

# Más allá de la prevención primaria: utilidad de la proteína C reactiva ultra sensible (PCRus), como herramienta en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria

Primary prevention: use of reactive C protein as tool  
in the diagnosis of coronary artery disease

Maiorana C<sup>1</sup>, Duque J<sup>1</sup>, Pellino M<sup>2</sup>, Tovar S<sup>3</sup>, Lares M<sup>4</sup>, Castillo C<sup>5</sup>, Jiménez A<sup>6</sup>

Servicio de Cardiología y Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas, Hospital Militar de Caracas "Dr. Carlos Arvelo". Distrito Capital, Caracas Venezuela.

<sup>1</sup> Residentes del 3er año de Cardiología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo Caracas Venezuela

<sup>2</sup> Adjunto y Coordinadora Docente del Departamento de Cardiología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas Venezuela

<sup>3</sup> Jefe del Departamento de Cardiología Hemodinamia. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas Venezuela

<sup>4</sup> Coordinadora de Investigaciones del Departamento de Endocrinología. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas Venezuela y Profesora de la Facultad de Medicina. UCV

<sup>5</sup> Profesora adscrita al Departamento de Fisiología y Bioquímica de la Escuela de Medicina Universidad de Carabobo. Núcleo Aragua. Maracay – Estado Aragua Venezuela.

<sup>6</sup> Residente del 3er año de Oftalmología del Centro oftalmológico Regional de Aragua. Maracay – Estado Aragua Venezuela.

E-mail: carmaiorana@gmail.com; carmaiorana@hotmail.com

Recibido: 20/06/2011

Aceptado: 20/09/2011

## RESUMEN

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general. En adultos, la PCR, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), se asocia a los factores de riesgo tradicionales y su concentración predice eventos cardiovasculares. El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) como herramienta de diagnóstico de Enfermedad Arterial Coronaria (EAC). Se evaluaron 37 pacientes de la consulta de Hipertensión Arterial (HTA) del Hospital Militar Dr Carlos Arvelo con 3 o más factores de riesgo (FR), sin historia de EAC; a quienes se les determinó: glicemia, colesterol total, HDLc y LDLc, triglicéridos, fibrinógeno y PCRus mediante analizador PATHFAT; Se realizó evaluación de EAC que incluía: Ecocardiograma Transtorácico (ETT) bidimensional, Prueba de esfuerzo (PE) según protocolo de bruce, Eco Estrés con Dobutamina, donde los pacientes que resultaron positivos culminaron en Coronariografía (CCG). **Resultados:** Los pacientes con un promedio etario 60,54±5, de los cuales un 59,45% eran del sexo masculino, el 40,55% eran del sexo femenino, con las siguientes características: 100% hipertensos: 21,62% diabéticos: 59,45% con tabaquismo: 48,64% dislipidémicos de los cuales se aprecia que un 27,27% de población masculina tienen niveles de HDLc por debajo de 40 mg/dl y de una población femenina de 33,33% está por debajo

de 50 mg/dl ; con un 75,67% de LDLc en ambos sexos > 100 mg/dl; con un 40,54% obesos; con un 51,37% sedentarios; fibrinógeno >350 mg/dl con un 54,06%, con una PCR us > 1 mg/l de 75,67% y de estos los que presentaban PCRus > 2,6 mg/l constituían 40,55% de la población total (15 pacientes) Quienes duplican así el riesgo cardiovascular. 10 pacientes del estudio presentaron una relación LDLc > 100 mg/dl con fibrinógeno > 350 mg/dl y PCR us > 2,6 mg/l; el 60% de estos pacientes 6 presentaron prueba de inducción de isquemia positiva, por lo que fueron llevados a laboratorio de hemodinamia resultando todos con enfermedad arterial coronaria. **Conclusion:** En pacientes con 2 o mas factores de riesgo para EAC, la PCRus podría ser considerada como factor predictor de aterosclerosis coronario sobre todo si es relacionado con fibrinógeno > 350 mg/dl y LDLc > 100 mg/dl. La misma podría ser una herramienta útil en la escogencia de pacientes con alto riesgo para ser llevados a realización de CCG y de esta forma disminuir la morbi mortalidad cardiovascular, el número de eventos con Síndromes Coronarios agudos (SCA), y más aún instaurar e intensificar medidas de tratamiento en pacientes de riesgo antes de que aparezcan las complicaciones.

**Palabras Claves:** Aterosclerosis, proteína c reactiva, factores de riesgo

## ABSTRACT

The C-reactive protein (CRP) is an acute phase, highly sensitive phase general inflammation marker protein. In adults, the PCR, detected with ultra-sensitive techniques (PCRus), is associated with the traditional risk factors and its concentration predicts cardiovascular events. The objective of this study was to assess the usefulness of the protein C reactive (PCRus) as a tool for the diagnosis of Coronary Arterial Disease (CAD). A group of 37 patients from the Arterial Hypertension Unit of the military hospital Dr. Carlos Arvelo presenting 3 or more risk factors (RF) and no history of CDA were evaluated for glucose, total cholesterol, HDLc and LDLc, triglycerides, fibrinogen, and PCRus using a PATHFAT Analyzer. They were also subjected to transthoracic echocardiogram (TTE), two-dimensional stress test (ST) using a bruce protocol, and an echo stress with Dobutamine where the patients exhibiting positive results were further submitted to an angiography. **Results:** The patients had an average age of  $60.54 \pm 5$  years, 59.45% of which were male and 40.55% female. They exhibited the following characteristics: 100% hypertensive; 21.62% diabetics; 59.45% smokers; and 48.64% dyslipidemic. Further, 27.27% of the male population presented HDLc levels below 40 mg/dl while 33.33% female population showed levels below 50 mg/dl; 75.67% of patients of both sexes presented LDLc > 100 mg/dl; 40.54% were obese; 51.37% were sedentary; Fibrinogen > 350 mg/dl in 54.06%, corresponds to PCR us > 1 mg/l of 75.67%. Those who had PCRus > 2.6 mg/l represented 40.55% of the total target group (15 patients), the latter being associated with a cardiovascular risk increase of 2. Ten patients exhibited a LDLc > 100 mg/dl with Fibrinogen > 350 mg/dl and PCR us > 2.6 mg/l, 60% of these patients presented evidence of induced ischemia, and consequently were submitted to hemodynamia and all were suffering from coronary artery disease. **Conclusion:** In patients with 2 or more risk factors for CDA, the PCRus could be considered as a prediction factor of coronary atherosclerosis, especially if it is associated with Fibrinogen > 350 mg/dl and LDLc > 100 mg/dl. PCRus could be a useful tool in the selection of patients presenting high risk and be subjected to GCC probes and thus reduce the cardiovascular mortality, the number of events with acute coronary syndromes (ACS), and moreover establish and increase measures to prevent treatment in patients at risk before complications appear.

**Key Word:** Atherosclerosis, C reactive protein, risk factors

## INTRODUCCIÓN

La Aterosclerosis es una enfermedad muy compleja, que comienza en un lecho vascular intacto que progresa, por varios procesos bioquímicos y moleculares, primeramente produciendo en primer lugar disfunción endotelial con reclutamiento de células inflamatorias hasta provocar la formación del ateroma con daño endotelial. Es la consecuencia de un proceso inflamatorio, oxidativo y mecánico en el que interactúan múltiples agentes internos y externos, particularmente los lípidos sus transportadores, así como la hipertensión arterial, los cuales actúan en el endotelio en forma crónica y sobre la intima de las arterias. Comienza con una disfunción endotelial generalizada, con disminución en la producción de óxido nítrico (ON), aumento de la permeabilidad y engrosamiento de la intima; luego se difunde como ateromatosis en las arterias. La esclerosis que se asocia posteriormente, se desarrolla principalmente por la presencia de colágeno y deposición de calcio ectópico, siendo todo consecuencia de un proceso inflamatorio que conduce a la formación de la placa del fibroateroma<sup>1</sup>

Existen varios factores de riesgo que pueden llevar a procesos ateroscleróticos, entre ellos la hipertensión arterial, la diabetes mellitas, el tabaquismo, así como marcadores independientes como la lipoproteínas de baja densidad elevadas y marcadores emergentes como la Proteína C reactiva Ultrasensible (PCRus)<sup>2</sup>.

La proteína C reactiva (PCR) es una molécula muy estable, no tiene variaciones relacionadas con horas del día o con el clima. Es una proteína que se produce básicamente en el hígado, su peso molecular esta alrededor de 125.000 daltons<sup>2</sup>; es una proteína de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general y de lesiones ateroscleróticas<sup>3</sup>. También se ha demostrado que, en forma directa, la PCR induce la producción de otras células inflamatorias y que disminuye la expresión de la óxido nítrico sintetasa<sup>4</sup>. Es decir, desde el punto de vista biológico, la PCR participa en el proceso aterogénico. En adultos, la PCR, detectada con técnicas ultrasensibles (PCRus), se asocia a los factores de riesgo tradicionales y su concentración predice eventos cardiovasculares<sup>4,5</sup>.

La PCRus puede ser de gran valor en la predicción de eventos cardiovasculares, independientemente de los niveles de LDLc, HDLc o en forma aditiva a los mismos<sup>3,6</sup>.

Varios estudios multicéntricos han evidenciado la capacidad de la PCRus para predecir eventos cardiovasculares (MRFIT)<sup>7</sup>, durante 17 años demostró una relación significativa entre niveles de PCR y mortalidad cardiovascular. (MONICA)<sup>8</sup>, indicó que niveles de PCRus en el quintil mas alto producía un valor predictivo de doble mortalidad por eventos coronarios.

El valor de PCRus normal < 0,3 mg/L. Los valores internacionalmente aceptados de PCRus para el calculo de riesgo cardiovascular son los siguientes: < 1mg/L bajo riesgo; 1 a 3 mg/L riesgo moderado y >3 mg/L alto riesgo<sup>9</sup>.

Como marcador universal del proceso inflamatorio, la PCRus se ha convertido en una nueva herramienta, muy útil para evaluar y cuantificar el proceso aterosclerótico y sus consecuencias, además de aumentar el riesgo del mismo al relacionarlo con valores del fibrinógeno<sup>10,11</sup>.

El fibrinógeno, molécula proteica formada en el hígado (normal hasta 400 mg/dl) es considerado un factor de riesgo independiente y su valor superior a 350 mg/dl duplica el riesgo de Enfermedad Arterial Coronaria<sup>12</sup>. En varios estudios se ha correlacionado al fibrinógeno con proceso aterosclerótico con cifras superiores a 220 mg/dl. Es considerado además un marcador de disfunción endotelial, por incentivar un estado procoagulante<sup>13,14</sup>.

Los diabéticos tienen 4 veces más riesgo de desarrollar aterosclerosis coronarias que los no diabéticos, concurrendo con esto varios factores inflamatorios entre ellos IL 6 y la PCRus<sup>15,16</sup>.

En múltiples estudios se ha demostrado que al momento de realizar la angiografía coronaria y angioplastia en combinación con los niveles de PCRus, predicen una muerte por evento cardíaco, con una razón 2:3<sup>17-19</sup>.

Por lo antes expuesto el objetivo de este estudio fue el de evaluar la utilidad de la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) como herramienta en el diagnóstico de Enfermedad Arterial Coronaria (EAC).

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, donde se evaluó a 37 pacientes que acudieron a la consulta de Hipertensión Arterial (HTA) del Departamento de Cardiología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", que presentaron tres o más factores de riesgo cardiovascular (FR), como se observa en la Tabla I, incluyendo hipertensión arterial, sin historia de EAC que cumplieran con los criterios de inclusión, igualmente cada paciente firmó un consentimiento informado.

HTA CONTROLADA	PRESION ARTERIAL MAYOR O IGUAL 140/90 MMHG
DM TIPO 2 CONTROLADA	GLICEMIA AYUNAS > O IGUAL 110MMHG EN 2 O MAS TOMAS
EDAD MASCULINO	MAYOR O IGUAL 45 AÑOS
EDAD FEMENINO	MAYOR O IGUAL A 55 AÑOS
TABAQUISMO	
COLESTEROL TOTAL	MAYOR O IGUAL 200 MG/DL
HDLc MASCULINO	MENOR A 40 MG/DL
HDLc FEMENINO	MENOR A 50 MG/DL
LDLc AMBOS SEXOS	MAYOR O IGUAL A 100 MG/DL
TRIGLICERIDOS	MAYOR O IGUAL A 150 MG/DL
INDICE DE MASA CORPORAL	MAYOR O IGUAL A 30 KG/M2
FIBRINOGENO	MAYOR O IGUAL A 350 MG/DL
ACIDO URICO	MAYOR O IGUAL A 7 MG/DL

A cada paciente se les tomó en ayunas de 12 horas, 10 cc de sangre venosa: 8 cc para cuantificar niveles de Glucemia, Colesterol total, HDL-C y LDL-C, Triglicéridos, Fibrinógeno, Azoados y Perfil hepático empleando kits por método enzimático colorimétrico de Roche Diagnostico, C.A. y 2 cc a través de una jeringa de insulina impregnada con 0,5 cc de heparina para cuantificar PCRus mediante un analizador PATHFAST<sup>20</sup>.

Posteriormente se les realizó un protocolo de evaluación de Enfermedad Arterial Coronaria que incluía:

- 1-) Ecocardiograma Transtorácico (ETT) bidimensional con el equipo Philips ie33 con la finalidad de descartar daño estructural del miocardio<sup>21</sup>.
- 2-) Prueba de esfuerzo (PE) según protocolo de Bruce a través del sistema de esfuerzo QUINTON® 4500 con banda treadmill<sup>22</sup>, si esta no es concluyente se realizó el Protocolo de Eco Estrés con Dobutamina de la Universidad del Estado de Ohio<sup>23,24</sup>.
- 3-) Los pacientes con alguna prueba de inducción de isquemia serían derivados al laboratorio de hemodinamia para realizar Coronariografía.

La recopilación de los datos se realizó a través de una ficha de recolección de datos.

### Análisis Estadístico

Se realizó la determinación de media  $\pm$  la desviación estándar. Empleando el paquete estadístico SSPS versión 17

### Criterios de Inclusión:

- Hombres mayores de 45 años con 3 o más Factores de Riesgo Cardiovascular para EAC
- Mujeres mayores de 55 años con 3 o más Factores de Riesgo Cardiovascular para EAC
- Pacientes con Creatinina  $\leq$  1,5mg/dl
- BUN  $\leq$  25mg/dl
- Pacientes sin Cardiopatías

### Criterios de Exclusión:

- Cardiopatía isquémica documentada o historia de dolor
- Torácico y/o disnea de esfuerzo previa.
- Cardiopatía Viral, cardiopatía valvular, cardiopatía chagásica, ni cardiopatía idiopática
- Neoplasias
- Enfermedades del colágeno
- Enfermedades reumatoideas e inmunológicas
- Patologías tiroideas
- Pacientes con EPOC
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes con Insuficiencia hepática,
- Enfermedades infecciosas menores a 6 meses de evolución.
- Embarazo
- Antecedentes de Enfermedad Cerebral Isquémica o Hemorrágica
- Uso de estatinas en los últimos 6 meses.

- Trastornos de Conducción: bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de his (BARIH).
- Portadores de Marcapasos.
- Presencia de Arritmias Complejas

**Tabla N° 1. Características generales**

Variables	n = 37	Porcentaje
Masculino	22	59,45%
Femenino	15	40,55%
Diabéticos	8	21,62%
Hipertensos	37	100%
Tabaquismo	22	59,45%
Dislipidemicos	18	48,64%
Obesidad	15	40,54%
Sedentarismo	19	51,37%
LDL-C > 100 mg/dl	28	75,67%
LDLc > 100 mg/dl ♀	15	40,54%
LDLc > 100 mg/dl ♂	13	35,13%
HDL-C < 40 -50 mg/dl	11	29,72%
HDLc < 40 mg/dl ♀	6	27,27%
HDLc < 50 mg/dl ♂	5	33,33%
Triglicéridos >150 mg/dl	17	45,94%
Fibrinogeno >350 mg/dl	20	54,06%
Fibrinógeno < 350 mg/dl	17	45,94%
PCR us promedio 3,24 mg/l		
PCR us < 1 mg/L	9	24,32%
PCR us 1 – 2,5 mg/L	13	35,15 %
PCR us 2,6 – 5 mg/L	9	24,32%
PCR us > 5,1 mg/L	6	16,21%
PCR us > 1 mg/L	28	75,67%

**Tabla N° 2. Evaluación de Enfermedad Arterial Coronaria**

Variables	n = 37	Porcentaje (%)
<b>ETT:</b>		
- FE	37	63,94%
- Cinesia Normal	37	100%
- HVI	18	48,64%
<b>Prueba de Esfuerzo:</b>		
<b>Positiva</b>	<b>6</b>	<b>16,22%</b>
Negativa	25	67,56%
No concluyente	6	16,22%
<b>Eco con Dobutamina</b>	<b>6</b>	
- Negativa	5	83,3%
- <b>Positiva</b>	<b>1</b>	<b>16,7 %</b>
<b>Coronariografía</b>	<b>7</b>	
- <b>Positiva</b>	<b>6</b>	<b>85,7 %</b>
- Negativa	1	14,3 %

**Tabla N° 3. Resultados Bioquímicos evaluados**

Variables	n = 37
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	100,19 ± 22,11
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	211,45 ± 42,89
<b>Triglicéridos(mg/dL)</b>	157,86 ± 65,91
<b>HDL (mg/dL)</b>	48,86 ± 11,15
<b>LDL (mg/dL)</b>	127,00 ± 36,75
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	367,81 ± 131,22
<b>Nt pro BNP</b>	95,91 ± 191,10
<b>PCR (mg/L).</b>	3,25 ± 3,70

Los resultados están expresados como la media ± desviación estándar.

## RESULTADOS

En las Tablas N° 1, 2 y 3 se aprecian las características generales, de evaluación de enfermedad arterial coronaria y los marcadores bioquímicos evaluados de la población en estudio. En la Tabla N° 1 se observa que de los 37 pacientes estudiados el promedio etario es de  $60,54 \pm 9,83$  de los cuales un 59,45% eran del sexo masculino y el 40,55% eran del sexo femenino, con las siguientes características: 100% hipertensos, 21,62% diabéticos, 59,45% con tabaquismo, 48,64% dislipidemicos de los cuales se aprecia que un 27,27% de población masculina con niveles de HDL-C por debajo de 40 mg/dl y una población femenina de 33,33% por debajo de 50 mg/dl, de los parámetros establecidos por ATP III<sup>6</sup>; con un 75,67% de LDL-C en ambos sexos > 100 mg/dl los cuales presentan mayor riesgo cardiovascular, según ATP III<sup>6</sup>; con un 40,54% obesos, con un 51,37% sedentarios, fibrinógeno >350 mg/dl con un 54,06%, lo que duplica el riesgo de EAC<sup>13</sup>, con una PCRus > 1 mg/l de 75,67% lo que representa mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria y aterosclerosis y de estos los que presentaban PCRus > 2,6 mg/l constituían el 40,55% de la población total, quienes duplican así el riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

Es de destacar que de todos los pacientes evaluados el 27% del estudio presentaron una relación LDLc > 100 mg/dl con fibrinógeno > 350 mg/dl y PCR us > 2,6 mg/l; y de estos el 60% de los pacientes (5 masculinos y 1 femenino) presentaron Prueba de inducción de isquemia positiva como se aprecia en la Tabla N 2, por lo que fueron llevados a laboratorio de hemodinamia resultando el 100% con Enfermedad Arterial Coronaria. De los 7 pacientes de nuestro estudio que presentaron una prueba de inducción de isquemia positiva y que fueron llevados al laboratorio de hemodinamia, 6 (85,7%) resultaron con enfermedad arterial coronaria y solo 1 paciente (14,3%) del sexo femenino resulto sin afectación coronaria y presento los siguientes para clínicos: fibrinógeno 225 mg/dl, LDLc 89 mg/dl y PCR us 1,12 mg/l.

## DISCUSIÓN

Los trabajos realizados por de Kuller et al en 1996, en el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) y Koenig et al en 1999 en el estudio MONICA (Monitoring Trends and determinants in Cardiovascular Disease)<sup>7</sup> evidenciaron una relación significativa entre niveles altos de PCRus y mortalidad por eventos coronarios y cardiovasculares. En nuestro estudio apreciamos que pacientes con alguna prueba de inducción de isquemia positiva se relacionaron con PCRus > de 2,6 mg/L, fibrinógeno > 350 mg/dl y LDLc > 100 mg/dl, llevados al laboratorio de hemodinamia al realizar la arteriografía coronaria se apreciaba enfermedad arterial coronaria.

En base a los resultados obtenidos podemos inferir que la PCRus puede ser empleada como factor predictor de existencia de enfermedad arterial coronaria siendo una herramienta que podría ser útil en la escogencia de pacientes con alto riesgo para ser llevados a realización de CCG, sobre todo si es relacionado con PCRus > de 2,6 mg/L, fibrinógeno > 350 mg/dl y LDLc > 100 mg/dl. y de esta forma disminuir el número de pacientes con Síndromes Coronarios agudos (SCA) y el aumento de la morbi mortalidad por causas cardiovasculares, y más aún instaurar e intensificar medidas de tratamiento en pacientes de riesgo antes de que aparezcan las complicaciones.

## REFERENCIAS

1. Osende J, Zaman A, Fuster V, Badimon JJ. Enfermedad aterosclerótica coronaria. Evidencias etiopatológicas y prevención. En: Solt-ero I (Editor) Aterosclerosis al Día V: Caracas: ProCre C.A 2003; 32-33.
2. Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836-43.
3. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom G, et al. Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2005;25:1237-43.
4. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*. 1999;100:96-102.
5. Borrás Pallé. Estado inflamatorio en el angor inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Valor de la proteína C-reactiva ultrasensible. *AN. MED. INTERNA (Madrid)* Vol. 19, N.º 6, pp. 283-288, 2002
6. Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin*. 2003 Aug;21(3):393-8.
7. Kuller LH, Tracy RP, Shanten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive proteína and coronary heart disease in the MERIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47
8. Koenig W, 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). *Circulation* 1999;99:237-42
9. Rifai N and Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47(3):403-11
10. Ridker PM, Stampfer MJ. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive proteína, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of Peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285:2481-5
11. Rich. C-reactive proteína and fibrinogen. Newer risk factors for coronary artery disease.
12. Raúl Izaguirre Ávila, Helena Zaldívar Alcántara. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73:7-10.
13. Levenson j, et all. Fibrinogen and its relations to subclinical extracoronary and coronary atherosclerosis in hypercholesterolemic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(1):45-50
14. Lip GY, Blaun AD, Jones AF. Relation of endothelium thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and Left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80(12): 1566-71
15. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease. In National Diabetes Data Group. *Diabetes in American Data Compiled 1984*. Washington, DC:US Dept of Health and human services, 1985. NIH publication No 85-1468.
16. Yudkin JS. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insuline resistente, and endothelial dysfunction. A potencial role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-8
17. Simpson RJ. Placing PRINCE in perspective. *JAMA* 2001; 286(1) Los pacientes sometidos a angioplastia se les debe determinar la PCR. Los pacientes con altos niveles de inicio pueden estar en riesgo de falla en la función ventricular y mal pronostico, en vista de la relación inflamatoria y trombotica poststent
18. Morishima I, Sone T, and col. Plasma C- reactive protein predicts Leith ventricular remodeling and function alter a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: Comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol* 2002; 25:112-6
19. Zebrack JS, et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: Independent and additive predictors of risk in subjects with angina.
20. PATHFAST™ CRITICAL CARE IMMUNOANALYSER, bio stat, Mitsubishi Kagaku Iatron, Inc.
21. <http://www.philips.com/newscenter>
22. <http://www.somatechnology.com/pdfFiles/Quinton4500.pdf>
23. Campbell Michael J, Machi D. *Medical Statistics*. John Wiley and Sons, 1991; p. 31.
24. Sechnus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234-40