



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

**Utilidad de la copeptina en el diagnóstico temprano del
síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de
Cardiología Ignacio Chávez.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. LEOPOLDO BUENO AYALA

Tutora: Dra Alexandra Arias Mendoza
Cotutor: Dr. Jose Luis Briseño de la Cruz



MEXICO, DISTRITO FEDERAL, 20 JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN.....	1
I. MARCO TEORICO.....	2
I.1.- Síntesis de la coceptina y arginina vasopresina.....	3
I.2.- Efectos de la arginina vasopresina en el sistema cardiovascular.....	6
I.3.- Copeptina y el infarto al miocardio	6
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
III. JUSTIFICACIÓN	10
I V.PREGUNDA DE INTESTIGACIÓN	10
V. OBJETIVOS	11
VI. HIPÓTESIS	12
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
a) Diseño.....	13
b) Universo de estudio.....	13
c) Tamaño de muestra	13
d) Lugar de realización.....	13
e) Periodo de estudio.....	13
f) Criterios de inclusión.....	13
g) Criterios de exclusión.....	14
h) Variables.....	14
i) Definición operacional de variables.....	14
VIII. PROCEDIMIENTOS.....	17
Análisis estadístico	18
XI. RESULTADOS	22
X. DISCUSIÓN.....	27
XI. CONCLUSIONES.....	30
XII. BIBLIOGRAFIA.....	31

INDICE DE CUADROS

Tabla VIII.1.- Características principales de la población.....	22
Tabla VIII.2.- Análisis de biomarcadores.	26

INDICE DE FIGURAS

Figura I.1.- Biomarcadores asociados en varios procesos de la fisiopatología asociados en el infarto al miocardio.....	3
Figura I.2.- Liberación de la Copeptina y Vasopresina por el Hipotálamo y la glándula pituitaria.....	4
Figura I.3.- Precursor Peptídico de la AVP. Los números indican la posición de los aminoácidos en la pre-prohormona.....	5
Figura VIII.1.- Diagnóstico final de cada uno de los pacientes.....	23
Figura VIII.2.A.- Dispersión de los valores de troponina I en los pacientes.....	24
Figura VIII.2.B.- Dispersión de los valores de copeptina en los pacientes.....	24
Figura IVII.3.- Sensibilidad y Especificidad en Copeptina.....	25
Figura VIII.4.- Sensibilidad y Especificidad en Troponina I.....	26

RESUMEN

Introducción: La gran mayoría de los pacientes que se presenta al servicio de urgencias cardiovascular con sospecha de infarto al miocardio, no tienen un síndrome coronario agudo. La coceptina como un marcador neuroendócrino en asociación con la troponina I pudiera ser útil para descartar de forma temprana un infarto al miocardio.

Objetivo: Probar la utilidad diagnóstica de la coceptina en combinación con la troponina I en el diagnóstico temprano del síndrome coronario agudo.

Material y Métodos: Se incluyeron 51 pacientes que se presentaron al servicio de urgencias cardiovascular con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica de < 6 horas de evolución. Se determinaron niveles de coceptina, troponina I a su ingreso y una segunda determinación de troponina I, 3 horas después. La determinación de troponina I se realizó mediante electroquimiluminiscencia y la de coceptina se realizó mediante inmunofluorescencia.

Resultados: De los 51 pacientes ingresados, 22 pacientes se diagnosticaron con infarto al miocardio (41%). Los niveles de coceptina fueron significativamente más altos y se encontró una sensibilidad 97%, especificidad 86% y VPN de 96%. Para la troponina I se encontró una sensibilidad de 39% y una especificidad del 89%. La combinación de la coceptina con la troponina mejoró la exactitud diagnóstica en las primeras 6 horas de evolución.

Conclusiones: La combinación de coceptina con troponina I establece el diagnóstico temprano de SICASEST y en pacientes con ambos biomarcadores negativos el valor predictivo negativo es 96%. En consecuencia, se evita una prolongada monitorización con determinaciones seriadas de marcadores cardíacos, lo que consume tiempo, prolonga la estancia del paciente en el servicio de urgencias, retrasa la atención médica e incrementa costos.

I. MARCO TEÓRICO

La enfermedad de la arteria coronaria y su fin resultante (infarto al miocardio) continúa siendo una causa significativa de mortalidad y morbilidad en el mundo. La cascada de los eventos trombóticos siguen a la ruptura de una placa de aterosclerosis y causan la oclusión de la arteria coronaria, interrumpiendo, el suministro de sangre y oxígeno al miocardio que resulta así en el infarto. Este último puede ir seguido de insuficiencia cardiaca, ruptura del miocardio y/o arritmias que son complicaciones que aumentan la mortalidad ^{1,2,3}.

El tratamiento temprano de la isquemia para prevenir mayor necrosis con fibrinolíticos, angioplastia coronaria percutánea o injertos coronarios de urgencia han mejorado los resultado y la evolución del paciente ^{1,2}. Esta claro que para que el beneficio sea máximo en el tratamiento, se necesita un diagnóstico oportuno y temprano de los síndromes coronarios agudos ^{1,3}. En este caso los biomarcadores cardiacos juegan un papel importante, al ayudar a mejorar nuestra exactitud de diagnóstico. Además, los biomarcadores cardiacos también proporcionan información del pronóstico sobre la enfermedad y son de gran ayuda para el médico, para decidir que tan agresivo será el tratamiento que utilizará ⁴.

Hay nuevos biomarcadores que están relacionados con el proceso de la fisiopatología del infarto al miocardio (Figura 1)^{6,7}. Entre estos se encuentra la Copeptina que puede descartar tempranamente un infarto al miocardio (IAM) en asociación con troponina T. En el momento de presentación una concentración de copeptina <14 pg/ml y un Troponina T <0.01 podría descartar el infarto con una sensibilidad del 98% y un valor predictivo negativo del 99.7% ^{4,5,7}. Por lo tanto, Copeptina podría ser un buen marcador neuroendócrino de estrés que en asociación con troponina pudieran descartar de forma

temprana un infarto al miocardio en pacientes de bajo riesgo que se presentan a los servicios de urgencias.

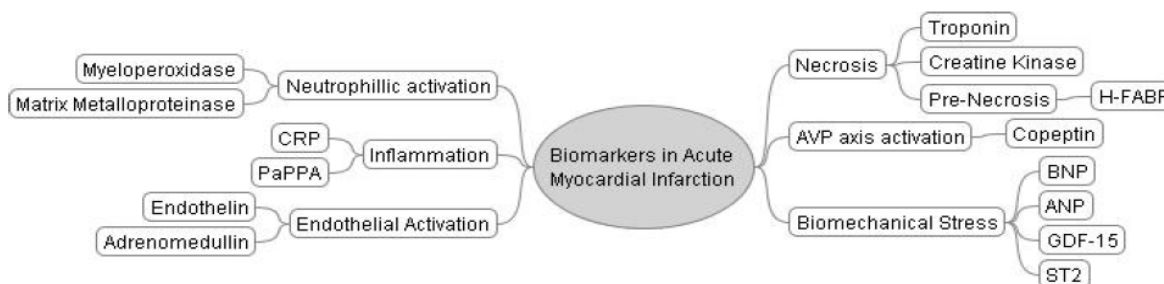


Figura I.1: Biomarcadores asociados en varios procesos de la fisiopatología asociados en el infarto al miocardio.

I.I Síntesis de la coceptina y arginina vasopresina

La Arginina Vasopresina (AVP), también llamada hormona antidiurética (ADH), es una de las hormonas importantes para la homeostasis cardiovascular. A pesar de su papel en la enfermedad cardiovascular, su medición y uso en los diagnóstico clínicos nunca han alcanzado viabilidad clínica, debido a desafíos técnicos relacionados a la vida media corta en el plasma, la interacción con las plaquetas y el tamaño pequeño. La Copeptina que se describió por primera vez por Holwerda en 1972 ¹⁰, es un péptico glicosilado de 39 aminoácidos con un segmento core rico en leucina. La coceptina y la Arginina Vasopresina comparten al mismo péptico precursor, el pre-provasopresina de 164-aminonoacidos, que esta constituido por un péptido, Arginina Vasopresina, neurofisina II y coceptina ¹¹. La coceptina es la parte terminal de la CT-Pro vasopresina (CT-proAVP) y por lo tanto se libera junto a la Arginina Vasopresina durante el proceso de liberación del precursor. En contraste con la Arginina Vasopresina, la coceptina es muy estable en el suero o plasma a la temperatura ambiente y es fácil de medir ^{12,13}. Esta característica de

la coceptina perfila el potencial en las indicaciones de diagnóstico en la enfermedad cardiovascular y resume el reciente progreso hecho en este campo midiendo la coceptina en lugar de la Arginina Vasopresina.

La Pro-vasopresina (ProAVP), el péptido del precursor de Arginina Vasopresina y coceptina, se produce y se libera por 2 mecanismos endocrinos que son distintos pero puede tener una interacción anatómica al nivel neuronal ¹⁵ (Figura 2).

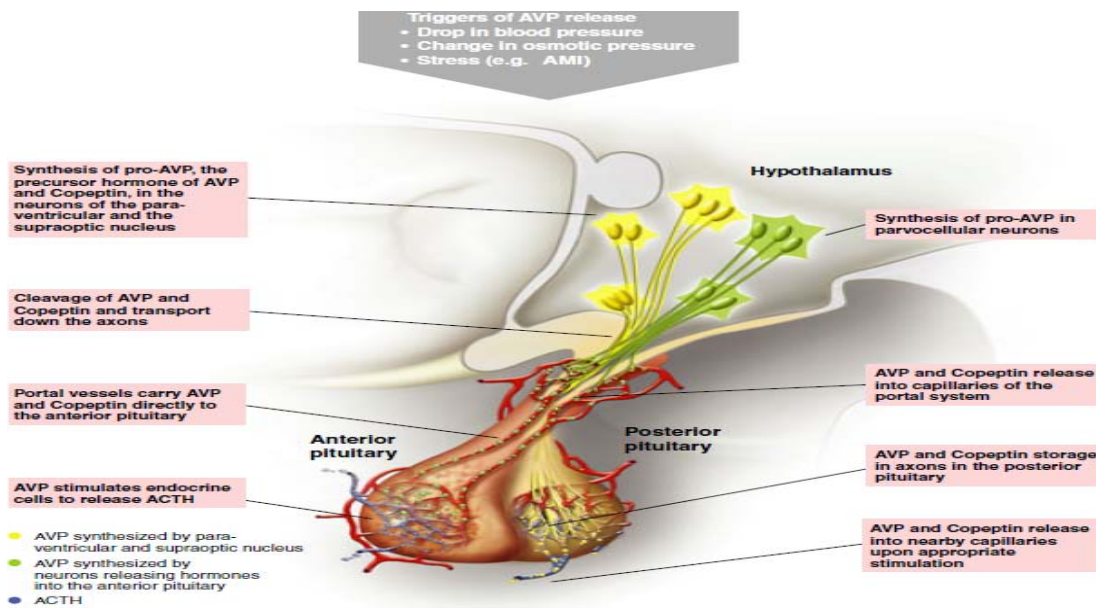


Figura I.2: Liberación de la Copeptina y Vasopresina por el Hipotálamo y la glándula pituitaria.

El primer mecanismo, el precursor péptido Pro-AVP se produce en las neuronas magnocelular de los núcleos supraópticos y paraventricular de los núcleos del hipotálamo. Durante el transporte axonal a través del infundíbulo del lóbulo posterior de la glándula

pituitaria; la Arginina Vasopresina, neurofisisina II y la coceptina son procesados al precursor peptídico ^{14,15,16} (Figura 3).

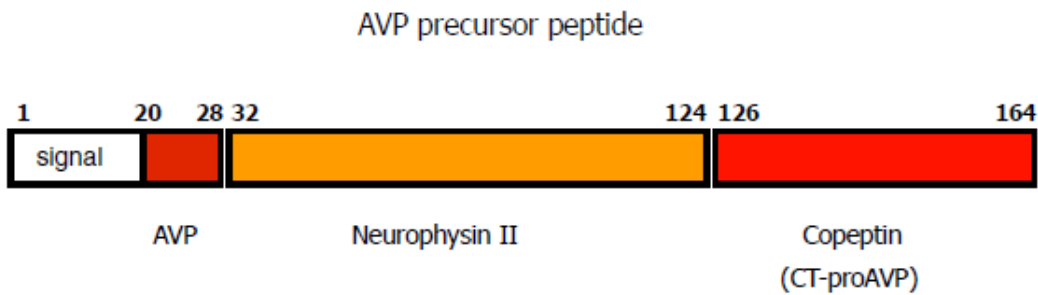


Figura I.3: Precursor Peptídico de la AVP. Los números indican la posición de los aminoácidos en la pre-prohormona.

La Pro-vasopresina es sometida a una cascada enzimática para alcanzar la estructura activa de la Arginina Vasopresina. Durante este proceso, coceptina y neurofisisina II parecen ayudar en el plegado correcto del proceso de Arginina Vasopresina¹⁵. Los 3 peptidos como consecuencia son secretado de la neurohipófisis por estímulos hemodinámico u osmótico ^{16,17}. El segundo mecanismo; el peptido del precursor se sintetiza y es procesado en las neuronas parvocelulares del hipotálamo, una área dónde las hormonas como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), también es producida ^{15,17}. La Arginina Vasopresina producida por este mecanismo, es liberada en el sistema portal y adenohipofisis. El estímulo humoral al estrés, libera la hormona adrenocorticotropica y cortisol, que se ha atribuido a un efecto sinérgico de la hormona liberadora de corticotropina y Arginina Vasopresina ^{17,18}.

I.2 Efectos de la arginina vasopresina en el sistema cardiovascular.

Aunque la relevancia fisiológica de la coceptina todavía sigue sin resolverse, mucho es conocido sobre la función de AVP. Una vez en la circulación (AVP), ejerce sus efectos periféricos ligando a los receptores G-proteína-acoplados tejido-específicos (GPCRs) ^{9,15}. Los principales receptores son 2, el receptor V1, que modula la vasoconstricción arteriolar, y el receptor de V2 que es responsable para el efecto antidiurético en los riñones. Los receptores de V1 se encuentran en el músculo liso vascular y causan vasoconstricción por un aumento en el calcio del intracelular ^{9,17}. Los receptores V1 también están presentes en el miocito cardíaco, pero el efecto vasoconstrictor en estas células parece ser dosis-dependiente y está aun bajo debate. Un tercer receptor de Arginina Vasopresina (V3) parece ser restringido a las células de la adenohipofisis y es involucrado en la secreción de ACTH ^{9,15,17}.

I.3 Copeptina y el infarto al miocardio

La observación de la elevación de copeptina después de un infarto agudo de miocardio se ha sido descrita por AVP, pero basado en la complejidad de medición de AVP, esta observación nunca ha tenido relevancia diagnóstica. Sin embargo, varios estudios tratan de lucidar la respuesta de la AVP en el infarto agudo de miocardio. Aunque estos resultados estaban limitados a unos pacientes, Schaller y los coworkers ¹⁹ reportaron en 1986, una elevación AVP durante la fase temprana del infarto. McAlpine y colegas ¹⁸ estudiaron la AVP y otras hormonas neuroendócrinas después del infarto agudo de miocardio y encontró elevación dentro de 6 horas siguientes de los síntomas. Donald y coworkers ²¹ estudiaron la respuesta del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal en respuesta al stress del infarto agudo de miocardio dentro de las 6 horas de los síntomas y

encontraron muy elevados los niveles de AVP, CRH y cortisol ²¹. El mismo grupo estudió la respuesta neuroendócrina después de MI agudo más estrechamente en un modelo animal. Ellos encontraron que los niveles de las 3 hormonas (AVP, ACTH, y cortisol) se aumentó dentro de 2 horas después de inducir el microembolización en los animales. La contestación máxima de AVP, ACTH, y cortisol había ocurrido a 40 min después de la embolización. Mientras ACTH y cortisol descendió a niveles basales dentro de 6 horas, AVP permanecía elevada por más de 12 horas posterior al IM agudo ²². A pesar de la elevación temprana de la AVP y otras hormonas relacionadas a la respuesta al stress, ninguno de estos marcadores fue considerado como candidato para diagnóstico de infarto agudo de miocardio debido a las limitaciones en la medición de las hormonas. La Arginina Vasopresina ni ACTH, ni cortisol están disponibles rápidamente y no existe tecnología que permita la medición lo suficientemente rápido para el diagnóstico temprano en el servicio de urgencias ^{19,20}.

El trigger (disparador o gatillo) del rápido ascenso de la AVP/Copeptina después de un IM agudo esta aún en debate. Hay varias posible explicaciones, pero 2 hipótesis parecen las más probables ²³. Primero, como se describió anteriormente, AVP es una parte sustancial de la repuesta neuroendocrina al stress, que resulta en una elevación de ACTH y cortisol. Por consiguiente, no es sorprendente que el cuerpo responde a las enfermedades agudas (amenazan la vida), tal, como IM agudo con una rápida elevación de AVP.copeptina. Esta hipótesis está favorecida por algunas revistas y esta en discusión si la copeptina es un biomarcador de rápido ascenso en respuesta al stress ^{17,18,23}. Sin embargo, siguiendo el mecanismo de liberación de AVP/Copeptina por la estimulación ACTH al sistema portal de la pituitaria; un segundo gatillo es probablemente eso lleva a la secreción de AVP/copeptina por la pituitaria posterior. Esto podría resultar en estimulación de los barorreceptores como resultado de de un IM agudo o incluso el daño directo a los

barorreceptores cardíaco. Esta especulación se apoya por el hecho que el más alto nivel de elevación de la copeptina después de IM agudo se ve en los pacientes con signos electrocardiográficos de daño cardíaco ²⁴.

Una observación particularmente interesante es la concentración de niveles de la copeptina en la circulación como resultado de un infarto agudo de miocardio. Los primeros resultados fueron informados por el Khan y Dhillon ²⁵ en 980 pacientes post-infarto agudo de miocardio (Estudio LAMP), los valores de copeptina eran más alto 1 día después del infarto agudo de miocardio y posteriormente descendían los niveles a valores basales. Esta observación llevó a la investigación del papel potencial de copetín en el diagnóstico de MI agudo. Reichlin y Muller ²⁴ estudiaron el papel de copeptin en 487 pacientes con dolor del pecho que se presentaron al departamento del servicio de urgencias . En estos pacientes (17%) se diagnostico infarto agudo de miocardio con la norma del gold estándar; los niveles de copeptina ya eran elevados 0 a 4 horas después del ataque de síntomas, a un tiempo cuando la troponin T todavía era indetectable en muchos pacientes. Durante las próximas horas, los niveles de copeptina descendieron mientras los niveles del troponina T aumentaron ²⁴. Esta cinética distinta producía un aditivo valor diagnóstico de ambos marcadores para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. En la actualidad, todavía es incierto cómo la combinación de copeptina y troponina puede realizarse en un mundo de alta sensibilidad para la troponina ²⁴.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de mortalidad en los países industrializados. El dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta en la sala de urgencias, sin embargo, debido a las posibilidades diagnósticas, la evaluación inicial requiere estudios clínicos y para clínicos. Dentro de ellos, el electrocardiograma tiene una sensibilidad del 50% en el diagnóstico de un IAM, es por ello que se ha asociado a marcadores de daño celular como la creatininfosfoquinasa (CPK) su fracción MB, mioglobina y las troponinas (Troponina I y Troponina T) cuya elevación refleja la pérdida de la integridad celular con diferente sensibilidad y especificidad para cada una.

Debido a que la elevación y por lo tanto detección en sangre de dichos marcadores son diferentes, en ocasiones es necesario realizar determinaciones seriadas cuando el paciente se presenta dentro de las primeras 4 horas del inicio de los síntomas y el electrocardiograma no es concluyente, retrasando así el inicio del tratamiento o prolongando la estancia de los pacientes e incrementando los costos de manera significativa. Numerosos estudios han surgido en búsqueda de biomarcadores de lesión miocárdica que pudieran ser detectados desde etapas más tempranas y por lo tanto comenzar el tratamiento con anticipación, obteniendo así mejores resultados en la evolución de los pacientes. Dentro de ellos, la proteína fijadora de ácidos grasos cardíacos, tiene una sensibilidad del 73% en la detección de infarto al miocardio dentro de las primeras 4 horas, sin embargo cuando se asocia a troponina T la sensibilidad se incrementa hasta 83%. Sin embargo, en nuestro centro aun no ha sido posible determinar esto, por lo tanto, la pregunta planteada fue: ¿Existe utilidad de la Copeptina en combinación con la Troponina I en el diagnóstico temprano del síndrome coronario Agudo en el servicio de Urgencias Cardiovascular del INCICH?

III. JUSTIFICACIÓN

El dolor torácico es una de las causas más frecuentes de consulta a la sala de urgencias cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, y la gran mayoría de los pacientes que se presentan al servicio de urgencias con sospecha de infarto al miocardio, finalmente no tienen un infarto al miocardio. Por lo tanto, cuando el paciente se presenta en las primeras 4 horas del inicio de la sintomatología y el electrocardiograma no es concluyente, excluir un infarto al miocardio requiere una prolongada monitorización con la determinación seriada de marcadores cardiacos al ingreso. Esto consume tiempo, prolonga la estancia de los pacientes en el servicio de urgencias y retrasa la atención médica. Por lo tanto, la copeptina en combinación con la troponina podría resultar de utilidad en pacientes de bajo riesgo para diagnosticar un infarto al miocardio de manera temprana (ingreso) y no ser necesaria la determinación seriada y monitorización excesiva de los pacientes.

IV.PREGUNDA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe utilidad de la Copeptina en combinación con la Troponina I en el diagnóstico temprano del síndrome coronario Agudo en el servicio de Urgencias Cardiovascular del INCICH?

V. OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Determinar la utilidad de de la Copeptina en el diagnóstico temprano de SICASESTI en pacientes con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica.

Objetivo Secundario:

Evaluar sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la Copeptina en el diagnóstico temprano de SICASEST.

VI. HIPOTESIS

La asociación de Copeptina y Troponina I negativa descartan un infarto del miocardio de forma temprana.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del Estudio:

Estudio de prueba diagnóstica.

b. Universo de estudio:

Pacientes mayores de 18 años con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica los cuales ingresan a la sala de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología con un electrocardiograma no concluyente.

c. Muestra de estudio y Cálculo del tamaño de muestra:

Muestra consecutiva. Se incluirá a todos los pacientes que acudan al servicio de urgencias del INCICH con características clínicas de Síndrome Coronario Agudo.

d. Lugar de Realización:

Se realizará en el servicio de urgencias cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

e. Periodo de Estudio:

Noviembre del 2011 a abril del 2012.

f. Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado aprobado por el comité institucional de investigación biomédica en humanos.

- Pacientes con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica de < 6 horas de evolución que ingresaron a la sala de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología.
- Electrocardiograma no concluyente para cardiopatía isquémica
- **g. Criterios de exclusión:**
- Imposibilidad para realizar el seguimiento y muestreo
- Desarrollo de angina recurrente o elevación del segmento ST durante su seguimiento.
- **h. Variables a evaluar:**

Niveles de troponina, niveles de copeptina, infarto agudo al miocardio, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad, edad, sexo, tiempo de inicio de los síntomas, diagnóstico final.

i. Descripción de las variables:

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</i>	<i>TIPO DE VARIABLE</i>	<i>ESCALA DE MEDICIÓN</i>
Niveles de Troponina I	Niveles de troponina elevado detectado con el ensayo	Cuantitativa continua	ng/dL

Niveles de Copeptina.	Niveles de Copeptina elevado detectado con el ensayo	Cuantitativa continua	pmol/l
Infarto agudo al miocardio	Necrosis o muerte del tejido miocárdico producido por una obstrucción en una de las arterias coronarias	Nominal	Presente / Ausente
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Diferencia de entidad definida por los órganos reproductores.	Nominal	Masculino Femenino
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o acción	Nominal	SI / NO

	de la insulina		
Hipertensión Arterial	Presión que ejerce la sangra contra las paredes arteriales	Nominal	SI / NO
Tabaquismo	Acto consistente de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas o posibilidades.	Nominal	SI / NO
Dislipidemia	Alteración en la concentración de lípidos sanguíneos en niveles que involucran un riesgo para la salud.	Nominal	SI / NO
Obesidad	Exceso de peso dado por el aumento de la grasa corporal	Nominal	SI / NO
Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempo que transcurre desde su inicio de la sintomatología y su ingreso al servicio de urgencias	Cuantitativa continua	hrs
Diagnóstico	Identificación de la enfermedad, que sufre un	Nominal	SICACEST

	paciente por los diversos signos y síntomas presentes en el paciente y siguiendo un razonamiento clínico		SICASEST DOLOR TORACICO NO CARDIOGENICO
--	--	--	---

VIII. PROCEDIMIENTOS

Se estudiaron 51 paciente, que acudieron al servicio de urgencias de este instituto por dolor torácico sugerente de cardiopatía isquémica, y con menos de 6 horas de iniciada su sintomatología, se realizó un examen clínico completo que incluyo signos vitales y exploración cardiovascular y se mantuvo monitorización cardiaca continua. Posteriormente se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones. Una vez que los pacientes se encontraban estables se obtuvo la firma del consentimiento informado y se corroboró que cumplieran con los criterios de inclusión. Se procedió a la obtención de muestras sanguíneas para la determinación de: biometría hemática, química sanguínea completa, copeptina, troponina I, cratininfosfokinasa, su fracción MB, mioglobina; se obtuvieron también radiografía de tórax y pulsoximetría. La determinación de Copeptina se realizaron al ingreso en combinación con la troponina I y una segunda determinación de troponina; 3 horas después.

1. Determinación de Troponina I. La determinación de troponina I se realizó mediante electroquimiluminiscencia.

2. Determinación de Copeptina. La determinación de copeptina se realizó mediante inmunofluorescencia.

3. Análisis Estadístico: Las variables nominales se presentan en frecuencias y proporciones. Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de “Z” de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Los resultados se muestran como medias \pm desviación estándar en caso de distribución normal y como mediana para las variables con distribución anormal. Se realizaron curvas ROC para mostrar sensibilidad y especificidad y se calculó valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

4. Aspectos éticos: El protocolo fue sometido al comité de ética Institucional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes.

El estudio siguió los lineamientos estipulados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, concerniente a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, con el compromiso de mantener la exactitud de los datos y resultados del trabajo realizado, tal como lo establece el artículo 18 del documento mencionado.

Se siguieron los preceptos éticos en materia de investigación que señala la Norma Oficial Mexicana (NOM166-SSA1-1997).

El presente trabajo de investigación se realizó con apego al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Se realizaron acciones que

contribuyen al conocimiento de los procesos biológicos, causas de enfermedad, la práctica médica y estructura social (Título Primero, Capítulo Único, Artículo 3°). La investigación se fundamenta en estudios realizados en campo y en laboratorio, se efectuó por profesionales de la salud capacitados y, en este caso, con riesgo menor que el mínimo para los pacientes (Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículos 13°-14°-17°); ya que únicamente se obtuvieron muestras sanguíneas de los pacientes.

5. Organización:

a). Recursos humanos:

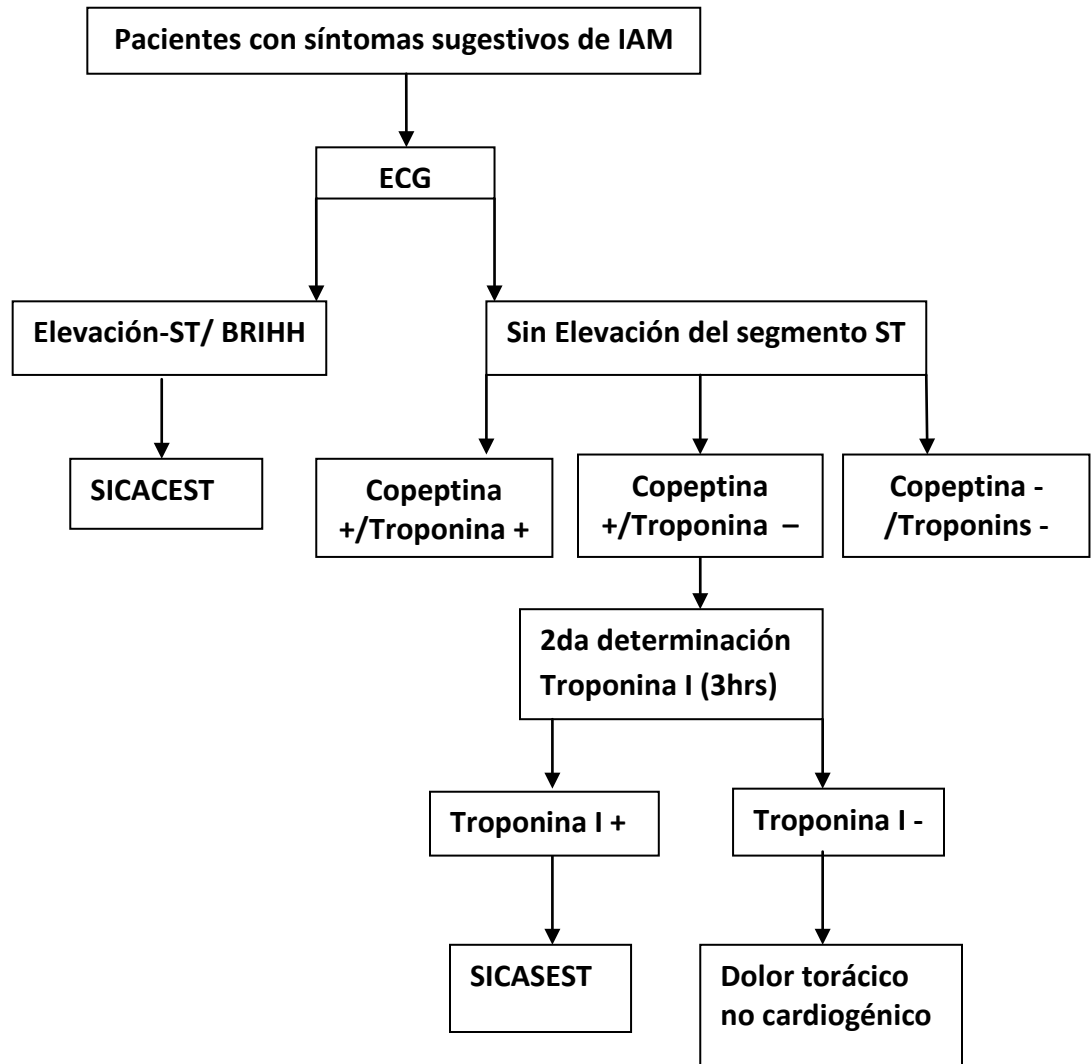
Se contó con los recursos humanos altamente calificados en el área clínica con un equipo médico multidisciplinario en el área de cardiología así como el recurso humano de los integrantes de laboratorio.

b). Recursos materiales:

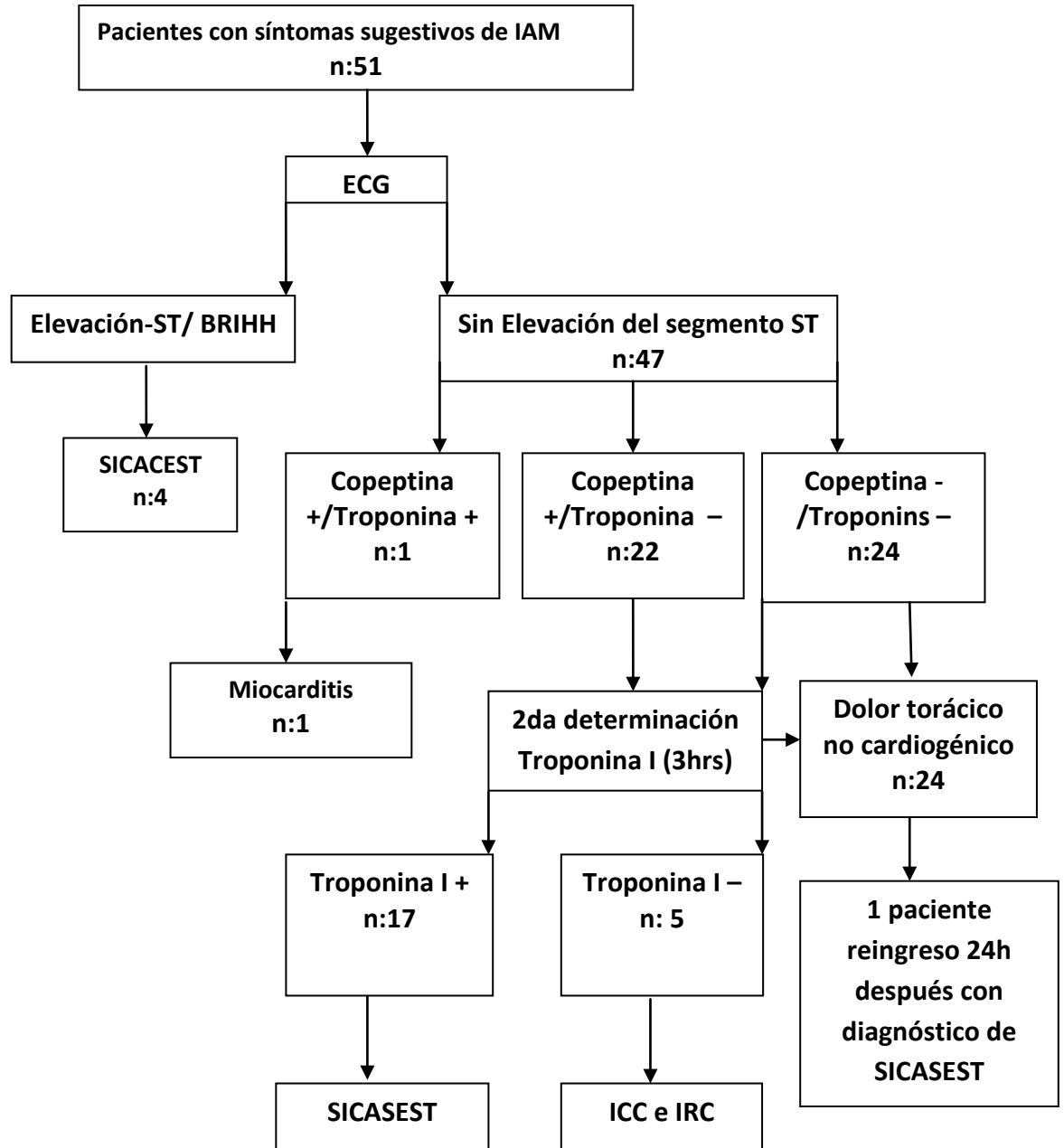
El laboratorio cuenta con toda la infraestructura y reactivos necesarios para realizar el estudio y las mediciones necesarias.

c). Financiamiento: El financiamiento de este estudio fue otorgado por Absten Diagnostik S.A. de C.V.

ALGORITMO DIAGNOSTICO



ALGORITMO DIAGNÓSTICO



IX. RESULTADOS

Características principales de la población de estudio.

En el estudio se incluyeron 51 pacientes. La media de edad para la población fue de 58.04 ± 12.33 años; 44 (86.3%) de los pacientes corresponden al sexo masculino.

TABLA IX.1: Características principales de la población.

	N=51	100%
Edad años (Media \pm DE)	58.04 \pm 12.33	
DM	26	51.0
HTA	32	62.7
TABAQUISMO	29	56.9
DISLIPIDEMIA	18	35.3
OBESIDAD	4	7.8
HISTORIA FAMILIAR	4	7.8

En cuanto a antecedentes de factores de riesgo de la población podemos observar en la Tabla IX.1 que el 51% son pacientes diabéticos, 62.7% son hipertensos, el 56.9% fueron fumadores, el 35.3% cuenta con antecedente de dislipidemia; sólo el 7.8% son obesos y finalmente 7.8% tienen historia familiar de patología cardíaca.

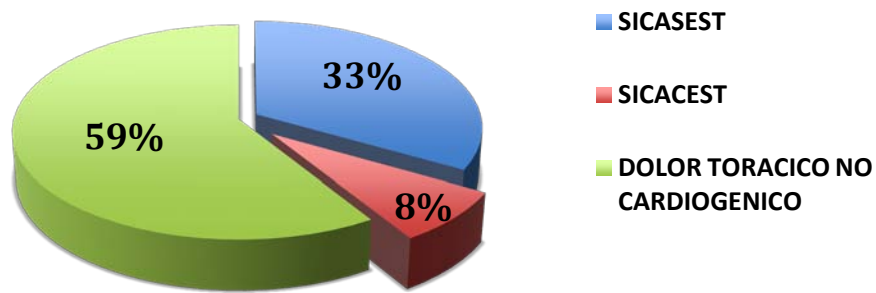


Figura IX.1. Diagnóstico final de cada uno de los pacientes.

En la figura IX.1 se muestra el porcentaje total de cada de los diagnósticos de ingreso de los pacientes que se incluyeron en el estudio, en la cual podemos observar que el 59% corresponde a aquellos pacientes que finalmente solo fueron diagnosticados con dolor torácico no cardiogénico, el 33% aquellos que presentaron Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y sólo el 8% presentaron Síndrome coronario agudo con elevación del Segmento ST.

En las siguientes figuras se muestra la dispersión de los valores obtenidos tanto para troponina (IX.2.A) como para coceptina (IX.2.B), como se puede observar los resultados se muestran de acuerdo al tiempo de isquemia que presentaron los pacientes al llegar a la sala de urgencias, se muestra además la mediana de los valores en cada uno de los rangos de tiempo. Es muy importante mencionar que para el caso de la coceptina, los valores mas altos se encuentran localizados en el rango de 2 a 4 horas, así como el mayor número de pacientes.

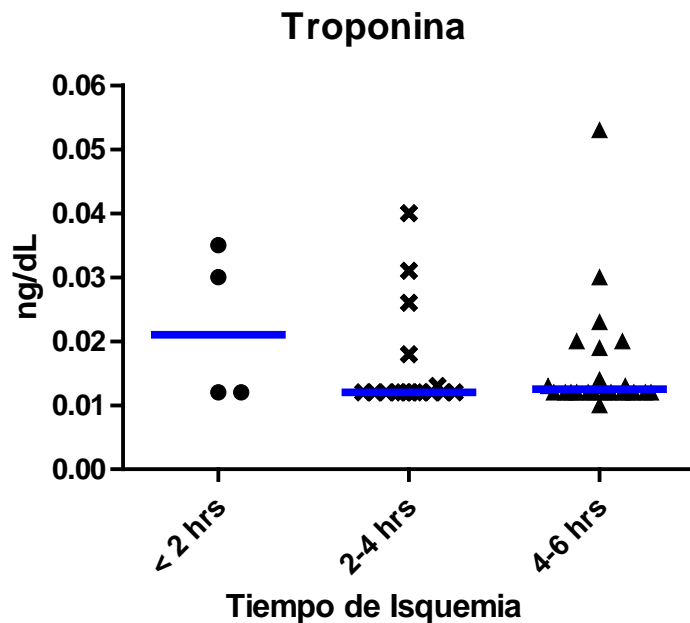


Figura IX.2.A. Dispersión de los valores de troponina I en los pacientes.

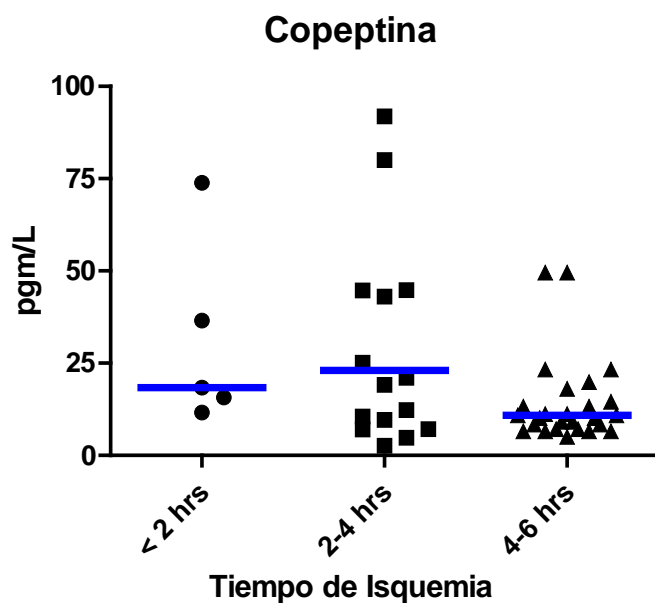


Figura IX.2.B. Dispersión de los valores de copeptina en los pacientes.

Sensibilidad y Especificidad

La sensibilidad y especificidad observada tanto en Troponina I como en Copeptina se muestran en las siguientes figuras. En la figura IX.3 se muestran los resultados obtenidos con copeptina, observamos que el mejor punto de corte para este biomarcador fue >15.1 pmol/L, con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 86%, encontrando además un área bajo la curva de 0.90. Finalmente para el caso de la Copeptina se obtuvo un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 80 % y un Valor Predictivo Negativo (VPP) de 96% (Tabla IX.2).

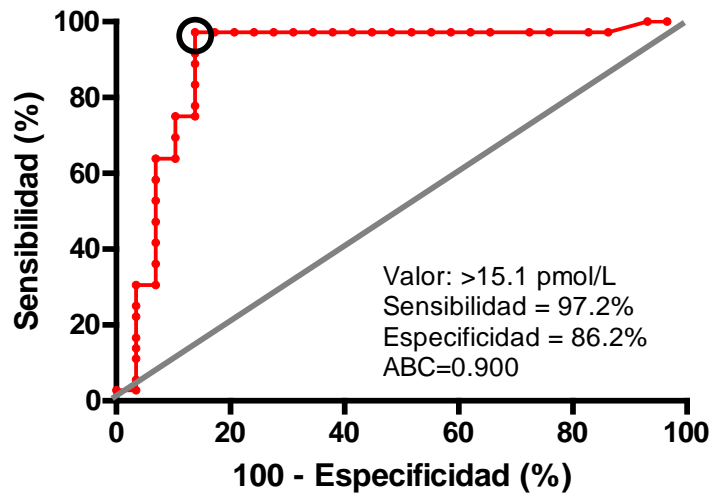


Figura VIII.3. Sensibilidad y Especificidad en Copeptina.

Para el caso de la Troponina I (figura IX. 4) se observaron los siguientes valores; con un punto de corte > 0.03 ng/dL se encontró una sensibilidad de 39% y una especificidad de 89%, con un área bajo la curva de 0.689; además un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 75% y Valor Predictivo Negativo (VPN) de 66% (Tabla VIII.2).

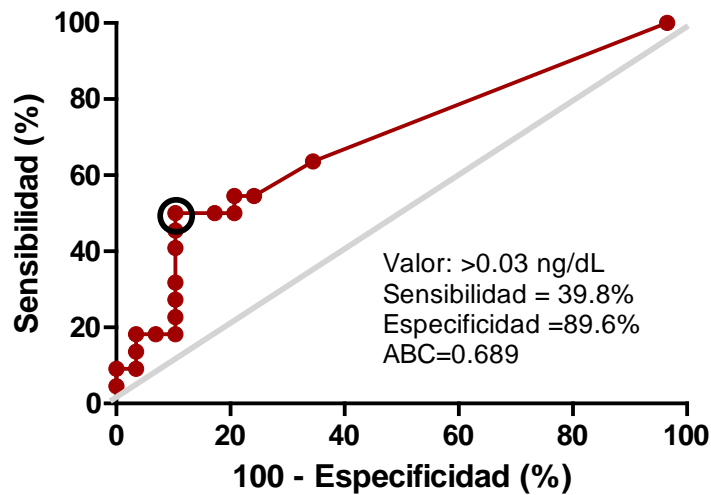


Figura IX. 4. Sensibilidad y Especificidad en Troponina I.

TABLA IX. 2: Análisis de biomarcadores.

BIOMARCADORES	ABC	PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
TROPONINA	0.689	>0.03 ng/dL	39.8%	89.6%	75%	66%
COPEPTINA	0.900	> 15.1 pmol/L	100%	86.7%	80%	96%

X. DISCUSIÓN

El diagnóstico temprano del síndrome coronario agudo en pacientes con dolor torácico sugestivo de cardiopatía isquémica que se presentan al servicio de urgencias cardiovascular es de suma importancia, porque estos pacientes se benefician de una estratificación temprana para determinar un régimen terapéutico invasivo vs conservador, obteniendo así mejores resultados en la evolución del pacientes ^{1,5}. Las troponinas cardiacas, son actualmente los marcador cardiaco de opción para el diagnóstico serológico de infarto al miocardio, sin embargo tiene una baja sensibilidad en las primeras 4 horas de iniciada la sintomatología ^{5,4}, en ocasiones es necesario realizar determinaciones seriadas cuando el pacientes se presenta en las primeras 4 horas de inicio de la sintomatología con un electrocardiograma no concluyente, retrasando así el inicio del tratamiento ^{7,8}. Esto tiene implicaciones clínicas en la evolución del paciente; por lo tanto se están estudiando nuevos marcadores cardiacos para mejores resultados.

En un estudio realizado en 2009 por Reichlin, se comparó el uso de troponina T y copeptina en la detección temprana de infarto al miocardio, en dicho estudio, se observó que existen valores más altos de copeptina en aquellos pacientes con diagnóstico final de infarto al miocardio y que la combinación de copeptina y troponina T al inicio descartaban el infarto con una sensibilidad del 98% y un valor predictivo negativo del 99.7% ²⁴.

En nuestro estudio que incluyeron 51 pacientes no se encontró diferencias significativas; tomando en cuenta que se determinaron niveles de copeptia y troponina I al ingreso y una segunda determinación de troponina I, 3 horas después. En nuestro estudio la copeptina tiene una sensibilidad de 100%, especificidad 86.7, valor predictivo positivo 80%, valor

predictivo negativo del 96% y la troponina I con una sensibilidad de 39.8, especificidad 89.6% con un valor predictivo positivo 75% y negativo 66%. En los pacientes con SICASEST se documentaron niveles más altos de coceptina en las primeras 4 horas de evolución con niveles de troponina I normal; estos resultados concuerdan con los publicados por Keller et al, que mientras más temprana es la presentación del paciente a urgencias, mayores son los valores de coceptina y menores los de troponina ²⁶.

En el diagnóstico final de cada uno de los pacientes se observó que el 59% corresponde a pacientes con dolor torácico no cardiogénico, el 33% corresponde a pacientes con SICASEST, el 8% corresponde a SICACEST.

La combinación de troponina I y coceptina resultó de gran utilidad diagnóstica temprana en SICASEST, sin embargo el mayor peso está dado en el paciente con Copeptina y Troponina I negativa donde el valor predictivo negativo es de 96% y esto permite reducir la estancia en las salas de urgencia en el paciente con diagnóstico probable de SICASEST, evitando las determinaciones seriadas de marcadores cardíacos, la estancia prolongada en urgencias y el incremento de costos.

En base a lo anterior; se puede concluir:

- 1) La determinación de coceptina positiva en las primeras 4 horas de inicio de la sintomatología (dolor torácico), es superior a la troponina I para el diagnóstico de SICASEST. Sin embargo, la coceptina no proporciona mayor información en aquellos pacientes con troponina I positivo.
- 2) La combinación de coceptina con troponina I mejora la exactitud diagnóstica temprana de SICASEST comparada con una sola determinación de troponina I.

- 3) La combinación de copeptina con troponina I negativa, ayuda a excluir el diagnóstico temprano de SICASEST con un valor predictivo negativo 96%.

En nuestro estudio se identificaron enfermedades no isquémicas con etiología diferentes que pueden presentar elevación de ambos marcadores: Miocarditis, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal. Además, en nuestra población se documento un grupo de padecimientos que incrementan de forma significativa los valores de copeptina (>100ng/dl); en este grupo se encuentra la insuficiencia cardiaca en asociación con insuficiencia renal.

XII. CONCLUSIONES

La combinación de copeptina con troponina I establece el diagnóstico temprano de SICASEST y en pacientes con ambos biomarcadores negativos el valor predictivo negativo es 96%. En consecuencia, se evita una prolongada monitorización con determinaciones seriadas de marcadores cardiacos, lo que consume tiempo, prolonga la estancia del paciente en el servicio de urgencias, retrasa la atención médica e incrementa costos.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Allen P. Burke y Renu Virmani. Fisiopatología del infarto agudo de miocardio. *Med Clin Am* 91 (2007) 553 – 572
2. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary síndromes. *Circulation*.2001; 104:365-372
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874.
4. Daniel Chan and Leong L Ng. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine* 2010, 8:34.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD: Universal definition of myocardial infarction. *J AM Coll Cardiol* 2007, 50:2173-2195
6. Vasan RS: Biomarker of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006, 113:2335-2362.
7. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J AM Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
8. Registro Nacional de Síndrome Coronario Agudo “RENASICA”. *Archivos de cardiología de México* 2003.
9. Birnbaumer M: Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000, 11 (10):406-410.
10. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972; 28: 334-339.
11. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophsin II precursor. *Nature*. 1982; 295: 299-303.

12. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005; 26: 2500-2504.
13. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006; 52: 112-119.
14. Gillies GE, Linton EA. Lowry PU: Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature* 1982. 113: 939-942.
15. Acher R, Chauvet J, Rouille. Dynamic processing of neuropeptides: sequential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol. Neurosci*. 2002; 18: 223-228.
16. River C, Vale W. Interacción of corticotropin reasing factor and a arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology*. 1983; 113: 939-942.
17. Schuetz P, Muller B: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illnes. *Endocrinol Metab Clin North AM* 2006. 35 (49): 823-838.
18. Conor J. McCann, Ben M Glover, et al "Novel Biomarker in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction Compared With Cardiac Troponin T". *European Heart Journal*.2008; 29 (23):2843-2850.
19. Schaller md, Nicad P, Nussberger J et al. Vasopressin in acute myocardial infarct: clinical impications. *Schweiz Med Wochenschr*. 1986; 116:1727-1729.
20. McAlpine HM, Morton JJ, Leckie B, et al. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1988; 60:117-124.
21. Zenteno-Savin T, Sada-Ovalle I, Ceballos G, Rubio R. Effects of arginine vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endotelial receptors. *Eur J Pharmacol*. 2000; 410:15-23.

22. Charles CJ, Rogers SJ, Donald RA, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to coronary artery embolization: an ovine model of acute myocardial infarction. *J Endocrinol.* 1997; 152: 489-493.
23. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29:341-346.
24. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:60-68.
25. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-Terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:2103-2110.
26. Till Keller, MD, Stergios Tzikas, MD, et al. Copeptin Improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2096-2106.