

## **Valor pronóstico de una curva de PCR en los síndromes isquémicos agudos sin supradesnivel del ST**

ENRIQUE FAIRMAN<sup>1</sup>, VÍCTOR MAURO<sup>1\*</sup>, JUAN FUSELLI<sup>2</sup>, ADRIAN CHARASK<sup>1\*</sup>, JAVIER GUETTA<sup>3</sup>, JULIETA BUSTAMANTE<sup>1</sup>, YANINA CASTILLO COSTA<sup>1\*</sup>, VIVIANA CORREA<sup>2</sup>, VÍCTOR TORRES<sup>2</sup>, CARLOS BARRERO<sup>1\*</sup>

### **RESUMEN**

#### **Fundamento**

La proteína C reactiva (PCR) se utiliza como marcador pronóstico en los síndromes coronarios agudos no Q como expresión de un estado inflamatorio. Sin embargo, su utilidad es controvertida en diferentes estudios. La elevación de la PCR durante la internación, como expresión de actividad inflamatoria, agregaría mayor rédito pronóstico.

#### **Material y métodos**

Se incluyeron 106 pacientes con diagnóstico de angina inestable o infarto no Q que permanecieran estables durante las primeras 48 horas. Se realizó un dosaje de PCR al ingreso y otro a las 48 horas. Se consideró PCR positiva al valor mayor de 1,7 ng/ml y ascenso de la PCR cuando la segunda determinación era al menos 0,5 ng/ml superior a la primera. El seguimiento fue de 90 días y se consideró evento a la ocurrencia de recurrencia anginosa, (re)infarto, revascularización o muerte.

#### **Resultados**

La edad media de la muestra fue de 64 años, el 73,6% eran hombres, el 43% presentaron eventos. En el análisis univariado se observó que el desnivel del ST en el ECG OR 2,9 (IC 95% 1,18-7,22), las alteraciones de la motilidad en el ecocardiograma (ASM) OR 2,61 (IC 95% 1-7,03), la PCR a las 48 horas OR 2,57 (IC 95% 1-6,77) y la elevación de la PCR OR 2,86 (IC 95% 1,08-7,69) son predictores de eventos.

El análisis multivariado mostró que solamente el ECG, OR 4,05 (IC 95% 1,35-12,16), las ASM OR 3,98 (IC 95% 1,36-11,66) y la elevación de la PCR OR 6,99 (IC 95% 1,49-32,82) se asociaron con eventos.

#### **Conclusiones**

La curva de elevación de la PCR, como marcador de actividad inflamatoria, tendría mayor utilidad pronóstica que un dosaje aislado. REV ARGENT CARDIOL 2002; 70: 352-357.

*Palabras clave* Angina inestable - Proteína C reactiva - Inflamación

### **INTRODUCCION**

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación de uso clásico; desde principios de la década de 1990 se han publicado comunicaciones sobre su elevación en la angina inestable (AI).

(1) La relación entre el valor de la PCR y el pronóstico en la AI tiene un sustento fisiopatológico, pero, sin embargo, esta relación no se ha confirmado en forma unánime en los diferentes estudios realizados. (2-6) Esta diferencia puede atribuirse a la baja

\* Miembro Titular SAC

<sup>1</sup> Para optar a Miembro Titular SAC

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología Clínica Bazterrica

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología CEMIC

Trabajo recibido para su publicación: 9/2002. Aceptado: 11/2002

Dirección para separatas: Clínica Bazterrica. Juncal 3002 (1425) Buenos Aires, Argentina

especificidad de la reaccion inflamatoria y a diferencias metodológicas entre diferentes estudios (fundamentalmente distintos puntos de corte).

Es interesante determinar si el mensaje clinico de la PCR es diferente entre quienes su valor no se modifica (independientemente de que se encuentre elevada al ingreso) en comparación con aquellos que elevan la PCR durante la evolution. En este ultimo caso, la variación dinamica de la PCR seria una expresion de actividad inflamatoria creciente con lo cual podria predecir mayor riesgo.

Una propuesta para elevar el redito pronostico de la PCR en los SIA estaria dada por establecer una curva de ascenso de la PCR como marcador mas especifico de peor evolution luego de un evento agudo, contrapuesto a un solo valor aislado.

El objetivo del estudio es el de demostrar que la curva de ascenso de la PCR, como expresion mas concreta de un proceso inflamatorio agudo, tiene mayor valor predictivo de eventos que una determinación aislada.

## MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1999 y marzo de 2000 se incluyeron en forma consecutiva y prospectiva pacientes que fueron admitidos en dos unidades coronarias con diagnostico de angina inestable (de reciente comienzo o progresiva) o infarto no Q. El diagnostico se establecio por la presencia de al menos un episodio de dolor precordial de por lo menos 15 min de duration en las ultimas 24 horas con alteraciones isquemicas agudas o no en el electrocardiograma (ECG), independientemente de la elevation o no de los marcadores sericos de dano miocardico. Dos cardiologos, en forma independiente, debian validar el diagnostico clinico de angina inestable.

### Criterios de exclusion

Para evitar que la determinación de la segunda muestra de PCR pudiera hallarse influida por un nuevo evento coronario, se excluyeron aquellos pacientes que antes de la segunda determinación presentaron recurrencia isquemica, fueron sometidos a procedimientos de revascularización o fallecieron.

Otros criterios de exclusion fueron los siguientes:  
Angina secundaria a causas corregibles (anemia, infección, arritmia, etc.).

Miocardopatía o valvulopatía graves.

Imposibilidad de concretar el seguimiento a 3 meses.

Alguna otra enfermedad inflamatoria o neoplásica coexistente.

Al ingreso en la UC se les realizo a todos los pacientes un ECG de 12 derivaciones que se considero ECG indice (cuando antes del ingreso se habia registrado un ECG intradolor, este se considero el ECG indice). Se consideraron trastornos isquemicos agudos del ST el desnivel del ST  $> 1$  mm en al menos 2 derivaciones contiguas, excepto aVR.

Se determine en forma cuantitativa el valor de la PCR al ingreso y a las 48 horas. Las muestras de san-

gre se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  para ser procesadas en un laboratorio central por inmunoturbidimetria (TINA quant CRP-Roche). Los analisis se calibraron de acuerdo con el CRM 470. El rango de detección de PCR del ensayo utilizado corresponde a valores de 0,1 a 48 mg/dl con un coeficiente de variación interensayo menor del 5%. Los resultados se expresan en mg/dl. Todas las muestras fueron analizadas por personal no vinculado a la atención directa del paciente y sin conocer sus datos clinicos. Para considerar positiva la PCR se determine como punto de corte un valor de al menos 1,7 mg/dl y se considero curva ascendente de PCR cuando el valor de la segunda determinación fue al menos 0,5 mg/dl mayor respecto de la primera. Ambos valores se seleccionaron por tratarse del punto de mayor sensibilidad y especificidad. Los valores de PCR no estuvieron en conocimiento del medico tratante.

En todos los pacientes se realizo una determinación de troponina T en forma cuantitativa por el metodo de radioinmunoensayo (*Trop T sensitive*®) con un valor de corte de 0,1 ng/ml. A todos los pacientes se les realizo un ecocardiograma bidimensional dentro de las primeras 24 horas del ingreso en la UC. Se considero alteración segmentaria de la motilidad (ASM) en el ecocardiograma el hallazgo de al menos un segmento con alteraciones, es decir, con un indice de motilidad parietal mayor de 1 (a los efectos de este estudio se dividió el ventriculo en 13 segmentos ecocardiograficos). (7)

### Punto final

Previendo un reducido numero de pacientes y de eventos (luego de excluir a aquellos que ocurrieran en las primeras 48 horas) se planteo como punto final del estudio un evento combinado que incluyera muerte (re)infarto, recurrencia anginosa o indicación de revascularización dentro de los noventa dias durante los cuales se realizo el seguimiento.

### Definiciones

*Recurrencia anginosa:* recurrencia isquemica sintomatica en reposo durante la internación, luego de las primeras 48 horas, habiendose descartado una causa secundaria (taquiarritmia, anemia, entre otras).

*Infarto* (definido de acuerdo con los criterios clasicos): presencia de al menos dos de los tres siguientes criterios: angor prolongado, duplicación del valor maximo normal de la CK y desarrollo de nuevas ondas Q en el ECG.

*Eventos posalta dentro de los 90 dias:* angina que requiriera readmisión, necesidad de procedimiento de revascularización, (re)infarto o muerte.

### Analisis estadístico

Las variables discretas se expresan en su valor absoluto y en porcentaje, en tanto que las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desvio estandar para las variables de distribución gausiana y como mediana con rango intercuartil 25-75 para las variables de distribución no gausiana. Para la comparación de las variables discretas se utilizaron las tablas de contingencia de  $2 \times 2$  aplicandose el  $\chi^2$ , o la prueba de Fisher, segun correspondiera. La relación entre las variables discretas se expresa como odds ratio e intervalo de con-

fianza del 95% (IC 95%). Para analizar las variables continuas se utilizó la prueba de la *t* para datos no apareados. Se consideró estadísticamente significativa una *p*  $\leq$  0,05 (error alfa). Para el análisis de los predictores independientes de eventos se utilizó un análisis de regresión logística múltiple, efectuándose un análisis de regresión escalonado y anterogrado (*forward stepwise*) con posterior control en forma retrógrada y escalonada (*backward stepwise*) para verificar su exactitud y validez. Se utilizaron los programas estadísticos EPI 6 y Statistix 4.0.

## RESULTADOS

Sobre 124 pacientes que fueron admitidos con diagnóstico de angina inestable primaria o infarto no Q se incluyeron 106 (se excluyeron 18 por haber presentado eventos antes de que se realizara la extracción para la segunda muestra de PCR).

La mediana de edad de la población fue de 64 años con un intervalo intercuartiles entre 56 y 71 años. El sexo masculino tuvo una incidencia del 73,6%.

De los 106 pacientes analizados hubo 61 (57,5%) que presentaron al ingreso desnivel del ST en el ECG y 21 (11%) ondas T negativas. La incidencia de ASM fue del 62,2%, en tanto que el 34% presentaron elevación de la TnT.

En 18 pacientes (17%) la PCR fue positiva ( $> 1,7$  mg/dl) al ingreso, en tanto que en 30 (28,3%) fue positiva a las 48 horas. Hubo 29 pacientes (27,3%) que tuvieron curva ascendente de PCR, es decir que en la segunda determinación a las 48 horas incrementaron el valor de PCR por encima de 0,5 mg/dl respecto de la determinación al ingreso.

La comparación de las características basales entre quienes presentaron o no curva ascendente de PCR entre la primera y la segunda determinación muestra que la presencia de troponina T positiva o de desnivel del ST en el ECG de admisión se asociaron con curva ascendente de PCR (Tabla 1). En forma coincidente con los marcadores de riesgo, el grupo de pacientes con curva ascendente de la PCR recibió heparina con una frecuencia mayor (Tabla 2).

El 43,4% de los pacientes presentó eventos. Su distribución se muestra discriminada en la Tabla 3. Entre los pacientes con curva ascendente de PCR la prevalencia de eventos fue de 18/29 (62,1%), lo cual resultó significativamente mayor que entre los pacientes sin curva ascendente de la PCR: 28/77 (36,4%); (*odds* 2,86 IC 95% 1,08-7,69; *p* = 0,03) (Figura 1). Cuando se considera en forma individual cada uno de los eventos en todos los casos, la prevalencia fue mayor en el grupo con curva ascendente de PCR (Tabla 3).

El análisis univariado de predictores de eventos mostró que la curva ascendente de PCR, la determinación de PCR a las 48 horas, las altera-

**Tabla 1**  
Características al ingreso

Variable	Ascenso de PCR n = 29	No ascenso de PCR n = 77	<i>p</i>
Edad mediana (percentilo 25-75)	64 (53-75)	64 (57-70)	NS
Sexo masculino	23 (79,3%)	55 (71,4%)	NS
PCR basal <i>T</i>	6 (20,7%)	15 (19,5%)	NS
TnT+	18 (62%)	18 (23,4%)	0,0004
Dislipidemia conocida	23 (79,3%)	50 (64,9%)	NS
IAM no Q	2 (6,9%)	1 (1,3%)	NS
ARC	20 (69%)	56 (72,7%)	NS
Angina progresiva	7 (24,1%)	19 (24,7%)	NS
ASM	18 (69,2)	43 (59,7%)	NS
Desnivel ST	23 (79,3%)	38 (49,4%)	0,01

ASM: Alteraciones segmentarias de la motilidad.

**Tabla 2**  
Tratamiento médico administrado

Variable	Ascenso de PCR n = 29	No ascenso de PCR n = 77	<i>p</i>
Aspirina	29 (100%)	75 (97,4%)	NS
Betabloqueantes	20 (69%)	54 (70,1%)	NS
Bloqueantes calcicos	6 (20,7%)	19 (25%)	NS
Clopidogrel	3 (16,7%)	4 (7,4%)	NS
Nitroglicerina	27 (93,1%)	59 (76,6%)	NS
Heparina	26 (89,7%)	47 (63,6%)	0,01

**Tabla 3**  
Eventos ocurridos

Evento (n)	Ascenso de PCR n(%)	No Ascenso de PCR n(%)
Eventos totales (46)	18 (62,1)	28 (36,4)
Infarto (4)	2 (6,9)	2 (2,7)
Muerte (3)	2 (7,1)	1 (1,3)
Necesidad de revascularización (31)	11 (37,9)	19 (24,7)
Recurrencia anginosa (4)	3 (10,3)	1 (1,3)
Eventos a 90 días (posalta) (18)	6 (20,7)	12 (15,6)

ciones segmentarias de la motilidad y el desnivel del ST se asociaron en forma significativa con eventos (Tabla 4).

Al realizarse el análisis multivariado por regresión logística, la curva ascendente de PCR OR 6,99 (IC 95% 1,49-32,82), las ASM OR 3,98 (IC 95% 1,36-11,66) y el desnivel del ST OR 4,05 (IC 95% 1,35-12,16) se relacionaron con riesgo de eventos (Figura 2).

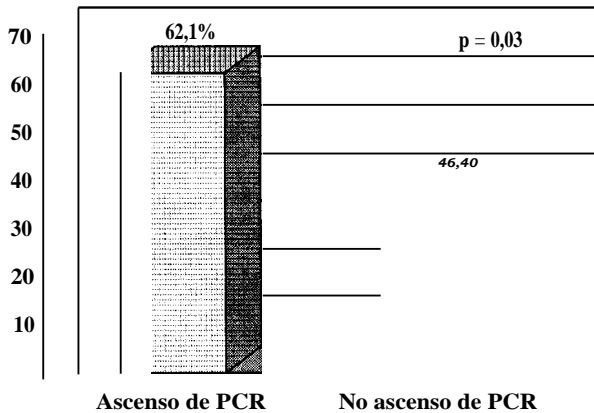


Fig. 1. Tasa de eventos.

**Tabla 4**  
**Análisis univariado de predictores de eventos**

Variable	Odds (IC 95%)	p
Ascenso de PCR	2,86 (1,08-7,69)	0,03
Troponina T	1,26 (0,52-3,1)	0,7
PCR basal	1,81 (0,58-5,7)	0,37
PCR a las 48 h	2,57 (1-6,77)	0,05
ASM	2,61 (1-7,03)	0,05
Edad > 65 años	1,95 (0,83-4,62)	0,13
Desnivel del ST	2,9 (1,18-7,22)	0,016

ASM: Alteraciones segmentarias de la motilidad.

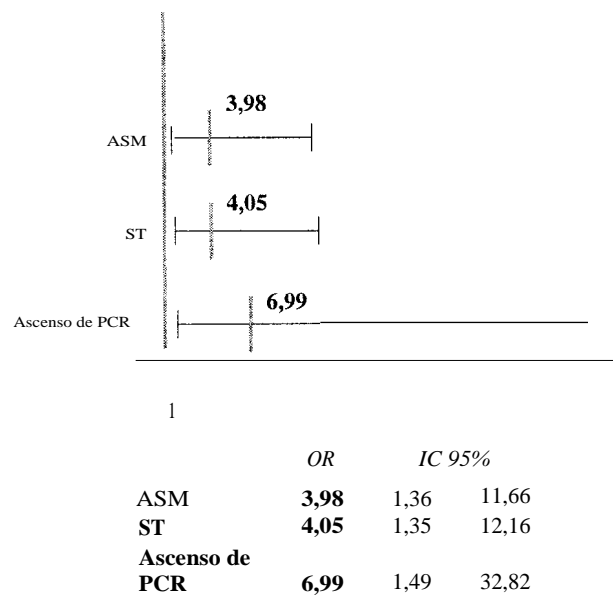


Fig. 2. Predictores de riesgo. Analisis multivariado. ASM: Alteraciones segmentarias de la motilidad

**DISCUSION**

El resultado del presente estudio, realizado con una muestra de pacientes clinicamente estables en las primeras 48 horas, sugiere que una curva

que muestre ascenso de la PCR luego de un evento isquemico implica peor pronostico que un valor alto aislado. En este sentido, una determination de PCR a las 48 horas predijo riesgo en el analisis univariado, pero esto no se mantuvo en el analisis multivariado al incluirse una curva de PCR. Asimismo, un valor basal elevado de PCR no evidencio capacidad predictiva en el analisis univariado, si bien existe una fuerte tendencia. En este caso, la baja incidencia de PCR basal alta (atribuible a que se excluyeron los pacientes que presentaron eventos en las primeras 48 horas) podria explicar en parte este hallazgo.

**Análisis fisiopatológico**

Hay concordancia en la literatura en que durante un episodio de angina inestable se produce actividad inflamatoria. (8) Expresion de esto es que el valor promedio de PCR -como indicador de inflamacion sistémica- en los pacientes con sindromes isquemicos agudos es mayor que en individuos con enfermedad coronaria estable. (2)

No esta aclarado cual es el origen de la inflamacion sistémica en los sindromes isquemicos agudos.

Se han postulado distintas hipotesis, no necesariamente excluyentes entre sf, sobre el origen de la inflamacion en los sindromes isquemicos agudos. Se encontraron signos de inflamacion tanto a nivel de la placa aterosclerotica como a nivel sistémico. (9) Hay estudios que postulan que el origen de la inflamacion sistémica se encuentra en la placa aterosclerotica, (10) otros que plantean que la inflamacion es del arbol coronario (11) y tambien que la inflamacion sistémica no es de origen vascular sino miocardica. (12)

En la literatura hay coincidencia en que a mayor actividad inflamatoria hay mayor riesgo de eventos.

En relacion con el pronostico es esperable que mas que una determination aislada tenga utilidad la persistencia de la actividad inflamatoria, o aun su incremento, por lo que la curva ascendente de PCR durante la internacion se transformaria en un predictor mas poderoso de eventos.

ZPor que en algunos pacientes con sindromes isquemicos agudos la PCR continua elevandose? Si bien actualmente no hay una explicacion definitiva, es atractiva la observation de Caligiuri y colaboradores, (13) quienes sugieren que habria una relation inversa entre la persistencia de la inflamacion expresada por reactantes de fase aguda (PCR) y la inmunidad humoral y celular (expresadas por IgM, IL-2 CD3+/DR+, respectivamente). Si la respuesta inmune es adecuada, la reaccion inflamatoria decrece y la lesion se estabiliza; por el contrario, cuando la respuesta inmune es incompleta persiste la actividad inflamatoria que

resulta deleterea sobre la lesion y determina su potencial inestabilizaci6n. Esto explicaria los hallazgos de que frente a una reaction inmune mas adecuada habria mayor descenso de la PCR y mejor pronostico. Lo contrario sucederia en la situacion inversa.

En suma, la lectura fisiopatologica que puede hacerse es que la persistencia de la inflamaci6n (vinculada o no a una respuesta inmune inadecuada) determinaria mayor inestabilidad. En este sentido, un valor aun alto pero con una cinetica de decrecimiento podria ser la expresion de un cuadro clinico estable y, por el contrario, valores aun menores pero con una clara cinetica ascendente podrian expresar mayor efervescencia inflamatoria y consecuente riesgo clinico.

Desde el punto de vista clinico -de confirmarse esta hipotesis- sugerir- que son mas utiles al menos dos determinaciones seriadas clue un valor aislado.

### Experiencias previas

En 1994 Liuzzo y colaboradores (2) publicaron su primera observation sobre la utilidad pronostica de la PCR en 31 pacientes con angina inestable de alto riesgo. Desde entonces se han comunicado varios estudios de diferentes dimensiones y con distintos puntos finales, con resultados no coincidentes. Sin embargo, los estudios con un numero mayor de pacientes coinciden en mostrar que el valor pronostico de la PCR basal se asocia con la mortalidad alejada y no con el riesgo inicial de infarto.

Morrow y colaboradores, (3) en su analisis de 437 pacientes, encontraron que la PCR predice mortalidad a 14 dfas, aun en ausencia de TnT elevada. Rebuzzi y colaboradores (14) en forma coincidente hallaron que la PCR es un predictor independiente de riesgo en un seguimiento a 3 meses. Toss y colaboradores, (4) al analizar los pacientes del grupo FRISC, encontraron que a 5 meses la PCR es predictor de muerte, pero no del evento combinado de IAM o muerte. El mism.o grupo encontr6 que cuando se realiza el seguimiento a 3 anos la PCR pierde su valor predictivo independiente. (15) Con un seguimiento de 2 anos, Haverkate y colaboradores hallaron que los pacientes con angina inestable y PCR elevada presentan mayor riesgo de muerte o infarto no fatal. (16) Heeschen y colaboradores, (17) en el analisis de los pacientes con angina inestable enrolados en el estudio. CAPTURE que fueron sometidos a angioplastia, refieren que la PCR no fue predictor de eventos durante la internacion, pero si lo fue a los 6 meses. Oltrona y colaboradores; (5) en 140 pacientes con angina inestable, y Benamer y cola-

boradores, (6) en una poblaci6n similar de 195 pacientes, no pudieron identificar a la PCR como predictor de eventos intrahospitalarios.

Biasucci y colaboradores (18) y Ferreiros y colaboradores (19) publicaron en 1999 sendos trabajos en los que muestran que la PCR obtenida al alta de pacientes con angina inestable es de utilidad para predecir la evolution ulterior. Biasucci y colaboradores realizaron un seguimiento a un ano y Ferreiros y colaboradores lo hicieron a 90 dias. En ambos estudios se encontr6 que la disminucion de los niveles de PCR durante la internacion expresa buen pronostico y podria interpretarse como una estabilizaci6n de la placa coronaria alterada.

Ya en 1994 Liuzzo y colaboradores (2) comunicaron que aquellos pacientes que durante la internacion elevaron los valores de PCR (independientemente de si el nivel original era mayor o menor del punto de corte de 0,3 mg/dl) son los que tuvieron peor evolution.

Hasta el presente, esta es la primera publicacion que evalua en forma comparativa el valor de la evolution de la PCR en dos determinaciones como expresion de una actividad inflamatoria mayor.

### Limitaciones del estudio

Al establecer un punto de corte en forma retrospectiva para la determination de PCR elevada, el resultado del estudio debe confirmarse con una nueva muestra que lo valide.

La inclusion de un numero reducido de pacientes nos obliga a tener que considerar un evento combinado poco contundente; sin embargo, creemos que como planteo de una hipotesis fisiopatologica el resultado es valido, lo cual no obsta para que deba refrendarse en estudios posteriores con un numero mayor de pacientes.

Dos marcadores que habitualmente tienen valor pronostico, como son la PCR al ingreso y la TnT, no han podido refrendarse en este estudio. La exclusion de los pacientes con eventos en las primeras 48 horas y el reducido numero de eventos posiblemente hayan determinado esta falta de correlaci6n.

### Importancia del estudio

El objetivo de este estudio es el de plantear como hipotesis que, en un sindrome isquemico agudo, una curva ascendente de PCR -como expresion de actividad inflamatoria creciente- se correlaciona de manera adecuada con eventos luego de un sindrome isquemico agudo que una sola determination elevada de la PCR.

Esta hipotesis deberia evaluarse en un estudio que incluya un numero mayor de pacientes que posibilite el analisis solo de puntos finales "duros"

y de esta manera permita confirmar los resultados del presente estudio.

## SUMMARY

### PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF A CRP CURVE IN NON ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROMES

#### Background

**Elevated C-reactive protein (CRP) is used in non Q wave acute coronary syndromes as a marker of an inflammatory state. However its usefulness is not unanimously accepted. In-hospital CRP elevation as a marker of an inflammatory activity may be a better predictor.**

#### Methods

**One hundred and six patients (p) with unstable angina or non Q wave myocardial infarction without events during the first 48 hours after admission were included. A determination of CRP at admission and 48 hours later was performed. CRP values > 1.7 ng/ml were considered positive and CRP elevation (CRP.) was assumed when the second determination was at least 0.5 ng/ml higher than the admission levels. Follow-up lasted 90 days. Recurrent angina, (re) infarction, revascularization procedures, or death were considered events.**

#### Results

**Mean age of our population was 64, 73.6% were males. The incidence of events was 43%. In the univariate analysis, ST segment deviation OR: 2.9 (95%CI 1.18-7.22) echocardiographic segmental wall motion abnormalities (WMA) OR: 2.61(95%CI 1-7.03), CRP at 48 h OR 2.57 (95% CI 1-6.77) and CRP<sub>e</sub> OR 2.86 (95%CI 1.08-7.69) were predictors of events.**

**In the multivariate analysis only ECG, OR 4.05 (95% CI 1.35-12.16); WMA, OR: 3.98 (95%CI 1.36-11.66) and CRP<sub>e</sub>, OR 6.99 (95%CI 1.49-32.82), were associated with events.**

#### Conclusions

**CRP serial determinations, and the curve constructed with these values, seems to be a better prognostic tool, as a marker of an inflammatory activity, than an isolated determination of this enzyme.**

**Key words: Unstable angina - C-reactive protein - Inflammation**

## BIBLIOGRAFIA

1. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
2. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR y col. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
3. Morrow D, Rifai N, Antman EM y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11 A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
4. Toss H, Lindahl B, Siebahn A y col. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation.* 1997; 96: 4204-4210.
5. Oltrona L, Ardissino D, Merlini P y col. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-1006.
6. Benamer H, Steg PG, Benessiano J y col. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 845-850.
7. Kan G, Visser CA, Koolen JJ y col. Short and long term predictive value of admission wall motion score in acute myocardial infarction. A cross sectional echocardiographic study of 345 patients. *Br Heart J* 1986; 56: 422-427.
8. Pomes Iparraguirre H. Proteína C reactiva y estratificación de riesgo prealta en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 715-717.
9. Keaney JF Jr, Vita JA. The value of inflammation for predicting unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 55-57.
10. Zhang R, Brennan ML, Fu X y col. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001; 286:2136-2142.
11. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G y col. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
12. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD y col. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1917-1923.
13. Caligiuri G, Liuzzo G, Biasucci LM y col. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: Pathogenetic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1295-1304.
14. Rebuzzi A, Quaranta G, Liuzzo G y col. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-719.
15. Lindahl B, Toss H, Siebahn A y col. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
16. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD y col. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet* 1997; 349: 462-466.
17. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J y col. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina. A comparative analysis. *CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina. J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-1542.
18. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G y col. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079-2084.
19. Ferreir6s E, Boissonnet C, Pizarro R y col. La proteína C reactiva prealta elevada en la angina inestable constituye un potente predictor independiente de eventos isquémicos a 90 días. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 19-37.