

Niveles de PCR son Mayores en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo y Supradesnivel del Segmento ST que en Pacientes sin Supradesnivel del Segmento ST

Syed Shahid Habib, Mohammad Ibrahim Kurdi, Zohair Al Aseri, Mohammad Owais Suriya

Department of Physiology, College of Medicine & KCUH, King Saud University, Department of Cardiology KCUH, King Saud University, Department of Emergency Medicine KCUH, King Saud University, Riyadh

Resumen

Fundamento: Hay gran interés en el uso de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) para evaluación de riesgo. Altos niveles de PCR-as en el comienzo del síndrome coronario agudo (SCA), antes de la necrosis tisular, puede ser un marcador sustituto para comorbilidades cardiovasculares.

Objetivo: De esa forma, nuestro objetivo fue estudiar diferentes medidas de seguimiento de niveles de PCR-as en pacientes con SCA y comparar las diferencias entre infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI) con pacientes presentando elevación del segmento ST (STEMI).

Métodos: Este es un estudio observacional. De los 89 pacientes reclutados, 60 presentaban infarto agudo de miocardio (IAM). Tres niveles seriados de PCR-us, a nivel basal en la hospitalización antes de 12 horas después del inicio de los síntomas, niveles de pico 36-48 horas después de hospitalización y niveles de control después de 4 a 6 semanas fueron analizados y comparados entre pacientes con (IAMCSST) y sin supradesnivel del segmento ST (IAMSSST).

Resultados: Pacientes con IAMCSST tenían IMC significativamente más alta cuando fueron comparados con pacientes IAMSSST. Los niveles de creatinoquinasa fracción MB (CK-MB) y aspartato aminotransferasa (AST) eran significativamente más altos en pacientes con IAMCSST cuando fueron comparados con pacientes con IAMSSST ($p < 0,05$). Los niveles de PCR a nivel basal y en el control no difirieron de forma significativa entre los dos grupos ($p = 0,2152$ y $p = 0,4686$ respectivamente). Hubo una diferencia significativa en los niveles de pico de PCR entre los dos grupos. En el grupo de pacientes con IAMCSST los niveles fueron significativamente más altos cuando fueron comparados a los pacientes con IAMSSST ($p = 0,0464$).

Conclusión: Pacientes con IAMCSST presentan picos significativamente más elevados de PCR cuando son comparados a pacientes IAMSSST. Esos datos sugieren que el proceso inflamatorio tiene un papel independiente en la patogénesis del infarto de miocardio. De esa forma, los niveles de PCR pueden ayudar en la estratificación de riesgo después del infarto de miocardio. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(1): 13-17)

Palabras clave: Proteína C-reactiva, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, inflamación.

Introducción

Un gran número de evidencias ha sugerido que la inflamación tiene un papel principal en la patogénesis de la aterosclerosis. El proceso inflamatorio crónico puede volverse un evento clínico agudo por la inducción de la ruptura de la placa, llevando a los síndromes coronarios agudos (SCA)¹. Más de 20 grandes estudios prospectivos han demostrado que la proteína C-reactiva ultra-sensible (PCR-us), un biomarcador inflamatorio, es un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares, además de predecir el riesgo de incidencia de hipertensión y diabetes². En SCA, la ruptura de la placa es inducida por el proceso inflamatorio en el tejido aterosclerótico. La patogénesis de la aterosclerosis es

influenciada por los mecanismos inflamatorios y diferentes marcadores plasmáticos de inflamación han sido estudiados. La PCR ha sido el más extensivamente estudiado de ellos. Inicialmente, fue sugerido que la PCR era un marcador inflamatorio espectador³, pero estudios subsecuentes demostraron que era un marcador de riesgo en SCA y en pacientes con isquemia miocárdica^{4,5}. Los niveles de PCR aumentan después del infarto agudo de miocardio (IAM), pero sus alteraciones en el proceso de ataque isquémico agudo han sido estudiadas principalmente en pacientes con infarto agudo del miocardio sin supradesnivel del segmento ST^{6,7}. De esa forma, es interesante discutir el valor de los dosajes de PCR-us durante el control de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC).

Por lo tanto, nuestro objetivo fue estudiar las diferencias en los niveles de PCR-us en pacientes con dos formas clínicas de SCA: infarto agudo de miocardio sin supradesnivel del segmento ST (IAMSSST) comparados a pacientes con supradesnivel del segmento ST (IAMCSST).

Correspondencia: Syed Shahid Habib •

King Saud University - Riyadh - 11461

E-mail: shahidhabib44@hotmail.com

Artículo recibido en 18/04/09; revisado recibido en 07/11/09;

aceptado en 16/12/09.

Pacientes y métodos

Este estudio prospectivo observacional fue conducido en el Departamento de Fisiología y Cardiología de la Facultad de Medicina & Hospital Universitario King Khalid, Universidad King Saud, Riyadh, Arabia Saudita, de Agosto de 2006 a Diciembre de 2007. Pacientes elegibles consecutivos con IAMCSST o IAMSSST admitidos en el Hospital Universitario King Khalid fueron reclutados. De los 89 pacientes reclutados, 60 presentaban evidencia de IAM con base en los criterios mencionados anteriormente. Los otros 29 individuos compusieron el grupo control. De esos, 11 manifestaron señales de angina inestable (AI), 8 tenían enfermedad cardíaca isquémica crónica y 10 tenían enfermedades no isquémicas. Los niveles de PCR-us de esos pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) fueron medidos en tres momentos: en la hospitalización antes de 12 horas después del inicio de los síntomas, niveles de pico después de 36-48 horas y niveles del período de control después de 4 a 6 semanas.

Este proyecto tuvo apoyo financiero del Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina (CMRC). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del CMRC. Los individuos seleccionados fueron informados sobre los detalles del estudio y consentimiento informado fue obtenido. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST y con supradesnivel del segmento ST. El diagnóstico de infarto de miocardio fue hecho basado en la presencia de por lo menos dos de esos criterios: (1) historia de dolor o disconfort característicos prolongados (≥ 30 min) (2) Aumento en los niveles de creatinofosfoquinasa excediendo dos veces el límite superior de la normalidad (o CK-MB $\geq 50\%$ del nivel de CK total). Presencia de nuevas ondas Q o nuevas características ST-T anormales⁸.

Los pacientes con IAMCSST precisaban presentar: (1) dolor torácico continuo en la presentación, refractario a nitratos y con duración ≥ 30 min; (2) supradesnivel del segmento ST $\geq 0,2$ mV en ≥ 2 derivaciones precordiales contiguas, o $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones de miembros contiguas o nuevo (o presumiblemente nuevo) bloqueo de rama izquierdo en el electrocardiograma de admisión; (3) presentación en las primeras 12 horas después de dolor inicial. Los pacientes con IAMSSST precisaban presentar dolor torácico semejante a la angina en reposo en las últimas 24 horas con duración ≥ 5 min, asociada con infradesnivel del segmento ST $\geq 0,1$ mV en ≥ 2 derivaciones contiguas en la presentación⁹. Pacientes con (1) angina de etiología secundaria, (2) cirugía reciente, (3) infección activa o enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedades de la tiroides, infección aguda, derrame, cetoacidosis diabética, hiperosmolaridad no cetótica, enfermedades reumáticas, enfermedades hepáticas crónicas, enfermedades renales, cáncer y sepsis), (4) disfunción hepática o renal significativa y (5) malignidad no fueron incluidos así como (5) individuos con temperatura corporal $> 37,8^{\circ}\text{C}$ en la admisión (6) aquellos que presentarían un evento coronario o cerebral en el mismo período, aquellos con bloqueo completo de rama izquierda, aquellos en ritmo de marcapasos y aquellos con enfermedad valvular aórtica grave, cardiomiopatía hipertrofica obstructiva e individuos con enfermedad terminal o enfermedades infecciosas recientes o

actuales (< 1 mes) (7) y pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses fueron excluidos. Fueron utilizadas las directrices de la *American Heart Association* para el dosaje, evaluación y expresión de los niveles de PCR-us¹⁰.

Muestras de sangre colectadas en ayuno fueron analizadas para dosaje de niveles lipídicos, incluyendo colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteína de baja densidad (LDL) y lipoproteína de alta densidad (HDL), Lipoproteína(a) [Lp(a)] y PCR-us. Los niveles de CT, TG, LDL y HDL fueron analizados a través de método enzimático colorimétrico. El equipamiento utilizado fue un autoanalizador Dimension (EUA) y los kits fueron provistos por el mismo fabricante. Los niveles de PCR-us y Lp(a) fueron medidos a través de ensayo turbidimétrico con kits comerciales (Quantex Lp(a) provistos por BLOKIT, S.L.A., Barcelona, España) en un equipamiento Hitachi 911, (ROCHE Diagnostics, EUA). El kit presenta una variación que va de 0,10 a 20,0 mg/l para la PCR-us. Un atributo importante de la proteína C-reactiva es su estabilidad en el tiempo y la disponibilidad de técnicas automatizadas de ensayo. Además de eso, nuevos ensayos son bastante sensibles y proveen dosajes de proteína C-reactiva a niveles sustancialmente más bajos que los medidos a través de otros métodos tradicionales. Para la Lp(a) el Límite de Cuantificación (LC) fue 1,3 mg/dl y el Límite de Detección (LD) fue 0,4 mg/dl. El autoanalizador utilizado fue el Hitachi 911, fabricado por ROCHE Diagnostics, EUA.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados a través del software Statistical Package for Social Sciences (SPSS versión 10, Chicago). Las características descriptivas y el perfil lipídico de los pacientes del estudio fueron calculados como Medias \pm DE (desviación-estándar) o EEM (error estándar de la media) para variables continuas. El análisis de variancia (ANOVA) fue utilizado para evaluar diferencias en edad, niveles de PA, CT, LDL, HDL, TG y IMC. Datos de PCR-us, Lp(a) y enzimas cardíacas, debido a su extrema oblicuidad (skewness), fueron analizados por el Test U No Paramétrico de Mann-Whitney y Test de Wilcoxon (Kruskal-Wallis) para compararlos o tres grupos, respectivamente. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Características clínicas, perfil lipídico, niveles de Lp(a) y PCR-us de los grupos IAMCSST y IAMSSST son mostrados en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre la edad y niveles de presión arterial entre individuos control y pacientes con EAC. Los niveles de colesterol total (CT) y LDL no difirieron de forma significativa entre los dos grupos. Los niveles de Lp(a) eran significativamente más altos en ambos grupos de pacientes IAMCSST y IAMSSST cuando eran comparados a los individuos control, pero la diferencia era no significativa entre los dos grupos.

Pacientes IAMCSST tenían IMC significativa más alto cuando eran comparados a los pacientes IAMSSST. También observamos niveles significativamente más altos de PCR-us en los pacientes del grupo IAMCSST ($1,59 \pm 1,47$) cuando eran comparados a los pacientes del grupo IAMSSST ($0,75 \pm 0,99$) ($p = 0,0472$).

La Tabla 2 muestra las diferencias en enzimas cardíacas entre los dos grupos. Fue observado que los niveles de la fracción MB de la creatinofosfoquinasa (CK-MB) y del aspartato aminotransferasa (AST) eran significativamente más altos en los pacientes con IAMCSST cuando eran comparados a los pacientes con IAMSSST ($p < 0,05$).

Los niveles basales de PCR y en el período de control no difirieron de forma significativa entre los dos grupos ($p = 0,2152$ y $p = 0,4686$ respectivamente). Había una diferencia significativa entre los niveles de pico de PCR entre los dos grupos. En los pacientes con IAMCSST, los niveles eran significativamente más altos cuando eran comparados a los pacientes con IAMSSST ($p = 0,0464$) [Figura 1]

Discusión

En pacientes con SCA, niveles de PCR elevados en la hospitalización están asociados a un peor pronóstico a corto y

Tabla 1 - Características clínicas de los pacientes con SCA con supradesnivel (IAMCSST) comparados a los pacientes sin supradesnivel (IAMSSST) del segmento ST

	Controles	IAMSSST	IAMCSST
n	29	28	32
Sexo M/F	18/11	21/7	22/10
Idade	54,62 ± 10,60	59,22 ± 13,12	55,57 ± 11,44
IMC	26,12 ± 6,08	25,24 ± 7,44	29,23 ± 4,73**
PA sistólica	129,93 ± 19,07	136,37 ± 23,68*	130,41 ± 16,88
PA diastólica	75,83 ± 12,26	79,56 ± 18,32	76,72 ± 11,84
CT mmol/l	4,38 ± 0,50	4,49 ± 1,66	4,22 ± 1,37
TG mmol/l	1,11 ± 0,49	2,02 ± 1,62	1,77 ± 0,84
LDL mmol/l	2,71 ± 0,53	2,72 ± 1,31	2,69 ± 1,03
HDL mmol/l	1,07 ± 0,32	0,69 ± 0,30	0,70 ± 0,20
Lp(a) mg/dl	14,57 ± 11,81##	31,92 ± 37,34	22,05 ± 18,66

IMC - índice de masa corporal; PA - presión arterial; CT - colesterol total; TG - Triglicéridos; LDL - Lipoproteína de Baja Densidad; HDL - lipoproteína de alta densidad; Lp(a) - Lipoproteína. Diferencias fueron estudiadas a través del test de Kruskal-Wallis para Lp(a) y ANOVA para los otros parámetros. Datos son expresados como Medias ± DE * $p < 0,05$ versus IAMCSST & Controles ** $p < 0,01$ versus IAMSSST & Controles ## $p < 0,01$ versus IAMSSST & IAMCSST.

Tabla 2 - Niveles de pico de las enzimas cardíacas en pacientes con SCA con supradesnivel del segmento ST comparados a los pacientes sin supradesnivel del segmento ST

Enzimas cardíacas IU/l	IAMSSST	IAMCSST
Troponina T	0,95 ± 1,51	2,61 ± 2,76
CK-MB	111,75 ± 44,33	205,39 ± 152,15*
AST	38,00 ± 31,13	95,00 ± 72,66*
LDH	188,38 ± 92,63	309,00 ± 213,02

Fracción MB de la Creatinofosfoquinasa (CK-MB), Aspartato aminotransferasa (AST), Lactato deshidrogenasa (LDH). Diferencias fueron estudiadas a través del test de Mann-Whitney. Datos son expresados como Medias ± DP * $p < 0,05$ versus NSTEMI

largo plazo. La mayoría de los autores concuerda que el valor de la PCR en la hospitalización refleja el estado inflamatorio basal del paciente; así, pacientes con SCA y niveles elevados de PCR en la hospitalización generalmente experimentan complicaciones cardiovasculares más importantes durante el período de control¹¹.

Un estudio con diseño similar, conducido en pacientes con SCA relató que, aunque los niveles de PCR fuesen similares en todos los grupos, el estándar de la liberación de la PCR y niveles de pico observados eran claramente diferentes en pacientes con IAMCSST cuando eran comparados a los pacientes con IAMSSST. El nivel de pico de la PCR era 67 (36-112) mg/l en el grupo IAMCSST, 29 (20-87) mg/l en el grupo IAMSSST y 18 (12-36) mg/l en el grupo con angina inestable. En nuestro estudio, la diferencia en los niveles de PCR fue significativa entre los grupos IAMCSST y IAMSSST solamente en los niveles de pico, pero la diferencia fue no significativa en los niveles basales y de control. Eso sugiere que la misma puede ser influenciada por el grado de necrosis precoz del tejido miocárdico. Así, esa variación en la cinética de la PCR debe ser llevada en consideración al establecer el diseño de futuros estudios¹².

Brunetti et al¹³ relataron que las concentraciones plasmáticas de PCR mostraron una curva de liberación diferente con IAM con onda Q y con AI. Las concentraciones de pico de la PCR no se correlacionaron con la fracción de eyección y hallazgos angiográficos, pero se correlacionaron con la incidencia de eventos cardíacos adversos mayores. El mayor aumento en los niveles de PCR durante el IM con onda Q cuando es comparado al IM sin onda Q parece estar ligado a la extensión del daño miocárdico, al contrario de la inflamación preexistente¹³. Cuanto mayor es el nivel máximo de PCR registrado, más grave es el infarto sufrido, mayor la probabilidad de remodelado ventricular, menor la fracción de eyección y mayor el riesgo de insuficiencia cardíaca, ruptura cardíaca y muerte¹⁴.

Los resultados del presente estudio acrecientan información a los relatos anteriores, los cuales demostraron diferencias no significativas en los niveles basales de PCR en pacientes con SCA y que tendían a ser más altas en muestras consecutivas¹⁵.

Ha sido relatado que después del IAM, los niveles de fibrinógeno, PCR y IL-6 son significativamente más altos en pacientes con complicaciones, como indicadores pronósticos hospitalarios y del período de control^{16,17}. El nivel de PCR puede ser utilizado para identificar pacientes con las lesiones coronarias más graves y el mayor grado de trombosis intracoronaria, pero también puede auxiliar a identificar pacientes con lesiones aparentemente no complejas que son susceptibles a la ruptura – un problema que puede llevar a la inestabilidad del paciente¹⁸⁻²⁰.

Un estudio conducido por Jahn et al²¹ mostró que la mayoría de los eventos en el período de observación de 3 años ocurrió en pacientes con niveles de PCR-us en el período de control > 60% del nivel inicial. Siendo así, se especuló que una repetición del dosaje de los niveles de PCR-us en pacientes con EAC podría ayudar a discriminar aquellos con alto riesgo de eventos futuros²¹.

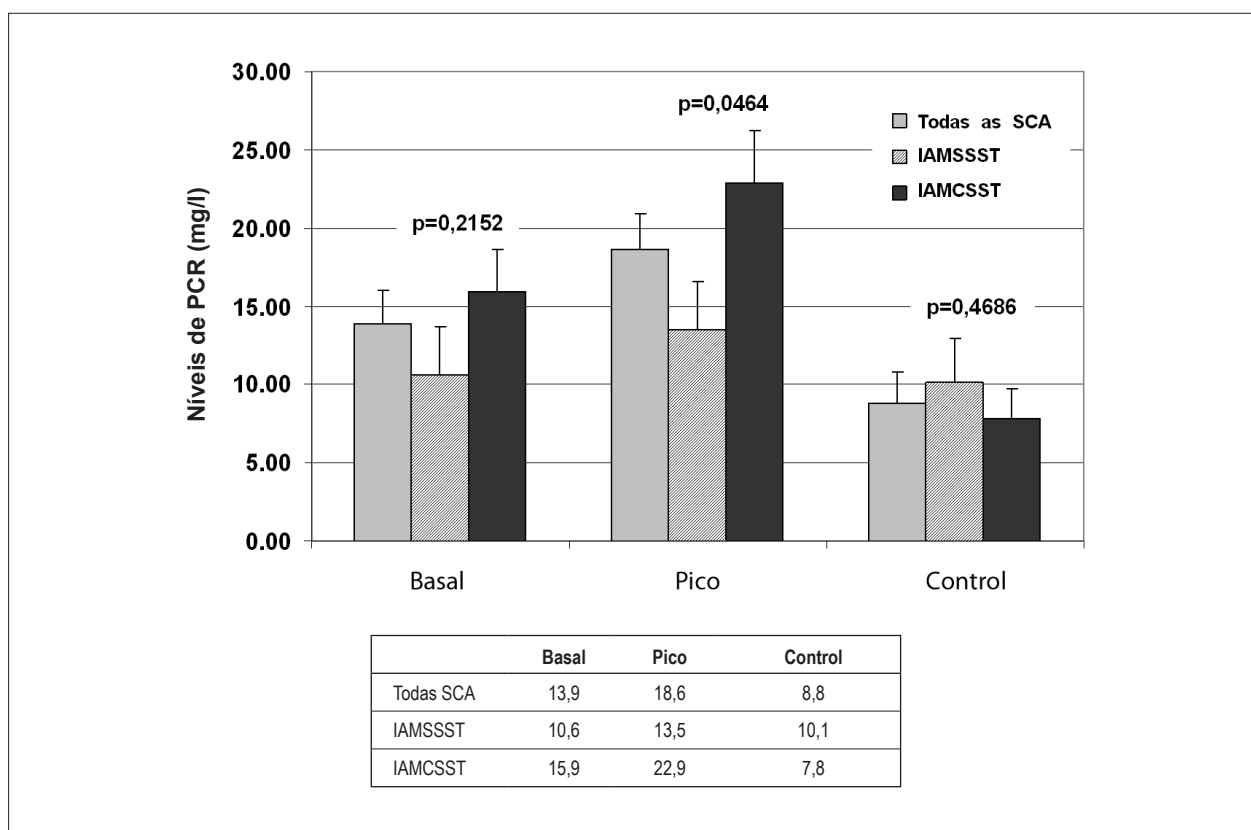


Fig. 1 - Comparación de los niveles medios de PCR a nivel basal, pico y después de 4-6 semanas de control en todos los pacientes con SCA sin supradesnivel del segmento ST y con supradesnivel del segmento ST. Diferencias fueron estudiadas a través del test de Mann-Whitney.

El dosaje de PCR presenta muchas ventajas. Primero, es un componente estable y segundo, puede ser medido a cualquier hora del día, sin sufrir influencia del reloj biológico. A diferencia de los resultados de dosajes de citoquinas tales como IL-6, parece no existir ninguna variación circadiana para PCR-us. De esa forma, el test de la PCR-us puede ser hecho sin preocupación por el horario²².

Hay una respuesta inflamatoria intracardíaca en la SCA que parece ser el resultado de la evolución de la necrosis miocárdica, como es demostrado por los niveles más altos de PCR, TNF α , IL-6 y Troponina T en pacientes con eventos cardíacos adversos mayores, comparados a aquellos sin esos eventos^{23,24}. Eso sugiere que la respuesta inflamatoria sistémica puede ser el resultado de la evolución del infarto de miocardio, de esa forma demostrando mayor pico en el infarto transmural.

Estudios adicionales son necesarios para elucidar el proceso inflamatorio en la SCA, lo que puede llevar a nuevos abordajes terapéuticos y mejores aplicaciones de las terapias disponibles actualmente. El presente estudio puede ayudarnos a entender mejor la importancia de los valores de la PCR, mejorar las terapias farmacológicas y mejorar el diseño de los proyectos de investigación dirigidos a la evaluación de la importancia pronóstica de los niveles de PCR en el espectro de las SCA.

Conclusión

Los niveles de pico de la PCR son significativamente más elevados en pacientes con IAMCSST, cuando son comparados a los pacientes con IAMSSST. Esos datos sugieren que los procesos inflamatorios tienen un papel independiente en la patogénesis del infarto del miocardio. Por lo tanto, el dosaje de los niveles de PCR puede ayudar en la estratificación de riesgo después del infarto de miocardio.

Agradecimientos

Los autores son gratos al Sr. Mujeebul Haq por su ayuda en la recolección de los datos y a la Sra. Ester por el soporte técnico.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio fue financiado por la *College of medicine Research Center of kind Sand University*.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105 (9): 1135-43.
2. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (21): 2129-38.
3. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002; 252 (4): 283-94.
4. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Horne BD, Bair TL, Muhlstein JB. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002; 89 (2): 145-9.
5. Topol EJ. A guide to therapeutic decision-making in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (4 Suppl.): S123-9.
6. De Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JC, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 1999; 42 (1): 240-5.
7. Ercan E, Tengiz I, Duman C, Onbasili OA, Baris N. Effect of tirofiban on C-reactive protein in non-ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004; 147 (1): 54-7.
8. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. 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 (3): 959-69.
9. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989; 80 (2): 410-4.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation*. 2003; 107 (3): 499-511.
11. Bursi F, Weston SA, Killian JM, Gabriel SE, Jacobsen SJ, Roger VL. C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *Am J Med*. 2007; 120 (7): 616-22.
12. Sánchez PL, Rodríguez MV, Villacorta E, Albarrán 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 (5): 441-7.
13. Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, Di Biase M. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol*. 2006; 109 (2): 248-56.
14. 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 (9): 1345-9.
15. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002; 43 (6): 607-19.
16. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalamalika D, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology*. 2006; 57 (3): 283-93.
17. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000; 343 (16): 1139-47.
18. 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 (13): 1747-53.
19. Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosin-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 (5): 401-8.
20. 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 (1): 161-7.
21. Jahn J, Hellmann I, Maas M, Giannitsis E, Dalhoff K, Katus HA. Time-dependent changes of hs-CRP serum concentration in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Herz*. 2004; 29 (8): 795-801.
22. Ewart HKM, Ridker PM, Rifai N, Price R, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein levels in healthy human subjects. *Clin Chem*. 2001; 47 (3): 426-30.
23. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (12): 1917-23.
24. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46 (8): 1496-502.