (sin trombo y con flujo TIMI normal) resulta difícil de establecer mediante la angiografía.

CONCLUSIONES

En los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, la elevación de la troponina y la complejidad angiográfica de la lesión coronaria causante se relacionan con el incremento de la PCR. Este hallazgo apoyaría que la actividad inflamatoria, tanto de la pared vascular como del foco de necrosis, podría estar implicada en la patogenia de la elevación de los marcadores de inflamación.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
2. Bhatt DL, Topol E. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106:136-40.
3. Pearson ThA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RA, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
4. Yeh ETH, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein. Using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 2003;107:370-2.
5. 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.
6. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CIA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1917-23.
7. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Ferrero JA, Chorro FJ. Valor de la prueba de esfuerzo precoz en un protocolo de unidad de dolor torácico. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:1089-92.
8. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Núñez J, Bertomeu V, et al. Usefulness of concomitant myoglobin and troponin elevation as biochemical marker of mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003;91:448-51.
9. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Núñez J, Roselló A, et al. Predictors of short-term outcome in acute chest pain without ST-segment elevation. *Int J Cardiol* 2003;92:193-9.
10. Sanchís J, Bodí V, Llácer A, Facila L, Pellicer M, Bertomeu V, et al. Estratificación del riesgo de los pacientes con dolor torácico sin elevación del segmento ST en la puerta de urgencias. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:955-62.
11. Alfonso F, Rodríguez P, Philips P, Goicolea J, Hernández R, Pérez-Vizcaino MJ, et al. Clinical and angiographic implications of coronary stenting in thrombus-containing lesion. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:725-33.
12. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:2993-9.
13. Morrow DA, Rifai N, Atman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon ChP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
14. Ferrerirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, García PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
15. Heeschen Ch, Hamm CH, Bruegger J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
16. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
17. Bodí V, Facila L, Sanchís J, Llácer A, Núñez J, Mainar L, et al. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:823-30.
18. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:916-24.
19. Bodí V, Núñez J, Sanchís J, Llácer A, Facila L, Chorro FJ. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? Role of myocardial damage. *Int J Cardiol* 2003;92:129-35.
20. Katritsis D, Korovesis S, Giazitzoglou E, Parissis J, Kalivas P, Webb-People MM, et al. C-reactive protein concentrations and angiographic characteristics of coronary lesions. *Clin Chem* 2001;47:882-6.
21. Oldgren J, Wallentin L, Grip L, Linder R, Norgaard BL, Siegbahn A. Myocardial damage, inflammation and thrombin inhibition in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2003;24:86-93.
22. De Winter RJ, Fisher J, Bholasingh R, Van Straalen JP, De Jong TH, Tijssen JGP, et al. C-reactive protein and cardiac troponin T in risk stratification: differences in optimal timing of tests early after the onset of chest pain. *Clin Chem* 2000;46:1597-603.
23. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuffi AG, Gallimore R, 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.
24. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
25. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction: results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1456-63.
26. Goldstein JA. Angiographic plaque complexity: the tip of the unstable plaque iceberg. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1464-7.