

Inflamación y síndrome coronario agudo

Sergio L. Chierchia

Divisione di Cardiologia. Ospedale San Martino di Genova e Cliniche Universitarie Convenzionate. Genova. Italia.

Conferencia Especial del XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología

Una gran variedad de estímulos, como los radicales libres, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas o algunas infecciones virales o bacterianas pueden actuar sobre la superficie vascular provocando el desarrollo de una reacción inflamatoria aguda. Existen cada vez más evidencias que apoyan la hipótesis de que el mecanismo responsable de la transformación de una lesión aterosclerótica no complicada a una lesión ulcerada y hemorrágica, con la subsiguiente aparición de un cuadro clínico agudo e inestable, se debe precisamente a la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria. Numerosos estudios han tratado de investigar la existencia de algún marcador sistémico que permita predecir el pronóstico de los pacientes con riesgo de desarrollar acontecimientos agudos y distinguirlos de aquellos que se encuentran en una situación estable. La elevación de las concentraciones de proteína C reactiva se ha relacionado con el desarrollo de síndromes coronarios agudos, aunque a menudo los resultados que se han obtenido en los distintos estudios han tenido un valor pronóstico más bien escaso cuando se han aplicado a la población general. La ausencia de una asociación directa entre el aumento de las concentraciones de proteína C reactiva y el de troponina I parece excluir la posibilidad de que el estímulo inflamatorio sea la consecuencia de un daño irreversible, aunque no cabe duda de que la isquemia repetitiva ejerce un papel activo en este sentido.

Palabras clave: *Proteína C reactiva. Troponina. Angina inestable. Isquemia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1135-1140)

Inflammation and Acute Coronary Syndromes

A great variety of stimuli, such as free radicals, oxidized LDL or some bacteria or virus infections, can act upon the vascular surface and lead to the development of an acute inflammatory reaction. There is more and more evidence supporting the hypothesis that the mechanism responsible for the transformation of a non-complicated atherosclerotic lesion into an hemorrhagic and ulcerated lesion, with the subsequent acute and unstable clinical status, is due to the onset of an inflammatory reaction. Many studies have tried to investigate the presence of any systemic marker able to predict the prognosis of patients at risk from developing acute events, and to distinguish them from those in stable status. The increase of the levels of C-reactive-protein has been related to the development of acute coronary syndromes, though often the results obtained in the different studies have had a quite poor prognostic value when applied to the general population. The lack of direct association between the increase of the levels of C-reactive-protein and Troponin I seems to rule out the possibility that the inflammatory stimulus might be the consequence of an irreversible injury, even though there is no doubt that severe ischemia is likely to play an active role in this sense.

Key words: *C reactive protein. Troponin. Unstable angina. Ischemia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1135-1140)

INTRODUCCIÓN

Parece claro, después de muchos años de intensas investigaciones, que las lesiones de la íntima causadas por una gran cantidad de agentes como el tabaco, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, las infecciones bacterianas o virales, el daño por radicales libres y, probablemente, las lesiones traumáticas secundarias a la hipertensión, pueden conducir a una reacción inflamatoria que se acompaña de una infiltración activa de

leucocitos y monocitos y de la expresión de factor tisular¹. Toda esta serie de cambios biológicos que tienen lugar sobre una superficie protrombótica, junto con la expresión de moléculas de adhesión, activan la adhesión y agregación de las plaquetas y conducen a la formación de un trombo (fig. 1). Ésta es la hipótesis más aceptada hoy día para explicar el mecanismo responsable de la transición de una lesión aterosclerótica difusa, con una superficie lisa y no complicada, a una lesión aterosclerótica complicada con una superficie intensamente ulcerada y hemorrágica.

El primer trabajo que investigó la relación entre la inflamación vascular y la cardiopatía isquémica fue publicado por Freedman et al² en el año 1974. Los au-

Correspondencia: Prof. S. Chierchia.
Ospedale San Martino di Genova e Cliniche Universitarie Convenzionate.
Divisione di Cardiologia.
Largo Rosanna Benzi, 10. 16132 Genova. Italia.

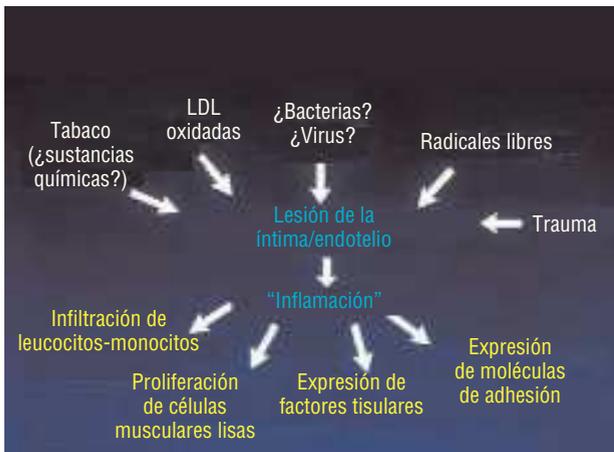


Fig. 1. Se han identificado agentes químicos (el tabaco, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, los radicales libres), biológicos (virus y bacterias como los citomegalovirus, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia pneumoniae* entre otros) y físicos (lesiones traumáticas secundarias a la hipertensión) capaces de producir una lesión en la íntima y en el endotelio de los vasos que pone en marcha una respuesta inflamatoria. La inflamación conduce a una serie de cambios en la superficie vascular (como la infiltración de monocitos, la proliferación de células musculares lisas y la expresión de moléculas de adhesión) que activan la adhesión y agregación de las plaquetas y favorecen la formación de un trombo.

tores de este estudio clásico demostraron una correlación lineal entre la probabilidad de desarrollar un infarto agudo de miocardio y el recuento leucocitario. Sorprendentemente, un parámetro tan sencillo como el número de leucocitos era un predictor de infarto tan bueno como las concentraciones de colesterol y la presión arterial sistólica. Al margen de algunas consideraciones de tipo metodológico, el mensaje de que el estado inflamatorio puede ser un factor de riesgo para el infarto agudo de miocardio es absolutamente vigente.

Otro estudio que ha establecido las bases de este concepto fue publicado a raíz de una observación anecdótica. Durante la cirugía de 21 pacientes con angina inestable se observó la presencia de líneas rojas sobre una o varias arterias coronarias. Estas líneas rojas fueron interpretadas por los autores como el resultado de una hiperemia vascular secundaria a la inflamación de la adventicia.

Simultáneamente a la publicación de estas observaciones, otros 2 estudios documentaron la existencia de una intensa infiltración de la adventicia por leucocitos en las arterias coronarias de pacientes que morían súbitamente como consecuencia de un infarto agudo de miocardio^{3,4}. Como la infiltración era más pronunciada en el área donde se encontraba el trombo oclusivo se propuso que la respuesta inflamatoria precedía al acontecimiento terminal.

Todos estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la angina inestable y, en general, las manifestaciones agudas de la cardiopatía isquémica son el resultado de una alteración inflamatoria. Desde la

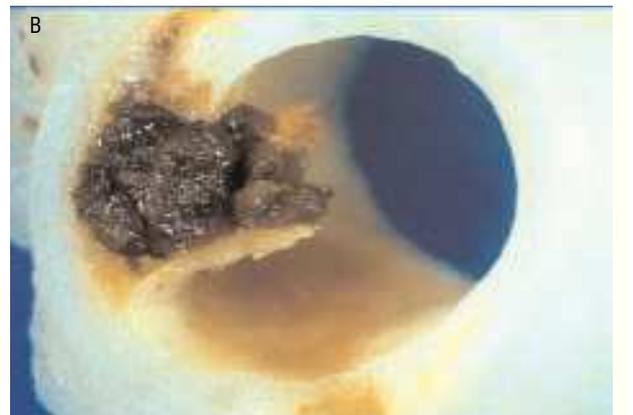


Fig. 2. Las manifestaciones agudas de la cardiopatía isquémica parecen ser la consecuencia de una alteración inflamatoria. Una lesión aterosclerótica puede comenzar teniendo una superficie lisa y no complicada (A) y dar lugar a un cuadro clínicamente silente, para convertirse después en una lesión complicada, intensamente ulcerada y hemorrágica (B) acompañada por el desarrollo de un cuadro clínico agudo e inestable. El mecanismo de esta transformación está relacionado con la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria asociada a la lesión vascular inicial (por cortesía de M. Davies).

perspectiva actual, parece claro que el mecanismo por el que una lesión severa puede empezar siendo clínicamente silente y convertirse después en una lesión ulcerada con un gran potencial trombogénico, que conduce al desarrollo de un estado inestable acompañado por manifestaciones clínicas, puede ser explicado sobre la base de que la cardiopatía isquémica aguda es la consecuencia de un proceso inflamatorio (fig. 2). Antes de considerar la posibilidad de la inflamación se pensaba que la transición hacia las manifestaciones clínicas severas y la inestabilidad de la placa era debida a cambios hemodinámicos traumáticos secundarios al estrés de rozamiento ejercidos por el torrente sanguíneo en zonas particularmente susceptibles. Datos recientes demuestran el sutil equilibrio que existe entre la forma estable e inestable de una lesión como resultado del balance entre la síntesis y la degradación del colágeno tisular. Este equilibrio depende de la prevalencia, en el lugar de la lesión, de células musculares lisas o de macrófagos/monocitos infiltrados. Mientras que las célu-

las musculares lisas favorecen la síntesis de colágeno y estabilizan la lesión haciéndola menos propensa a la rotura, los macrófagos liberan enzimas proteolíticas, aumentan la degradación del colágeno tisular, debilitan la cápsula fibrosa de la placa y favorecen la aparición de un cuadro inestable con rotura y complicaciones de la lesión.

En una lesión arterial inestable típica coexisten 3 fenómenos con diferentes grados de desarrollo: la trombosis que se encuentra obstruyendo el lumen, la infiltración de células inflamatorias y la proliferación de células musculares lisas. No hay duda de que el fenómeno inflamatorio desempeña un papel principal en el desarrollo de la aterosclerosis coronaria en general y, probablemente, también determina la transformación de un síndrome coronario estable en uno inestable. La pregunta que se nos plantea entonces es: ¿existe algún marcador sistémico que permita conocer y estratificar el pronóstico de los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar acontecimientos agudos y distinguirlos de aquellos que están en una situación estable con poca probabilidad de desarrollar complicaciones? Se está llevando a cabo una intensa labor de investigación para intentar esclarecer este aspecto y han aparecido numerosos artículos en los últimos 5 años tratando de encontrar una correlación entre diversos marcadores de la inflamación y el pronóstico de la enfermedad arterial coronaria.

MARCADORES SÉRICOS Y VALOR PRONÓSTICO

Existen numerosos trabajos que relacionan la proteína C reactiva con los síndromes coronarios agudos, aunque a menudo los resultados son contradictorios o poco representativos de la población general. Una de las primeras observaciones que se publicaron sobre el incremento en las concentraciones de proteína C reactiva en pacientes con infarto agudo de miocardio corresponde al trabajo de Kushner et al⁵. En este trabajo los autores documentaron que los valores de proteína C reactiva se encontraban elevados de manera sistemática en pacientes con infarto agudo de miocardio, posiblemente como resultado del daño tisular. Sin embargo, los mismos autores describieron que, de forma ocasional, la proteína C reactiva aumentaba también en ausencia de necrosis miocárdica.

Numerosos estudios han tratado de encontrar un lugar de corte en las concentraciones de proteína C reactiva que permitiera identificar qué pacientes se encontraban en una situación de riesgo y cuáles iban a tener un pronóstico más benigno. La primera demostración objetiva de que este marcador sérico podría distinguir de forma significativa los pacientes inestables de los estables fue publicada por Berk et al⁶. Los autores de este trabajo investigaron las concentraciones de proteína C reactiva en 3 grupos de pacientes: con arterias co-

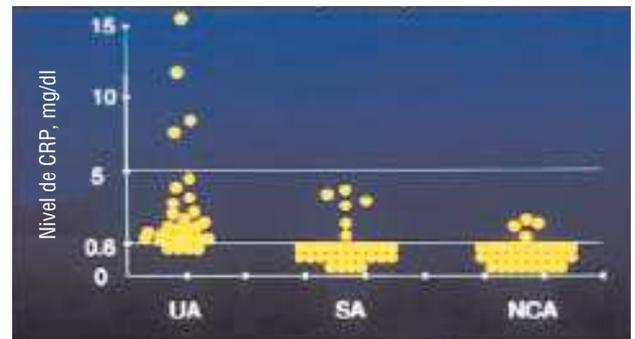


Fig. 3. Relación entre las concentraciones sanguíneas de proteína C reactiva (CRP) y el tipo de cuadro clínico en 3 grupos de pacientes: pacientes con angina inestable (UA), pacientes con angina estable (SA) y pacientes con arterias coronarias normales (NCA). Sólo los enfermos que presentaron un cuadro de angina inestable tenían una elevación significativa de las concentraciones de proteína C reactiva, que los autores de este trabajo interpretaron como una manifestación del fenómeno inflamatorio responsable del cuadro isquémico agudo (tomada de Berck et al⁶).

ronarias normales, con enfermedad arterial coronaria documentada con un cuadro de angina estable y con angina inestable. Sólo los pacientes con angina inestable tenían una elevación de las concentraciones de proteína C reactiva que, de acuerdo con la interpretación de los autores, correspondía a un fenómeno inflamatorio activo que era el responsable de la fisiopatología de sus manifestaciones isquémicas (fig. 3). En este trabajo se demuestra, además, por primera vez, que los cambios en los valores de la proteína C reactiva en pacientes individuales son capaces de predecir el pronóstico, de manera que es posible hacer un seguimiento del desarrollo del aumento de proteína C reactiva en sangre en pacientes que inicialmente no la tenían elevada y correlacionarlo con la aparición de cambios electrocardiográficos o de angina severa. De acuerdo con estos resultados, la proteína C reactiva permite predecir a corto plazo el desarrollo de acontecimientos mórbidos en pacientes hospitalizados con angina inestable.

Sin duda alguna, el artículo que ha marcado un hito en el estudio de los marcadores séricos con valor pronóstico y, concretamente el de la proteína C reactiva, es el estudio publicado por el grupo de Maseri⁷, que ha dado lugar a no pocos trabajos de investigación en los siguientes años. En este trabajo se estudiaron 3 grupos de pacientes: 32 con angina estable, 31 con angina inestable y 29 con un posible infarto de miocardio de acuerdo con cambios menores en las concentraciones de creatinina y troponina T. Los autores demostraron que, tanto los pacientes con angina inestable como los que tenían indicios de necrosis miocárdica mínima, presentaron concentraciones significativamente superiores de proteína C reactiva. Probablemente, uno de los hallazgos más importantes de este estudio es la observación de que los cambios que se producen en las concentraciones de proteína C reactiva no son debidos

a un incremento de los marcadores de necrosis miocárdica, porque cuando se analizan los ejemplos individuales se puede apreciar como sus valores se mantienen elevados hasta las 48 h después de la hospitalización y a continuación descienden, mientras que la troponina T se mantiene en todo momento por debajo del valor umbral indicativo de daño miocárdico irreversible. Y de acuerdo con observaciones que se habían publicado anteriormente, en 2 pacientes que se encontraban en una situación estable, el aumento brusco de las concentraciones de proteína C reactiva durante la hospitalización precedió el desarrollo de un infarto agudo de miocardio. En estos casos tampoco hubo cambios en la troponina T. Así pues, de este trabajo se concluye, por una parte, que las concentraciones elevadas de proteína C reactiva no reflejan la existencia de un daño miocárdico irreversible y, por otra, que su elevación permite predecir el resultado al menos a corto plazo.

Existen, no obstante, otros estudios que no están de acuerdo con estos datos. Benamer et al⁸ no han podido documentar ninguna correlación entre las concentraciones de proteína C reactiva y la incidencia de acontecimientos cardíacos mayores en una serie amplias de pacientes con angina inestable. Según estos autores, la isquemia recurrente y el incremento de troponina I dentro de las primeras 24 h fueron los únicos predictores independientes del pronóstico de estos pacientes en el hospital. Es interesante señalar, sin embargo, que incluso en esta serie de pacientes, la proteína C reactiva aumentó progresivamente en los casos en los que se produjo un aumento de la troponina I dentro de las primeras 24 h, lo que probablemente es indicativo de un proceso isquémico activo en este subgrupo de pacientes.

En el estudio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris), 75 de 2.121 pacientes con angina tuvieron un acontecimiento cardíaco durante el seguimiento, de los que sólo una tercera parte presentaron concentraciones de proteína C reactiva por encima de 3,6 mg/l. De estos datos se deduce que cuando nos enfrentamos a una gran población con una baja probabilidad de desarrollar acontecimientos agudos, el valor predictivo de la proteína C reactiva en términos clínicos es más bien escaso⁹.

En el estudio MONICA se seleccionó una población de 1.000 varones sanos de 45 a 64 años y se realizó un seguimiento de 8 años. Se produjeron 56 acontecimientos cardíacos (de los cuales 26 fueron fatales) y hubo una correlación significativa entre las concentraciones de proteína C reactiva y el grado de riesgo, aunque una vez más, el aumento observado era pequeño¹⁰.

Probablemente el estudio más conocido que trata de abordar el poder predictivo de la proteína C reactiva es el de Ridker et al¹¹, en el que se describe que el aumento concomitante de proteína C reactiva y colesterol por encima del percentil 75 de la distribución con-

trol (es decir, 2,1 y 234 mg/dl, respectivamente) aumenta 5 veces el riesgo relativo de infarto agudo de miocardio. Aunque en apariencia estos datos son muy llamativos, sólo se produjeron 15 acontecimientos en este estudio de prevención primaria, lo que demuestra que el aumento del riesgo es aplicable únicamente a una proporción pequeña de pacientes que tuvieron acontecimientos isquémicos durante el seguimiento.

Cualquiera que sea el significado de los cambios en las concentraciones de proteína C reactiva y su relación con los fenómenos inflamatorios que tienen lugar en los pacientes con aterosclerosis, se han identificado varios microorganismos como potenciales candidatos involucrados en los procesos inflamatorios de la placa. Los principales agentes causales que han sido objeto de estudio hasta el momento son *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, las infecciones dentales, la bronquitis crónica y las infecciones por citomegalovirus. No existen evidencias claras que demuestren una relación causal entre estos agentes y las complicaciones inflamatorias agudas, pero todos ellos se barajan como atractivos modelos teóricos de la misma hipótesis. Sin embargo, en un estudio que se ha publicado recientemente¹² se demuestra que las concentraciones de proteína C reactiva están significativamente más elevadas en pacientes con angina inestable que en los que tienen angina estable, lo que confirma datos de otros estudios que han sido mencionados con anterioridad, aunque no existe una correlación entre el tipo de cuadro y los títulos de *Chlamydia* o *Helicobacter* en estos pacientes.

PROTEÍNA C REACTIVA Y TROPONINA I EN LA ANGINA INESTABLE

Hoy día parece incuestionable la existencia de un proceso inflamatorio en los pacientes que presentan un síndrome coronario inestable, pero se desconoce si el estímulo inflamatorio procede de la lesión activa, del miocardio isquémico o de algún otro lugar. Cuando nos referimos a miocardio isquémico no queremos decir necesariamente miocardio necrótico, ya que es posible que exista isquemia sin que llegue a romperse la membrana de los miocitos y liberarse creatinina o troponina. Incluso en ausencia de un daño permanente, la isquemia podría ser responsable, en teoría, de una reacción secundaria en el paciente. Ésta ha sido nuestra hipótesis de trabajo en los últimos años y para ponerla a prueba hemos utilizado un modelo de angioplastia.

Nuestro estudio se basa en un registro multicéntrico de pacientes con angina inestable procedentes de 22 hospitales de Italia, el registro ROSAI (Registro Osservazionale Angina Instabile). Los pacientes fueron aleatorizados según recibieran angioplastia, cirugía o tratamiento farmacológico, y se tomaron muestras sanguíneas para determinar las concentraciones de proteí-

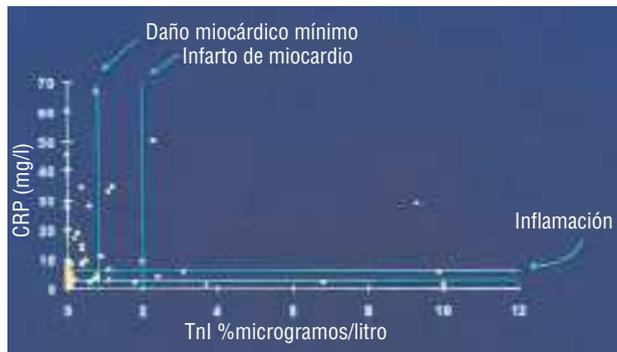


Fig. 4. Ausencia de correlación entre las concentraciones de proteína C reactiva (CRP) y los valores de troponina I (TnI) en pacientes con angina inestable en el momento de la admisión, según el registro multicéntrico ROSAI que recoge datos procedentes de 22 hospitales de Italia. El 80% de los pacientes presentaron concentraciones elevadas de proteína C reactiva en el momento de la admisión, pero apenas el 30% de ellos tenía evidencias de daño irreversible de acuerdo con el incremento en la liberación de troponina I. Esto significa que en el 50% de los casos no hubo ninguna correlación entre la respuesta inflamatoria aguda y la elevación de los marcadores de necrosis miocárdica.

na C reactiva, troponina I y troponina T durante varias fases de la evolución de la angina inestable. Aunque no se dispone todavía de los datos definitivos, de un total de 59 pacientes 43 fueron sometidos a angioplastia, nueve a cirugía y siete recibieron tratamiento médico. En todos los pacientes se tomaron muestras sanguíneas durante la admisión, antes del alta (después de la intervención) y 3 meses después del alta. El 80% de los pacientes de esta población presentaron concentraciones elevadas de proteína C reactiva en el momento de la admisión y, de acuerdo con observaciones previas, solamente el 29% de ellos presentaron alguna evidencia de daño irreversible con aumento de la liberación de troponina. Esto significa que un 50% de la población estudiada presentaba una elevación significativa de la proteína C reactiva sin que existiera un daño tisular evidente. No existe, pues, una correlación clara entre la liberación de troponina I y las concentraciones de proteína C reactiva en la población estudiada por nuestro grupo (fig. 4).

El análisis de los valores de proteína C reactiva y troponina I en esta serie de pacientes ha revelado, además, aspectos importantes sobre el significado fisiopatológico de estos marcadores séricos de inflamación y su posible valor pronóstico. Aunque los datos que se presentan en este trabajo corresponden solamente a aquellos pacientes que recibieron angioplastia primaria, todo parece indicar que no son diferentes de los enfermos que se sometieron a cirugía o recibieron tratamiento farmacológico. Inicialmente, los valores medios de ambos marcadores se encontraban elevados en todos los casos. Inmediatamente después de la intervención se produjo un descenso de los valores de troponina I y un ligero aumento de las concentraciones

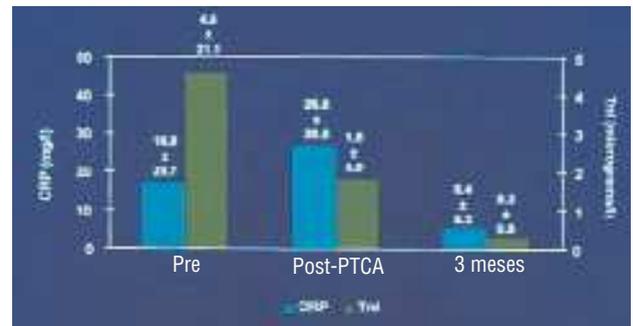


Fig. 5. Concentraciones de proteína C reactiva (CRP, barras azules) y troponina I (TnI, barras verdes) en pacientes con angina inestable en el momento de la admisión (Pre), inmediatamente después de haberse practicado una angioplastia (post-PTCA) y a los 3 meses de seguimiento, según datos del registro ROSAI. Antes de la intervención, tanto la proteína C reactiva como la troponina I se encontraron elevadas en la mayoría de los pacientes. Inmediatamente después de la angioplastia se produjo un ligero aumento de la proteína C reactiva y un descenso de la troponina I. A los 3 meses de seguimiento hubo un descenso muy importante de las concentraciones de proteína C reactiva y troponina I en todos los pacientes que fueron reperfundidos con éxito. Probablemente la proteína C reactiva refleja, en esta serie de pacientes, la existencia de una isquemia recurrente capaz de inducir cambios en la membrana de los miocitos que mejoran con el tratamiento.

de proteína C reactiva, que puede ser atribuido a la isquemia causada por la propia intervención. Sin embargo, después de 3 meses de seguimiento hubo un descenso significativo, tanto de los valores de troponina I como de proteína C reactiva en todos aquellos pacientes que fueron reperfundidos con éxito (fig. 5). Conviene hacer hincapié, no obstante, en el hecho de que las concentraciones de proteína C reactiva en el momento del alta en esta cohorte de pacientes no fueron predictivas de otros acontecimientos, como la recurrencia de los síntomas o la necesidad de una nueva revascularización. A la vista de estos resultados, la explicación más probable que se puede proponer en este grupo de pacientes con angina inestable es que la propia isquemia recurrente que tiene lugar durante la fase aguda de este cuadro es el estímulo que induce un aumento de los valores de proteína C reactiva. Es probable que la isquemia provoque cambios en la membrana de los miocitos incluso en ausencia de necrosis, que a su vez inducen el desarrollo de una reacción inflamatoria. Cuando el tratamiento consigue mejorar el cuadro isquémico, las concentraciones de proteína C reactiva descienden.

Existen, pues, cada vez más evidencias de que los procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel de la máxima importancia en los fenómenos de inestabilidad de la placa y determinar, en gran medida, los resultados a corto y largo plazo. Los mecanismos responsables del estado inflamatorio son múltiples y, en su mayoría, desconocidos. En este sentido, se sabe, por ejemplo, que el significado de una inflamación leve en pacientes con enfermedad crónica es distinto que el que

puede tener una reacción de fase aguda en pacientes que se presentan con síndromes coronarios agudos. Además, sigue sin establecerse la fuente y localización del proceso inflamatorio, que puede originarse en la arteria coronaria, el miocardio isquémico o en algún otro lugar. Parece claro, no obstante, que el estímulo inflamatorio no se origina como consecuencia de un daño irreversible, debido a la ausencia de una asociación directa, confirmada en pacientes con angina inestable, entre las concentraciones de proteína C reactiva y troponina I, aunque no cabe duda de que la isquemia severa y repetitiva puede ejercer un papel activo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1311-1317.
2. Friedman GD, Klatsky AL, Siegel AB. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290: 1275-1278.
3. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, Nobuyoshi M. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985; 71: 706-716.
4. Stratford N, Britten K, Gallagher P. Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1986; 59: 271-276.
5. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61: 235-242.
6. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in «active» coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
7. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A-protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
8. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Boccaro A et al. 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.
9. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. 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.
10. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237-242.
11. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-2011.
12. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137: 346-351.