

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

**PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCR-h) EN EL DOLOR  
TORACICO DE PROBABILIDAD INTERMEDIA PARA SINDROME  
CORONARIO AGUDO**

**JUAN EMILIO PADILLA LOPEZ**

**JuanEmilio780@gmail.com**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FUNDACION CARDIO INFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGIA**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

**Bogotá 2009**

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

**PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCR-h) EN EL DOLOR  
TORACICO DE PROBABILIDAD INTERMEDIA PARA SINDROME  
CORONARIO AGUDO**

**JUAN EMILIO PADILLA LOPEZ**

**RESIDENTE CARDIOLOGÍA**

**ALFONSO MUÑOZ**

**CARDIOLOGO-ECOCARDIOGRAFISTA**

**FUNDACION CARDIO INFANTIL.**

**TUTOR**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FUNDACION CARDIO INFANTIL**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

**Bogotá 2009.**

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## TABLA DE CONTENIDOS

	Página.
Salvedad	7
Agradecimientos	8
1.0 Introducción	10
2.0 Justificación	12
3.0 Resumen	14
4.0 Planteamiento del Problema	16
5.0 Pregunta de investigación	18
6.0 Marco teórico	19
7.0 Objetivos	26
7.1 general	
7.2 específicos	
8.0 Metodología	27
8.1.1 Tipo y diseño general del estudio	
8.1.2 Población de referencia	
8.1.3 Muestra	
8.1.3.1 Criterios de inclusión	
8.1.3.2 Exclusión	
8.1.4 Variables	
9.0 Técnicas y procedimiento para la recolección de	32
9.1 Identificación	
9.2 Entrevista	
9.3 Toma de Muestra	
9.4 Procedimiento recolección de datos	
10.0 Materiales y Métodos	33
10.1 Selección de la muestra	
10.2 Análisis de Muestras	
10.3 Principio o fundamento de la prueba	
10.4 Requisitos del espécimen	
10.5 Calibración	
10.6 Procedimiento	
11.0 Control de sesgos	37
11.1 Del Observador	
11.2 De selección	
11.3 Del Instrumento	
12.0 Análisis Estadístico	38
13.0 Procedimiento para garantizar aspectos éticos.	39
14.0 Cronograma	40
15.0 Presupuesto	42
16.0 Formato de consentimiento Informado	43

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

17.0	Anexos	47
17.1	Instrumentos de recolección de información.	
18.0	Resultados	50
19.0	Bibliografía	61
20.0	Discusión.	63
21.0	Conclusiones.	64

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras.	Pagina
Figura 1. Infiltración inflamatoria de vaso arterial.	19
Figura 2. Papel de citoquinas y macrófago en la inflamación.	19
Figura 3. Eventos cardiovasculares y marcadores Inflamatorios	22
Figura 4. Pcr y pronóstico según riesgo de escala Framingham.	23
Figura 5. Valor predictivo clínico para eventos cardiovasculares según grupos de PCR.	23
Figura 6. Comportamiento de la Proteína C reactiva y Síndromes coronarios agudos.	25
<b>Tablas</b>	
Tabla 1. Características Basales De la población de estudio.	51
Tabla 2. Diferencias del Valor de PCR grupo de Enfermedad coronaria significativa vs Normal o Enfermedad coronaria no significativa.	52
Tabla 3. Rendimiento de las PCR para el diagnostico de la enfermedad coronaria (Cateterismo y provocación de isquemia).	53
Tabla 4. Análisis de regresión logística.	54
Tabla 5. Características Basales en grupo de Provocación de Isquemia.	55
Tabla 6. Diferencias del Valor PCR en grupo de Provocación de Isquemia.	56
Tabla 7. Rendimiento de PCR en diagnostico de enfermedad grupo de Provocación de Isquemia.	57
Tabla 8. Características Basales enfermedad coronaria con Cateterismo.	58
Tabla 9. Diferencias del Valor PCR Grupo con Cateterismo.	58
Tabla 10. Comportamiento de la PCR para el diagnóstico de la enfermedad Grupo con Cateterismo.	59

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **Gráficas.**

Gráfica 1. Curva ROC de PCR basal en enfermedad coronaria Significativa vs Enfermedad coronaria no significativa o Normal.	54
Gráfica 2. Curva ROC de PCR 18 hrs en enfermedad coronaria Significativa vs Enfermedad coronaria no significativa o Normal.	54
Gráfica 3. Curva ROC de diferencia PCR en enfermedad coronaria Significativa vs Enfermedad coronaria no significativa o Normal.	54
Gráfica 4. Curva ROC de PCR basal en grupo de Provocación de Isquemia.	56
Gráfica 5. Curva ROC de PCR 18 hrs en grupo de Provocación de Isquemia.	56
Gráfica 6. Curva ROC de diferencia PCR en grupo de Provocación de Isquemia.	56
Gráfica 7. Curva ROC de PCR basal en Grupo con Cateterismo .	60
Gráfica 8. Curva ROC de PCR 18 hrs en Grupo con Cateterismo.	60
Gráfica 9. Curva ROC de diferencia PCR en grupo Grupo con Cateterismo.	60

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

**Salvedad.**

**“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.**

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **Agradecimientos**

El autor expresa sus más sinceros agradecimientos a todas las personas que contribuyeron para que esta investigación fuera posible, al comité de ética e investigación por su guía y consejos, al Laboratorio de la Fundación Cardio Infantil por toda la colaboración.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

**Dedicado a todos los profesores del servicio de cardiología en la Fundación  
Cardio Infantil Instituto de Cardiología**

**A mis compañeros residentes de cardiología**

**A mis padres y hermanos por su constante apoyo**

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **1.0 Introducción.**

El dolor torácico es una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias y cardiología en el mundo, la enfermedad coronaria ocupa el segundo lugar en mortalidad mundial y en Estados Unidos de Norteamérica cerca de cinco millones de personas consultan anualmente por dolor torácico y aproximadamente el 50% de los pacientes se hospitaliza con un costo anual alrededor de 10 a 12 billones de dólares y de este grupo solo el 15-20% corresponden a un evento coronario agudo, muchos se hospitalizan sin tener enfermedad coronaria y alrededor de un 10% son dados de alta erróneamente(1). Es por esto que el dolor torácico se convierte en un reto para el clínico, el lograr una clasificación adecuada empleando una herramienta diagnóstica que sea lo suficientemente sensible y específica para establecer riesgo y pronóstico.

Actualmente se cuenta con una tecnología con la suficiente evidencia a nivel mundial, lamentablemente nuestra población no tiene un total acceso a la misma haciendo necesario la búsqueda de herramientas diagnosticas más económicas y rápidas que logren el mismo acercamiento de las pruebas tradicionales.

Desde hace varios años hay conocimiento en cuanto a la relación estrecha entre el proceso arterioesclerótico e inflamación, muchos marcadores biológicos han sido estudiados (Il6, Albúmina modificada por la isquemia, fibrinógeno, PCR, etc), las investigaciones se han dirigido a lograr identificar un marcador útil para el clínico, entre los más estudiados se encuentra la PCR, se ha logrado establecer que no es simplemente un marcador, demostrando que juega un papel activo en la inflamación, este puede aumentar el proceso inflamatorio y aterosclerótico ampliando dicha respuesta inflamatoria con el aumento de citoquinas y células inflamatorias.

También se ha logrado establecer en múltiples escenarios clínicos el papel de la PCR como herramienta pronóstica tanto en eventos coronarios, síndrome metabólico, Diabetes mellitus y población sana, pero su papel en pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia de síndrome coronario no ha sido establecido.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Todo esfuerzo que se realice para mejorar la identificación del subgrupo de pacientes con mayor posibilidad de desarrollar eventos coronarios está ampliamente justificado y sin duda puede beneficiarse del hallazgo de un marcador biológico simple, práctico y económico que permitirá excluir con certeza a los pacientes "vulnerables", logrando así identificar los pacientes de alto riesgo que requieren una intervención urgente y los pacientes de bajo riesgo que pueden ser dados de alta de forma segura.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 2.0 Justificación

La enfermedad coronaria es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en los adultos de nuestro país después del trauma y la violencia. En la actualidad cerca de 1.4 millones de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST son admitidos en los hospitales de los Estados Unidos, de los cuales solamente entre un 20 y un 50% se presentan con niveles positivos de de injuria miocárdica. Es por esto que tal cuantificación se presenta como un método de alta especificidad pero de una sensibilidad bastante baja.

Día a día se hace necesario un método rápido, certero en el diagnóstico y la estratificación de riesgo tanto a corto como a largo plazo, permitiendo la orientación del manejo del paciente con dolor torácico y enfermedad coronaria, se ha buscado un marcador ideal que sirva como herramienta fácil, rápida, económica y asequible que cumpla con dichos objetivos. Varios estudios han buscado establecer el papel de distintos reactantes y marcadores biológicos (haptoglobina, ferritina, amiloide sérico, albúmina modificada por isquemia) los cuales por presentar costo elevado, acceso limitado, picos séricos tardíos y vidas medias en sangre largas, mostraron no ser útiles en la práctica clínica(2).

La proteína C reactiva (PCR) tiene un papel bien identificado en cuanto a pronóstico en eventos coronarios agudos, se ha documentado que valores de 3 mg/L(3) presentan un mayor riesgo de muerte, infarto agudo del miocardio y necesidad de revascularización con un riesgo relativo(RR) de 2.21, comparado con los pacientes sin niveles elevados. Del mismo modo, aquellos que cursaban con eventos coronarios agudos y niveles de PCR por encima de 10 mg/dl presentaron hasta dos veces más mortalidad que aquellos que cursaban con niveles bajos o negativos de PCR(4,5).

La utilidad de la PCR va más allá que la encontrada en los síndromes coronarios agudos, tal como se ha observado en varios estudios en poblaciones sanas como el Womens Health Study (6,7), realizado en mujeres sanas, demostró que valores de PCR <

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

3 mg/l tiene un valor pronóstico en cuanto a supervivencia libre de eventos, en poblaciones con factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertension, dislipidemia, síndrome metabólico) como el estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study)(3,8), que encontró un riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria obtenido tras el ajuste por los factores de riesgo, para valores de Pcr > 3,0 mg/l, fue de 1,72 (IC del 95%, 1,24-2,39).

El papel de la PCR en pacientes que presentan dolor torácico como síntoma inicial (probabilidad intermedia o baja para síndrome coronario) no ha sido establecido, este grupo de pacientes son estudiados con métodos que demandan una tecnología avanzada y personal especializado, nuestro actual sistema de salud no tiene la infraestructura que permita un total cobertura a la población y a centros con dicha tecnología diagnóstica, por lo cual se necesita de una herramienta que ayude al clínico en centros sin esta tecnología, una herramienta que identifique adecuadamente a los pacientes con dolor torácico y riesgo elevado o bajo de presentar un evento coronario agudo, agilizando así la conducta médica, acorte la estancia hospitalaria y evite estudios innecesarios.

Nuestro estudio está encaminado a establecer el papel y utilidad de la PCR como herramienta diagnóstica y pronóstica en este grupo de pacientes.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### 3.0 Resumen.

#### UTILIDAD DE LA PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (H-PCR) EN EL DOLOR TORACICO DE PROBABILIDAD INTERMEDIA PARA SINDROME CORONARIO AGUDO

Muñoz Alfonso MD. Padilla López Juan Emilio MD.

**INTRODUCCION:** El dolor torácico es una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias y cardiología, se convierte en un reto clasificar a los pacientes empleando una herramienta diagnóstica lo suficientemente sensible y específica para establecer riesgo y pronóstico, la estrecha relación existente entre enfermedad aterosclerótica e inflamación ha dirigido su atención al papel de marcadores plasmáticos de inflamación como predictores de riesgo de eventos cardiovasculares. La Proteína C reactiva (PCR) ha sido ampliamente estudiada en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y Eventos coronarios Agudos, pero se desconoce el comportamiento en pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia.

**OBJETIVOS:** Determinar la utilidad y comportamiento de la Proteína C reactiva en pacientes con dolor torácico de probabilidad Intermedia para síndrome coronario.

**MATERIALES Y METODOS:** Este estudio fue realizado entre junio 2008 y febrero de 2009 en una institución de referencia en cardiología ( Fundación Cardio Infantil, Bogotá-Colombia), Se Estudiaron pacientes con EKG normal o no diagnóstico y marcadores de injuria miocárdica negativos.

Los pacientes continuaron su estudio según las recomendaciones y guías internacionales para dolor torácico. Nosotros realizamos dos tomas de PCR, Una PCR antes de 12 horas de iniciado el dolor torácico y otra PCR después de las 18 Hrs de iniciado el dolor torácico, se realizó la deferencia entre estas dos PCR (PCR 18 hrs vs PCR basal) Con estos 3 resultados se hizo el análisis estadístico para hallar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, comparándolo contra las pruebas de provocación de isquemia y cateterismo.

**RESULTADOS:** Un total de 203 pacientes fueron analizados. Con un promedio de edad fue de  $60.8 \pm 11$  años, Los dos géneros tuvieron una distribución sin diferencia significativas. Los factores de riesgo asociados fueron: Hipertensión arterial 76%(n=155), Dislipidemia 68.1%(n=139), Diabetes Mellitus 20.6%(n=42), Obesidad 7.4%(n=15) y tabaquismo 9.3%(n=19). El total de cateterismos realizados fueron 66 pruebas: Normal el 27%(n=18), lesiones no significativas el 25.8%(n=17) y lesiones Obstructivas 47%(n=31). La PCR tuvo una utilidad diagnóstica baja, la PCR a las 18 horas es la mejor prueba diagnóstica, con un mejor comportamiento del área de la curva ROC 0.74 (IC, 0.64-0.83), con sensibilidad del 16.13% (IC 95%, 1.57-30.69), especificidad del 98.26%( IC 95, 96.01-100), un valor predictivo negativo de 86.67%(IC 95%, 81.64-91.69). En el seguimiento a los 30 días no encontró nuevas hospitalizaciones de causa cardiovascular.

**CONCLUSIONES:** Nuestro estudio muestra una utilidad diagnóstica baja de la PCR en el dolor torácico de probabilidad intermedia para enfermedad coronaria, el mejor comportamiento diagnóstico se encontró en la PCR a las 18 hrs con una alta especificidad y un alto Valor predictivo negativo para un valor de PCR > de 3mg/dl, siendo menor la utilidad de la PCR basal y diferencia de la PCR. diferencia de la PCR. Estos hallazgos no se correlacionaron con estudios previos. No se pudo establecer un punto de Corte de la PCR diferente a los ya existentes debido a la variabilidad de la PCR entre la población de estudio. Las limitaciones encontradas en nuestro estudio hacen necesaria la realización de un estudio multicéntrico.

**PALABRAS CLAVE:** Proteína c reactiva, Enfermedad coronaria, Dolor torácico.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **USEFULNESS OF HYPERSENSITIVE RCP (Reactive C Protein) IN CHEST PAIN PATIENTS AT INTERMEDIATE RISK OF ACUTE CORONARY SYNDROME**

**Muñoz Alfonso MD**

**Padilla López Juan Emilio MD**

**INTRODUCTION:** Chest pain is one of the main causes of admission in cardiology emergency services. It becomes a challenge to correctly classify the patients using a diagnostic tool sufficiently sensitive and specific to establish prognosis and risk. There is a close relationship between the atherosclerotic disease and inflammatory processes; and in the last years the main attention has been focused in the role of plasma markers of inflammation as predictors of risk in cardiovascular events. RCP has been deeply studied in patients with cardiovascular risk factors and in acute coronary syndromes. RCP behaviour is unknown in patients with intermediate risk chest pain.

**OBJECTIVES:** To determine the usefulness and behaviour of RCP in chest pain patients at intermediate risk of acute coronary syndrome.

**MATERIALS AND METHODS:** This study was developed in a period of time between June 2008 and February 2009. It was made at an institute – cardiology referral center (Fundación Cardio Infantil Bogotá, Colombia); in which 203 patients with chest pain classified as intermediate risk with normal or non diagnostic EKG and negative myocardial injury markers were studied. The patients continued their studies according to the recommendations and international guidelines for chest pain. We took two samples of RCP; a first sample 12 hours before the onset of chest pain (basal) and a second sample of RCP 18 hours after the onset of chest pain. The difference between these two was determined (18 hours RCP – Basal RCP). The statistical analysis was made with these results in order to find sensitivity, specificity, positive and negative predictive values; comparing it against induced ischemia proofs and catheterization.

**RESULTS:** A total of 203 patients were analyzed. The average age was 60.8 +/- 11 years. Both genders had a distribution without differences. The associated risk factors were Hypertension 76% (n=155), dyslipidemia 68.1% (n=139), Diabetes Mellitus 20.6% (n=42), Obesity 7.4% (n=15) and smoking 9.3% (n=19). Average hospitalization days were 2.83 +/- 2 days. The total of catheterization procedures was 66 and we found: Normal 27% (n=18), no significant injuries 25.8% (n=17) and obstructive injuries (70%) 47% (n=31). RCP had a low diagnostic utility, finding that 18 hours RCP is the best diagnostic test, with a better behaviour of the ROC curve area of 0.74 (CI 0.64 – 0.83) with a sensitivity of 16.13% (CI 95%, 1.57-30.69), a specificity of 98,26% (CI 95%, 96.01 - 100), a negative predictive value of 86.67% (IC 95%, 81.64 – 91.69). In the 30 days follow up there were no new hospitalizations because of cardiovascular causes (chest pain, acute coronary syndrome, heart failure and death)

**CONCLUSIONS:** This research shows a low diagnostic usefulness of RCP in intermediate risk chest pain for significant coronary disease. The best diagnostic behaviour was found in 18 hours RCP with higher specificity and a higher negative predictive value for a RCP > 3 mg/dL, being less useful basal RCP and RCP difference. These findings were not correlated with previous research. A cutoff RCP could not be determined in this study, in contrast with the existing research because of the RCP variability among the study population. The limitation found in our study makes necessary the realization of a multicentric study.

**KEY WORDS:** RCP (Reactive C Protein), Coronary disease, chest pain

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

#### **4.0 Planteamiento del Problema.**

Día a día, los eventos coronarios agudos y su principal síntoma de consulta, el dolor torácico, se perfilan en países en vía de desarrollo como una de las primeras causas de ingreso a los servicios de urgencias.

La dificultad para determinar si dicho síntoma es o no manifestación de un evento coronario agudo en presencia de electrocardiograma sin cambios significativos que así lo sugieran o con alteraciones previas que lo hacen no interpretable, hace que su permanencia en los servicios de urgencias u hospitalización deba prolongarse hasta el momento en que la curva enzimática de al menos 12 horas haya demostrado normalidad o hasta cuando la realización de estudios de provocación de isquemia sea factible.(1).

A pesar de que dichos métodos parecen ser seguros al momento de descartar o confirmar la presencia o no de un evento coronario agudo, definiendo así el manejo ulterior. Los costos de tipo económico, tecnológico y personal especializado para el sistema de salud derivados del tiempo de hospitalización y de los múltiples exámenes de tipo no invasivo, ponen como prioritaria la necesidad de encontrar un test que de manera rápida sea accesible en todos los niveles de atención y con un bajo costo, ayuden a confirmar o descartar dicho diagnóstico.

Se ha logrado establecer la utilidad de la PCR tanto en eventos coronarios agudos (con sin elevación del ST), como su utilidad en prevención primaria en pacientes sanos (WHS, Nurses Health Study, Health Professionals Follow Up Study)(6,8,9), y pacientes con factores de riesgo (ARIC, MONICA)(8,10), en cuanto a su papel en pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia los datos son escasos y no conclusivos, debido a resultados heterogéneos y falta de reproducibilidad. Una explicación para estos resultados pueden estar dados por el desconocimiento del comportamiento de la PCR, hasta el estudio realizado por Pedro L. Sánchez y colaboradores(11), en donde describió el comportamiento (cinética) de la PCR en los diferentes síndromes coronarios (Infarto agudo del miocardio con y sin elevación del ST, angina Inestable) encontrando que los

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

niveles iniciales elevados de Pcr estaban relacionados con el daño miocárdico y elevación de marcadores de injuria miocárdica, en pacientes con angina inestable sin marcadores positivos observó un ascenso logarítmico más tardío de la PCR con un promedio de 18-24 horas. Con el conocimiento de la cinética de la PCR, Teresa Lozano y colaboradores Rev Esp Cardiol 2007(2), analizó el comportamiento seriado de la PCR en dolor torácico, encontrando que la ausencia de incremento de los valores de PCR a las 24 hrs con respecto al valor basal puede descartar enfermedad coronaria con una sensibilidad del 95% (IC 95%, 81-98%) y especificidad del 40% (IC 95%, 32-47%) lo que permitiría dar de alta sin requerir otras técnicas de detección de isquemia(2).

Este estudio es el único realizado hasta la fecha y evaluó el comportamiento de PCR en el dolor torácico de probabilidad intermedia, sus resultados hacen llamativa la idea de la utilidad de la PCR no solo como herramienta pronóstica sino también como herramienta diagnóstica en este grupo de pacientes.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **5.0 Pregunta de Investigación**

Qué utilidad tiene la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), como herramienta diagnóstica y pronóstico del dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo en pacientes que consultan a la fundación cardio infantil?

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## PROTEINA C REACTIVA ULTRASENSIBLE (PCR-h) EN EL DOLOR TORACICO DE PROBABILIDAD INTERMEDIA PARA SINDROME CORONARIO AGUDO.

### 5.0 Marco Teórico

La relación entre enfermedad aterosclerótica e inflamación ha recibido una considerable atención en los últimos años. La inflamación es actualmente considerada como un elemento clave en todas las fases del proceso aterosclerótico. La información biológica disponible sugiere la presencia de vías inflamatorias en la aterogénesis temprana, en la progresión de la lesión y en las complicaciones trombóticas de la enfermedad. Debido a que las altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) constituyen uno de los principales factores de riesgo de aterosclerosis, el proceso de aterogénesis se ha considerado como una acumulación de lípidos en la pared arterial. Sin embargo, los mecanismos parecen ser más complejos. El hallazgo más temprano es la estría lipídica, una lesión casi puramente inflamatoria consistente en macrófagos derivados de monocitos y linfocitos T circulantes (Figura. 1)(3,12,13).

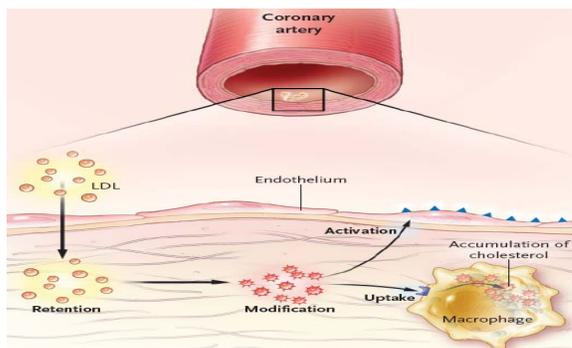


Figura. 1 .Infiltración inflamatoria de vaso arterial. Inflamación, aterosclerosis y enfermedad coronaria. N ENGL J MED 352,16

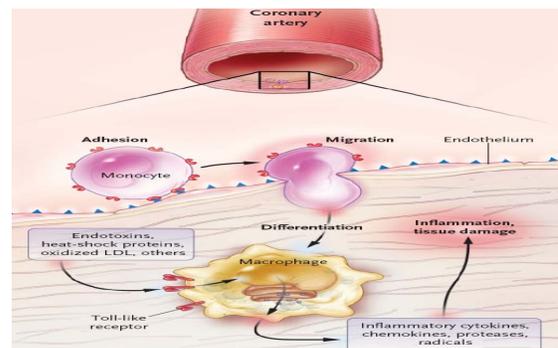


Figura. 2. Papel de citoquinas y macrófago en la inflamación. N ENGL J MED 352,16

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Por tanto, cada lesión de aterosclerosis constituye un estadio diferente en un proceso inflamatorio crónico de la arteria, si esta lesión se torna excesiva o sin control resultará en una lesión avanzada o complicada. Son marcadores de inflamación en la aterosclerosis la oxidación vascular de las LDL, la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno, la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre otros. Los reactantes de fase aguda generados por la inflamación, además de ser marcadores del aumento de riesgo para eventos vasculares(3,12).

### **PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADOR INFLAMATORIO EN ATEROGENESIS**

Durante la última década se ha logrado demostrar que la enfermedad coronaria es un proceso inflamatorio. En la actualidad la atención se ha dirigido al papel de los marcadores plasmáticos de inflamación como predictores de riesgo de eventos cardiovasculares. De estos marcadores, la Proteína C Reactiva Ultrasensible (PCR-h) ha sido la más extensamente estudiada. Producida como respuesta a fenómenos inflamatorios, inicialmente se pensó que cumplía solamente funciones como marcador de inflamación, pero los datos recientes sugieren que tiene un papel activo en la aterogénesis. (Figura 2) (13,14).

Estudios realizados en células endoteliales de cordón umbilical, sometidas in vitro a concentraciones altas de PCR, mostraron una producción significativamente más alta en producción de moléculas de adhesión tipo ICAM-1, VCAM-1 e IL-6, que los grupos celulares no sometidos a PCR.

El hígado no es el único sitio de producción de PCR, en las células de músculo liso de arterias enfermas se ha encontrado una producción de PCR de hasta 7 y 10 veces niveles más altos que en el hígado.(14),

La opsonización de las moléculas de lipoproteínas de baja densidad por parte de la proteína C, favorece la captación de estas por parte de los macrófagos (14) y estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias por parte de los monocitos, tales como IL-1b,

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa. Su vida media plasmática es de aproximadamente unas 9 horas, presentándose de manera idéntica en todas las situaciones (3).

### **PCR COMO FACTOR PRONÓSTICO**

Día a día se hace necesario un método rápido y certero de estratificación de riesgo tanto a largo como a corto plazo, que permita la orientación del manejo del paciente a estrategias invasivas cada vez más tempranas.

Varios estudios han buscado establecer la probabilidad de que los distintos reactantes de fase aguda, presentes como marcadores de inflamación, puedan ser utilizados, incluyendo haptoglobina, ferritina, amiloide sérico, albúmina, los cuales mostraron no ser ideales por presentar picos séricos tardíos y vidas medias en sangre largas(2).

Estudios iniciales realizados en pacientes con eventos coronarios agudos, demostraron que los pacientes que tenían niveles elevados de PCR-h, por encima de 3 mg/L(3), presentaban un mayor riesgo de muerte, infarto agudo del miocardio y necesidad de revascularización comparado con los pacientes sin niveles elevados.

Del mismo modo, estudios realizados, demostraron que los pacientes que cursaban con eventos coronarios agudos con elevación de los niveles de PCR-h por encima de 10 mg/dl, presentaron hasta dos veces más mortalidad que aquellos que cursaban con niveles bajos o negativos de PCR. (4,5).

Probablemente el uso de tales predictores de riesgo para eventos vaya más allá de su utilidad en síndromes coronarios agudos, tal como se observó en el Womens Health Study (6,7), estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado en el que se estudiaron 39.876 mujeres sanas, en donde se demostró que los marcadores de inflamación incrementan de manera significativa el riesgo para eventos cardiovasculares, como también aumenta el valor predictivo que tienen los niveles séricos de lípidos para eventos cardiovasculares, así como valores de PCR <3 mg/l demostraron en el análisis univariable valor pronóstico en cuanto a supervivencia libre de eventos cardiovasculares, es así que los valores de PCR y el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) resultaron ser los únicos predictores

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

independientes de eventos cardiovasculares tras el ajuste de los factores de riesgo tradicionales (Figura 3).

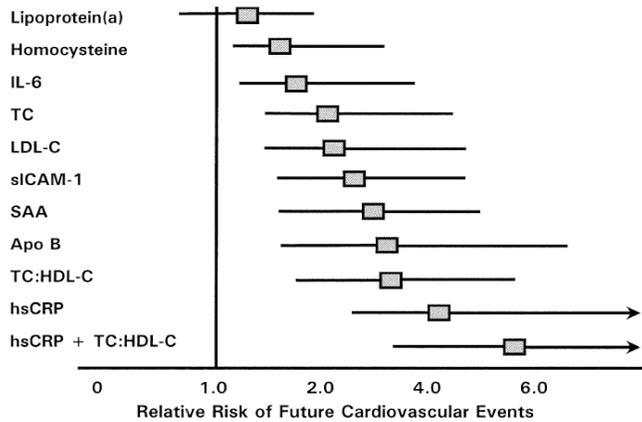


Figura. 3. Eventos cardiovasculares y marcadores Inflamatorios. Curr Probl cardiol. Agust 2004.

Asi mismo, se mostró como un predictor de riesgo en mujeres con valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 130 mg/dl(11,15). En el estudio ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study)(3,8), estudio multicéntrico que incluyó 15.792 pacientes con criterios de síndrome metabólico y con seguimiento a 11 años, encontró que el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria obtenido en mujeres 2.55(IC 95%,2.00-3,27), hombres 1.51(IC 95%, 1.27-1.79), tras el ajuste por los factores de riesgo para valores de Pcr > 3,0 mg/l el RR fue de 1,72 (IC del 95%, 1,24-2,39).

El estudio MONICA(8,10), de corte seccional, unicéntrico, que incluyó 936 hombres, con seguimiento a 8 años, obtuvo una razón de riesgo de 2,21 (IC del 95%, 1,41-3,27) tras ajustar por los factores de la escala de Framingham. (Figura 4).

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

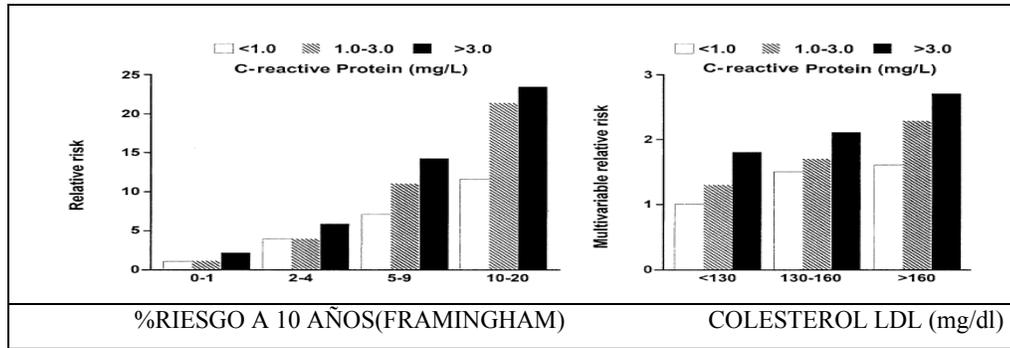


Figura.4. Pcr y pronóstico según riesgo de escala Framingham. Women’s Health Study, ARIC y MONICA Study.

Resultados similares se obtuvieron en mujeres incluidas en el Nurses’ Health Study(13) y en varones incluidos en el estudio Health Professionals Follow Up Study(8), así como en el metaanálisis publicado recientemente por Danesh et al. Estos datos indican que el valor de PCR proporciona una medida adicional para la estimación del riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, el RR asociado a un punto de corte de 3,0 mg/l comparado con un punto de corte < 1 mg/l es probablemente menor que el propuesto por las actuales guías de práctica clínica (RR aproximado de 1,5 frente a 2,0).

Según los datos del Women’s Health Study el riesgo absoluto para enfermedad cardiovascular es bajo para aquellos con PCR menor a 0.5 mg/dl, y el riesgo continua incrementándose proporcional a la elevación de la PCR, siendo de alto riesgo Pacientes con PCR mayor a 10 mg/dl. (Figura 5).

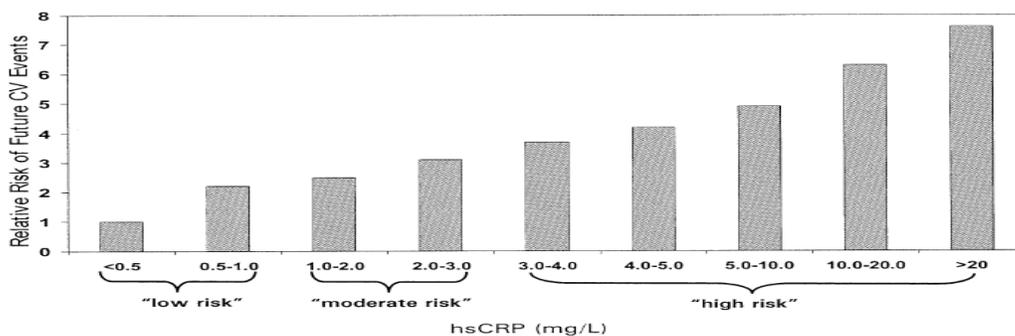


Figura 5. Valor predictivo clínico para eventos cardiovasculares según grupos de PCR. Women’s Health Study.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

En pacientes con enfermedad coronaria estable y en el SCA, la PCR ha demostrado que predice recurrencia de eventos y mortalidad, incluso con independencia de los valores de las troponinas cardíacas y tras el ajuste por otros factores pronósticos (3,8,15). Sin embargo, el punto de corte óptimo de PCR-hs, en este contexto todavía está por determinar, y no hay evidencia de que su empleo ayude a identificar a los pacientes con SCA que se beneficiarían de un tratamiento particular.

El incremento en riesgo asociado a niveles elevados de PCR es evidente desde el día 14 después de la presentación del evento coronario agudo. (8) A pesar de lo anterior, únicamente la troponina ha demostrado ser predictor dentro de las primeras 72 horas, pero posteriormente y hasta 6 meses, tanto la troponina como PCR han demostrado ser predictores de riesgo independientes (3,16), persistiendo la asociación de riesgo a la PCR por varios años. (15,16). Probablemente la mayor importancia de los datos referenciados anteriormente, sea que la h-PCR se presenta como predictor de riesgo de eventos a corto y mediano plazo, de manera independiente a la troponina, pero siendo de valor aun en pacientes en quienes no se ha presentado ningún grado de necrosis miocárdica, es decir, aquellos en quienes los niveles de troponina son normales o ausentes.

Se logró establecer la utilidad de la PCR en eventos coronarios agudos (con sin elevación del ST), en cuanto a su papel pronóstico, pero en pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia los datos son escasos y no conclusivos, debido a resultados heterogéneos y con falta de su reproducibilidad, la explicación a este hecho puede ser explicado por el estudio realizado por Pedro L Sánchez y colaboradores(11) que describió el comportamiento (cinética) de la PCR en los diferentes síndromes coronarios (Infarto agudo del miocardio con y sin elevación del ST, angina Inestable) encontrando que los niveles iniciales elevados de PCR estaban relacionados con el daño miocárdico y elevación de marcadores de injuria miocárdica, en aquellos con angina inestable sin marcadores positivos observó que existe un ascenso más tardío de la PCR con un promedio de 24 horas, este hallazgo es importante para ser considerado en estudios que requieran evaluar la PCR en síndromes coronarios.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

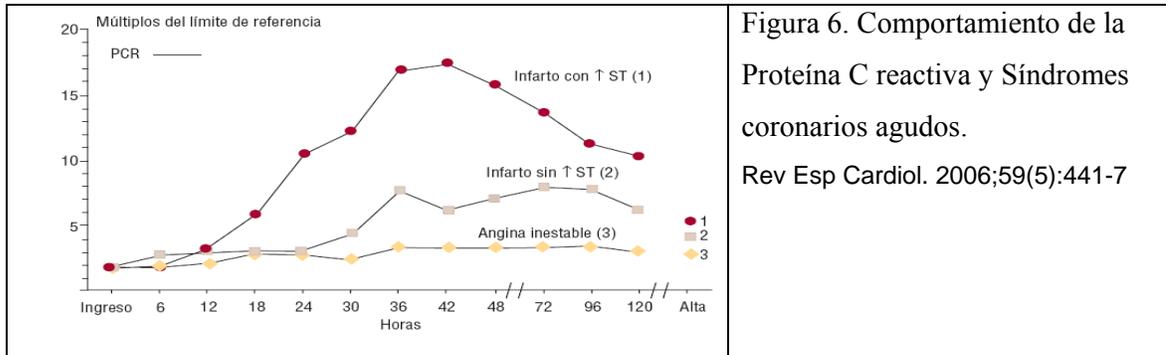


Figura 6. Comportamiento de la Proteína C reactiva y Síndromes coronarios agudos.

Rev Esp Cardiol. 2006;59(5):441-7

Con estos Resultados se realizó por Teresa Lozano y colaboradores el estudio publicado en Rev Esp Cardiol 2007(2), en donde analizó el comportamiento seriado de la PCR en dolor torácico, encontrando que la ausencia de incremento de los valores de PCR a las 24 hrs con respecto al valor basal puede descartar enfermedad coronaria con una sensibilidad del 95% (IC 95%, 81-98%) y especificidad del 40% (IC 95%, 32-47%) lo que permitiría dar de alta sin requerir otras técnicas de detección de isquemia(2).en este mismo estudio los valores aislados tanto basales como a las 24 horas no se relacionaron con un buen rendimiento diagnóstico. Este interesante hallazgo hace preguntar si estos datos son reproducibles y aplicables a otro tipo de población en este caso a nuestra población, lo que hace necesario que se sigan realizando y profundizando más estudios para tener una mejor evidencia.

Todo esfuerzo que se realice para mejorar la identificación del subgrupo de pacientes con mayor posibilidad de desarrollar eventos coronarios está ampliamente justificado sin duda podría beneficiarse del hallazgo de un marcador biológico simple y práctico que permitiera excluir con certeza a los pacientes «vulnerables». tendríamos una importante herramienta clínica para la estratificación de pacientes en el servicio de urgencias. Identificar a los pacientes de bajo riesgo, que pueden ser dados de alta de forma segura, es tan importante como identificar a aquellos de alto riesgo que requieren una intervención urgente.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **7.0 Objetivos**

### *7.1. Primario*

1. Determinar la utilidad de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-h), como herramienta diagnóstica y pronóstica en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo sin elevación del ST en la fundación cardio infantil.

### *7.2. Secundarios*

1. Establecer utilidad que muestra de Proteína c reactiva tiene mejor rendimiento diagnóstico (basal, 18 horas y diferencia).
2. Determinar un Valor punto de corte de PCR en el dolor torácico de probabilidad intermedia que logre establecer diagnóstico y pronóstico.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **8.0 Metodología.**

### *8.1 Tipo de Estudio y Diseño General*

Estudio de prueba diagnóstica.

Los pacientes que ingresaron al estudio se les realizó una toma de PCR la cual se denominó como basal, otra toma que se realizó a las 18 horas de la primera toma, la diferencia entre la basal y la de 18 horas se denominó diferencia de PCR, se estratificaron en 3 grupos (a. diferencia positiva b. diferencia negativa c. sin diferencia), estos resultados serán comparados con las pruebas diagnósticas determinadas por los protocolos y guías para dolor torácico (prueba de esfuerzo, perfusión miocárdica, ecocardiograma estrés, cateterismo) y así establecer la sensibilidad y especificidad de la PCR.

### *8.2 Población de Referencia*

Pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años que consultaron con dolor torácico de probabilidad intermedia a los servicios de urgencias, unidad coronaria y pisos de cardiología de la fundación cardo infantil de Bogotá

### *8.3 Muestra*

El tamaño de la muestra, se determinó por medio del programa estadístico EPI-INFO 6.04, para un intervalo de confianza del 95% y con error máximo tipo I esperado del 0.05% y error máximo tipo II del 20%, para un poder de la muestra del 80%,

Los datos para el cálculo de tamaño de la muestra están basados para detectar una sensibilidad de al menos 0.65 (0.20 por debajo de la prueba de comparación ecocardiograma estrés con la sensibilidad 85% y especificidad del 83%).

El número calculado de pacientes es de 200 pacientes

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### 8.3.1 *Criterios de inclusión*

1. Edad mayor de los 18 años.
2. Dolor torácico de probabilidad Intermedia para síndrome coronario agudo sin elevación del ST con ingreso a la institución < 12 hrs de iniciado el dolor torácico.
3. Ekg normal o no diagnóstico.
4. Aceptación por parte del paciente.

### 8.3.2 *Criterios de exclusión*

Se excluyen de tal estudio, pacientes con las siguientes características:

1. Síndrome Coronario Agudo, dado por : elevación del ST, de al menos 1 mm en 2 derivaciones contiguas de extremidades o de 2 mm en 2 derivaciones precordiales contiguas, marcadores de injuria miocárdica Positivos.
2. sin elevación del ST dado por dolor de alta probabilidad o Marcadores de injuria miocárdica positivos (troponina, ck total, mb).
3. Pacientes con presencia de enfermedades articulares inflamatorias.
4. Pacientes con diagnóstico compatible con enfermedades del tejido conectivo.
5. Pacientes en manejo con antiinflamatorios no esteroideos o uso agudo o crónico de esteroides.
6. Pacientes con trauma reciente (fracturas, politraumatismo menor de 1 mes).
7. Pacientes con patologías infecciosas de cualquier ubicación o tiempo de evolución.
8. Pacientes con patologías tumorales recibiendo o no quimioterapia.
9. Pacientes con inmunosupresión de cualquier origen.
10. Pacientes con Insuficiencia renal crónica de tipo terminal con creatinina >2.5 mg/dl o (tasa de filtración glomerular <30 ml/min).
11. Pacientes que hayan sido sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico en el último mes.
12. Alteraciones de tipo mental, que les impidan tomar decisiones o aportar informaciones requeridas.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

#### 8.4 Tabla de variables

##### Demográficas

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
Edad	Años cumplidos por el paciente	Cuantitativa	Años cumplidos	Intervalo
Genero	Sexo del individuo	Cualitativa	Femenino Masculino	Nominal dicotómica

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
PRUEBAS Diagnosticas	El límite inferior de detección 0,03 mg/l	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal
PC	Prueba tomada dentro de las primeras 18 horas de iniciado el dolor torácico	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal
PCR BASAL	Prueba tomada a las 18 horas de la prueba basal	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal
PCR A LAS 18 HORAS	PCR basal- PCR a las 18 hrs	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal
DIFERENCIA DE PCR	Sub grupos a. Diferencia positiva(>0mg/l) b. Diferencia negativa(<0mg/l) c. Sin diferencia (0mg/l)	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal
		Cuantitativa	0,1,2,3,4,5,6,7	Ordinal

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Electrocardiograma	Ekg 12 derivaciones, Sin cambios isquémicos agudos	cualitativo	1.si 2. no	Nominal dicotómica
Ecocardiograma stress	Prueba no invasiva con ecocardiografía transtoracica con prueba de provocación de isquemia(ejercicio,dobutamina,dipiridamol)	Cualitativo	1.SI 2.NO	Nominal dicotómica
Perfusión miocárdica	Isquemia en más de dos segmentos isquemia más del 15 % de la masa ventricular en Perfusión miocárdica,	Cualitativa	1.SI 2.NO	Nominal Dicotómica
Cateterismo	Lesión aterosclerótica critica >70% que amerita intervencionismo	Cualitativo	1.SI 2.NO	Nominal Dicotómica

Factores de riesgo

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
HTA	TA mayor 140/90	Cualitativa	1. Si 2. No	Nominal dicotómica
Tabaco	Consumo de cigarrillos	Cualitativa	1. Si 2. No	Nominal dicotómica
Alcohol	Consumo frecuente de alcohol hasta 1 vez por semana	Cualitativo	1. Si 2. No	Nominal dicotómica
DIABETES MELLITUS	Antecedente ó Glicemia ayunas >126mg/dl  Aislada >200mg/dl Con síntomas  Post carga >200mg/dl	Cualitativo	1. Si 2. No	Nominal dicotómica

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

DISLIPIDEMIA	Según definición de ATP III	Cualitativo	1. SI	Nominal
	Colesterol >200mg/dl		2. NO	Dicotómica
	Triglicéridos >150mg/dl			
	LDL >130mg/dl			
	HDL <35mg/dl hombre;			
	<40mg/dl Mujer			

ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD CORONARIA PREVIA	SI PRESENTA POR HC ANTECEDNTE	Cualitativo	1. SI	Nominal
			2. NO	Dicotómica

Medicamentos

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	ESCALA OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
ANTI AGREGANTES	Fármacos utilizados para la antiagregación plaquetaria(asa,clopidogrel, ticlopidina)	Cualitativo	1. SI 2. NO	Nominal dicotómica
ESTATINAS	HIPOLIPEMIANTE Inhibido de HMG-CoA reductasa	Cualitativo	1. Si 2. No	Nominal dicotómica
ANTIHIPERTENSIVOS	Fármacos utilizados para el control de la tensión arterial elevada	Cualitativo	1. si 2. no	Nominal dicotómica
FIBRATOS	HIPOLIPEMIANTE	Cualitativo	1- SI 2- NO	Nominal dicotómica

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **9.0 Técnica y procedimiento de recolección de datos**

Descripción de procedimiento:

### *7.1 Identificación de pacientes*

La Identificación de pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia, la realizaron los cardiólogos de las diferentes áreas (hospitalizados en UCI Coronaria, urgencias o pisos de cardiología), los cuales tenían a su disposición tablas con los criterios de inclusión y exclusión.

### *7.2 Entrevista al paciente:*

Motivo de la Entrevista.

Invitación a la participación del estudio.

Objetivos del Estudio.

La importancia dentro del contexto científico de realizarlo.

Se explica el procedimiento del estudio.

Se resuelven preguntas.

Se firma consentimiento informado en caso afirmativo y se anexa a historia clínica.

### *7.3 Toma de la muestra*

La toma de la muestra de PCR tanto basal y de control a las 12 horas fue realizado por personal entrenado (enfermería o investigadores) esta muestra se tomara en el tubo destinado para esta y será llevado de forma inmediata para el procesamiento en el laboratorio antes de 1 hora. Los resultados se anexaran a la historia clínica del paciente, también se llevara un registro individual de las muestras de cada paciente las cuales serán registradas en el laboratorio.

### *7.4 Procedimiento de Recolección de Datos:*

Se diligencia Formato de Recolección de Datos los cuales se tomaran de las historias clínicas (Anexo 1).en donde se encuentra la información de las variables ya establecidas.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 10.0 Materiales y Métodos

### 10.1 Selección de la muestra

A su ingreso al servicio de urgencias, los pacientes que consultaron por síntomas de dolor torácico que sugirió ser de origen coronario, fueron evaluados por el servicio de cardiología, clasificándolo de acuerdo a su probabilidad de ser de origen coronario (baja, intermedia, alta probabilidad), tomándose para el estudio todos aquellos que cumplan criterios de probabilidad intermedia según criterios descritos en la tabla 1, posteriormente se tomaron las muestras de laboratorio establecidas por los protocolos y guías de manejo en la fundación cardio infantil. (CPK, fracción MB y Troponina). Así mismo las pruebas de estudio no invasivo como son (prueba de esfuerzo convencional, eco cardiografía stress, percusión miocárdica) fueron realizadas según las guías de manejo de la fundación cardio infantil.

Para los pacientes que cumplieron con los criterios para el ingreso del estudio (tanto de probabilidad intermedia como los de inclusión y exclusión ya descritos), se tomaron las dos muestras de PCR de alta sensibilidad (basal y a las 12 horas).

TABLA 1.

### **DEFINICION DE PROBABILIDAD DE ORIGEN CORONARIO EN DOLOR TORACICO.**

#### **Alta probabilidad.**

---

Cualquiera de los siguientes

Clínicos: Discomfort o dolor torácico o en miembro superior izquierdo compatible con angina definitiva o similar a angina previa documentada.

Antecedentes de enfermedad coronaria conocida, incluyendo infarto antiguo del miocardio demostrado.

Diaforesis, hipotensión, soplo de insuficiencia mitral, edema pulmonar o estertores significativos.

EKG: Cambios del segmento ST, supra o infra desnivel(> de 0.5 mm) o

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Inversión de la onda T profundas (> 2 mm), preferentemente con

Síntomas.

Marcadores

Cardiacos: Elevación de Troponinas I o T o de CK-MB

---

### **Intermedia probabilidad.**

---

Ausencia de criterios de alta probabilidad y presencia de cualquiera de los siguientes

Clínicos: Discomfort o dolor torácico o en miembro superior izquierdo compatibles con probable angina.

Edad mayor de 70 años, sexo masculino.

Antecedentes de diabetes mellitas.

Enfermedad vascular extracardiaca.

EKG: Onda Q significativa, alteraciones de la onda T > 1 mm con R dominante.

Marcadores

Cardiacos: Negativos

---

### **Baja Probabilidad.**

Ausencia de criterios de Alta e Intermedia probabilidad ,pero puede tener

Clínicos: Dolor torácico atípico para angina, ninguno o pocos factores de

Riesgo para enfermedad coronaria diferente a diabetes mellitus.

Abuso reciente de cocaína.

EKG: Aplanamiento de la onda T (< de 1 mm) con R dominante o EKG normal.

Marcadores

Cardiacos: Negativos

---

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **10.2 *Análisis de muestras***

Una vez admitidos y evaluados en el servicio de urgencias, los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y a quienes se les descartó los criterios de exclusión, fueron sometidos a tomas de muestra de sangre, las cuales se centrifugaron de inmediato en el laboratorio de microbiología de la Fundación Cardio Infantil - Instituto de Cardiología y por medio del analizador ARCHITEC CI 8200 se determinarían valores cuantitativos de PCR de alta sensibilidad.

### **10.3 *Principio o Fundamento de la prueba:***

La PCR Ultrasensible es un test inmuno diagnóstico de látex, desarrollado para medir de manera exacta y reproducible los niveles de PCR en líquidos biológicos. Se fundamenta en la reacción de aglutinación antígeno/anticuerpo entre la PCR presente en la muestra y el anticuerpo anti-PCR adsorbido sobre partículas de poliestireno. La aglutinación es medida como incremento de absorbencia (550-580nm) proporcional a la PCR presente en la muestra examinada.

La sensibilidad de la PCR ultrasensible representa la concentración mínima de PCR que puede distinguirse de patrón cero. 0.01 mg /dl.

Los reactivos si se conservan a 2-8grados C sin abrir los viales, permanecen estables hasta la fecha de caducidad una vez abiertos su duración es de 60 días a 2-8 grados C si no son contaminados en el uso y si son cerrados tras su uso.

### **10.4 *Requisitos de espécimen:***

Muestra de suero o plasma (heparina,EDTA) libres de hemólisis y lipemia.

### **10.5 *Calibración***

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Para la calibración se recomienda el uso de PCR Calibrator Us por 0.25mg/dl(método ultrasensible), esta calibración es estable durante 15 días, se debe repetir la calibración cada vez que se cambien los lotes de los reactivos.

#### 10.6 *Procedimiento:*

El procedimiento general es el siguiente:

1. Las muestras de los pacientes se centrifugan 7 minutos a 3500 revoluciones por minuto posteriormente se realiza retiro del coágulo.
2. los reactivos se pipetea automáticamente en la unidad de prueba.
3. La primera quimioluminiscencia está lista aproximadamente a 8 minutos del inicio de la prueba.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **11.0 Control de sesgos**

### 11.1 *Del observador*

la recolección, proceso y análisis de los resultados sólo serán realizados por los investigadores

### 11.2 *De selección:*

Se realizarán tablas que resuman los criterios de dolor torácico (probabilidad alta, intermedia y baja) así como los criterios de inclusión y exclusión los cuales se entregarán a los cardiólogos de diferentes servicios para que los pacientes puedan ser ingresados al estudio.

### 11.3 *Del instrumento:*

Los reactivos serán revisados cada mes verificando fecha de vigencia, estos reactivos serán almacenados según las recomendaciones internacionales por el laboratorio (No es estable a Temperatura Ambiente. Refrigerar a 2-8°C por 8 días Congelado por 1 año).

La calibración del equipo ARCHITECH CI 8200 se realizará según las recomendaciones internacionales dadas por el laboratorio fabricante para asegurar precisión en los resultados.

El manejo del equipo para el procesamiento de la muestra será realizado por personal entrenado para el mismo (en este caso personal del laboratorio de la fundación cardio infantil).

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **12.0 Análisis estadístico.**

Se digitó y depuró en Excel versión 2003, se procesó la información en el paquete estadístico para ciencias sociales para Windows SPSS versión 15 y Epi Dat 3.1

Se describieron las variables cualitativas mediante distribuciones de frecuencias y porcentuales, variables cuantitativas con medidas de tendencia central como el promedio y mediana y medidas de dispersión como la desviación estándar y rango intercuartílico,

Se midió la variación mediante el coeficiente de variación u homogeneidad (0-10% Homogéneo, 11-20% medianamente homogéneo, mayor del 20% Heterogéneo).

Para determinar normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con nivel de significancia  $\alpha=10\%$ . La comparación de promedios y proporciones se utilizó la prueba t, para muestras independientes y para PCR debido a que no existió normalidad se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney, todas con un nivel de significancia  $\alpha=5\%$ .

Para las características operativas de las PCR vs provocación de Isquemia y PCR vs Cateterismo se utilizó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa y área bajo la curva ROC. Los intervalos de confianza fueron al 95%.

Se utilizó el análisis de regresión logística binaria para determinar las variables que en el momento del ingreso eran predictoras independientes de Enfermedad Coronaria Significativa.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **13.0. Procedimientos para garantizar aspectos éticos.**

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la fundación Cardio Infantil, previamente al inicio de éste. Así mismo en la base de datos a utilizar se obviaron los nombres de los participantes, los cuales están radicados con un número de serie.

Libre Acceso por parte del Comité en Investigación Clínica de la Fundación Cardio Infantil Instituto de Cardiología y de la Universidad del Rosario, tanto al protocolo como a los datos obtenidos durante la investigación, así mismo como a intervenir en la investigación cuando estos lo consideren pertinente.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### 14.0 Cronograma

La presente investigación comprende el análisis de la proteína c reactiva en pacientes con diagnóstico de dolor torácico de probabilidad intermedia de evento coronario en la fundación cardio infantil.

El proceso de planteamiento del problema y elaboración del protocolo se inició en enero del 2007, el mes de septiembre del 2007 se inicia la recolección de pacientes en el instrumento desarrollado para tal fin, y la alimentación de la base de datos.

Se tiene como meta la culminación de la recolección de información y la completa alimentación de la base de datos para el mes de Abril del 2008.

El análisis de la información en los meses de mayo del 2008, entregando la investigación para revisión y corrección para el mes de Junio del 2008.

Siendo nuestra meta tener la investigación corregida y lista para publicación para el 15 julio del 2008.

La duración total del estudio será de 72 semanas.

	ENERO- ABRIL 2007	MAYO.2007	JUNIO-2007	JULIO 2007	ABRIL-2008	MAYO2008	JUNIO2008	Julio 2008
	(12 semanas)	(4 semanas)	(4semanas)		(40 semanas)	(4 semanas)	4 semanas	(4 semanas)
Planteamiento del problema y diseño del protocolo	X							
Presentación comité de ética		X						

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Presentación universidad del rosario	X			
Inicio recolección de información		X		
Fin recolección de información			X	
Análisis de la información				X
Presentación trabajo para corrección				X
Presentación final.				X
Enviar para publicación.				X

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### 15.0 Presupuesto y personal

En el proceso de recolección y análisis de datos intervinieron de manera exclusiva el investigador y el tutor, Los costos fueron limitados al tiempo invertido en la recolección y análisis de la información. Laboratorios ABBOTT colaboró con el 50% de los reactivos para las muestras de Proteína c reactiva de alta sensibilidad.

#### PRESUPUESTO

<b>PERSONAL</b>			
Investigadores			<b>500.000</b>
Alfonso Muñoz			<b>400.00</b>
Juan Emilio Padilla López (Grupo de investigación)			
Análisis de estadístico			<b>0</b>
<b>Total</b>			<b>0</b>
<b>MATERIALES</b>	<b>Numero</b>	<b>V. Unitario</b>	
Tubos de laboratorio	<b>500</b>	<b>1.000</b>	<b>500.000</b>
Reactivos laboratorio	<b>660</b>	<b>2.500</b>	<b>1.650.000</b>
Guantes	<b>3 cajas</b>	<b>10.000</b>	<b>30.000</b>
Papelería			<b>80.000</b>
Jeringa 10cc	<b>500</b>	<b>500</b>	<b>250.000</b>
<b>Total</b>			<b>2.510.000</b>
<b>Gastos Indirectos</b>			
Imprevistos			<b>600.000</b>
<b>TOTAL</b>			<b>3.110.000</b>
<b>TOTAL COSTOS</b>			<b>4.010.000</b>

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## **16.0 FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Necesita tomar una decisión en cuanto si participa o no. Por favor tómese el tiempo necesario para hacerlo. Lea cuidadosamente la siguiente información y hágale al doctor cualquier pregunta que tenga sobre el estudio.

### **¿Porque se está realizando el Estudio?**

El objetivo de este estudio es Probar la utilidad del examen de laboratorio llamado PCR de alta sensibilidad (h-PCR), para la evaluación del dolor torácico y determinar si es de origen coronario (que está relacionado con el corazón), en el servicio de urgencias, pisos de cardiología y en la Unidad de Cuidados Coronarios de la FCI, y permitir de esta manera su uso como test diagnóstico.

### **¿Quienes no deben estar en el estudio?**

No puede participar en el estudio aquellas personas que por otra enfermedad o por administración de algunos medicamentos puedan alterar el resultado de esta prueba de laboratorio; tales como enfermedad de las articulaciones sea de reciente o de crónico inicio, trauma recientes, infecciones de cualquier ubicación o tiempo de evolución, pacientes que vengán recibiendo manejo con antiinflamatorios no esteroideos, uso agudo o crónico de esteroides, pacientes con enfermedades tumorales recibiendo o no quimioterapia, pacientes con inmunosupresión de cualquier origen, insuficiencia renal crónica de tipo terminal, procedimientos quirúrgicos en el último mes.

### **¿Que se me pedirá que haga? ¿Cuales son mis requerimientos?**

Si usted acepta participar en el estudio, se le harán preguntas acerca de los problemas médicos anteriores que haya tenido su estado de salud actual y sus medicamentos; Se le practica un examen físico.

Se le extraerán 5 -10 cm (que equivale el contenido a dos cucharaditas) de sangre en el momento de ingreso a urgencias, Cuidados intensivos coronarios o quirúrgicos. La

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

muestra de sangre que se obtenga se utilizara para verificar sus niveles de proteína C reactiva PCR en sangre.

**¿Que se sabe sobre esta prueba de laboratorio?**

Siendo la enfermedad coronaria, un evento inflamatorio, y la PCR una prueba de laboratorio temprano (con costos realmente bajos, aun inferiores a los de las tradicionales pruebas de laboratorio para las enfermedades del corazón como el infarto), con comprobado valor pronostico, hace llamativa la idea de su uso como diagnostico en la evaluación del dolor torácico.

**¿Cuanto tiempo estaré en el estudio?**

El estudio no interferirá con el tiempo de hospitalización y en la toma de decisiones por parte de su médico tratante, el tiempo que Usted estará en el estudio inicialmente será el de las dos tomas de sangre una al ingreso del estudio y otra a las 12 horas, posteriormente usted seguirá el manejo según lo establecido por las guías de la fundación Cardio Infantil para el estudio y tratamiento de su enfermedad.

A los 30 días del ingreso al estudio los investigadores se comunicaran (telefónicamente) y realizaran unas preguntas que no duraran más de 5 minutos.

**¿Cuántas otras personas participara en el estudio?**

Cerca de 200 personas participaran en el estudio.

**¿Que efectos adversos (malos) puede participar en el estudio?**

Al tomar la muestra de sangre, usted podría experimentar ciertas molestias y/o desarrollar cierta contusión o una infección menor, la cual ocurre en muy raras ocasiones. En caso de infección relacionada con la toma de las muestras de pcr los costos y antibióticos necesarios, así como los controles médicos necesarios serán asumidos por los investigadores

**¿Qué costos generaran en mi hospitalización al ingresar al estudio?**

Ninguno, su atención y valoración de dolor torácico seguirán las guías y protocolos establecidos por la fundación Cardio Infantil, las muestras de pcr y los resultados no interferirán en la toma de decisiones por parte del médico que valore su caso, los costos de los reactivos (dos tomas) de la pcr así como su proceso estarán asumidos por los realizadores del estudio (Dr. Alfonso Muñoz y Dr Juan Padilla).

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

**¿Existen otras pruebas de laboratorio que identifiquen la causa de mi dolor torácico si decido no participar en el estudio?**

Las siguientes pruebas como troponina I y enzimas cardíacas, son realizadas de rutina en la evaluación del dolor torácico.

**¿Quién tendrá acceso a mis registros y saber que estoy en el estudio?**

Si usted accede a formar parte del estudio, su nombre será mantenido como confidencial. A menos que lo requieran las leyes, solo el doctor y el personal del estudio, el comité de ética tendrá acceso directo a sus registros médicos para verificar la información del estudio.

**A quien le puedo llamar si tiene alguna pregunta?**

Para cualquier pregunta relacionada con el estudio, comuníquese con los médicos del estudio Dr Alfonso Muñoz teléfono 6672727 extensión 1123 o celular 315 8184023 o al Dr. Juan Emilio Padilla López teléfono 6672727 extensión 1432 o celular 310 5508274

**¿Puedo rehusarme a participar en el estudio?**

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar en ,él o puede abandonarlo en cualquier momento. Usted no perderá ningún beneficio a los que tiene derecho. No se le negará su participación en estudios futuros.

Se le entregará una copia firmada de esta copia de consentimiento.

He leído y comprendido esta forma de consentimiento. Se me ha respondido a todas mis preguntas. Voluntariamente acepto participar en el estudio.

**Apellido**\_\_\_\_\_ **Nombre**\_\_\_\_\_

**Firma**\_\_\_\_\_ **Fecha**\_\_\_\_\_

Confirmando que he explicado personalmente la naturaleza, el propósito la duración y los efectos y riesgos previsibles del estudio al sujeto mencionado arriba.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Le explicado cuidadosamente la naturaleza del estudio de investigación descrito arriba al participante. Por medio de la presente certifico que según mi leal saber y entender la persona que firma esta forma de consentimiento comprende la naturaleza, los requisitos, los beneficios y los riesgos de participar, y que su firma es válida. Ningún problema médico o barrera de idioma o educación ha impedido su comprensión.

**Apellido** \_\_\_\_\_ **Nombre** \_\_\_\_\_

**Firma** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Testigos**

**Apellido** \_\_\_\_\_ **Nombre** \_\_\_\_\_

**Firma** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 17.0 ANEXOS

### 17.1 Formulario de recolección de información

#### I. INFORMACION DEL PACIENTE

HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ AÑOS

GENERO:

1. HOMBRE \_\_\_\_\_ 2. MUJER \_\_\_\_\_

TIEMPO HOSPITALARIO \_\_\_\_\_ días

- PROTEINA C RDEACTIVA
  - BASAL(PCR N.1) \_\_\_\_\_
  - A LAS 18 HRS(PCR N.2) \_\_\_\_\_
  - DIFERENCIA PCR (PCR N.2 – PCR N.1)
  
- PROVOCACION DE ISQUEMIA
  - ECO STRES 1. POSITIVO
  - 2.NEGATIVO
  
- PERFUSION MIOCARDICA
  - ECO STRES 1. POSITIVO
  - 2.NEGATIVO
  
- CORONARIOGRAFIA
  - 1. NORMAL
  - 2. LESIONES NO SEIGNIFICATVAS.
  - 3. LESIONES SIGNIFICATIVAS.
  - 4. NO SE REALIZO.
  
- FRACCION DE EYECCION
  - 1. > 55% 2. 45-55% 3. 45-30% 4 <30%.
  
- ANTECEDEENTE DE DIABETES MELLITUS :
  - 1. SI \_\_\_\_.
  - 2. NO \_\_\_\_.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

- ANTECEDENTE HIPERTENSION ARTERIAL
  - 1.SI\_\_\_\_.      2. NO\_\_\_
- TABAQUISMO:
  - 1. SI\_\_\_\_.      2.NO\_\_\_\_\_
- DISLIPIDEMIA:
  - 1. SI\_\_\_\_\_ .    2, NO\_\_\_\_\_
- OTRO TIPO DE ENFERMEDAD
  - 1. HIPOTIROIDISMO
  - 2. EPOC
  - 3.ASMAS.
  - OTRA.  
    CUAL\_\_\_\_\_
  
- ANTIAGREGANTES 1. SI\_\_\_\_\_ 2. NO\_\_\_\_\_
- TRATAMIENTO ANTI DISLIMEDEMIA
  - 1.ESTATINAS O FIBRATOS
  - 2. NO
- ANTIHIPERTENSIVOS
- 1. SI\_\_\_\_\_.      2. NO\_\_\_\_\_
- OTRO TIPO DE MEDICAMENTO;
  - 1. SI\_\_\_\_. 2. NO\_\_\_\_\_
  - CUAL\_\_\_\_\_
- MANEJO RECIBIDO
- 1. MEDICO\_\_\_\_\_ 2. PERCUTANEO O QUIRURGICO

#### EVALUACION A 30 DIAS

- HOSPITALIZACION POR DOLOR TORACICO 1. SI\_\_\_\_\_.
- 2. NO\_\_\_\_\_
- FALLA CARDIACA      1. SI\_\_\_\_\_.
- 2. NO\_\_\_\_\_



Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 18.0 RESULTADOS

### Características Generales

Durante el periodo de recolección ingresaron 252 , se excluyeron 49 pacientes por no realización de alguna muestra de PCR, El total de pacientes que cumplieron las características del estudio para el análisis fueron 203.

La edad promedio total de los pacientes fue de  $60.8 \pm 11$  años, la edad mínima fue de 28 años y la máxima de 94 años, la variabilidad fue heterogénea (CV=21%). Los dos géneros tuvieron una distribución sin diferencia significativas, género masculino 59%(n=122) y género femenino 49% (n=82). Los factores de riesgo asociados fueron: Hipertensión arterial 76%(n=155), Dislipidemia 68.1%(n=139), Diabetes Mellitus tipo2 20.6%(n=42), Obesidad 7.4%(n=15) y tabaquismo 9.3%(n=19). Otras enfermedades fueron hipotiroidismo 19.1%(n=39), EPOC 3.9%(n=8), Asma 1.5%(n=3).

Los días de hospitalización en promedio fue de  $2.83 \pm 2$  días con un mínimo de 1 día y un máximo de 22 días, la variabilidad fue heterogénea (CV=70.3%). La función Ventricular Izquierda fue: <30% en ningún paciente(0%,n:0), de 30 al 45%(2%, n=4), de 45 al 55% (9.3%, n=19) y > al 55%(88.7%, n=181).

A 178 pacientes se les realizo la provocación de isquemia y a 66 se les realizo. De las 43 pruebas positivas para provocación de Isquemia se encontró en el cateterismo: normal el 18.6%(n=8), lesiones no significativas el 27.9%(n=12) y lesiones significativas el 53.5%(n=23). El total de cateterismos realizados fueron 66 pruebas se encontró: Normal el 27%(n=18), lesiones no significativas el 25.8%(n=17) y lesiones Obstructivas el 47%(n=31). En el seguimiento a los 30 días no se encontró nuevas hospitalizaciones de causa cardiovascular (dolor torácico, síndrome coronario agudo, falla cardiaca y muerte).

### Comparación de los grupos:

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Se realizó la comparación de los grupos de la siguiente manera: Un primer grupo en el cual se encuentran los pacientes con enfermedad coronaria Significativa (lesión >70%), Un segundo grupo en el cual se encuentran pacientes con Enfermedad coronaria no significativa, cateterismo normal y prueba de provocación de isquemia negativo.)

Al comparar los grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativa en: días de hospitalización, diabetes mellitus Tipo2, dislipidemia y antiagregantes (prueba t muestras independientes). Siendo estas diferencias fueron más altas en el primer grupo (Enfermedad coronaria Significativa) que en el segundo grupo. (Tabla 1)

Tabla 1. *Características Basales*

	Lesiones Significativas n=31	Normal- lesiones no significativas, n=172	valor p
Edad (Promedio±D.E )	60.87±11.7	61.6±13	0.762
Días Hospitalización (Promedio±D.E )	5.17±4	2.42±0.9	0.001**
Hombres(%)	16(51.6)	86(50)	0.869
Diabetes Mellitus ( %)	12(38.7)	29(16.9)	0.025*
HTA(%)	27(87.1)	127(73.8)	0.063
Dislipidemia(%)	27(87.1)	111(64.5)	0.003**
Obesidad(%)	3(9.7)	12(6.9)	0.599
Tabaquismo(%)	3(9.7)	16(9.3)	0.948
Antiagregantes(%)	27(87.1)	94(54.7)	0.000**
Anihipertensivos(%)	27(87.1)	130(75.6)	0.104
Otros medicamentos(%)	7(22.6)	34(19.8)	0.721

HTA: Hipertensión Arterial. \*Significativo al 0.05. \*\*Significativo al 0.01

### **Resultados Proteína C Reactiva enfermedad coronaria Significativa vs Enfermedad coronaria no significativa o Normal.**

En las pruebas de PCR al inicio, a las 24 horas y la diferencia de estas dos, no se encontró normalidad (prueba Kolgomorov-Smirnov, valor p=0.00). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en PCR basal, a las 24 horas y en la diferencia, (Prueba Mann-Whitney), siendo más altas en el diagnostico de enfermedad coronaria Obstructiva que en Lesiones no significativas-normal o isquemia negativa. (Tabla 2).

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Tabla 2. *Diferencias Valor PCR*

Pcr-h (mg/l)	Lesiones Significativas	Enfermedad coronaria no significativa o Normal	valor p
	n=31	n=172	
Basal	0.39(0.21-2.43)	0.25(0.12-0.49)	0.002**
18 Horas	0.8(0.34-2)	0.25(0.11-0.58)	0.00**
Diferencia (δ)	0.08(-0.06;0.52)	0.01(-0.04;0.04)	0.135

\*Significativo al 0.05. \*\*Significativo al 0.01

La utilidad para el diagnóstico es muy baja en todos las PCR-h (basal, 18 hrs y Diferencia de PCR) observando el comportamiento de las áreas de las curvas ROC, La PCR a las 18 horas es mejor prueba diagnóstica que la PCR basal y la diferencia(PCR18hrs-PCR basal) con una área estimada bajo la curva ROC de 0.74 (IC 95%, 0.64-0.83)(Figura 2), con sensibilidad 16.3 (IC95%,1.57-30.69).especificidad 98.62% (IC 95%, 96.01-100), una razón de probabilidad positiva de 9.25 (IC 95% 2.33-36.73), y una razón de probabilidad negativa de 0.85 (IC95%, 0.73-0.100) comparada con las PCR basal: área bajo la curva ROC de 0.68 (IC 95%, 0.57-.78)(Figura 1). sensibilidad de 22.58%(IC 95%, 6.25-38.91), especificidad 98.26 (IC 95%, 96.01-100) para una razón de probabilidad positiva de 12.95(ic 95%, 3.95-47.38) y la diferencia de PCR con área bajo la curva ROC 0.58 (IC 95%, 0.44-0,73)(Figura 3). sensibilidad 58.06% (IC 95%, 39.08-77.05), especificidad 46.51% (IC 38.77-54.26). Razón de probabilidad positiva de 1.09 (IC 95%, 0.78-1.51). (Tabla 3).

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

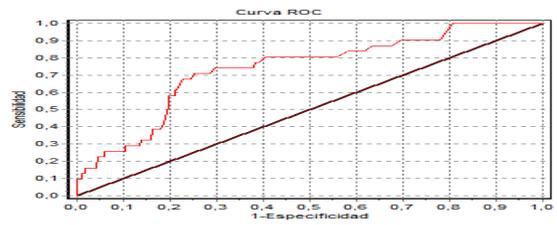
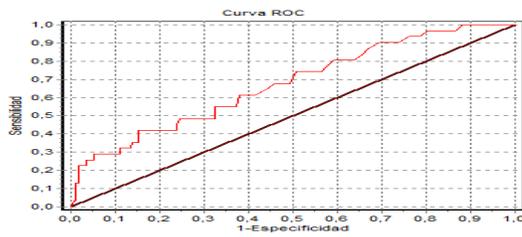
Tabla 3. Rendimiento de las PCR para el diagnóstico de enfermedad coronaria significativa. (Cateterismo y provocación de isquemia).

	Enfermedad Coronaria		Total		%	IC 95%	
	Significativa.						
<b>Pcr-as basal</b>							
Pcr	Positivo	Negativo		Sensibilidad	22.58	6.25-	38.91
≥3 mg/l	7	3	10	Especificidad	98.26	96.01-	100
<3 mg/l	24	169	193	Razon Ver+	12.95	3.95-	47.38
				Razon Ver-	0.79	0.65-	0.95
				Area ROC	0.68	0.57-	0.78
				VPP	70	36.60-	100
				VPN	87.56	82.56-	92.48
<b>Pcr 18 Horas</b>							
Pcr	Positivo	Negativo		Sensibilidad	16.13	1.57-	30.69
≥3 mg/l	5	3	8	Especificidad	98.26	96.01-	100
<3 mg/l	26	169	195	Razon Ver+	9.25	2.33-	36.73
				Razon Ver-	0.85	0.73-	1.00
				Area ROC	0.74	0.64-	0.83
				VPP	62.50	22.7-	100
				VPN	86.67	81.64-	91.69
<b>Diferencia de Pcr</b>							
PCR	Positivo	Negativo		Sensibilidad	58.06	39.08-	77.05
≥0 mg/l	18	92	110	Especificidad	46.51	38.77-	54.26
<0 mg/l	13	80	93	Razon Ver+	1.09	0.78-	1.51
				Razon Ver-	0.90	0.58-	1.41
				Area ROC	0.58	0.44-	0.73
				VPP	52.94	34.69-	71.19
				VPN	59.83	40.80-	77.95

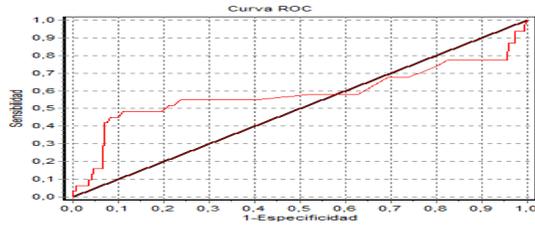
Grafica 1. Curva ROC de PCR basal.

Grafica 2. Curva ROC de PCR a las 18 horas.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.



Grafica 1. Curva ROC diferencia de PCR.



### Análisis de regresión logística.

En el análisis de regresión logística que incluyo las variables que fueron significativas en análisis univariado , fueron Diabetes Mellitus Tipo 2 y Pcr a las 18 horas(Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de regresión logística.

Variabes	OR	IC 95%		Valor p
EDAD	0,99	0,95	- 1,02	0,404
DMT2	2,60	1,02	- 6,62	0,045
HTA	1,23	0,41	- 3,71	0,718
DISLIPIDEMIA	1,74	0,72	- 4,25	0,221
OBESIDAD	0,43	0,08	- 2,48	0,347
TABAQUISMO	2,08	0,60	- 7,17	0,248
PCRN18 HRS	2,05	1,31	- 3,22	0,002

DMT2:diabetes mellitus tipo 2, HTA:hipertensión arterial, PCR18HRS(proteína c reactiva a las 18 hrs), IC(intervalo de Confianza), OR: odds Ratio.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

### **Comportamiento Proteína C Reactiva en grupo de Provocación de Isquemia.**

Al comparar los grupos de provocación de Isquemia se encontraron diferencias estadísticamente significativa en: días de hospitalización, diabetes mellitus y antiagregantes, (prueba t muestras independientes). Siendo estas diferencias más altas en el diagnóstico de prueba de isquemia positiva que en prueba de isquemia negativa. (Tabla 5).

**Tabla 5. Características Basales (grupo provocación de isquemia.)**

	Positivo n=43	Negativo n=135	valor p
Edad (Promedio±D.E )	63.05±11.8	61.24±13.6	0.437
Días Hospitalización (Promedio±D.E )	3.74±2	2.34±0.9	0.00**
Hombres(%)	22 (51.2)	71 (52.6)	0,871
Diabetes Mellitus ( %)	15 (34.9)	20 (14.8)	0.015*
HTA(%)	35(81.4)	96(71.1)	0.155
Dislipidemia(%)	33(76.7)	83(61.5)	0.053
Obesidad(%)	3(7)	10(7.4)	0.925
Tabaquismo(%)	6(14)	13(9.6)	0.427
Antiagregantes(%)	35(81.4)	66(48.9)	0.00**
Anihipertensivos(%)	35(81.4)	99(73.3)	0.261
Hipolipemiantes	38(88%)	108(80%)	0.189
Otros medicamentos(%)	12(27.9)	27(20)	0.311

HTA : Hipertensión Arterial. \*Significativo al 0.05. \*\*Significativo al 0.01

En las pruebas de PCR al inicio, 24 horas y la diferencia de PCR, no se encontró normalidad (prueba Kolgomorov-Smirnov, valor p=0.00)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en PCR basal, a las 24 horas y en la diferencia, (Prueba Mann-Whitney), siendo más altas en el diagnóstico de prueba isquemia positivo que en prueba de isquemia negativa. (Tabla 6)

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

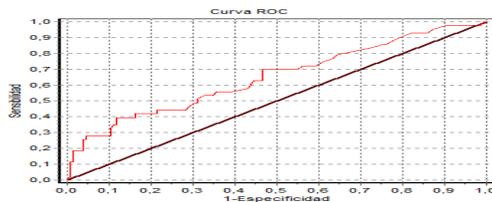
Tabla 6. *Diferencias del Valor PCR.*

	Positivo	Negativo	valor p
Pcr-h (mg/l)	n=43	n=135	
Basal (Mediana, Rango Intercuartilico)	0.39(0.16-1.46)	0.23(0.12-0.45)	0.031*
18 Horas (Mediana, Rango Intercuartilico)	0.8(0.32-2.1)	0.23(0.11-0.55)	0.00**
Diferencia de Pcr (Mediana, Rango Intercuartilico)	0.06(-0.05-0.53)	0.01(-0.03-0.04)	0.042*

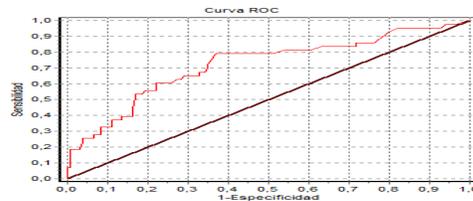
\*Significativo al 0.05 , \*\*Significativo al 0.01

La utilidad para el diagnóstico es muy baja en todas las PCR (basal, 18 hrs y Diferencia de Pcr) observando el comportamiento de las áreas de las curvas ROC(Tabla 7), La Pcr a las 18 horas es mejor prueba diagnóstica que la PCR basal y la diferencia(PCR 18hrs-PCR basal),con una área estimada bajo la curva ROC de 0.72(Grafica 5),con sensibilidad 16.28 (IC 95%,4.08-28.48).especificidad 99.2% (IC 95%, 97.44-100), una razón de probabilidad positiva de 21.98 (IC 95% 2.78\_173.6), y una razón de probabilidad negativa de 0.84 (IC95%, 0.74-0.96) comparada con los PCR basal(Grafica 4) y le diferencia de PCR(grafica 6).

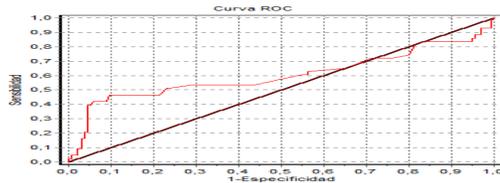
Grafica 4. *Curva ROC de PCR basal.*



Grafica5. *Curva ROC de PCR a las 18horas.*



Grafica 6. *Curva ROC de Pcr diferencia.*



Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Tabla 7. Rendimiento de las PCR para el diagnóstico de enfermedad coronaria.

	Isquemia		Total		%	IC 95%	
Per basal.							
Per .	Positivo	Negativo		Sensibilidad	18.6	5.81-	31.4
≥3 mg/l	8	2	10	Especificidad	98.52	96.11-	100
<3 mg/l	35	133	168	Razon Ver+	12.56	2.77-	56.9
				Razon Ver-	0.83	0.72-	0.95
				VPP	80	50.21-	100
				VPN	79.17	72.73-	82.61
				Area ROC	0.65	0.55-	0.75
PCR 18 Horas							
PCR	Positivo	Negativo		Sensibilidad	16.28	4.08-	28.48
≥3 mg/l	7	1	8	Especificidad	99.26	97.44-	100
<3 mg/l	36	134	170	Razon Ver+	21.98	2.78-	173.64
				Razon Ver-	0.84	0.74-	0.96
				VPP	87.50	58.33-	100
				VPN	78.82	72.39-	85.26
				Area ROC	0.72	0.63	0.82
Diferencia de pcr							
PCR	Positivo	Negativo		Sensibilidad	60.47	44.69-	76.24
≥0 mg/l	26	76	102	Especificidad	43.7	34.97-	52.44
<0 mg/l	17	59	76	Razon Ver+	1.07	0.81-	1.43
				Razon Ver-	0.9	0.6-	1.37
				VPP	25.49	16.54-	34.44
				VPN	77.63	67.61-	87.66
				Area ROC	0.60	0.48-	0.72

#### Resultados Proteína C Reactiva enfermedad coronaria con Cateterismo

Al comparar los grupos por cateterismo se encontraron diferencias estadísticamente significativa en días de hospitalización, (prueba t muestras independientes). Siendo estas diferencias mas altas en Enfermedad Coronaria con lesiones significativas. (Tabla 8)

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

Tabla 8. *Características Basales grupo Cateterismo.*

	Lesiones Significativas n=31	Normal- lesiones no sig. n=35	valor p
Edad (Promedio±D.E )	60.87±11.7	63.54±10.5	0.332
Dias Hospitalización (Promedio±D.E )	5.17±4	2.71±0.8	0.003**
Hombres(%)	16(51.6)	15(42.9)	0.485
Diabetes Mellitus ( %)	12(38.7)	7(20)	0.101
HTA(%)	27(87.1)	29(82.9)	0.638
Dislipidemia(%)	27(87.1)	26(74.3)	0.190
Obesidad(%)	3(9.7)	1(2.9)	0.270
Tabaquismo(%)	3(9.7)	3(8.6)	0.879
Antiagregantes(%)	27(87.1)	26(74.3)	0.190
Anihipertensivos(%)	27(87.1)	29(82.9)	0.638
Hipolipemiantes	26(83%)	27(77.3)	0.196
Otros medicamentos(%)	23(74.2)	24(68.6)	0.802

#### Resultados Proteína C Reactiva enfermedad coronaria con Cateterismo

En las pruebas de Pcr al inicio, a las 18 horas y la diferencia de PCR, no se encontró normalidad (prueba Kolgomorov-Smirnov, valor p=0.0)

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en PCR a las 18 horas, (Prueba Mann-Whitney), siendo mas altas las medianas en enfermedad coronaria con lesiones significativas 0.08(IC 95%, 0.34-2.0). (Tabla 9).

Tabla 9. *Diferencias del Valor PCR Grupo con Cateterismo.*

	Lesiones Significativas n=31	Normal- Lesiones no significativas. n=35	valor p
Pcr-h (mg/l)			
Basal	0.39(0.21-2.43)	0.29(0.13-0.9)	0.1
18 Horas	0.8(0.34-2)	0.33(0.17-1.1)	0.028*
Diferencia pcr	0.08(-0.06-0.52)	0.01(-0.03-0.04)	0.375

\*Significativo al 0.05

\*\*Significativo al 0.01

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

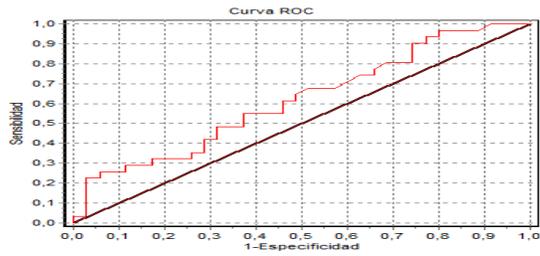
La utilidad para el diagnóstico es muy baja en todas las PCR, observando las aéreas de las curvas ROC, el PCR a las 18 horas es mejor prueba diagnóstica 0.65 (IC 95%, 0.52-0.79)(Grafica 8), que el PCR basal y la diferencia (PCR18hrs-PCR basal)(Grafica 7 y 9), (Tabla 10).

Tabla 10. *Comportamiento de la PCR para el diagnóstico de la enfermedad Grupo con Cateterismo.*

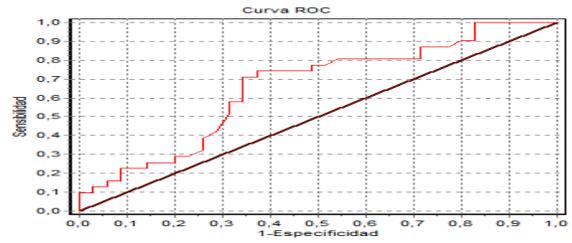
	Enfermedad Significativa	Coronaria Total		%	IC 95%	
<b>Pcr-as basal</b>						
Pcr	Positivo	Negativo		Sensibilidad	22.58	6.25- 38.91
≥3 mg/l	7	1	8	Especificidad	97.14	90.19- 100
<3 mg/l	24	34	58	Razon Ver+	7.90	1.03- 60.71
				Razon Ver-	0.80	0.65- 0.97
				Area ROC	0.618	0.48- 0.75
				VPP	87.50	58.33- 100
				VPN	58.62	45.08- 72.16
<b>Pcr 18 Horas</b>						
Pcr	Positivo	Negativo		Sensibilidad	16.13	1.57- 30.69
≥3 mg/l	5	2	7	Especificidad	94.29	85.17- 100
<3 mg/l	26	33	59	Razon Ver+	2.82	0.59- 13.53
				Razon Ver-	0.89	0.75- 1.06
				Area ROC	0.6576	0.52- 0.79
				VPP	71.43	30.82- 100
				VPN	55.93	42.42- 69.45
<b>Diferencia</b>						
Pcr	Positivo	Negativo		Sensibilidad	58.06	39.08- 77.05
≥0 mg/l	18	16	34	Especificidad	54.29	36.35- 72.22
<0 mg/l	13	19	32	Razon Ver+	1.27	0.79- 2.03
				Razon Ver-	0.77	0.46 1.29
				Area ROC	0.56	0.42- 0.71
				VPP	52.94	34.69- 71.19
				VPN	59.83	40.80- 77.95

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

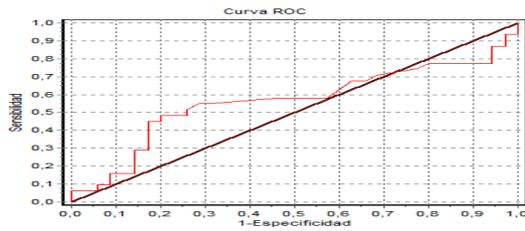
Grafica 7. Curva ROC PCR Basal.



Grafica 8. Curva ROC PCR 18 horas.



Grafica 9. Curva ROC PCR Diferencia.



Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 19.0 BIBLIOGRAFIA.

1. Anderson JL. Et al. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116:e148-e304.
2. Lozano T. Enab J. Almenar V. Graells M, Molina J. Antorrena I. et al. Evaluación de los pacientes con dolor torácico agudo de origen incierto mediante la determinación seriada de los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(8):817-24
3. Shari SB. Nader R. Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Clinical Importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493.
4. Morrow DA. Rifai N. Antman EM. Weiner DL. Imccabe CH. Braunwald E. C-Reactive Protein Is a Potent Predictor of Mortality Independently of and in Combination With Troponin T in Acute Coronary Syndromes:A TIMI 11A Substudy. *JACC* Vol. 31, No. 7.June 1998:1460-5.
5. Heeschen C. Hamm CW. Bruemmer J. Simoons ML. the CAPTURE Investigators.Predictive Value of C-Reactive Protein and Troponin T in Patients With Unstable Angina: AComparative Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 35, No. 6, 2000
6. Ridker PM. Buring JE. Shih J. Events Among Apparently Healthy Women Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular. *Circulation* 1998;98:731-733
7. Tsimikas S. Willerson JT. Ridker PM. C-Reactive Protein and Other Emerging Blood Biomarkers to Optimize Risk Stratification of Vulnerable Patients. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 47, No. 8 Suppl C.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

8. Ridker PM. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;Vol. 49, No. 21.
9. Ridker PM. Rifai N. Cook NR. et al. Factors for Cardiovascular Disease in Women Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, *JAMA*. 2005;294(3):326-333.
10. Zwaka TP. Hombach V. Torzewiski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: *Circulation* 2001; 103: 1194-7
11. Sánchez PL. Rodríguez MV. Villacorta E. Albarrán C. Cruz I. Moreiras JM. Martínez F. Cinética de la proteína C reactiva en las distintas manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):441-7
12. Göran K.H et al. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
13. Ohl K, Hu FB. Manson JE. Stampfer MJ. Willett WC. Dietary Fat Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women: 20 Years of Follow-up of the Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology* 2005;161:672-679
14. Zwaka TP. Hombach V. Torzewiski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: *Circulation* 2001; 103: 1194-7
15. Lindahl B. Toss H. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to long-term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;Vol 343(16);1139-1147.
16. Ridker PM. Clinical Application of C- Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107;363-369
17. Danesh JC. Wheeler JG. Gideon MS. Shinichi E. C- Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-97.
18. Ridker PM. Rifai N. Cook NR. et al. Factors for Cardiovascular Disease in Women Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, *JAMA*. 2005;294(3):326-333.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

## 20.0 Discusión.

El dolor torácico es una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencia y cardiología, convirtiéndose en un reto para el clínico el lograr una adecuada clasificación empleando una herramienta diagnóstica que sea lo suficientemente sensible y específica para establecer el riesgo y pronóstico de este grupo de pacientes.

Actualmente se cuenta con una tecnología con la suficiente evidencia a nivel mundial, lamentablemente nuestra población no tiene un total acceso a la misma, haciendo necesario la búsqueda de herramientas diagnósticas que sean más económicas y rápidas que logren el mismo acercamiento de las pruebas tradicionales.

Es ampliamente reconocida la relación existente en aterosclerosis y proceso inflamatorio, muchos de los marcadores biológicos en investigación juegan un papel importante en este proceso, no solo siendo simple marcadores sino cumpliendo un proceso activo en la inflamación y aterosclerosis, uno de los marcadores más estudiados ha sido la proteína C reactiva, se ha logrado identificar su papel en cuanto a pronóstico en varios grupos de pacientes (síndromes coronarios agudos, síndrome metabólico, diabetes mellitus), en los pacientes con dolor de probabilidad intermedia los datos obtenidos son heterogéneos y no reproducibles, una explicación para estos resultados estaría explicado por el desconocimiento hasta la fecha de realizados dichos estudios del comportamiento de la PCR, este comportamiento (cinética) fue descrito por Pedro L Sánchez y colaboradores(11) en el 2005, posterior a este y hasta la fecha sólo se ha realizado un estudio basandose los resultados de la cinética de la PCR y fue el realizado por Teresa Lozano y colaboradores (2) describiendo resultados muy interesantes encuan to al papel de la PCR como herramienta diagnóstica y pronóstica en el grupo de pacientes con dolor toracico de probabilidad intermedia, por lo cual se hace necesario ampliar la investigación para confirmar la reproducibilidad de dichos resultados.

En nuestro estudio los pacientes atendidos por dolor torácico de probabilidad intermedia (ekg normal o no diagnóstico y marcadores de injuria miocardica negativos), continuaron el estudio recomendado por las guías internacionales para enfermedad

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

coronaria (ecocardiograma estrés, perfusión miocárdica o cateterismo), aquellos con test de isquemia inducida positiva se les realizó cateterismo, encontrando finalmente: enfermedad coronaria obstructiva en el 15%, enfermedad coronaria no significativa en el 8.3% y Normal en el 8.8%.

Se encontró diferencias estadísticamente significativas en las PCR (basal, 18 hrs y diferencia), con enfermedad coronaria Obstructiva vs el grupo con enfermedad coronaria no significativa o normal respectivamente: PCR basal 0.39(0.21-2.43) vs 0.25(0.12-0.49) p 0.002, PCR 18 hrs 0.8(0.34-2.0), vs 0.25(0.11-0.58) p 0.001, PCR la diferencia de PCR 0.068(0.06-0.52) vs 0.01 (0,01 (-0.04-0.04) p 0.135. Estos hallazgos fueron muy similares cuando se analizaron los grupos en forma independiente (Grupo con Provocación de isquemia y Grupo con Cateterismo), al comparar estos resultados con los del estudio de Teresa Lozano y colaboradores (2), se encontró hallazgos similares en las PCR de la segunda muestra comparando los grupos de enfermedad coronaria y sin enfermedad coronaria, PCR a las 24 hrs 8.64(2.38-19.90) vs 2.59 (1.41-7.45) p 0.000, nuestro estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la diferencia de PCR como si lo encontró el estudio de Tereza y Lozano 6.40(0.68-14.40) vs 0.24 (-0.17-1.54) p 0.000. este hallazgo puede estar explicado porque en nuestro estudio la segunda muestra fue tomada a las 18 hrs y no a las 24 hrs como el referenciado, lo que permite tener diferencia en la segunda muestra y la diferencia de la PCR explicado por el comportamiento de la cinética de la PCR descrita por Pedro L Sánchez y colaboradores(11), en donde encontró una elevación logarítmica después de las 18-24hrs con un pico máximo a las 36-42 hrs y este fue mayor en el Infarto agudo del miocardio con elevación del ST seguido por el Infarto sin elevación del ST y menor en angina Inestable.

Las Medias de PCR en nuestro estudio fueron bajas y según los datos del Women's Health Study(6) en donde se dividieron por cuartiles los resultados de PCR en < 1mg/dl, 1.0-3.0mg/dl y > 3.0 mg/dl, el riesgo absoluto para enfermedad cardiovascular es bajo para aquellos con PCR menor a 0.5 mg/dl, y el riesgo continua incrementándose proporcional a la elevación de la PCR, siendo de alto riesgo Pacientes con PCR mayor a 3.0 mg/d(6,7). La resultados de PCR con medias bajas en nuestro estudio puede estar explicado por el uso de medicamentos en todos los grupos que pueden modular la

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

respuesta inflamatoria (Estatinas, iecas, asa), además la población estudiada con probabilidad intermedia con ekg normal o no diagnóstico y marcadores de injuria miocárdica negativos estratifican a la mayoría de los pacientes en un riesgo bajo según la evidencia actual.

En el estudio de PCR de Tereza Lozano y colaboradores encontró un mejor rendimiento diagnóstico en la diferencia de PCR, encontrando que la ausencia de incremento de los valores de PCR a las 24 hrs con respecto al valor basal puede descartar enfermedad coronaria con una sensibilidad del 95% (IC 95%, 81-98%) y especificidad del 40% (IC 95%, 32-47%), con un valor predictivo negativo del 97%. Comparado con la prueba de esfuerzo, la cual tiene menor sensibilidad y especificidad, en nuestro estudio el análisis estadístico fue comparándolo con provocación de isquemia (ecocardiograma estrés) que tiene una especificidad y sensibilidad más alta. En contraste el comportamiento de la PCR en nuestro estudio para todos los grupos tuvo una utilidad diagnóstica baja, encontrando que la PCR a las 18 horas es mejor prueba diagnóstica, seguida de la PCR basal y con menor utilidad diagnóstica la diferencia de PCR (PCR18 hrs-PCR basal), la PCR a las 18 horas tuvo un mejor comportamiento del área de la curva ROC de 0.74 (IC, 0.64-0.83), con sensibilidad del 16.13% (IC 95%, 1.57-30.69), especificidad del 98.26% (IC 95%, 96.01-100), un valor predictivo negativo de 86.67% (IC 95%, 81.64-91.69). Estos hallazgos fueron similares cuando se analizaron de forma independiente los grupos de provocación de isquemia y cateterismo. Nuestros resultados contrastan con los del estudio de Teresa Lozano(2), en donde encontró un mejor rendimiento en la diferencia de PCR con una curva ROC de 0.77 (IC 95%, 0.69-0.85) y encontrando que la diferencia cuando su valor es negativo mejora la capacidad para identificar a los pacientes con bajo riesgo de síndrome coronario agudo y disminuyendo la probabilidad pre test (valor predictivo negativo 97%, razón de probabilidad negativa 0.13), la explicación para estas diferencias pueden estar dadas por una toma más tardía de la segunda muestra del estudio de referencia que fue a las 24 hrs, en contraste la toma de la segunda muestra por parte de nuestro estudio fue a las 18 horas.

Encontramos un valor predictivo negativo a las 18 hrs de 86.67.5%, para un valor de PCR > de 3 mg/dl y enfermedad coronaria significativa, relacionándose con hallazgos

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

de estudios previos en donde la PCR con valor a 3mg/dl mostró un mayor riesgo de evento cardiovascular como Womens Health Study (6,7), ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities Study)(3,8) en donde el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria obtenido tras el ajuste por los factores de riesgo, para valores de PCR > 3,0 mg/l, fue de 1,72 (IC del 95%, 1,24-2,39), y el estudio MONICA(8,10) obtuvo una razón de riesgo de 2,21 (IC del 95%, 1,41-3,27).

Durante el seguimiento a 30 días no se observó hospitalización de causa cardiovascular (dolor torácico, Síndrome Coronario agudo, Insuficiencia cardiaca o muerte) hallazgo muy similar al estudio de referencia.

Este estudio tiene limitaciones: primero, no se realizó a toda la población del estudio la prueba de oro (cateterismo cardiaco), lo que puede originar un sesgo de selección, aunque las recomendaciones y guías actuales para el dolor torácico de probabilidad intermedia que su estudio debe realizarse con una prueba de Isquemia, el realizar una prueba invasiva y a la vez costosa como es el cateterismo cardiaco con las características de esta población conllevaría a un gasto excesivo al sistema de salud en cualquier país. Segundo, fue realizado en un solo centro lo cual conlleva a una pérdida de la validez externa. Tercero, existe una gran variabilidad en los valores de PCR intraanálisis y no se han podido establecer un valor punto de corte en pacientes con dolor torácico de probabilidad intermedia, nuestros resultados no fueron reproducibles a los resultados del estudio de Teresa Lozano que puede explicarse por la diferencia de tiempo en la toma de la segunda muestra.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.

#### 21.0 Conclusiones.

- Nuestro estudio muestra una utilidad diagnóstica baja de la PCR en el dolor torácico de probabilidad intermedia para enfermedad coronaria.
- El mejor comportamiento diagnóstico se encontró en la PCR a las 18 hrs con una alta especificidad y un alto Valor predictivo negativo para un valor de PCR > de 3mg/dl, siendo menor la utilidad de la PCR basal y diferencia de la PCR.
- Nuestros hallazgos no se correlacionaron con estudios previos en este grupo de población.
- No se pudo establecer un punto de Corte de la PCR diferente a los ya existentes debido a la variabilidad de la PCR entre la población de estudio.
- Las limitaciones encontradas en nuestro estudio hacen necesaria la realización de un estudio multicéntrico.

Proteína c reactiva ultrasensible (h-pcr) en el dolor torácico de probabilidad intermedia para síndrome coronario agudo.