

# Determinación combinada de proteína C reactiva y troponina I en pacientes que concurren a la Unidad de Emergencias con dolor precordial

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA\*, CARLOS BOISSONNET\*, DIEGO PÉREZ DE ARENAZA†, MARÍA C. BAHIT\*, FLORENCIA ROLANDI, RAÚL DE MIGUEL, EUGENIA NATALE, MARÍA I. BETTATI, HUGO PERALTA, MARIANO FALCONI

## RESUMEN

### Introducción y objetivos

Los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y los niveles séricos de CK-MB son variables pronósticas en la evaluación de pacientes con dolor precordial. El objetivo de este trabajo fue determinar el valor pronóstico adicional de la troponina I (TnI) y de la proteína C reactiva (PCR) en una población de pacientes con dolor de precordial que consultan al Departamento de Emergencias.

### Material y métodos

Se realizó el seguimiento de 784 pacientes consecutivos con dolor precordial durante 120 días para evaluar la frecuencia de muerte o IM no fatal. Se obtuvo sangre al ingreso para evaluar los niveles de TnI y PCR. Los investigadores fueron ciegos a estos resultados.

### Resultados

Del total de pacientes, 394 (50,2%) fueron dados de alta (dolor no coronario) y 390 (49,8%) fueron hospitalizados con diagnóstico de angina inestable o infarto. La frecuencia de muerte o infarto a los 120 días fue del 3,8%; la frecuencia más alta (14,9%) se observó en el grupo con TnI y PCR elevadas ( $p = 0,0001$ ). Se identificaron cuatro predictores independientes de muerte o infarto por regresión de Cox: enfermedad coronaria previa (HR 2,97, IC 95% 1,42-6,25;  $p = 0,004$ ); cambios del segmento ST (HR 3,01, IC 95% 1,31-7,14;  $p = 0,009$ ); TnI  $\geq 0,4$  ng/ml (HR 2,85, IC 95% 1,23-6,66;  $p = 0,015$ ) y PCR  $\geq 5$  mg/L (HR 2,42, IC 95% 1,45-5,26;  $p = 0,020$ ). La combinación de TnI y PCR fue superior que la estratificación convencional por clínica y ECG, especialmente en el grupo de riesgo intermedio.

### Conclusiones

En pacientes con dolor torácico, la combinación de TnI y PCR mejora la estratificación de riesgo en comparación con el uso convencional de la clínica y el ECG, especialmente en los pacientes con un nivel de riesgo intermedio.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:416-423.

Recibido: 21/03/2005  
Aceptado: 17/10/2005  
Dirección para separatas:  
Dr. José Luis Navarro Estrada  
Hospital Italiano -  
Servicio de Cardiología  
Gascón 450  
(1181) Buenos Aires, Argentina  
Fax (5411) 4958-2623  
Tel. (5411) 4959-0200 ext. 8920  
e-mail: jose.navarroestrada@  
hospitalitaliano.org.ar

## Palabras clave

> Angina inestable - Pronóstico - Enfermedad coronaria

## INTRODUCCIÓN

El dolor precordial es una causa frecuente de consulta en el Departamento de Emergencias (DE). El diagnóstico, así como la estratificación de riesgo, aún implican en estos días un desafío clínico considerable. Los hallazgos clínicos, electrocardiográficos y los niveles anormales de CK-MB son variables pronósticas importantes. Sin embargo, la ausencia de anomalías en una o más de estas variables puede llevar a dar de alta inapropiadamente a pacientes con infarto de miocardio (IM).

Se ha demostrado que la elevación de troponina es más sensible y específica que la elevación de CK-MB

para el diagnóstico de injuria miocárdica y probablemente expresa necrosis miocárdica aguda focal debido a la microembolización de una placa coronaria accidentada. (1) Además, el fenómeno inflamatorio presente en los síndromes isquémicos agudos causa elevación de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR). (2, 3) Tanto la troponina como la PCR indican el riesgo subsiguiente de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome isquémico agudo (SIA). (4-8) Sin embargo existe poca información del valor potencial de la combinación de la troponina y la PCR medidas a la admisión en la heterogénea población de pacientes que se presentan con dolor precordial en el DE.

El objetivo de este estudio fue determinar prospectivamente el valor pronóstico incremental de la troponina I (TnI) y de la PCR en pacientes que se presentan en el DE con dolor precordial como principal motivo de consulta.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

**Pacientes.** Entre noviembre de 1998 y diciembre de 1999 se evaluaron 1.534 pacientes consecutivos que consultaron por dolor precordial al Departamento de Emergencias (DE) del Hospital Italiano de Buenos Aires. De éstos, se excluyeron 712 pacientes porque el dolor fue claramente no cardíaco. De los 822 pacientes restantes se excluyeron 27 por inestabilidad hemodinámica y 11 debido a la coexistencia de una enfermedad reumática autoinmune o insuficiencia renal crónica (creatinina  $\geq 2$  mg/dl); de este modo, 784 pacientes constituyeron la población de este estudio.

**Recolección de los datos.** La estratificación de riesgo inicial en el DE se basó en datos clínicos, electrocardiográficos y en los niveles séricos de CK-MB de acuerdo con las recomendaciones de las guías de la AHA/ACC. (9) Durante la evaluación inicial se obtuvieron muestras de sangre para evaluar los niveles séricos de TnI y PCR. Los resultados de estas determinaciones no estuvieron disponibles hasta la finalización del estudio. Los pacientes con alteraciones agudas del segmento ST o la onda T en el ECG y/o elevaciones de CK-MB fueron admitidos directamente en la Unidad Coronaria (UC). Los pacientes que se presentaron con síntomas considerados de origen isquémico ("angina probable") con ECG normal o ECG no específico y valores normales de CK-MB al ingreso fueron admitidos en la Unidad de Dolor Torácico (UDT), donde se monitorizó la recurrencia del dolor y se realizaron electrocardiogramas y mediciones de CK-MB seriadas por 12 horas. Si durante este periodo de observación los pacientes experimentaban un nuevo episodio de dolor, cambios en los segmentos ST-T en el ECG y/o elevaciones de los niveles de CK-MB, se transferían a la UC. Si estos resultados eran negativos (UDT sin eventos), se daba de alta a estos pacientes con diagnóstico de probable no angina. Finalmente, los pacientes que fueron juzgados de riesgo muy bajo para isquemia miocárdica ("probable no angina") por el investigador y presentaban un ECG y niveles séricos de CK-MB normales fueron dados de alta directamente al domicilio desde el DE con diagnóstico de dolor torácico no coronario. Todos los pacientes enviados a su domicilio, incluidos los de UDT, fueron reevaluados a las 72 horas con un examen físico y un ECG.

El punto final del estudio fue mortalidad global o IM no fatal a los 120 días. El seguimiento se completó en el 98% de los casos con visitas al hospital o mediante llamados telefónicos.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética local y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

#### Definiciones

La historia de enfermedad coronaria (EC) se definió por uno de los siguientes criterios: onda Q patológica en el ECG, angiografía coronaria con al menos una lesión que comprometa  $\geq 75\%$  del lumen coronario, revascularización coronaria previa o historia de angina crónica con una prueba positiva para isquemia inducible.

El diagnóstico de IM se realizó por al menos dos de los siguientes criterios: dolor precordial de características isquémicas  $\geq 30$  minutos de duración, CK-MB masa por encima del valor máximo normal o nuevas ondas Q patológicas en el ECG ( $\geq 0,04$  seg). El diagnóstico de angina inestable se

#### ABREVIATURAS

CK-MB	Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa
DE	Departamento de Emergencias
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma
IM	Infarto de miocardio
PCR	Proteína C reactiva
SIA	Síndrome isquémico agudo
TnI	Troponina I
UC	Unidad Coronaria
UDT	Unidad de Dolor Torácico

hizo de acuerdo con las guías del National Heart, Lung, and Blood Institute. (11)

Cada paciente se clasificó según el ECG en: 1) elevación transitoria del segmento ST  $\geq 1$  mm en al menos dos derivaciones contiguas, 2) depresión del segmento ST  $\geq 1$  mm en al menos dos derivaciones contiguas y 3) inversión de las ondas T  $\geq 2$  mm en al menos dos derivaciones contiguas.

Posteriormente, los pacientes se clasificaron en tres categorías de riesgo según tuvieran historia de EC o cambios en el segmento ST en el ECG. Los pacientes de alto riesgo se definieron por la presencia de ambos criterios; los de riesgo intermedio, por la presencia de historia de EC o cambios agudos del segmento ST en el ECG y los de bajo riesgo, cuando no tenían ninguno de estos dos criterios.

#### Biomarcadores

La TnI cardíaca se cuantificó por un inmunoensayo enzimático de micropartículas (Abbot) con el instrumento AxSYM. Los valores normales esperados eran por debajo de 0,4 ng/ml (sensibilidad analítica 0,1 ng/ml, precisión diaria 13,6%). La PCR se midió por turbidimetría usando un *kit* comercial de Roche y un procesador Hitachi 717. Los valores normales esperados eran por debajo de 5,0 mg/L (límite inferior de detección 1,0 mg/L, precisión diaria 6%). La CK-MB también se cuantificó por un inmunoensayo enzimático de micropartículas (Abbot) con el instrumento AxSYM. Los valores normales esperados eran de 0,0-10,4 ng/ml (sensibilidad analítica 0,7 ng/ml, precisión diaria 6,9%).

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medianas o medias  $\pm$  la desviación estándar según fuera apropiado. Los valores de p para la comparación de variables categóricas se generaron mediante la prueba de chi cuadrado para proporciones y se consideraron significativos por debajo de 0,05 (prueba de dos colas). El análisis univariado se realizó con tablas de sobrevida para la predicción del punto final primario. La significación estadística se determinó por el *log rank test* y los datos se graficaron con curvas de Kaplan-Meier.

En orden de determinar si los marcadores séricos agregaron poder a los criterios tradicionales, se realizó una comparación mediante las curvas de características de operación receptora (ROC). Se evaluó el poder de discriminación de la decisión clínica de admitir o no al paciente, expresado como un área de la curva ROC, para predecir eventos en el seguimiento (muerte o IM no fatal). Posteriormente, esta área se comparó con el área de la curva ROC generada con los datos anteriores más el agregado de los marcadores. La diferencia entre ambas curvas ROC se analizaron con el método de Hanley, McNeil y Metz.

Se usó un análisis multivariado por regresión de Cox para determinar la capacidad predictiva de las variables clínicas,

electrocardiográficas y enzimáticas sobre la incidencia de muerte e IM no fatal durante el seguimiento. Las variables con relevancia clínica y las variables predictivas del punto final primario en el análisis univariado se introdujeron en el modelo (*stepwise model*). Los resultados se expresaron como *odds ratios* y *hazard ratios* con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SSPS 8.0 (SSPS, Chicago).

RESULTADOS

Los pacientes tenían una edad promedio de 61,4 ± 12 años. El tiempo medio entre el comienzo de los síntomas al ingreso en el DE fue de 6,5 horas (rango 2,8-12 horas). Del total de 784 pacientes, 390 (49,8%) fueron ingresados en la UC (377 directamente desde la guardia y 13 por presentar eventos en la UDT). De los 394 pacientes restantes, 244 fueron dados de alta desde el DE al domicilio con el diagnóstico de “probable no angina” (dolor presuntamente no coronario) y 150 pasaron por la UDT y tuvieron un período de observación negativo con lo cual también fueron externados como “probable no angina” o angina de riesgo bajo (Figura 1).

Entre los pacientes admitidos en la UC, 52 (13,3%) tuvieron un diagnóstico final (luego del alta) de IM con supradesnivel del segmento ST, 275 (70,5%) diagnóstico de angina inestable, 38 (9,7%) de infarto no Q y 25 (6,4%) diagnóstico de dolor torácico no coronario. El promedio de la hospitalización fue de 3,7 ± 2,2 días. De los 163 pacientes que fueron evaluados en la UDT, 13 ingresaron en la UC (por presentar uno o más hallazgos positivos) y 150 fueron dados de alta a su domicilio (estadía promedio 14 ± 6 horas). De los pacientes que ingresaron en la UC, 38 de 390 (9,7%) tenían niveles elevados de CK-MB, 145 (37,1%) tenían niveles elevados de TnI (≥ 0,4 ng/ml) y 135 (34,6%) tenían niveles elevados de PCR (≥ 5 mg/L). La elevación combinada de TnI y PCR se presentó en 51 pacientes (7,2%) (Tabla 1).

En el grupo de 394 pacientes que fueron dados de alta a su domicilio, la frecuencia de elevación de TnI, PCR y CK-MB fue de 34 (8,6%), 63 (15,9%) y ninguno (0%), respectivamente, mientras que ambos marcadores, TnI y PCR, estuvieron elevados en 16 pacientes (4,0%) (Tabla 1). Las características basales de la población en relación con los marcadores se muestran en la Tabla 2. La tasa de revascularización (angioplastia percutánea o cirugía de revascularización miocárdica) en la población total a los 120 días fue del 12,9% (n = 101). La frecuencia de revascularización en los pacientes admitidos en la UC fue del 23,0% y en los pacientes dados de alta a su domicilio, del 2,8% (p < 0,001). Los pacientes con riesgo alto por ECG (infradesnivel del segmento ST, supradesnivel transitorio del segmento ST o bloqueo completo de rama izquierda) se revascularizaron más que aquellos que no tenían alteraciones en el ECG (27,3% versus 9,5%, respectivamente, p < 0,001).

Análisis univariado

La frecuencia de IM o muerte durante los 120 días de seguimiento fue del 3,8% (n = 29). De ellos, 26 ocurrieron en pacientes admitidos en la UC (14 muertes y 12 infartos de miocardio no fatales) y 3 eventos se produjeron en los pacientes que fueron enviados a su domicilio (1 muerte y 2 IM no fatales). La frecuencia de IM o muerte a los 120 días en los pacientes admitidos en la UC fue del 6,7% y la de los pacientes enviados a su domicilio, del 0,75% (p < 0,001). La frecuencia de IM o muerte durante el período intrahospitalario en la población total fue del 1,5% (n = 12), todos ellos admitidos en la UC. En la Tabla 3 se muestra la asociación univariada entre las características clínicas, electrocardiográficas y los marcadores con los eventos cardíacos.

En el gráfico de la Figura 2 se comparan las curvas de supervivencia libre de eventos de los pacientes con elevación aislada de uno de los marcadores o con elevación

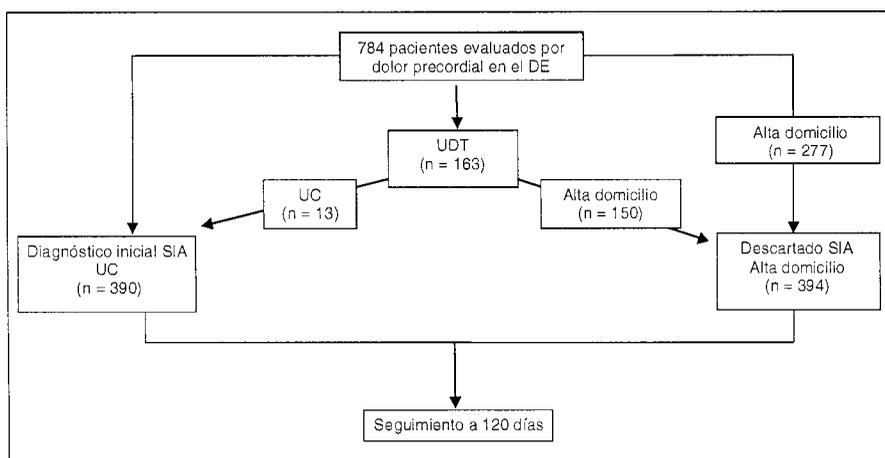


Fig. 1. Población de pacientes (SIA: Síndrome isquémico agudo. UC: Unidad Coronaria. UDT: Unidad de Dolor Torácico. IM: Infarto de miocardio).

TABLA 1  
Marcadores séricos basales entre la población

	Admitidos (n = 390) n (%)	No admitidos (n = 394) n (%)	Total (n = 784) n (%)
CK-MB ≥ 10,4 ng/ml	38 (9,7)	0 (0,0)	38 (4,8)
TnI ≥ 0,4 ng/ml	145 (37,1)	34 (8,6)	179 (22,8)
PCR ≥ 5 mg/L	135 (34,6)	63 (15,9)	198 (25,3)
TnI y PCR elevados	51 (13,2)	16 (4,1)	67 (8,5)

CK-MB: Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa. PCR: Proteína C reactiva. TnI: Troponina I cardíaca.

TABLA 2  
Características basales de los pacientes de acuerdo con los valores séricos de marcadores

	TnI ≥ 0,4 ng/ml (n = 179)	TnI < 0,4 ng/ml (n = 605)	p	PCR ≥ 0,5 mg/dl (n = 198)	PCR < 0,5 mg/dl (n = 586)	p
Edad ≥ 65 años	96 (53,6%)	244 (40,3%)	0,002	96 (48,5%)	244 (41,6%)	0,098
Sexo masculino	106 (59%)	333 (55%)	0,346	117 (56%)	322 (54,9%)	0,321
EAC previa	55 (28,8%)	136 (22,5%)	0,029	65 (32,8%)	126 (21,5%)	0,001
Diabetes	22 (12,3%)	57 (9,4%)	0,261	21 (10,6%)	43 (7,4%)	0,785
Hipertensión	105 (58,7%)	342 (56,5%)	0,668	134 (67%)	313 (53,4%)	0,000
Fumadores	43 (24%)	154 (25,5%)	0,769	51 (25,8%)	146 (24,9%)	0,623
Dislipidemia	83 (46,4%)	270 (44,6%)	0,732	95 (48%)	258 (44%)	0,364
IAM o angina inestable	141 (78,8%)	270 (44,6%)	0,001	122 (61%)	267 (45,7%)	0,000
↑ ST ≥ 1 mm al ingreso	46 (25,7%)	34 (5,6%)	0,001	29 (14,6%)	51 (8,7%)	0,021
↓ ST ≥ 1 mm al ingreso	45 (25,1%)	31 (5,1%)	0,001	27 (13,6%)	49 (8,4%)	0,037
EKG normal al ingreso	44 (24,6%)	324 (53,6%)	0,001	82 (41,5%)	286 (48,8%)	0,041
CK-MB > ULN	33 (18,4%)	44 (11,9%)	0,003	38 (19%)	85 (14%)	0,147
TnI ≥ 0,4 ng/ml	-	-	-	67 (33,8%)	112 (19,1%)	0,001
PCR ≥ 0,5 mg/dl	67 (37,4%)	131 (21,7%)	0,001	-	-	-

EAC: Enfermedad arterial coronaria. IAM: Infarto agudo de miocardio. PCR: Proteína C reactiva. TnI: Troponina I cardíaca. EKG: Electrocardiograma. CK-MB: Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa.

TABLA 3  
Predictores de muerte e infarto de miocardio. Univariado

	OR	CI 95%	p
Edad ≥ 65 años	<b>3,02</b>	<b>1,36-6,72</b>	<b>0,007</b>
Sexo masculino	0,96	0,46-2,04	0,537
Hipertensión	1,70	0,76-3,79	0,128
Diabetes	<b>3,01</b>	<b>1,24-7,31</b>	<b>0,021</b>
Fumadores	0,95	0,34-2,25	0,556
Dislipidemia	0,85	0,40-1,82	0,427
EAC previa	<b>4,09</b>	<b>1,93-8,65</b>	<b>0,001</b>
Depresión ST ≥ 1 mm al ingreso	<b>4,62</b>	<b>2,02-10,55</b>	<b>0,001</b>
Elevación ST ≥ 1 mm al ingreso	<b>5,15</b>	<b>2,30-11,51</b>	<b>0,001</b>
CK-MB	<b>3,31</b>	<b>1,01-10,66</b>	<b>0,021</b>
TnI ≥ 0,4 ng/ml	<b>6,07</b>	<b>2,79-13,04</b>	<b>0,001</b>
PCR ≥ 5 mg/L	<b>3,87</b>	<b>1,83-8,21</b>	<b>0,001</b>
Elevación TnI y PCR	<b>5,40</b>	<b>2,54-11,46</b>	<b>0,001</b>

EAC: Enfermedad arterial coronaria. PCR: Proteína C reactiva. TnI: Troponina I cardíaca. CK-MB: Isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa.

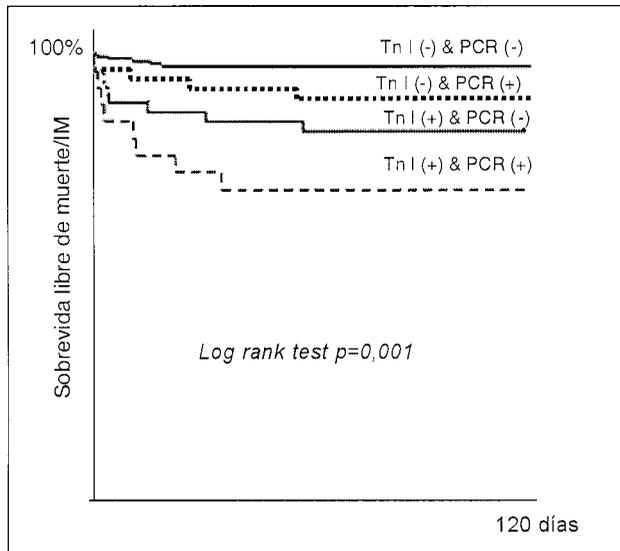


Fig. 2. Curvas de supervivencia libre de eventos (Kaplan-Meier) de los pacientes de acuerdo con los valores séricos de TnI y PCR. Línea sólida en negrita: ambos marcadores son normales (frecuencia de eventos = 1,05%). Línea punteada en negrita: PCR anormal, TnI normal (frecuencia de eventos = 4,5%). Línea sólida: TnI anormal y PCR normal (frecuencia de eventos = 7,1%). Línea punteada: ambos marcadores son anormales (frecuencia de eventos = 14,9%), (p = 0,0001, log rank test para todas las comparaciones). (TnI: Troponina I. PCR: Proteína C reactiva).

ción combinada de TnI y PCR. El riesgo de muerte o IM fue mayor cuando ambos marcadores estaban elevados (14,9%), intermedio cuando solamente uno de los marcadores estaba elevado (TnI = 7,1%; PCR = 4,5%) y bajo cuando ambos marcadores eran normales (1,05%); (p = 0,0001 long rank test para todas las comparaciones).

**Análisis multivariado**

Las variables de relevancia clínica reconocida y aquellas que fueron significativas en el análisis univariado se introdujeron en el modelo de regresión logística de Cox. Las variables fueron edad, diabetes, historia de EC previa, alteraciones del ECG, elevación de la CK-MB, troponina y PCR. Se identificaron cuatro

indicadores independientes de muerte o infarto no fatal a los 120 días: historia de EC, cambios agudos del segmento ST ≥ 1 mm, TnI ≥ 0,4 ng/ml y PCR ≥ 0,5 mg/ml (Figura 3).

**Estratificación de riesgo**

La curva ROC para la detección de eventos a 120 días fue de 0,703 cuando se utilizaron variables clínicas y electrocardiográficas. Cuando a estas variables se agregaron los marcadores, la capacidad discriminativa mejoró, elevándose el área a 0,812 (p = 0,02).

Las variables independientes identificadas en el análisis multivariado se combinaron para una estratificación de riesgo (Figura 3). Los pacientes sin historia de EC o cambios agudos del segmento ST tuvieron un riesgo bajo de muerte o IM a los 120 días (1,1%). Aquellos con historia de EC y anormalidad en el ECG tuvieron el mayor riesgo (17,4%), mientras que los que presentaban positivo uno u otro de los parámetros exhibían un riesgo intermedio de eventos (6,2%). Cada uno posteriormente se reestratificó de acuerdo con los niveles de marcadores. En los grupos de riesgo bajo y alto, los marcadores no agregaron diferencias significativas (Figura 4), mientras que en el grupo de riesgo intermedio el pronóstico varió de acuerdo con los niveles de marcadores: del 2,5% cuando la TnI y la PCR eran normales, al 9,7% y 17,7% cuando uno o ambos marcadores estaban elevados, respectivamente (p = 0,001, chi cuadrado para tendencia) (Figura 4).

**DISCUSIÓN**

Este estudio mostró que en pacientes que consultan al DE con dolor torácico agudo la elevación de TnI y PCR proporcionan información pronóstica adicional a la estratificación tradicional basada en datos clínicos y electrocardiográficos y en valores séricos de CK-MB. De acuerdo con estos resultados, pareciera que la combinación de ambos marcadores aporta un poder pronóstico mayor que cada uno por separado.

El valor predictivo de ambos marcadores depende de la presentación clínica y es más relevante en la población de pacientes con riesgo intermedio. Siguiendo un pensamiento bayesiano, esta información puede apoyar a la decisión de usar estos marcadores, ya que el subgrupo de pacientes con riesgo intermedio es el

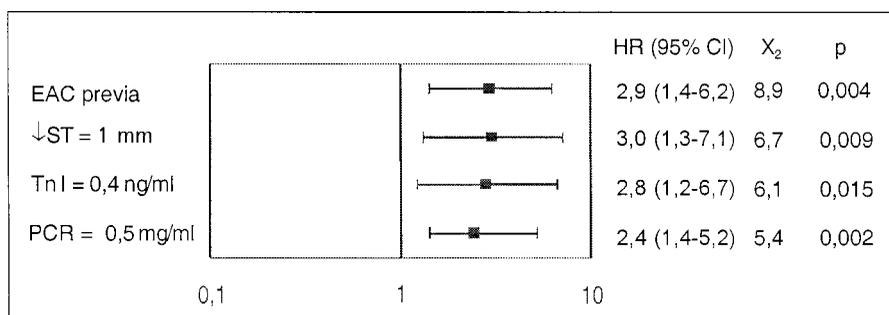
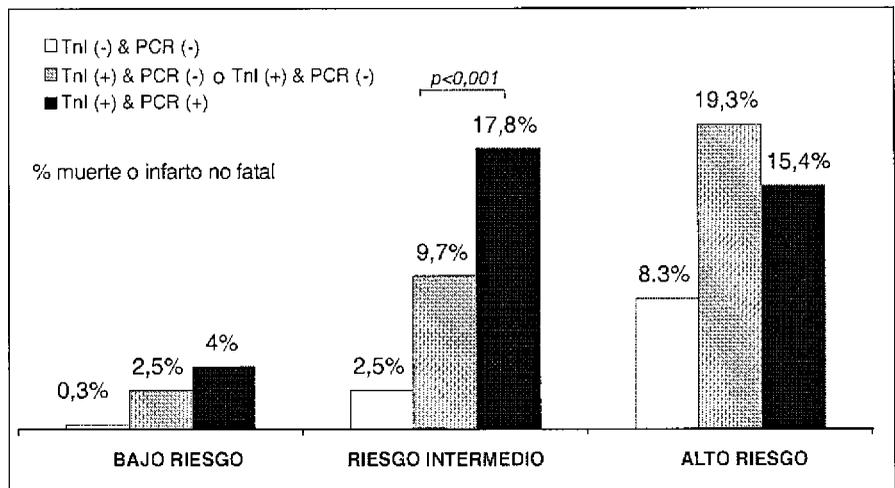


Fig. 3. Predictores independientes de muerte e infarto de miocardio.

Fig. 4. Estratificación de riesgo. Frecuencia de muerte o infarto de miocardio no fatal según estratificación de riesgo. Riesgo bajo: pacientes sin historia previa de enfermedad coronaria ni cambios agudos del segmento ST. Riesgo intermedio: pacientes que tengan historia previa de enfermedad coronaria o cambios agudos del segmento ST. Riesgo alto: pacientes con historia previa de EC y cambios agudos del segmento ST. (TnI: Troponina I. PCR: Proteína C reactiva).



más problemático con respecto al diagnóstico y la clasificación.

La población de este estudio tiene una tasa baja de eventos, lo cual es coherente con una población no seleccionada que se presenta en guardia con dolor torácico. Esta tasa no es muy diferente de la de otras series publicadas. (20) Por otro lado, cuando analizamos a los pacientes que fueron admitidos directamente en la UC, la ocurrencia de muerte o IM no fatal a los 120 días (6,7%) fue similar a la publicada en otros estudios. (31)

La utilidad de estos nuevos marcadores en los pacientes de riesgo bajo requiere especial consideración. En este estudio, 394 pacientes fueron enviados a su domicilio (todos con valores normales de CK-MB). Sin embargo, de este grupo 11 presentaban elevación anormal de TnI y 16 de PCR; tres pacientes de este grupo tuvieron eventos y los tres presentaban algún marcador elevado (TnI en un paciente, PCR en otro y ambos en el tercero). Estos hallazgos sugieren que en pacientes con valores normales de CK-MB, la elevación de TnI y/o PCR indica un riesgo potencial (13) y su uso puede estar justificado por la necesidad del médico del DE de tener una prueba confiable para descartar la presencia de IM.

La estrategia multimarcadores ofrece la ventaja de las diferencias biológicas y fisiológicas entre ellos. Un estudio publicado por Newby y colaboradores (14) demostró el beneficio de la combinación de mioglobina, troponina y CK-MB para la estratificación de riesgo en la UDT. Además, la elevación conjunta de troponina y PCR sugiere un grado mayor de severidad del insulto isquémico o un riesgo mayor de la lesión aterosclerótica involucrada. (15)

Se publicaron varios estudios observacionales, prospectivos, de pacientes con dolor torácico; sin embargo, estos estudios sólo utilizaron troponina. (16-19) Otros estudios analizaron la combinación de PCR

y troponina, pero sólo incluyeron pacientes de riesgo alto. (20-25) El presente trabajo es el primero en determinar la combinación de la troponina y PCR en una muestra no seleccionada de pacientes que se presentaron en el DE con dolor torácico. Además, creemos que nuestro estudio presenta ciertas ventajas. Por un lado, los médicos tratantes se mantuvieron ciegos a los resultados de los marcadores y por otro, se utilizaron puntos finales duros como muerte e IM no fatal.

#### Limitaciones del estudio

En primer lugar, los marcadores se midieron solamente al ingreso, por lo cual no es posible saber si el valor pico se hubiera detectado con muestras de sangre subsiguientes. En segundo lugar, el sistema de análisis de TnI utilizado tiene un nivel bajo de precisión con un punto de corte para diagnóstico de 0,4 ng/ml (13,6%), distinto del de las normas recomendadas menor del 10% del comité conjunto ESC/ACC (coeficiente de variación). (26)

Finalmente, este estudio tiene una frecuencia de eventos baja, sobre todo en pacientes de riesgo bajo, en comparación con otros estudios y esto estaría relacionado con las características de la población incluida.

#### CONCLUSIONES

En pacientes que se presentan en el DE con dolor torácico, la TnI y la PCR son predictores independientes de eventos adversos a los 120 días. La combinación de marcadores es de especial utilidad en pacientes con estratificación de riesgo intermedio. Por lo tanto, ambos marcadores no tienen que evaluarse en todos los pacientes. Es por esto que nuestro análisis va en dirección a una estrategia de restricción del uso de la combinación de TnI y PCR a los pacientes con historia de EC o cambios agudos en el segmento ST.

## SUMMARY

## Prognostic Value of C-reactive Protein and Troponin I C in Patients with Chest Pain

## Introduction and Study Aim

Clinical and electrocardiographic findings and CK-MB levels are prognostic variables in the assessment of patients with chest pain. The aim of this study was to assess the enhanced prognostic value of the combined use of troponin I (TnI) and C-reactive protein (CRP) in non-selected patients who presented to the emergency department with chest pain.

## Research Design and Methods

A cohort of 784 consecutive patients with chest pain was followed-up during 120 days until death or non-fatal myocardial infarction. TnI and CRP were prospectively obtained and investigators were blinded of test results.

## Results

Of the 784 patients, 394 (50.2 %) were discharged with a diagnosis of non-ischemic pain and 390 (49.8%) were admitted with unstable angina or myocardial infarction. The overall rate of infarction or death at day 120 was 3.8%, but the greatest risk (14.9%) was seen in the group with both TnI and CRP elevation ( $p = 0.0001$ ). Four independent predictors for death or myocardial infarction were identified: previous coronary artery disease, (HR = 2.97, 95% CI 1.42-6.25;  $p = 0.004$ ); acute ST segment changes on admission (HR = 3.01, 95% CI 1.31-7.14;  $p = 0.009$ ); TnI  $\geq 0.4$  ng/ml (HR = 2.85, 95% CI 1.23-6.66;  $p = 0.015$ ) and CRP  $\geq 5$  mg/L (HR = 2.42, 95% CI 1.45-5.26;  $p = 0.020$ ). Combined TnI and CRP provided superior risk stratification compared to conventional risk stratification, especially in the intermediate risk group.

## Conclusions

In non-selected patients with chest pain, the combination of TnI and CRP provides an enhanced prognostic performance compared to conventional triage. This is most useful in patients with clinical intermediate risk.

**Key words:** Angina, Unstable - Prognosis - Coronary disease

## Agradecimientos

Agradecemos a la señorita Vanesa Assales por su asistencia técnica y a la Fundación para el Progreso de la Cardiología (PROCOR) por financiar este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12.
- Heeschen C, van Den Brand MJ, Hamm CW, Simoons ML. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999;100:1509-14.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24.
- Bazzino O, Ferreiros ER, Pizarro R, Corrado G. C-reactive protein and the stress tests for the risk stratification of patients recovering from unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001;87:1235-9.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996;93:1651-7.
- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. 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. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. Circulation* 1997;96:4204-10.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
- Braunwald E, Mark D, Jones R, et al. Unstable angina: Diagnosis and Management: Clinical Practice Guideline, #10. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1994 AHCPR Publication No. 94-0602.
- Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
- Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986;21:720-33.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, Garvey JL, Tucker JF, Kaplan AL, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001;103:1832-7.
- deFilippi CR, Tocchi M, Parmar RJ, Rosanio S, Abreo G, Potter MA, et al. Cardiac troponin T in chest pain unit patients without ischemic electrocardiographic changes: angiographic correlates and long-term clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1827-34.
- Johnson PA, Goldman L, Sacks DB, Garcia T, Albano M, Bezai M, et al. Cardiac troponin T as a marker for myocardial ischemia in patients seen at the emergency department for acute chest pain. *Am Heart J* 1999;137:1137-44.
- Kontos MC, Anderson FP, Alimard R, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Ability of troponin I to predict cardiac events in patients admitted from the emergency department. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1818-23.
- Polanczyk CA, Lee TH, Cook EF, Walls R, Wybenga D, Printy-Klein G, et al. Cardiac troponin I as a predictor of major cardiac events in emergency department patients with acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:8-14.
- Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648-53.
- Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaut E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-50.
- Curzen NP, Patel DJ, Kemp M, Hooper J, Knight CJ, Clarke D, et

- al. Can C-reactive protein or troponins T and I predict outcome in patients with intractable unstable angina? *Heart* 1998;80:23-7.
23. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999;42:240-5.
24. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
25. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:715-9.
26. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined- a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction- summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
28. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
29. Ferreiros ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, di Toro D, et al; STRATEG-SIA Study Investigators and of the Sociedad Argentina de Cardiología. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J* 2002;23:1021-9.
30. Polaczyk CA, Kuntz KM, Sacks DB, Johnson PA, Lee TH. Emergency department triage strategies for acute chest pain using creatine kinase-MB and troponin I assays: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:909-18.
31. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360: 743-51.