



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

PRESENTA:

ALBERTO DIAZ PLANCARTE
MÉDICO CIRUJANO Y PARTERO
Matricula IMSS: 98174063
CURP DIPA840512HGRZLL04

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

***“VALOR PRONÓSTICO DE COPEPTINA EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD
POR ENFERMEDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES
CON DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”***

ASESOR:

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR

CO-ASESORES:

**DRA. ANEL GÓMEZ GARCÍA
DR. ARTURO MALDONADO VILLALON
MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO**

No. REGISTRO CLEIS: R 2013 - 1602 -10

MORELIA MICHOACÁN, MÉXICO, FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR #80**

DR. EDGARDO HURTADO RODRÍGUEZ
COORDINADOR AUXILIAR DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. OLIVA MEJIA RODRÍGUEZ
COORDINADORA AUXILIAR DE INVESTIGACIÓN

DRA. MAYRA EDITH VIEYRA LOPEZ
COORDINACIÓN CLINICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
U.M.F. 80

DR. JOSE RAMON SARABIA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA
EN MEDICINA FAMILIAR DE LA UMF 80





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1602
H GRAL REGIONAL NUM 1, MICHOACÁN

FECHA **25/04/2013**

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

VALOR PRONÓSTICO DE COPEPTINA EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-1602-10

ATENTAMENTE

DR.(A). MARIO ALBERTO MARTÍNEZ LEMUS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi Asesor de Tesis, el Dr. Cleto Álvarez Aguilar por su confianza, apoyo y paciencia que me tuvo al permitirme colaborar con él en este proyecto. Doctor muchas gracias por hacerme saber que puedo lograr cualquier objetivo por difícil que parezca y por permitirme conocer un poco de lo grande y magnífica que es la investigación médica.

Así también debo dar gracias a todos los que participaron para que pudieran lograr mi meta, como son el maestro Carlos Gómez Alonso, la Dra. Anel Gómez García, por sus enseñanzas y apoyo en lo estadístico que requirió mi proyecto. Al Dr. Arturo Maldonado Villalón por sus enseñanzas en cuanto a enfermedad cardiovascular y por su apoyo durante la valoración de los pacientes.

Por último pero no menos importantes a todas las personas que aportaron su granito de arena para terminar mi investigación como son: el personal de informática de las diferentes unidades medicas que solicite y me brindaron su apoyo, a los químicos que me ayudaron con las muestras y resultados de pacientes así como a las trabajadoras sociales por su apoyo para localizar a los pacientes.

DEDICATORIA

A mis padres, Reynaldo Díaz Zúñiga y Victoria Plancarte Santos, quienes me inculcaron desde pequeño el ser una persona de bien en la vida así como el amor por la educación y hambre de conocimiento, por su apoyo para ir logrando mis objetivos paso a paso. Lo que soy en estos momentos se los debo a ustedes son mi más grande ejemplo a seguir, los amo con todo mi ser.

A mis hermanas Yaneli e Ixeli Díaz Plancarte por sus consejos durante todo el tiempo de vida que tenemos juntos, porque me siento orgulloso de ser su hermano y amigo, por brindarme su ayuda y tolerancia en esta etapa de mi vida.

A mi esposa por su comprensión durante estos días de arduo trabajo, por formar parte de mi vida y ser mi compañera que ha tolerado mis enojos, cambios de humor, así como de risas y otros en este tiempo que me frustre y estrese por terminar a tiempo mi proyecto. Gracias mi amor Liliana Cruz Ramos.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	2
II.	Abstract.....	3
III.	Abreviaturas y glosario.....	4
IV.	Índice de tablas y figuras.....	5
V.	Introducción.....	7
VI.	Antecedentes.....	8
VII.	Planteamiento del problema.....	16
VIII.	Justificación.....	17
IX.	Hipótesis y objetivos.....	18
X.	Material y métodos.....	19
XI.	Resultados.....	29
XII.	Discusión.....	43
XIII.	Conclusiones.....	46
XIV.	Sugerencias.....	47
XV.	Referencias.....	48
XVI.	Anexos.....	54

I. RESUMEN

Título: VALOR PRONÓSTICO DE COPEPTINA EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Antecedentes: La enfermedad renal crónica (ERC) es la principal complicación de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que lleva irremediablemente a la muerte del paciente de forma prematura. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) entre ellas la insuficiencia cardíaca (IC), infarto agudo de miocardio (IAM) y el evento vascular cerebral (EVC) son las principales causas de este aumento en la mortalidad. La Copeptina el fragmento carboxilo terminal del precursor de la vasopresina, se le ha propuesto como un biomarcador en sujetos con diversas patologías.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de la Copeptina para morbilidad y mortalidad por enfermedad general y ECV en los pacientes con DM2 y ERC.

Material y Métodos: En una cohorte de estudio prospectivo se analizó la tasa de morbilidad y mortalidad general y por ECV. Se estudiaron a 480 pacientes con DM2 con diversos estadios de daño renal a los cuales se les midió Copeptina plasmática con el propósito de establecer su relación con el desarrollo de daño renal. Se les realizaron los siguientes estudios: Química sanguínea (6), albúmina sérica y sodio sérico. Los pacientes se dividieron en tres grupos acorde a los tercios de Copeptina.

Resultados: Los resultados del presente estudio hacen evidente una asociación entre los niveles elevados de Copeptina ≥ 2.02 ng/ml con una mayor mortalidad por enfermedad general y ECV en la población con DM2 Y ERC. Adicionalmente, este estudio también hizo evidente que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo para ECV y que valores séricos de ácido úrico < 7 mg/dL son un factor protector.

Conclusiones: Nuestros hallazgos de la investigación muestran que los niveles elevados de Copeptina se pueden utilizar como biomarcador en los pacientes con DM 2 y ERC con un valor pronostico para desarrollar riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular.

Palabras claves: Copeptina, Diabetes Mellitus, Enfermedad Renal Crónica, Mortalidad cardiovascular.

II. ABSTRACT

Title: PROGNOSTIC VALUE OF COPEPTIN IN MORBIDITY AND MORTALITY BY GENERAL AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a major complication of type 2 diabetes mellitus (T2DM) that inevitably leads to death of the patient prematurely. Cardiovascular diseases (CVD) including heart failure (HF), coronary artery ischemia (CAI) and stroke are the main causes of this increase in mortality. Copeptin carboxyl terminal fragment of the precursor of vasopressin, it has been proposed as a biomarker for patients with various diseases.

Objective: Determine the prognostic value of Copeptin in the morbidity and overall and CV mortality in patients with T2DM and CKD.

Material and Methods: In a prospective cohort study of morbidity and overall and CV mortality was analyzed. We studied 480 patients with T2DM with various stages of renal damage which Copeptin plasma were measured in order to establish its relationship with the development of renal damage. They performed the following tests: Blood chemistry (6), serum albumin and serum sodium; Patients were divided into three groups according to the thirds of Copeptin.

Results: The results of this study make it clear association between high levels of Copeptin ≥ 2.02 ng/ml with increased overall mortality and cerebrovascular disease in people with type 2 diabetes and CKD. Additionally, this study also made clear that hypoalbuminemia is a risk factor for CVD and serum uric acid < 7 mg / dL are protective.

Conclusions: Our research findings show that elevated levels of Copeptin can be used as a biomarker in patients with DM 2 and ERC with prognostic value for developing risk of morbidity and mortality and overall cardiovascular disease.

Keywords: Copeptin, Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease, Cardiovascular mortality.

III. ABREVIATURAS Y GLOSARIO.

Arginina-Vasopresina (AVP).- La vasopresina es una hormona peptídica que controla la reabsorción de moléculas de agua mediante la concentración de orina y la reducción de su volumen, en los túbulos renales afectando así la permeabilidad tubular.

Copeptina.- Es un fragmento carboxilo terminal del precursor de la vasopresina u hormona antidiurética *prepro*-vasopresina que está constituido por un péptido señal, neurofisiina II, arginina vasopresina y copeptina.

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2).- Es un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que se caracterizan por concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina.

Enfermedad renal crónica (ERC).- Se define como la disminución de la función renal, expresada por la tasa de filtración glomerular menor a 60ml/min/1.73m² o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses.

Enfermedad renal crónica terminal (ERCT).- Se define como la disminución de la función renal, expresada por la tasa de filtración glomerular menor a 15ml/min/1.73m².

Hipertensión arterial (HTA).- se define cuando un paciente presenta cifras de presión arterial por arriba de los niveles normales, sistólica igual o mayor a 140mmHg y diastólica igual o mayor a 90 mmHg, en más de dos tomas, o menores si están recibiendo tratamiento antihipertensivo

Enfermedad cardiovascular (ECV).- Este término describe cualquier enfermedad que afecte al sistema cardiovascular (corazón, cerebro y vasos sanguíneos).

IV. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al estadio de la función renal y de acuerdo a las guías K-DOQI.....	30
Tabla 2. Patología asociada en la población estudiada con diabetes mellitus tipo 2 dividida acorde al grado de Función Renal por la clasificación de las Guías K-DOQI.....	31
Tabla 3. Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada con y sin daño renal.....	33
Tabla 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a sus niveles de Copeptina dependiendo de su estadio de enfermedad renal.....	34
Tabla 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a su género y los tertiles de Copeptina.....	35
Tabla 6. Regresión de Cox para mortalidad general y cardiovascular en la población estudiada con ERCT.....	43

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo y a su estadio renal.....	32
Figura 2. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a los tertiles de Copeptina.....	36
Figura 3. Regresión de Cox para la supervivencia en meses en cuanto a los niveles de albumina sérica.....	37
Figura 4. Regresión de Cox para la supervivencia en meses dependiendo de los niveles de ácido úrico.....	38
Figura 5. Regresión de Cox para la supervivencia en meses dependiendo el nivel de hemoglobina.....	39
Figura 6. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a su índice de masa corporal.....	40
Figura 7. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a su presión arterial media.....	41

V. INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por concentraciones elevadas de la glucosa en sangre, para la cual los factores de riesgo más importantes son el sobrepeso y la obesidad. Actualmente se considera un problema de salud mundial cuyo aumento de personas se debe a: crecimiento de la población, envejecimiento de la población, cambios en el hábito alimentario, sedentarismo y aumento de la obesidad.

La DM ocupa el segundo lugar en consulta de medicina familiar, el octavo lugar en consulta de urgencias, 5 de cada 10 pacientes en diálisis es atribuido a la DM2 y es la primera causa de invalidez. A nivel nacional es la primera causa de muerte y se estima que la tasa de mortalidad aumenta el 3%; la diabetes como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) incrementa importantemente el riesgo ya que entre 7 y 8 de cada 10 personas diabéticas fallecen por este motivo.

La enfermedad renal crónica (ERC) ha mostrado un aumento en prácticamente todo el mundo. En México la ERC secundaria a la DM2 es la 10^a causa de muerte en México, seguida de la hipertensión arterial (HTA); mientras que a nivel mundial entre la ERC, la DM2 y la HTA constituyen el 60% de la mortalidad.

La mayoría de los pacientes con disminución de la función renal no son diagnosticados a tiempo y por ende raramente son tratados a tiempo, lo que nos lleva a impedir el progreso a etapas más avanzadas de la enfermedad; peor aún, estos pacientes son referidos tardíamente al nefrólogo cuando solamente se les puede preparar ya para la diálisis. Las principales causas de muertes en pacientes con ERC son las ECV.

Por la estrecha relación entre la DM2 y la ERC es necesario conocer la probabilidad de riesgo cardiovascular en los pacientes para así poder realizar las intervenciones necesarias en la prevención de las principales causas de muerte.

VI. ANTECEDENTES

La Diabetes Mellitus (DM), es un problema de salud pública a nivel mundial de etiología multifactorial destacando los factores genéticos, poblacionales y del medio ambiente. Por un lado, los adelantos tecnológicos en la medicina y en otras áreas, han permitido identificar una gran cantidad de genes involucrados en la etiología de la DM^{1,2}. Por otro lado, el crecimiento poblacional que lleva a un envejecimiento de la población es otro factor de riesgo importante que favorece la aparición de enfermedades crónicas como la diabetes entre otras³; no menos importante, son los malos hábitos alimenticios de los individuos que han favorecido un incremento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad alcanzando a ser ambas condiciones un problema de salud pública. El *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) (2009-2010) estableció que aproximadamente el 69 % de los adultos tienen sobrepeso y obesidad, y que más de 78 millones de Americanos son obesos⁴. En México la prevalencia de sobrepeso y obesidad es superior al 70 % de la población adulta y actualmente tenemos el primer lugar en obesidad infantil⁵. El sobrepeso y la obesidad son dos de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporto en el 2011 que más del 80% de las muertes por DM se dieron en países con bajo y mediano ingresos, y se prevé que las muertes se dupliquen antes del 2030. La actividad física regular, alimentación saludable, mantener un peso corporal ideal, así como evitar el tabaquismo, puede prevenir o retrasar la aparición de la DM y sus complicaciones⁷.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la primera causa de muerte en México con una estimación de aumento de la mortalidad del 3% anual. En el gasto del IMSS durante el 2009 la DM ocupo el segundo lugar. Durante el 2010 la prevalencia de la DM fue del 10.5% en la población derechohabientes, es el segundo lugar de motivos de consulta en medicina familiar y el quinto en la consulta de especialidades; ocupa el octavo lugar como motivo de ingresos a urgencias, y 5 de cada 10 pacientes en diálisis son diabéticos. La principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos es la enfermedad cardiovascular (ECV); dos de

cada tres pacientes con diabetes desarrollan insuficiencia cardiaca (IC) o han muerto por infarto agudo del miocardio (IAM) o evento vascular cerebral (EVC)^{8,9}.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema creciente en todo el mundo. Su etiología es atribuida a la DM seguida de la hipertensión arterial (HTA) y de las glomerulopatías. De acuerdo con la OMS las enfermedades renales y del tracto urinario son las causales de 850,000 muertes al año. Se considera a la enfermedad renal como la 10ª causa de muerte en México. La ERC junto con la DM y la HTA son causantes del 60% de las defunciones a nivel global¹⁰. Se estima que en el 2020 estas tres enfermedades serán las primeras causas de morbi-mortalidad¹¹. El costo del tratamiento de la ERC es muy caro y la mayoría de los pacientes con función renal disminuida no son detectados a tiempo y por ende no son tratados adecuadamente para evitar el progreso a etapas más avanzadas de la enfermedad, por lo tanto los pacientes son referidos tardíamente al nefrólogo cuando ya no hay mucho que se pueda hacer por ellos. Además, a la ERC terminal (ERCT) se le ha considerado como un factor de riesgo para ECV¹².

En los últimos diez años, la investigación y el descubrimiento de biomarcadores han ganado mucho espacio no solo en el campo de la medicina cardiovascular sino en muchas otras áreas de la medicina. Mucho de este ímpetu se ha logrado gracias a la tecnología que ha permitido su detección y medición.

Un biomarcador, son sustancias fundadas en muestras biológicas como sangre y orina y que pueden reflejar la presencia de algunas enfermedades o daño a órganos. Los biomarcadores pueden ser utilizados con fines diagnósticos, pero con ellos también se puede estimar pronóstico o el efecto de un determinado tratamiento, por lo que se han convertido en una poderosa herramienta clínica. Con ellos se pueden predecir no solo enfermedades cardiovasculares sino una gran variedad de patologías.

En el área de la nefrología y la cardiología, en los últimos años muchos estudios han sido llevado a cabo y probado el papel importante de algunos biomarcadores como los marcadores de inflamación, homocisteína, péptido natriurético tipo B (BNP), troponinas y la dimetilarginina asimétrica (ADMA).

La inflamación, es un componente importante en la patogénesis de la aterosclerosis, y es un signo invasivo en los pacientes con ERC o ERCT. Niveles séricos altos de proteína C reactiva (PCR) se encuentran elevados en más del 70 % de los pacientes en diálisis crónica¹³. Este hecho es atribuido a la liberación de interleucina-6 (IL-6) y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y otras citoquinas por el tejido adiposo¹⁴. Una inflamación sistémica en sujetos con sobrepeso y obesidad condición frecuente, puede afectar el sistema cardiovascular y renal¹⁵. Varios estudios originales y revisiones han demostrado que niveles altos de homocisteína en plasma son un factor de riesgo para mortalidad y ECV en los pacientes con ERC^{16,17}.

Los péptidos natriuréticos son una familia de hormonas cuyo mayor rol es participar en la homeostasis del sodio y el volumen corporal. Cuatro son los más conocidos. El péptido natriurético auricular (ANP), el BNP, el péptido natriurético tipo C (CNP) y el péptido natriurético tipo D (DNP) y sus pro-hormonas constituyen los principales miembros de esa familia de hormonas. La síntesis y liberación de estos péptidos son estimulados por diversos estresores como son la HTA así como un incremento en el volumen intracelular y el balance de sodio. Sin embargo, su papel más importante es en inducir natriuresis a través de sus efectos en la hemodinámica renal y función tubular¹⁸. Otros efectos de los péptidos natriuréticos incluyen la producción de vasodilatación, inhibición de la arginina vasopresina (AVP) y una inhibición de la liberación de aldosterona. A nivel cardiovascular, la acción de los péptidos natriuréticos incluye una reducción de la presión sanguínea y de la precarga, y la reducción del tono simpático en la vasculatura periférica¹⁹.

Las troponinas son proteínas estructurales del músculo cardíaco y esquelético. Tres tipos son los más importantes la troponina T, I y C que crean el complejo troponinas. Las troponinas cardíacas I y T son marcadores sensibles y específicos para daño al miocardio. Sin embargo, en ausencia de daño cardíaco las troponinas se han documentado elevadas en pacientes con ERCT, tromboembolia pulmonar, EVC agudo y en sepsis²⁰. Varios son los factores que posiblemente causen elevación de las troponinas cardíacas en los pacientes con ERCT entre los que sobresalen la miopatía urémica, expresión fetal de troponinas cardíacas en el músculo esquelético, una alteración en la depuración de las troponinas, metabolismo anormal de proteínas, micro infartos o infartos silenciosos, toxinas urémicas y la hipertrofia del ventrículo izquierdo entre otros. La ADMA es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa; ADMA es sintetizada en muchos tejidos. En el sistema cardiovascular es producida en el corazón, en el endotelio y en las células del músculo liso. Además de inhibir el óxido nítrico, ADMA reduce el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco e incrementa la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea²¹. La ADMA es considerada actualmente uno de los marcadores más fuertes para aterosclerosis²².

A pesar del amplio conocimiento que existe hasta el momento actual, este tema sigue despertado el interés de muchos grupos de investigación a nivel mundial quienes han desarrollado múltiples estudios en busca de nuevos biomarcadores que sean sensibles y fáciles de medir. Lo anterior ha llevado al descubrimiento de la copeptina, la cual se ha propuesto como un novedoso biomarcador para enfermedades infecciosas, en estados críticos, en enfermedades metabólicas y en enfermedades cardiovasculares, entre otras.

El sistema arginina-vasopresina (AVP) u hormona antidiurética, tiene un papel importante en la regulación endógena de respuesta al estrés²³. La AVP es un nona péptido producido en el hipotálamo y liberado de la neurohipófisis al torrente sanguíneo para inducir la conservación del agua por el riñón, contribuyendo de esa manera a la homeostasis osmótica y cardiovascular²⁴. La AVP es derivada de un precursor grande (pre-pro vasopresina) junto con otros dos péptidos, neurofisina II y

Copeptina²⁵. La neurofisiina II es una estructura compleja con muchas uniones disulfuro intramoleculares y parece ser se relaciona con la maduración y transporte de AVP. La Copeptina es el fragmento carboxilo terminal (C-terminal) del precursor de la AVP, pre-pro vasopresina; es un glucopéptido de 39 aminoácidos de función desconocida²⁴, secretado en paralelo con AVP por la neurohipófisis, mucho más estable y fácil de medir que AVP y por lo tanto, adecuado como un marcador para medir la actividad del sistema AVP que se activa por el estrés y juega un papel esencial en la osmorregulación y el control del tono vascular²⁶.

En los pasados cinco años, la Copeptina ha sido estudiada como un marcador pronóstico y diagnóstico de diferentes enfermedades asociadas con estrés. Los niveles de Copeptina elevados pueden ser una respuesta del cuerpo a los niveles de estrés, por lo que se ha utilizado para estratificación de riesgo en los servicios de urgencias, sobre todo en pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM), infección de vías respiratorias bajas y en eventos vasculares cerebrales (EVC)²⁷. También se ha reportado que los pacientes con sepsis y síndrome de dificultad respiratoria tienen elevados los niveles plasmáticos de Copeptina²⁸; más aún, los valores de Copeptina predicen el resultado en el tratamiento en los pacientes sépticos²⁹, y valores altos de Copeptina se relacionan con una respuesta menor al tratamiento en pacientes con choque séptico en comparación a los pacientes con valores normales³⁰. También, en un estudio realizado en pacientes que sufrieron de un traumatismo craneoencefálico severo, encontraron que los niveles aumentados de Copeptina plasmática están asociados a un valor predictivo de funcionalidad y mortalidad después de 1 año; incluso Copeptina mejoró el área bajo la curva de sensibilidad y especificidad de la escala de Glasgow de estos pacientes³¹.

Un valor elevado de Copeptina plasmática predice un mayor riesgo para la DM independientemente de los factores de riesgos clínicos ya establecidos, incluyendo la glucosa en ayunas y la insulina. Estos hallazgos podrían tener implicaciones para la evaluación de nuevos tratamientos contra la diabetes y los efectos metabólicos secundarios del sistema de regulación Arginina-Vasopresina. Además, el aumento de los niveles de Copeptina plasmática, se asocian con las medidas de resistencia

a la insulina (mayor nivel de glucosa e insulina plasmática en ayunas, y un mayor HOMA-IR), adiposidad corporal (IMC y circunferencia de la cintura) y el síndrome metabólico, independientemente de factores de confusión. El mecanismo propuesto es que niveles plasmáticos altos de Copeptina pueden conducir a una alteración del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal en los individuos expuestos al estrés psicosocial crónico. Así, la Copeptina puede ser un nuevo marcador de resistencia a la insulina, por lo que es necesario seguir trabajando para evaluar su utilidad como predictor de DM y el síndrome metabólico en población con riesgo alto³².

Niveles altos de Copeptina también se asocia con un mal pronóstico en pacientes con patología renal. Un estudio transversal dio como resultado que la Copeptina se asoció con una mayor severidad de la enfermedad en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística (ERP); la ERP tiene un componente hereditario siendo transmitida de una forma Autosómica Dominante; lo anterior, ha motivado la realización de algunos estudios experimentales utilizando los antagonistas de la Vasopresina y sus resultados han demostrado que estos fármacos tienen un efecto renoprotector en la ERP y dan una buena perspectiva en el uso de estos agentes para estudios posteriores³³. También los niveles de Copeptina en plasma se asocian fuertemente con EVC, muerte súbita, eventos cardiovasculares y con la mortalidad en pacientes con DM2 prevalentes en hemodiálisis secundaria a nefropatía diabética en estadio V. Sin embargo se requieren de más estudios para establecer el papel protector que puede tener el uso que los antagonistas de la vasopresina pueden tener en mejorar estos resultados³⁴.

Los niveles elevados de Copeptina están relacionados con altos índices de morbilidad y mortalidad por ECV y esta relación se mantiene independientemente de los signos clínicos de gravedad. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica la Copeptina fue de mejor valor predictivo que BNP y su pro-hormona (NT-pro-BNP)³⁵. Similares resultados fueron reportados en pacientes con IC posterior a sufrir IAM; de hecho, parece ser que la Copeptina tuvo mejor valor predictivo que BNP y que NT-pro-BNP³⁶.

Altos niveles de Copeptina están vinculados a mal pronóstico cardiovascular pues se le ha considerado como un predictor independiente de eventos cardiovasculares y parece explicar en parte el impacto pronóstico de IGFBP-1 (factor de crecimiento insulínico de proteína de unión-1) en pacientes con DM2 e infarto de miocardio y por lo tanto, Copeptina puede ser un factor pronóstico para tratar de mejorar el resultado en estos pacientes³⁷.

Una medición de niveles de Copeptina en plasma es una herramienta útil y complementaria para predecir el resultado funcional y la mortalidad a 1 año después de haber padecido un EVC. La Copeptina incluso es de mejor valor pronóstico que la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), escala utilizada para estimar la mortalidad a largo plazo en pacientes con EVC a 1 año y fue mejor que otros biomarcadores³⁸. En la selección de pacientes con dolor de pecho, una determinación de Copeptina además de la troponinas mejora el diagnóstico oportuno, especialmente al principio del dolor torácico. Una combinación de determinaciones de troponinas y Copeptina ofrece un mejor valor predictivo negativo prácticamente independiente del tiempo de inicio del dolor torácico y por lo tanto ayuda en un pronto y seguro descarte del infarto de miocardio³⁹. Además, Una combinación entre niveles de troponinas cardíaca y copeptina determinados de forma individual puede predecir el comportamiento clínico en los pacientes con IC crónica estable. Este enfoque multi-marcador, que parece proporcionar información pronóstica importante, podría ser un paso trascendente hacia la oferta de terapia individualizada a pacientes con IC crónica, especialmente a aquellos en las etapas tempranas de la enfermedad. Futuros estudios que evalúan la función de mediciones seriadas de estos biomarcadores se recomienda y además puede mejorar la predicción del resultado clínico⁴⁰.

En un estudio de cohorte en pacientes con hemorragia intra-cerebral (HIC), los niveles de Copeptina se asociaron significativamente a la mortalidad dentro de 30 días posteriores a la hemorragia y disfunción general a los 90 días. Si los resultados son validados en estudios posteriores, la medición de niveles de Copeptina podrán junto con otros parámetros clínicos mejorar la estadificación de riesgo en pacientes con HIC⁴¹.

Nuevos biomarcadores han mejorado la predicción del IAM, pero no se ha demostrado para alterar el resultado de una terapia particular o estrategia de gestión. Ensayos aleatorios que se necesitan con urgencia para hacer frente a esta necesidad, antes de que el uso de nuevos biomarcadores se convierta en una práctica común para facilitar el tratamiento a la medida después de un evento coronario agudo⁴². Un estudio preliminar sugiere que los pacientes que presentaron vasodilatación posterior a una cirugía cardíaca pudieron tener estimulación del sistema Arginina-Vasopresina preoperatorio lo que resulta en una deficiencia relativa en el postoperatorio. Estudios futuros son necesarios para establecer si hay una relación entre la estimulación sostenida preoperatoria del sistema AVP y los niveles de Copeptina⁴³. Un estudio de género sugiere que hay una relación entre la función renal y el sexo por lo que debe ser utilizado para interpretar los valores de Copeptina en futuros estudios en pacientes con falla cardíaca o enfermedad isquémica cardíaca⁴⁴. Finalmente, el uso adicional de la Copeptina parece permitir un rápido descarte de IAM en pacientes con dolor precordial en el servicio de urgencias, por lo tanto se puede obviar el seguimiento prolongado y muestreo en sangre seriado en la mayoría de los pacientes que se infiere un síndrome coronario agudo⁴⁵.

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ECV son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM2 y con ERCT secundaria a nefropatía diabética; aunado a lo anterior, la DM2 es la principal causa de daño renal lo que nos llevara a un deterioro inexorable y progresivo de la función renal.

Debido a la relación entre estas patologías, a su alto nivel de incremento en México, son necesarios estudios que nos puedan predecir con un buen nivel de confianza la probabilidad de riesgo cardiovascular adecuado en pacientes con ERC en sus diferentes estadios y poder buscar diferentes herramientas de manejo con el propósito de modificar ese riesgo.

La medición de Copeptina parece ser un biomarcador con alto índice de seguridad, por lo que se necesita explorar para estimar el riesgo cardiovascular en pacientes mexicanos con DM y ERC. Por lo que nosotros con el presente estudio, pretendemos demostrar si los niveles séricos de Copeptina en plasma, se asocian con la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y ECV en los pacientes con DM2, y ERC en sus diferentes estadios.

Pregunta de investigación.

¿Se asocian las concentraciones plasmáticas de Copeptina con la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular en los pacientes con DM2 y ERC?

VIII. JUSTIFICACION

La DM2 y la ERC son un problema de salud pública. La OMS en 2011 reportó que: más del 80% de las muertes por diabetes se registraron en países de ingresos bajos y medios, alrededor de la mitad de las defunciones fueron en pacientes menores de 70 años y el 55% de estas en mujeres. La alimentación saludable, actividad física regular, el mantener un peso corporal normal y evitar el tabaquismo puede prevenir o retrasar la aparición de la diabetes.

En los últimos años, la ERC ha mostrado un aumento a nivel mundial (46,47); es la 10ª causa de muerte en México y la ERC, DM y HTA constituyen el 60% de la mortalidad a nivel mundial. Globalmente la primera causa de ERC es la DM y en segundo lugar la HTA. Las principales causas de muertes en pacientes con ERC y ERCT son las de origen cardiovascular destacando el IC, el IAM y el EVC.

Los biomarcadores son parámetros medibles que proporcionan estimación de la función biológica. En medicina clínica, los biomarcadores son usados para estimar procesos funcionales, establecer un diagnóstico, determinar la eficacia de un tratamiento, y estimar o predecir riesgo de un evento adverso y para que un tratamiento pueda ser dirigido para reducir el riesgo.

La Copeptina glucopéptido recientemente identificado ha demostrado ser comparable o superior a los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y pronóstico de la IC en los pacientes con ECV y en patologías relacionadas con estrés. Por otro lado, hasta el momento actual, a la Copeptina no se le ha encontrado aún que funciones biológicas puede tener por lo que consideramos justificado el realizar estudios de cohorte con el propósito de ir dilucidando si este péptido es solo un biomarcador o pueda tener funciones clínicas o bioquímicas adicionales aun no determinadas.

IX. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Las concentraciones plasmáticas de Copeptina se asocian con la morbilidad y mortalidad general y por enfermedad cardiovascular en los pacientes con daño renal secundario a la diabetes mellitus tipo 2.

OBJETIVO PRIMARIO

Estimar el valor de Copeptina como un biomarcador de morbilidad y mortalidad general y por enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2 y ERC.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar si otros factores de riesgo tradicionales y no tradicionales se asociación a la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y ECV.

X. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Prospectivo, observacional, estudio de cohorte.

POBLACIÓN EN ESTUDIO:

La población de estudio fue seleccionada de una cohorte de 643 pacientes con DM2 de la Unidad de Medicina Familiar 80, Unidad de Medicina Familiar No. 75, de los pacientes con ERCT que acuden a la consulta de nefrología de la Unidad Médica Ambulatoria y del Hospital General Regional No. 1 del IMSS,

TAMAÑO DE MUESTRA:

El tamaño de muestra fue estimado con la fórmula para una población finita⁵⁰:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2} \quad (*)$$

Donde:

n Es el tamaño de la muestra a obtener

N Población finita ó número de casos

e Error de estimación que está en condiciones de aceptar

Para el caso que nos importa el total de Derechohabientes según censo de Población Adscrita al IMSS con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial es de 13,054. Con la fórmula aplicada nos dio una muestra de al menos 480 pacientes por lo que se cubrirá en su totalidad con los pacientes estudiados previamente.

El error que estamos dispuestos a tolerar es de un 4.5 % (0.045) en error de muestreo entre entrevistar a los 13054 derechohabientes y el tamaño que arroje la fórmula de cálculo.

Sustituyendo en la fórmula * queda:

$$n = \frac{13054}{1 + 13054(0.045)^2}$$

$$n = \frac{13054}{1 + 26.4343}$$

$$n = \frac{13054}{27.4343}$$

$$n = 475.83$$

$$n = 480$$

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con DM2 con función renal normal y con diferentes estadios de la función renal acorde a la clasificación de la (*American Diabetes Association*).
- Pacientes quienes ya tienen una determinación de Copeptina previa.
- Con ECV, diagnosticada por manifestaciones clínicas o por laboratorio y gabinete.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con daño renal debido a otra patología diferente a DM2
- Pacientes con síndrome nefrótico
- Pacientes con enfermedad hepática
- Paciente quienes cursen con enfermedad tiroidea.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cubran los criterios de inclusión, pero que no acepten participar en el estudio.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

- **VARIABLE DEPENDIENTE:**
Morbilidad y Mortalidad General y Cardiovascular

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:**
Niveles plasmáticos de Copeptina

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

La población de estudio fue seleccionada de una cohorte de 643 pacientes con DM2 de la Unidad de Medicina Familiar 80, Unidad de Medicina Familiar No. 75, de

los pacientes con ERCT que acuden a la consulta de nefrología de la Unidad Médica Ambulatoria y del Hospital General Regional No. 1 del IMSS, sin afección renal y con diversos estadios de daño renal, a los cuales se les midió Copeptina plasmática con el propósito de establecer su relación con el desarrollo de daño renal y que sirvió de tesis de una alumna para obtener el grado de Maestra en Ciencias de la Salud del Programa de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo⁴⁸. El estudio mencionado se inició hace tres años por lo que al menos al finalizar el presente estudio podremos obtener información de cinco años. Se actualizó la historia clínica que tienen los pacientes y que fueron incluidos en el estudio previo (anexo 2) se actualizó el domicilio en los casos que fue pertinente, fueron pesados (bascula con estadímetro marca Torino, previamente calibrada), y se registró la presión arterial sistólica y diastólica (Esfingomanómetro de mercurio, *mercurial spingomanometer*). Previo ayuno de al menos ocho horas se les tomó dos tubos de sangre de la vena cubital del antebrazo derecho uno en un tubo seco para la obtención de suero y uno con anticoagulante que fue utilizado para la obtención de plasma. Una vez obtenidas las muestras se centrifugaron a 4000 revoluciones por minuto por diez minutos y el suero y plasma obtenido se utilizó para la determinación de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, c-HDL y c-LDL y albúmina sérica. El plasma se utilizó para la determinación de biometría hemática y sodio sérico. Se pretendía determinar un control de Copeptina plasmática sin embargo por falta de recursos financieros no fue posible su medición. Se consideró obesidad acorde al índice de Quetelet (peso kg/talla mts²). Se consideró hipertensión arterial a cifras ≥ 140 mm/Hg para la presión sistólica y ≥ 90 mm/Hg para la presión diastólica o menores si estaban tomando fármacos antihipertensivos. La función renal se estableció mediante la determinación de Cistatina C y utilizando la fórmula descrita por Maclsaac et al. Y validada en población adulta con DM2 con y sin daño renal donde el estándar de oro fue la depuración de lohexol⁴⁹.

Se analizó la tasa de morbilidad y mortalidad general y por ECV. Por mortalidad general se consideró a las muertes que hayan ocurrido o que ocurran atribuidas a

enfermedades infecciosas y a desequilibrio hidroelectrolítico, mientras que las muertes por infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca o infarto cerebral u otros trastornos vasculares fueron consideradas como ECV. A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento verbal y por escrito y el protocolo fue sometido a revisión y autorización por el Comité Local de Investigación del Hospital General Regional No. 1 IMSS, de Charo, Michoacán.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 18 para Windows. Se realizó un análisis exploratorio de los datos para observar su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se

reportan en medias o medianas según su distribución, y las variables categóricas en porcentajes. Las diferencias en las variables continuas fueron realizadas con el Análisis de Varianza de una vía (ANOVA) o la prueba de Kruskal- Wallis cuando fue apropiado. El análisis de correlación lineal se utilizó para establecer la asociación entre la Copeptina y la mortalidad general y por ECV. La prueba de log-rank fue usada para comparar las curvas de sobrevida y analizado acorde a los tercios de Copeptina, y valores de albúmina <3.5 g/dL, a valores de ácido úrico <7 mg/dL, valores de Hb \geq 10 g/dL, IMC <25 y TAM \geq 106 mm/Hg. La regresión de Cox ajustada por años de diagnóstico de la diabetes, sexo, y edad de los pacientes, se utilizó para estimar los predictores independientes de sobrevida. El análisis de regresión de Cox se realizo para estimar el impacto de todas las co-variables en la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y por ECV y los resultados son presentados en Exp β con IC del 95%. Se considero de significancia estadística a un valor de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, según lo definió la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de

la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. De acuerdo a este reglamento, este tipo de investigación está clasificada como: Investigación con riesgo mínimo. (Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. (pag.424, Capítulo I, Artículo 17)). El protocolo en ninguno de sus procedimientos atenta contra la integridad física y moral de las personas que se involucren en él.

La identidad de los pacientes se mantuvo en total discreción. El personal médico que participo en la realización de este estudio será calificado por educación, capacitación y experiencia para realizar sus respectivas tareas. La información que se envió al laboratorio no incluía ninguna referencia que permitiese identificar directa o indirectamente al paciente. Para el acceso a otros datos de la historia clínica del paciente, el investigador principal del proyecto quién acudió a los diversos servicios clínicos para conseguir dicha información, salvaguardando el principio de confidencialidad. Por lo tanto, los datos personales de todos los individuos que participen en el estudio se maneja con confidencialidad.

El protocolo se ajusta a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, tomando en cuenta lo contenido en la Norma Oficial Mexicana. En el presente estudio, el procedimiento que se realizo para la obtención de la muestra de sangre periférica está asociado a riesgos mínimos para el paciente.

Se respetarán cabalmente las enmiendas de la Declaración de Helsinki de 1964, revisado por última vez en 2004, los principios contenidos en el Código de Núremberg, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Comité de ética en la Investigación:

Este Protocolo de investigación fue sometido a consideración del Comité Local de Ética en Investigación en Salud del IMSS, que de acuerdo con las

recomendaciones de sus integrantes y revisores y porque con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes fue autorizado.

Consentimiento informado:

Los investigadores se aseguraron de que los sujetos, o en aquellas situaciones donde los sujetos no pudieron otorgar el consentimiento, su representante legalmente aceptable, recibió información clara y completa acerca del propósito, riesgos potenciales del estudio en el cual participan de manera voluntaria. Se obtuvo el consentimiento informado verbal y por escrito en aquellos pacientes que se les realizó estudios complementarios.

XI. Recursos, financiamiento y factibilidad:

XI.I. Recursos:

XI.I.I. Humanos:

- 2 Investigadores. Uno en el área Clínico-epidemiológico y uno en el área de Farmacología clínica y experto en mediciones bioquímicas.
- Un estadístico con Maestría en Matemáticas Educativa.
- Un alumno Médico General que está realizando el curso para obtener la Especialidad en Medicina Familiar.

XI.I.II. Físicos:

- 1 computadora
- 1 software para análisis estadístico (SPSS)
- Insumos de papelería (hojas, lápices, cartuchos para impresoras, etc.)

XI.I.III. Laboratorio:

- Equipo
- Reactivos

XI.I.IV. Otros:

- Titulación

XI.III. Factibilidad:

- Los investigadores cuentan con la formación y experiencia en evaluaciones clínico-epidemiológicas y de laboratorio.
- El IMSS cuenta con centros que atienden a pacientes con diabetes mellitus, IRC, en este caso se eligió la UMF 80, UMF No. 75, UMA y el modulo de diálisis y de hemodiálisis del HGR No. 1 del IMSS, sitios donde fueron atendidos en el estudio previo.

XI.IV. Resultados esperados

-Titulación del Médico Residente de Medicina Familiar.

-Informe final con los resultados encontrados como producto de esta investigación en formato en extenso.

-Al menos una publicación en una revista internacional indexada: i) Valor pronóstico de la copeptina en la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica.

-Difusión de resultados en congresos científicos regionales, nacionales e internacionales:

- Foro Nacional de Investigación del IMSS

XI. RESULTADOS.

De una Cohorte de 643 pacientes derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social con diagnóstico de DM2, se seleccionó a un total de 480 pacientes a los cuales se les midió los niveles séricos de Copeptina por el objetivo de evaluar si esta hormona se asocia con la mortalidad por enfermedad general y CV. La Tabla 1 muestra la distribución de la población estudiada en base a la función renal de acuerdo a las Guías K-DOQUI y estimada la TFG con las concentraciones de Cistatina-C. De ellos, 254 (52.9%) tuvieron diagnóstico de ERC, de los cuales 76 (15.8 %) se clasificaron con ERC estadio III, 34 (7.1%) Estadio IV y 144 (30 %) con diagnóstico de ERCT. De los pacientes con ERCT 51 (35.4 %), se encontraba en diálisis peritoneal, 92 (63.9 %) en hemodiálisis y solo uno (0.70 %) no se encontraba bajo tratamiento dialítico. De los pacientes con ERC durante el tiempo de seguimiento fallecieron 30 pacientes. 22 (73.4 %) por ECV y 8 (26.6 %) por Enfermedad General. De ellos solo uno se encontraba en Estadio IV de daño renal mientras que el resto con ERCT. La Tabla 2 muestra la patología asociada de la población estudiada analizada por Estadio de la función renal acorde a las Guías K-DOQI.

Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo al estadio de la función renal y de acuerdo a las Guías K-DOQI.

Estadio de ERC	No. Pacientes	%
Estadio I ≥ 90 ml	73	15.2
Estadio II FG 60-80ml/min	153	31.9
Estadio III FG 30-59ml/min	76	15.8
Estadio IV FG 15-29ml/min	34	7.1
Estadio V FG <15 ml/min	144	30.0
Total:	480	100.0

En la Tabla 2 se muestran las patologías concomitantes que los pacientes en estudio padecían y divididos por estadio de ERC. Los números obtenidos fueron 169 (35.2%) pacientes con HAS, 46 (9.6%) pacientes con ECV, 52 (10.8%) pacientes con otras patologías y 213 (44.4%) no tenían registrada alguna patología.

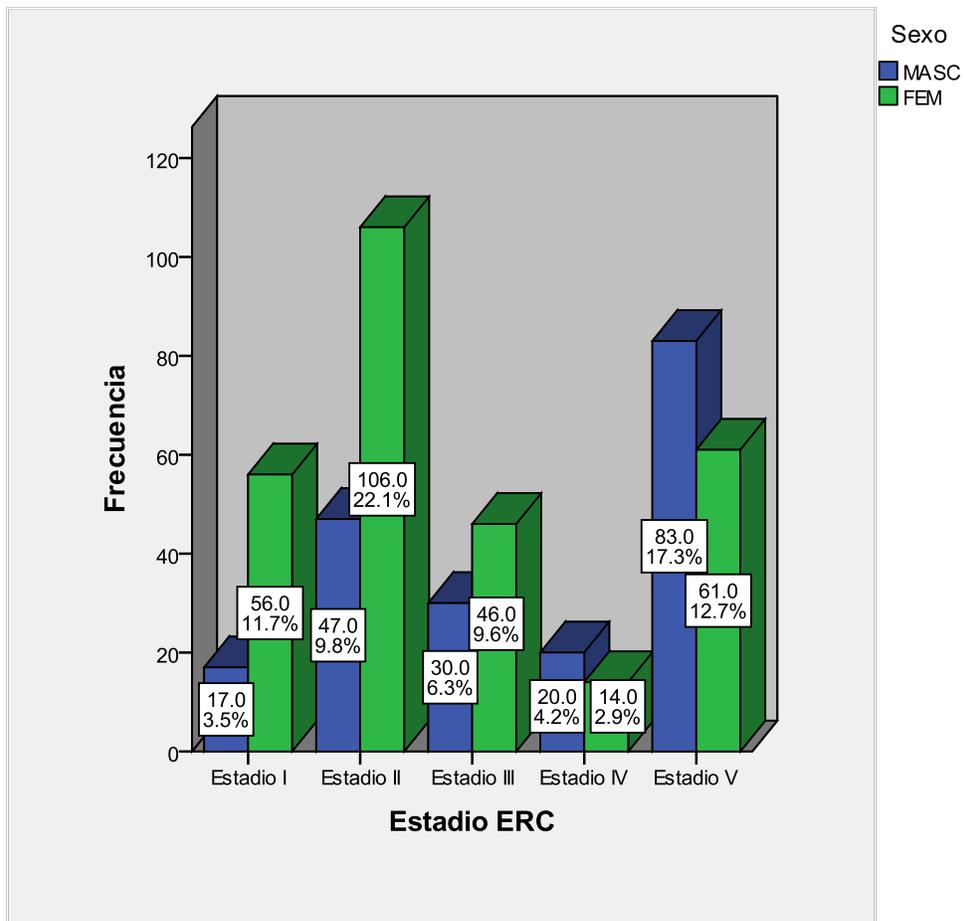
Tabla 2. Patología asociada en la población estudiada con diabetes mellitus tipo 2 dividida acorde al grado de Función Renal por la clasificación de las Guías K-DOQI.

Patología	Estadio de la función renal				
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Estadio V
HTA	6	50	38	14	61
%	9%	35.2%	39.2%	45.2%	42.7%
ECV	4	2	5	3	32
%	6%	4%	5.2%	9.7%	22.4%
Otras	2	6	9	8	27
%	3%	4.2%	9.3%	25.8%	18.9%
No registrado	55	84	45	6	23
%	82%	59.2%	46.4%	19.4%	16.1%

HTA= Hipertensión arterial sistémica, ECV= Enfermedad cardiovascular.

En la Figura 1 se muestra la distribución en cuanto a los pacientes del grupo estudiado dividiéndolos en su estadio de la función renal y el sexo donde se muestran que la frecuencia fue mayor en personas del sexo femenino, quedando de la siguiente manera dentro del grupo de pacientes con ERC estadio I, 17(3.5%) pacientes masculinos y 56 (11.7%) de sexo femenino, en ERC estadio II se encontraron 47 (9.8%) masculinos y 106 (22.1%) femeninos, en ERC estadio III hubo 30 (6.3%) pacientes sexo masculino y 46 (9.6%) pacientes sexo femenino, en ERC estadio IV, 20 (4.2%) de sexo masculino y 14 (2.9%) sexo femenino y en ERC V, 83 (17.3%) pacientes masculinos y 61 (12.7%) femeninos.

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo y a su estadio renal.



La Tabla 3 muestra los resultados de las variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada. En ella se observa que hubo diferencias en prácticamente todas las variables estudiadas ($p=0.000$); solo los triglicéridos también significativo con $p=0.005$.

Tabla 3. Variables clínicas y bioquímicas de la población estudiada con y sin daño renal.

PARAMETROS	ESTADIO DE LA ENFERMEDAD RENAL					P
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Estadio V	
Sexo (M/F)	17/56	47/106	30/46	20/14	83/61	
Edad (años)	49 ± 1	59 ± .5	62 ± 1	63 ± 1	60 ± 1	.000
Peso (kg)	79 ± 2	71 ± 1	72 ± 2	68 ± 2	66 ± 1	.000
IMC (M)	31.9 ± .7	28.6 ± .3	28.7 ± .6	26.4 ± .8	26.5 ± .4	.000
PAS(mm/Hg)	122 ± 2	121 ± 1	131 ± 2	141 ± 3	144 ± 2	.000
PAD(mm/Hg)	78 ± 1	77 ± 1	84 ± 1	86 ± 2	82 ± 1	.000
Glucosa (mg/dL)	167.1 ± 5.2	155.7 ± 3.7	160.6 ± 6	168.7 ± 9.6	182 ± 5	.000
Urea (mg/dL)	27.1 ± 1	34.1 ± 1	52 ± 2	82.2 ± 6	125.1 ± 4.2	.000
Creatinina (mg/dL)	.80 ± .01	.95 ± .01	1.54 ± 0.05	3.05 ± .18	8.22 ± .30	.000
Ácido Úrico (mg/dL)	5.1 ± .1	5.3 ± .1	6.1 ± .2	6.6 ± .3	6.8 ± .1	.000
Colesterol Total (mg/dL)	193 ± 4	190.1 ± 3	201.2 ± 3.5	176.5 ± 7.7	169.3 ± 4	.000
Triglicéridos	207 ± 22	162.2 ± 5	184 ± 8	164 ± 6	160 ± 7	.005
Cistatina-C (ng/mL)	1 ± .1	1.1 ± .1	1.7 ± 1	3.5 ± .2	6.6 ± .2	.000
Copeptina (ng/mL)	1.3 ± .1	1.4 ± .1	1.7 ± .1	2.2 ± .1	2.5 ± .1	.000
Hb (gr/dL)	13.8 ± .1	13.7 ± .1	12.6 ± .1	11.1 ± .3	11.0 ± .2	.000
Albúmina (gr/dL)	4 ± .1	3.9 ± .1	3.7 ± .1	3.3 ± .1	3.13 ± .1	.000
Sodio (mmol/L)	138.8 ± .2	139.9 ± .2	137.3 ± .4	136.7 ± .5	135.5 ± .3	.000
Osmolaridad (mmol)	291 ± 1	292 ± .5	293 ± .8	298 ± 1	299 ± .7	.000

IMC= índice de masa corporal, PAS= Presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica. MVI= Masa Ventricular Izquierda. * *Cifra estadísticamente significativa* (P<0.05), los resultados se expresan en medias ± EE, excepto el sexo que se expresa en frecuencias. Todas las comparaciones se hicieron tomando como base el estadio 1 de la función renal.

En cuanto a los niveles de Copeptina en relación con el estadio renal se obtuvieron los siguientes resultados de acuerdo a los tertiles de Copeptina. Tertil 1(≤ 1.28ng/dl)

151 pacientes, Tertil 2(1.29-2.01ng/dl) 166 pacientes y del Tertil 3 (≥ 2.02 ng/dl) 163 pacientes (Tabla 4). Se distribuyeron de acuerdo a su género y su tertil de Copeptina quedando de la siguiente forma tertil 1 con 52 masculinos y 99 femeninos. En el tertil 2 con 64 masculinos y 102 femeninos y por ultimo en el tertil 3 con 81 masculinos y 82 femeninos (tabla 5).

Tabla 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a sus niveles de Copeptina dependiendo de su estadio de enfermedad renal.

Tertiles de Copeptina	ERC estadio I	ERC estadio II	ERC estadio III	ERC estadio IV	ERC estadio V	Total
Tertil I. ≤ 1.28	39	73	26	4	9	151
Tertil II 1.29-2.01	25	61	28	10	42	166
Tertil III. ≥ 2.02	9	19	22	20	93	163

Tabla 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a su género y los Tertiles de Copeptina.

GENERO	Tertil 1	Tertil 2	Tertil 3	Total (N)
Masculino	52	64	81	197
%	(34.4%)	(38.6%)	(49.7%)	(41.0%)
Femenino	99	102	82	283
%	(65.6%)	(61.4%)	(50.3%)	(59%)
Total (N)	151	166	163	480
%	(100%)	(100%)	(100)	(100%)

De la Figura 2 a la 7 se muestran las Curvas de sobrevida de los pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal durante el tiempo de seguimiento y en base a los tertiles de Copeptina, niveles séricos de Albúmina, Ácido Úrico, concentraciones de Hb, el IMC y la PAM. En ella se observa que los pacientes con los niveles más altos de Copeptina sérica (tertil 3) (log-rank= 6.837, p= 0.033), Albumina sérica <3.5 g/dL, (Log-Rank= 4.358 , p=.037) y niveles séricos de Ácido Úrico ≥ 7 mg/dL (Log-Rank= 5.753 , p=.037) se relacionan con una mayor mortalidad por enfermedad general y CV, mientras que independientemente de las concentraciones séricas de Hb (g/dL) Log-Rank= .661 , p= .416), IMC (m²) Log-Rank= 1.263 , p=.261), y PAM (mm/Hg) (Log-Rank= .020 , p= .887) la mortalidad por enfermedad general y CV se encuentra presente con la misma frecuencia.

Figura 2. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a los tertiles de Copeptina.

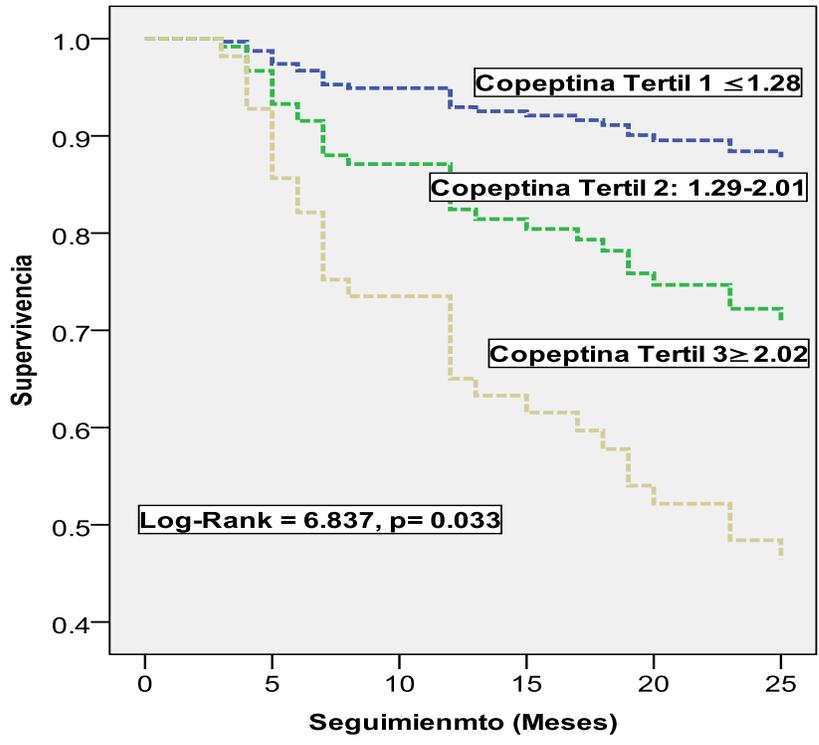


Figura 3. Regresión de Cox para la supervivencia en meses en cuanto a los niveles de albumina sérica.

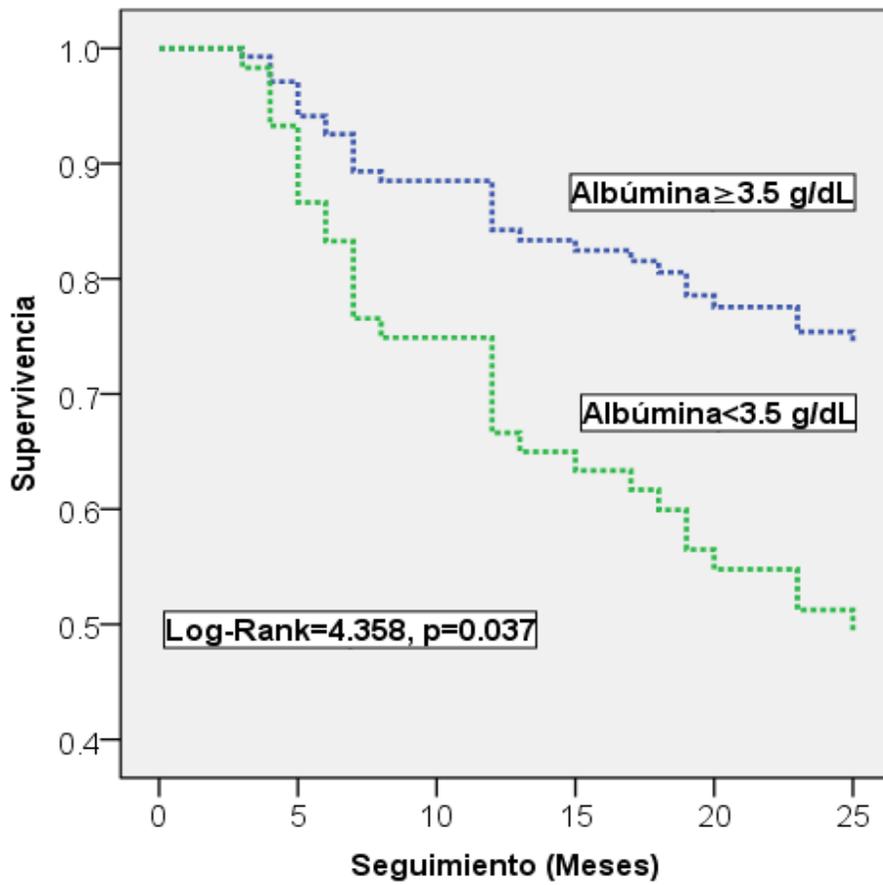


Figura 4. Regresión de Cox para la supervivencia en meses dependiendo de los niveles de ácido úrico.

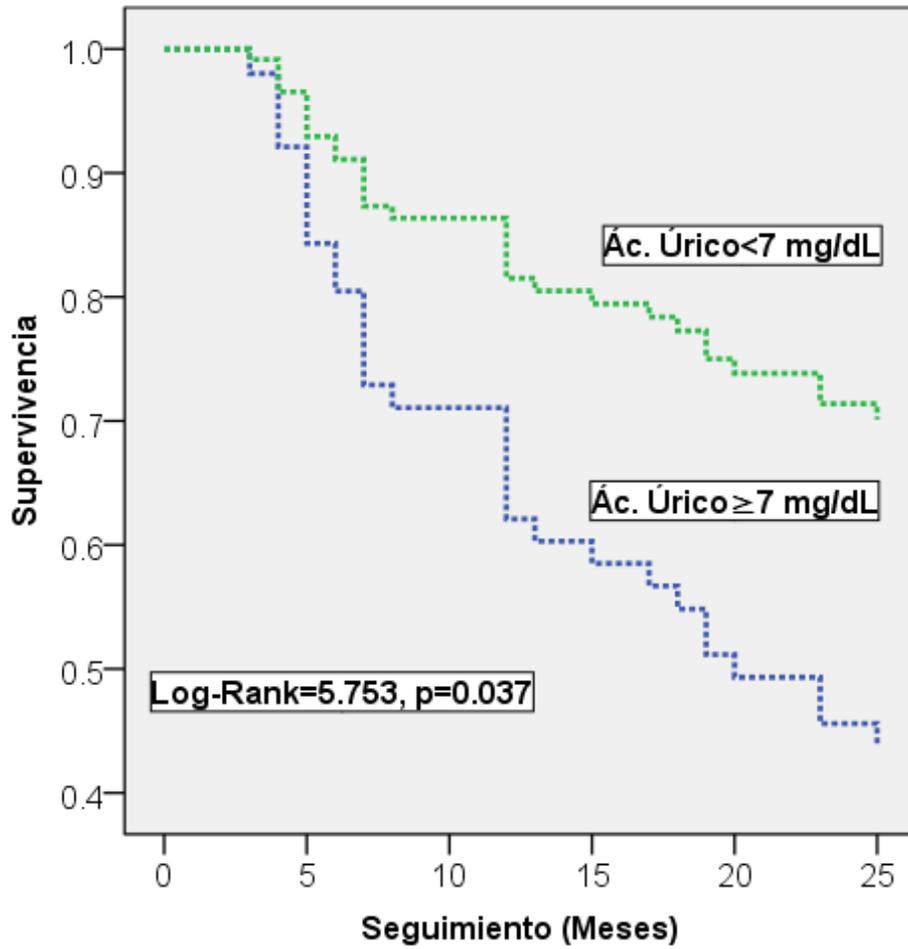


Figura 5. Regresión de Cox para la supervivencia en meses dependiendo el nivel de Hemoglobina.

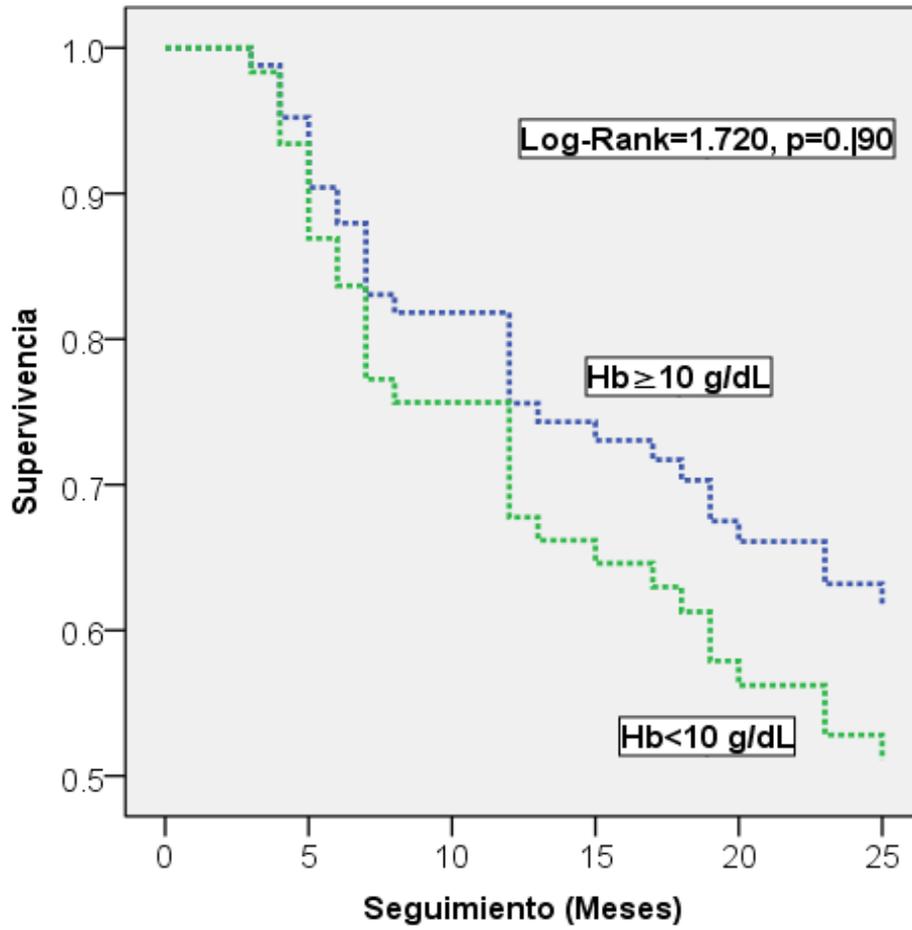


Figura 6. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a su IMC.

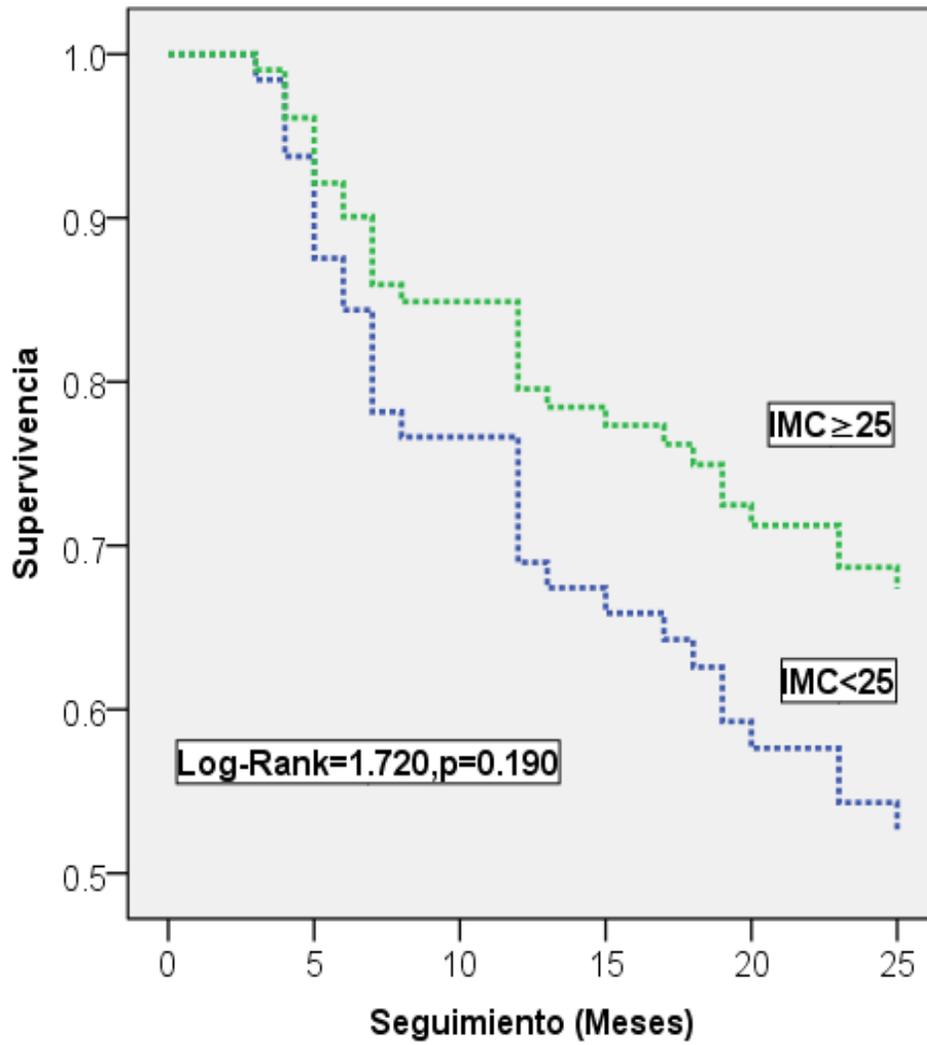
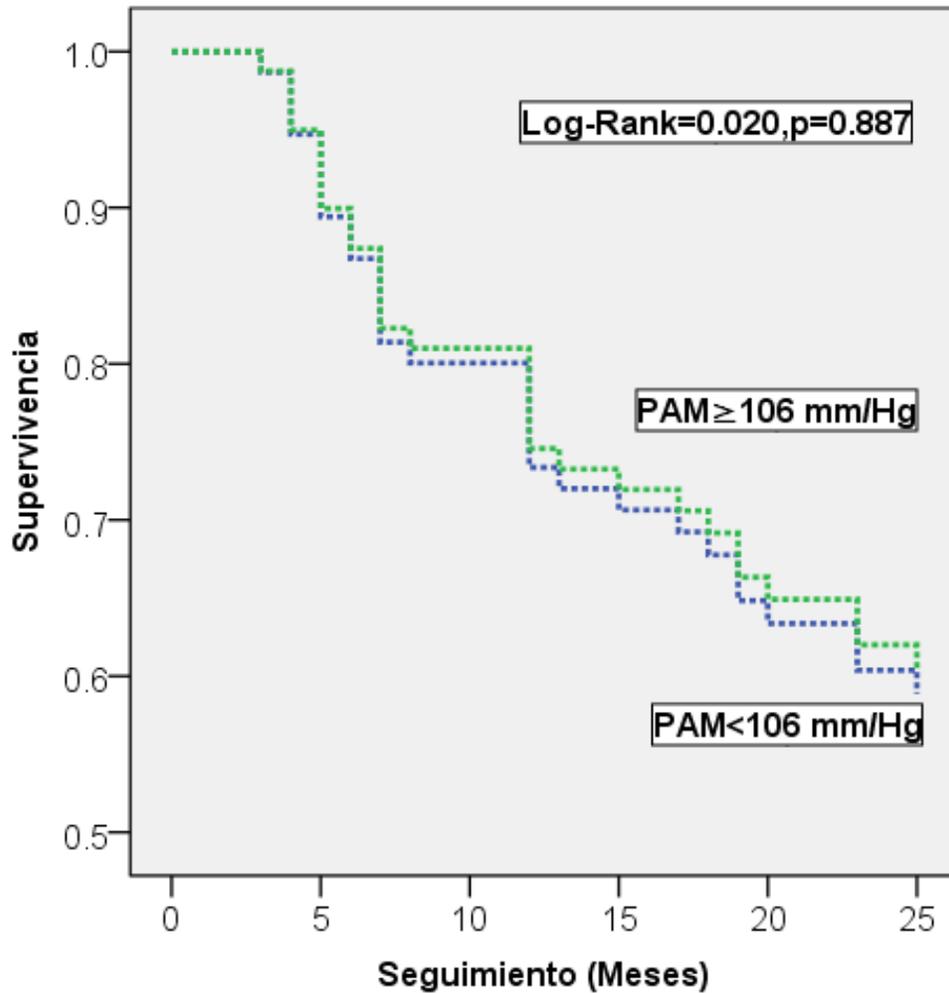


Figura 7. Regresión de Cox para la supervivencia en meses de acuerdo a su PAM.



Finalmente, la Tabla 6 nos muestra el riesgo relativo de las variables predictoras de supervivencia, ajustada por edad, género y años de diagnóstico de la DM2. En ella se observa que valores altos de Copeptina (Exp $\beta=2.311$, IC95% 1.178-4.534 $p=0.006$) y niveles bajos de albúmina (Exp $\beta=2.367$, IC95% 1.015-5.519, $p=0.033$)

se asocian con una mayor mortalidad por enfermedad general y CV en los pacientes con ERCT, mientras que niveles de ácido úrico <7 mg/dL (Exp β =0.429, IC95% 0.208-0.884,p=0.021) son un factor protector de mortalidad por Enfermedad general y CV.

Tabla 6. Regresión de Cox para mortalidad general y cardiovascular en la población estudiada con ERCT.

Variable	Exp β ajustada	IC 95 %	Valor de p
Copeptina (ng/dL)	2.311	1.178-4.534	0.006
Albúmina (g/dL)	2.367	1.015-5.519	0.033
Ácido Úrico (mg/dL)	0.429	0.208-0.884	0.021
Hb (g/dL)	0.719	0.320-1.618	0.889
IMC (m ²)	0.615	0.293-1.295	0.193
PAM (mm/Hg)	0.947	0.443-2.025	0.889

HB= Hemoglobina; IMC = Índice de masa corporal; PAM= Presión Arterial Media.

XII. DISCUSION

Los resultados del presente estudio hacen evidente una asociación entre los niveles elevados de Copeptina ≥ 2.02 ng/ml con una mayor mortalidad por enfermedad

general y cardiovascular en la población con DM2 Y ERC. Adicionalmente, este estudio también hizo evidente que niveles séricos bajos de albúmina son un factor de riesgo para mortalidad por enfermedad general y ECV y que valores séricos de ácido úrico <7 mg/dL son un factor protector. La Copeptina es secretada a la sangre en cantidades equimolares a Arginina Vasopresina u hormona antidiurética²⁵, es más estable, fácil de medir y por lo tanto se ha utilizado como un biomarcador de Arginina-vasopresina²⁴. El sistema arginina-vasopresina (AVP) u hormona antidiurética, tiene un papel importante en la regulación endógena de respuesta al estrés. La AVP es un nonapéptido producido en el hipotálamo y liberado de la neurohipófisis al torrente sanguíneo para inducir la conservación del agua por el riñón, contribuyendo de esa manera a la homeostasis osmótica y cardiovascular^{23,24}. Diversos estudios previamente han asociado a la Copeptina como un biomarcador de riesgo y pronóstico. Así, Carrillo y cols. (2013) en su estudio sobre la Copeptina como un novedoso e interesante biomarcador pronostico refieren que la medición de Copeptina en los servicios de urgencias y terapia intensiva reflejan un estado de gravedad así como de morbilidad y mortalidad en diferentes escenarios clínicos⁵¹. Así mismo Paredes y cols. (2013) mencionan a la Copeptina como un novedoso biomarcador que demostró ser un potente predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con síntomas leves o moderados⁵².

Se encontró que una de las enfermedades concomitantes más común encontrada en el estudio fue la hipertensión arterial con 240 (50%) pacientes, la prevalencia aumenta conforme a la progresión de la ERC, lo cual concuerda con los resultados de estudios previos (Soriano y col. 2004) donde mencionan a la hipertensión arterial como un factor de progresión de la ERC y como uno de los principales trastornos asociados⁵³.

Nuestra investigación demostró un mayor número de pacientes de sexo femenino con un total de 283(59%) y solo 197(41%) pacientes del sexo masculino, sin embargo en los estadios III, IV y V de la ERC se encontraron más pacientes de sexo masculino que femeninos, estos resultados concuerdan con estudios previos

como Soriano y cols. (2004) donde en los estadios de la ERC I y II es más frecuentes en pacientes de sexo femenino pero en los estadios restantes se encuentran más pacientes varones que mujeres⁵³.

La hipoalbuminemia es un trastorno muy común en el paciente con ERCT y se ha considerado como un factor de riesgo para mortalidad por enfermedad General y CV. En estudios anteriores se encontró que la hipoalbuminemia se relacionaba con un estado de nutrición deficiente en pacientes con ERC⁵⁴. Otro estudio demostró que niveles bajos de albumina sérica junto con un proceso de inflamación y la Diabetes en pacientes con ERC se considera como un factor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular⁵⁵. Según Ortega y cols. (2011) menciona que en su estudio hasta un 64% de sus pacientes con niveles de albumina por debajo de lo normal presentaron ECV⁵⁶. También se menciona que la hipoalbuminemia es un marcador de la ECV desde estadios tempranos de la ERC, y puede ser usado para identificar a la población con un riesgo elevado para desarrollar ECV esto según los resultados de Shah y Dumler⁵⁷. En nuestro estudio, encontramos que niveles de albúmina <3.5 g/dL se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad General y CV en la población estudiada con DM2 ERCT (Exp β = 2.367, p= .033). Lo anterior nos sugiere un estado de nutrición inadecuado de los pacientes con ERC y la necesidad de una intervención decidida para corregir este trastorno.

Otra de las variables bioquímicas analizadas fue el ácido úrico donde encontramos que los pacientes que resultaron con niveles de AU ≥ 7 mg/dl fallecieron más tempranamente que aquellos con niveles menores de ácido úrico (Exp β = 0.429, p=.021). Estos resultados son similares a otros encontrados en diferentes estudios

como Heras y cols (2012) quien en su investigación concluye que un estado de hiperuricemia es un factor independiente para mayor mortalidad por enfermedad general⁵⁸. En una investigación en 2004 se concluye en ese estudio que sus hallazgos confirman que la elevación del ácido úrico tiene un valor pronóstico en los pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica estable y sugieren fuertemente que una alteración en su mecanismo de producción puede jugar un rol en la evolución de la enfermedad⁵⁹.

Los niveles de hemoglobina en los pacientes que fallecieron tempranamente se encontraban ≤ 10 gr/dl en contraste con los que tenían niveles ≥ 10 gr/dl sin embargo este hallazgo no fue significativo ($p=.89$), en cuanto al Índice de masa corporal nuestros resultados muestran que los pacientes con $IMC \leq 25$ fallecieron más rápido que aquellos con $IMC \geq 25$ sin embargo tampoco fue significativo ($p=.19$), por último la PAM en no tuvo significancia ($p=.889$) ya que los pacientes con $PAM \geq 106$ mmHg y los que tuvieron cifras ≤ 106 mmHg fallecieron casi al mismo tiempo.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, la principal es el pequeño número de pacientes de los cuales se pudo obtener información de su fallecimiento, pues probablemente más pacientes fallecieron pero no se tenían registros, sin embargo los resultados son parecidos a otros estudios. Otra limitante sería que a los pacientes debería hacerseles un ecocardiograma para valorar su función sistólica, diastólica y su masa ventricular izquierda que nos daría un índice más confiable de ECV en los pacientes, también un electrocardiograma y tele de tórax y asociar los resultados a los niveles de Copeptina. Como sugerencia deberían realizarse esos estudios a los pacientes.

XIII. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros hallazgos de la investigación muestran que los niveles elevados de Copeptina se pueden utilizar como biomarcador en los pacientes con

DM 2 y ERC con un valor pronostico para desarrollar riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular. Nos hace evidente que la hiperuricemia es también un factor riesgo para morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular en esta población y persiste la malnutrición asociada a las tasas altas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERCT. Adicionalmente, en este estudio, encontramos una alta prevalencia de HTA, sobrepeso y obesidad que son factores de riesgo tradicionales para morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en la población general y con diabetes.

XIV. SUGERENCIAS

- + Realizar a los pacientes del estudio ecocardiograma, electrocardiograma, tele de tórax para valorar y diagnosticar enfermedad cardiovascular y asociarlo a los niveles de Copeptina.
- + En los pacientes con ERC y DM con niveles de ácido úrico elevados $\geq 7\text{mg/dl}$, realizar estrategias medicas de prevención de riesgo cardiovascular. Así como en pacientes con niveles de albumina $\leq 3\text{gr/dl}$.
- + Mejorar los niveles hídricos de pacientes con ERCT para disminuir sus niveles de Copeptina y así disminuir su riesgo de morbi-mortalidad general y cardiovascular.
- + Quizá la sugerencia más importante es el hacer **mayor énfasis en modificar los factores de riesgo modificables en la población con riesgo alto de desarrollar diabetes y en la población ya con la enfermedad clínica hacer énfasis en un mejor control metabólico** con el propósito de evitar el desarrollo o disminuir la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus entre ellas la enfermedad renal crónica.

XV. REFERENCIAS BIBLIORAFICAS.

1. Guja C, Gagniuc P, Tirgoviste CI. Genetic factors involved in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Medicine. Proc Rom Acad SeriesB.* 2012;1:44-61.
2. Mercader JM, Puiggros M, Segré AV, Planet E, Sorianello E, Sebastian D, et al. Identification of novel type 2 diabetes candidates genes involved in the crosstalk between the mitochondrial and the insulin signaling systems. *Plos Genetics.* 2012;1-14.
3. Transición Demográfica en México. El envejecimiento de la Población en México. CONAPO, 2012.
4. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2009-2010; Public data general release file documents 2011.
5. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Instituto Nacional de Salud Pública 2012.
6. Clinical Guidelines of the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with the National Institute of Diabetes, and Digestive, and Kidney Diseases, 1998.
7. GPC Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. México. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2012.
8. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Temprana, México. Instituto Mexicano del Seguro Social 2009.
9. Global Atlas on Cardiovascular Disease, prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization 2012.
10. Schiappati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, Social and Economic Implications. *Kidney Int* 2005;68,(Suppl 98):S7-S10
11. Bansoum RS. Chronic Kidney Disease in the Developing World. *N Engl J Med* 2006;354:997-999.

12. Daly C. Is early chronic kidney an important risk factor for cardiovascular disease?. A Background paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;19-25.
13. Mallamaci F, Tripepi S, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005;67:2330-2337.
14. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bacany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm J, Lindholm B, et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1212-1218.
15. Zoccali C. Biomarkers of chronic kidney disease: utility and issues towards better understanding. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:1-6.
16. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo J, et al. CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:603-614.
17. Álvarez AC, Leyva JR, Gómez GA. Relación entre la hiperhomocisteinemia y la Insuficiencia Renal Crónica. *Ciencia Nicolaita* 2005:77-90.
18. Joffy S, Rosser MH. Natriuretic peptides in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:1-10.
19. Levin E, Gardner D, Samson K. Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998;339:321-328.
20. Bozbas H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Cardiac enzymes, renal failure and renal transplantation. *Clinical Medicine Research* 2006;1:79-84.
21. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease. Effects on cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
22. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the uber marker? *Circulation* 2004;109:1813-1818.
23. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:1-6.
24. 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.

25. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008;12:1-9.
26. Khan SQ, Dhillon SO, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, Equire IB, Davies JE, Bergmann A, leong L. Terminal prevasopressin (Copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation* 2007;115:2103-2110.
27. Nickel C, Bingdler R, Morgenthaler N. The role of Copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. *BMC Medicine*. 2010; 10:7.
28. Jochberger S, Morgenthaler N, Mayr V, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, et al. Copeptin and Arginine Vasopressin Concentrations in Critically ill Patients. *J Clin Endocrin Metab*. 2006;91:4381-4386.
29. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-152..
30. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219-226.
31. Yu G, Huang Q, Dai W, Jie Y, Fan X, Wu A, et al. Prognostic Value of Copeptin: One year outcome in patients with traumatic brain injury. *Peptides* 2012;(33):164-169.
32. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler N, Bergmann A, Struck J, Mosley T, et al. Plasma Carboxy-Terminal provasopressin(Copeptin): A Novel Marker of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrin Metab*, 2009; 94;2558-2564.
33. Meijer E, Bakker S, Van der Jagt E, Navis G, de Jong P, Struck J, et al. Copeptin, a Surrogate Marker of Vasopressin, Is associated With Disease Severity in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;6:361-368.

34. Fenske W, Wanner C, Allolio B, Dreschler C, Blouin K, Lilienthal J. Copeptin Levels Associate with Cardiovascular Events in Patients with ESRD and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:782-790.
35. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler N, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure (Prediction of Death at Different Stages of the Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:266-272.
36. Voors A, Von Haehling S, Anker S, Hillege H, Struck J, Hartmann O, et al. C-terminal provasopressin(copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* 2009;30:1187-1194.
37. Mellbin L, Rydén L, Brismar K, Morgenthaler N, Öhrvik J, Catrina S. Copeptin, IGFBP-1, and Cardiovascular Prognosis in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2010;33:1604-1606.
38. Urwyler S, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler N, Zweifel C, Bergmann A, et al. Prognostic Value of Copeptin: One Year Outcome in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 2010;41:1564-1567.
39. Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda F, et al. Copeptin Improves Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2096-2106.
40. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz M, Jakl G, et al. Complementary role of Copeptin and high-sensitivity Troponin in predicting outcome in patients with stable chronic heart failure. *Eur j Heart Fail.* 2011;13:726-733.
41. Zweifel C, Katan M, Schuetz P, Siegemund M, Morgenthaler N, Merlo A, et al. Copeptin is associated with mortality and outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurology.* 2010;10:1-8.
42. Chan D, Ng L. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Medicine.* 2010, 8:34.

43. Colson P, Bernard C, Struck J, Morgenthaler N, Albat B, Guillon G. Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration. *Crit Care* 2011;15:1-8.
44. Bhandari S, Loke I, Davies J, Squire Ian, Struck J, Ng Leong. Gender and renal function influence plasma levels of Copeptin in healthy individuals. *Clin Sci*. 2009;116:257-263.
45. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Friedank H, Morgenthaler N, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;51:60-68.
46. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: Fact or Fiction?. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1117-1121.
47. Rubio OR, McClean MD, Amador JJ, Brooks DR. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Comm Health* 2013;63:1-3.
48. Luz Maria Villela Torres. Asociación de copeptina con la declinación de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Tesis realizada para obtener el grado de Maestra en Ciencias de la Salud. Departamento de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo., 2012.
49. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of Cystatin C and creatinine-based methods. *Diabetologia* 2006;49:1686-1689.
50. Cañedo Dorantes L. Investigación Clínica Ed. Interamericana (1987),pp. 171-183.
51. Carrillo R, De la Torre T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronostico. *Med. Int. Mex* 2013;29:380-387.
52. Paredes A, Vega J, De Leon A, Kanacri A, Castro P, Baeza R. Utilidad de los biomarcadores en insuficiencia cardiaca en la práctica clínica. *Rev Med Chile* 2013;141:1560-1569.
53. Soriano S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnostico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2004;24:27-34.

54. Gama T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Barany P, Lindholm B, Rashid A. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;7(9):1446-1453.
55. Suliman M, Stenvinkel P, Barany P, Anderstam B, Heimbürger O, Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition, inflammation, and diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:89-95.
56. Ortega L, Higareda A, Piñon J, Gomez A, Alvarez A, Alvarez C. Valor pronóstico de la ultrafiltración, la desnutrición y el metabolismo mineral óseo en la sobrevida de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) en hemodiálisis. *Ciencia Nicolaita.* 2012;57:53-68.
57. Shah N, Dumler F. Hypoalbuminaemia – A Marker of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease Stages II – IV. *Int J Med Sci.* 2008;366-370.
58. Heras M, Fernandez M, Sánchez R, Molina A, Rodríguez A, Alvarez F. Utilidad del Ácido Úrico como marcador de mortalidad global en una cohorte de ancianos. *Rev. Nefrología.* 2012;32:67-72
59. Martínez A, González A, Cerda c, Pérez P, Castro P, Pérez O et al. Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure. *Rev Med Chile.* 2004;132:1031-1036.

XVI. ANEXOS.

I. Carta de consentimiento informado.

II. Formato de recolección de la información.

III. Cronograma de actividades.

Anexo I.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Morelia, Mich., _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

“VALOR PRONÓSTICO DE COPEPTINA EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR ENFERMEDAD GENERAL Y CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA” registrado ante el comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro social con numero R-2013-1602-10

El objetivo del presente estudio es analizar si las concentraciones de copeptina se relacionan con la morbilidad y mortalidad por enfermedad general y cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica terminal.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder el cuestionario que se me realizará y medición de presión arterial, frecuencia cardiaca peso, talla, medición en sangre de glucosa, urea, creatinina, albumina y copeptina.

Los investigadores se comprometen a responder cualquier pregunta y aclarar las dudas que sean planteadas acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo y si existieran, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente. Se me ha dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque éste pudiera hacerme cambiar de parecer con respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del participante

Dr. Alberto Díaz Plancarte.
Investigador responsable.

Testigo

Testigo

Anexo II

DOCUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION

Morelia

Fecha de encuesta

No. paciente

/ /

Apellido paterno				Apellido materno			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			
Nombre						Edad	
<input type="text"/>						<input type="text"/>	
						Sexo	
						<input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Femenino	
Estado civil	Ocupación	Escolaridad	Ingresos mensuales familiares			Fecha de nacimiento	
<input type="radio"/> Soltero <input type="radio"/> Casado <input type="radio"/> Viudo <input type="radio"/> Divorciado <input type="radio"/> Unión libre	<input type="radio"/> Campesino <input type="radio"/> Obrero <input type="radio"/> Empleado <input type="radio"/> Negocio propio <input type="radio"/> Hogar <input type="radio"/> Ninguna	<input type="radio"/> Ninguna <input type="radio"/> Primaria <input type="radio"/> Secundaria <input type="radio"/> Bachillerato <input type="radio"/> Técnico <input type="radio"/> Profesional	<input type="radio"/> Menos de 1,000 <input type="radio"/> 1,000-5,000 <input type="radio"/> 5,000-10,000 <input type="radio"/> Mas de 10,000			<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	
Domicilio (calle)						Num Ext	Num Int
<input type="text"/>						<input type="text"/>	<input type="text"/>
Colonia			Codigo Postal		Ciudad		
<input type="text"/>			<input type="text"/>		<input type="text"/>		
Estado				Teléfono			
<input type="text"/>				<input type="text"/>			

ANTECEDENTES	PADRE	MADRE	HERMANOS	OTROS FAMILIARES
Hipertenso	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se
Cardiopatía isquémica	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se
EVC	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se
Diabético	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se
Nefropatía	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> No se

ESTADO ACTUAL

¿Es hipertenso? Si No No se

¿Es diabético? Si No No se

¿Tiene enfermedad renal? Si No No se

¿Está en diálisis? Si No No se

¿Tabaquismo? Si No Años 1-10 11-20 >20

¿Alcoholismo? Si No Años 1-10 11-20 >20

MEDICAMENTOS

ORINA

Densidad
 1.00 1.005 1.01 1.015 1.02 1.025 1.03

pH 5 6 7 8 9

Leucocitos 10-25 75 500

Nitró Neg Pos

Proteína Neg 30 100 500

Glucosa normal 50 100 300 1000

C. cetónicos Neg + ++ +++

Urobilinógeno Neg 1 4 8 12

Bilirrubina Neg + ++ +++

Sangre Neg 5-10 50 250

Hemoglobina 10 50 250

Calcio mg/dl **Creatinina** mg/dl

QUÍMICA SANGUÍNEA

S. Glucosa mg/dl

BUN mg/dl

Creatinina mg/dl

Colesterol mg/dl

Triglicéridos mg/dl

HDL mg/dl

Hb G mg/dl

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso Kg.

Estatura cm.

TA mm/Hg

TA mm/Hg

TA mm/Hg

Sis/Diast

Cintura/cadera

Peso al nacer Kg.

Iniciales Encuestador

FIRMA



Anexo III

Cronograma de actividades

Actividades	Febrero-marzo 2013	Abril-mayo 2013	Junio-2013 a enero 2014	Febrero-junio 2014	Junio-October 2014	Noviembre 2014-Febrero 2015
Diseño del protocolo						
Sometimiento a CLIS						
Realización trabajo						
Análisis de los resultados						
Informe Final						
Inicio de proceso de publicación						
Plan de difusión en foros nal. y/o internacional y titulación.						