

ORIGINAL

Evaluación de una estrategia diagnóstica combinada con copeptina y troponina T ultrasensibles en el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST en los servicios de urgencias

Aitor Alquézar¹, Miguel Santaló¹, Miguel Rizzi¹, Ignasi Gich², Margarita Grau³, Alessandro Sionis³, Jordi Ordóñez-Llanos^{4,5} por los investigadores del estudio TUSCA

Objetivo. Estudio fue evaluar la capacidad diagnóstica de la copeptina de elevada sensibilidad (copep-es), de forma aislada o conjuntamente con troponina cardíaca T de elevada sensibilidad (Tnc T-es), en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) en los pacientes atendidos por dolor torácico con sospecha de infarto de miocardio en los servicios de urgencias (SU), y seguidamente la capacidad pronóstica a los 12 meses.

Método. Estudio observacional retrospectivo de una serie de pacientes atendidos por dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica en 5 SU españoles. Se midieron centralizadamente copep-es y Tnc T-es en la primera muestra sanguínea extraída a la llegada al SU. El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, las razones de verosimilitud, y el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR). Se realizó un análisis separado en el subgrupo de pacientes con presentación precoz (< 3 h desde el inicio de los síntomas). Se registraron las complicaciones, mortalidad o reinfarcto, ocurridas a los 12 meses desde el evento índice.

Resultados. Se incluyeron 297 pacientes. Se diagnosticaron 63 (21,2%) IAMSEST. La mediana de edad fue 69 (RIC 70-76) y 199 (67%) fueron varones. Las ABC COR fueron 0,89 (IC 95% 0,85-0,94) para Tnc T-es, 0,58 (IC 95% 0,51-0,66) para copep-es y 0,90 (IC 95% 0,86-0,94) para la determinación conjunta. El ABC COR de la medida conjunta no mejoró a la de Tnc T-es aislada ($p = 0,89$). El análisis de los pacientes con presentación precoz mostró el mismo patrón de resultados. Un 60% de las complicaciones ocurrió en los pacientes con ambos biomarcadores elevados. Los incrementos aislados de copep-es no aportaron información pronóstica adicional a la proporcionada por Tnc T-es ($p = 0,56$).

Conclusión. La medida de copep-es no mejora el valor diagnóstico o pronóstico de la Tnc T-es en los pacientes con sospecha de IAMSEST atendidos en los SU.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio. Copeptina de elevada sensibilidad. Troponina cardíaca T elevada sensibilidad. Diagnóstico. Pronóstico.

Combined high-sensitivity copeptin and troponin T evaluation for the diagnosis of non-ST elevation acute coronary syndrome in the emergency department

Objectives. To assess the diagnostic yield of a high-sensitivity copeptin (hs-copep) assay alone or in combination with a high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnt) assay for the diagnosis of non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) in patients with chest pain in the emergency department (ED). The secondary aim was to assess the 1-year prognostic utility of these biomarkers in this clinical context.

Material and methods. Retrospective observational study of a series of patients attended for chest pain suggesting myocardial ischemia in 5 Spanish ED. The first blood drawn in the ED was used for hs-copep and hs-cTnt assays, which were processed in a single laboratory serving all centers. Diagnostic utility was assessed by sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratios, and the area under the receiver operating characteristic curve (ROC). We also performed a separate analysis with data for the subgroup of patients with early detection of symptoms (3 h of onset of symptoms). We recorded complications, mortality or reinfarction occurring within a year of the index event.

Results. We included 297 patients; 63 (21.2%) with NSTEMI. The median age was 69 years (interquartile range, 70–76 years), and 199 (67%) were men. The ROC was 0.89 (95% CI, 0.85–0.94) for the hs-cTnt assay, 0.58 (95% CI, 0.51–0.66) for the hs-copep assay, and 0.90 (95% CI, 0.86–0.94) for the 2 assays combined. The ROC for the 2 assays combined was not significantly better than the ROC for the hs-cTnt by itself ($P = .89$). We saw the same pattern of results when we analyzed the subgroup of patients who presented early. Sixty percent of the complications occurred in patients with elevated findings on both assays. Elevated hs-copep findings did not provide prognostic information that was not already provided by hs-cTnt findings ($P = .56$).

Conclusion. The hs-copep assay does not increase the diagnostic or prognostic yield already provided by the hs-cTnt assay in patients suspected of myocardial infarction in the ED.

Keywords: Acute myocardial infarction. High-sensitivity copeptin. High-sensitivity cardiac troponin T assay. Diagnosis. Prognosis.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

²Servicio de Epidemiología Clínica, Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

³Servicio de Cardiología, Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau, Barcelona, España.

⁴Servicio de Bioquímica Clínica, Institut d'Investigacions Biomèdiques-Sant Pau Barcelona, España.

⁵Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Autónoma, Barcelona, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Aitor Alquézar
Servicio de Urgencias
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carer de Sant Quintí, 89
08026 Barcelona, España

Correo electrónico:

aitor76px@hotmail.com

Información del artículo:

Recibido: 22-9-2016

Aceptado: 1-12-2016

Online: 23-6-2017

Editor responsable:

Francisco Javier Martín-Sánchez, MD, PhD.

Introducción

El dolor torácico no traumático (DT) es un reto diagnóstico para los *urgenciólogos*¹⁻⁴ que representa alrededor del 5% de las atenciones en el área médica de los servicios de urgencias (SU)⁵. Aunque en la mayoría de estas consultas se descarta la existencia de síndrome coronario agudo (SCA), el diagnóstico diferencial de estos pacientes implica un elevado consumo de recursos sanitarios y contribuye a la saturación de los SU⁶. La troponina cardiaca, medida con métodos de alta sensibilidad (Tnc-es), es el biomarcador de elección según la guía más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)⁷. Se recomienda su evaluación de forma seriada⁸ lo que implica un tiempo de observación del paciente. Para disminuir dicho tiempo se han propuesto estrategias de diagnóstico rápido. Estas estrategias pueden basarse en una única determinación de Tnc⁹, en acortar los tiempos de seriación de la Tnc-es hasta solamente 1 hora tras la medida inicial^{7,10,11} o en el uso de biomarcadores complementarios a la Tnc-es como copeptina^{12,13}.

La copeptina se sintetiza por la neurohipófisis a partir de una prohormona y sus concentraciones aumentan precozmente en situaciones de estrés endógeno como el IAMSEST. Alcanza máximos en plasma en 1 hora y tiene una vida plasmática de hasta 5 días¹⁴. Se han publicado múltiples estudios valorando la utilidad de la copeptina en el diagnóstico precoz del IAMSEST, aunque tanto la metodología como los resultados de los trabajos han sido dispares. Los dos metanálisis publicados indican que la determinación conjunta de Tnc y de copeptina puede permitir excluir precozmente y con seguridad el IAMSEST si la concentración de ambos biomarcadores obtenida al ingreso es inferior a los valores de decisión establecidos^{15,16}.

Recientemente, se ha desarrollado un método con sensibilidad analítica mejorada para la medida de copeptina (copeptina de elevada sensibilidad; copep-es). No existen suficientes datos sobre el valor aportado para el diagnóstico del IAMSEST cuando la copep-es se emplea conjuntamente con la Tnc-es¹⁷⁻¹⁹. Un trabajo reciente demostró una mejora pequeña, pero estadísticamente significativa, en la exclusión de IAMSEST cuando a la determinación de Tnc I, medida con métodos ultrasensibles, se le añadía la determinación de copeptina de elevada sensibilidad²⁰. En consecuencia, es importante que más estudios evalúen conjuntamente el valor diagnóstico y pronóstico de la copeptina y la Tnc T, medidas con métodos de elevada sensibilidad, en pacientes con sospecha de IAMSEST atendidos en SU. Así, el presente estudio evaluó la capacidad diagnóstica y pronóstica de la copep-es, aislada o conjuntamente con la Tnc T-es, en el IAMSEST en los pacientes adultos atendidos por DT sugestivo de isquemia miocárdica en los SU.

Método

Estudio observacional retrospectivo que incluyó a los pacientes del estudio TUSCA (Troponina Ultrasensible

en el Síndrome Coronario Agudo)²¹. El estudio se realizó de acuerdo a los principios de Helsinki y fue aprobado por los comités éticos locales de cada institución participante. Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado.

El estudio TUSCA incluyó de forma consecutiva a los pacientes mayores de 18 años que consultaron por presentar un DT, iniciado durante las 24 horas previas a la consulta, que fuera sugestivo de isquemia miocárdica en 5 servicios de urgencias de hospitales universitarios españoles (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Severo Ochoa, Hospital Miguel Servet, Hospital Clínico de Málaga y Hospital Clínico de Valencia) entre mayo del 2009 y junio del 2010. Se excluyeron aquellos pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda no conocido previamente en el electrocardiograma, tratamiento con trombolisis, desfibrilación o cardioversión previamente a la llegada al hospital, insuficiencia renal en diálisis, angina inestable en los 2 meses previos, cirugía de revascularización coronaria en los 3 meses previos o embarazo.

Los investigadores de cada centro rellenaron en el momento de la visita del paciente los datos demográficos, antecedentes patológicos, hora de inicio de los síntomas, de los electrocardiogramas y de obtención de las muestras. Posteriormente se anotaron los valores de biomarcadores cardiacos, el resultado de las exploraciones complementarias realizadas en el centro, el diagnóstico final y el destino al alta. Los pacientes fueron tratados según los protocolos vigentes en cada centro, incluyendo el uso del biomarcador cardiaco, sin la participación directa de ningún miembro del estudio.

La troponina cardiaca T se midió con un método de elevada sensibilidad en un analizador Cobas e601 (Tnc T-es, Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). El método tiene un límite de detección (LoD) de 5,0 ng/L y el valor del percentil 99 de referencia, utilizado como límite de decisión clínica, es de 14,0 ng/L. La copeptina se midió con un fluoroinmunoensayo automatizado en un analizador Kryptor (Copeptina ultrasensible, Thermo Scientific B.R.A.H.M.S, Hennigsdorf, Alemania). El ensayo es una versión de alta sensibilidad con un LoD de 0,9 pmol/L que mejora al de la versión previa (= 1,7 pmol/L) y que emplea dos anticuerpos policlonales dirigidos frente a los aa 132-164 de la pp-VP. El percentil 95 en población de referencia es < 10 pmol/L²², se utilizó este valor como límite de decisión clínica. Tanto la Tnc T-es como la copep-es se midieron en el Laboratorio Cardiovascular del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

El diagnóstico final fue asignado por dos expertos independientes de acuerdo a la documentación clínica cumplimentada por el investigador principal de cada centro y la medida centralizada de Tnc T-es. El IAMSEST fue definido de acuerdo a la tercera definición universal de infarto agudo de miocardio⁸. La angina inestable se diagnosticó en base a los datos clínicos y a la ausencia de elevación de Tnc T-es por encima del percentil 99 y de cambios cinéticos en sus concentraciones. Los pacientes con angina inestable presentaron historia de angina de reposo, deterioro de una angina crónica previa,

cambios en el segmento ST sugestivos de isquemia sin cinética de biomarcadores, pruebas de detección de isquemia positivas o estenosis > 70% del diámetro de un vaso coronario en la coronariografía. El resto de los pacientes se diagnosticó como no afectados por un SCA. En todos los pacientes incluidos se evaluó la mortalidad por cualquier causa y el reinfarto a los 12 meses de la visita a urgencias mediante llamada telefónica.

Las variables cualitativas se describieron como número absoluto y porcentaje y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico, si no cumplían la asunción de normalidad según la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron con el test de la ji al cuadrado con la aproximación de máxima verosimilitud o con el test exacto de Fisher. En las comparaciones de variables cuantitativas se utilizó la prueba t Student o la prueba no paramétrica U Mann-Whitney en función de la distribución de la variable. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la copep-es y Tnc T-es, aisladamente o en combinación, para el evento IAMSEST. Se calcularon la sensibilidad y especificidad diagnóstica, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), la razón de verosimilitud positiva y negativa, y el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (COR). Se calculó el intervalo de confianza al 95% en todos los casos. La comparación entre curvas COR se realizó mediante la prueba de DeLong. Las ABC se analizaron en el total de pacientes y, adicionalmente, en los pacientes con presentación precoz (< 3 horas desde el inicio del DT a la obtención de la primera muestra sanguínea), ya que se ha sugerido que el valor diagnóstico de la copep-es es mayor en pacientes con presentación precoz²². Para el análisis del valor pronóstico de los biomarcadores y de las variables clínica de interés se realizó un análisis multivariable mediante regre-

sión logística, obteniendo la *odds ratio* cruda y ajustada. En todas las pruebas se empleó una aproximación bilateral. Se aceptó como significativa una probabilidad $p < 0,05$ o la ausencia de solapamiento entre intervalos de confianza al 95%. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 18.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, EE.UU.) y EPIDAT 3.1 (Creative commons, España).

Resultados

Del total de 358 pacientes incluidos del estudio TUSCA, se seleccionaron 297 pacientes de los que se disponía de muestra para el análisis de copeptina-es (Figura 1). No existieron diferencias entre ambos grupos, excepto que los 8 casos intervenidos mediante cirugía de revascularización coronaria estuvieron incluidos en el grupo seleccionado para el presente estudio (Tabla 1).

Las principales características de los 297 pacientes del estudio se resumen en la Tabla 1. La mediana de edad fue 69 (RIC 70-76) y 199 (67%) fueron varones. Un total de 149 (50,2%) presentaron síndrome coronario agudo, de los que 63 (42,3%) fueron IAMSEST y 86 (57,8%) anginas inestables. Cuatro pacientes del grupo IAMSEST no ingresaron en el centro que los atendió, ya que no fueron diagnosticados como IAMSEST según los datos clínicos y de biomarcadores disponibles durante el episodio clínico. Los procedimientos invasivos fueron más frecuentemente aplicados a los pacientes con IAMSEST que también presentaron concentraciones más elevadas de Tnc T-es ($p < 0,01$) y de copep-es ($p = 0,045$). Durante el seguimiento a 12 meses, se detectaron 8 muertes y 7 reinfartos. El reinfarto y la necesidad de ingreso fueron más frecuentes en los pacientes con IAMSEST ($p < 0,01$).

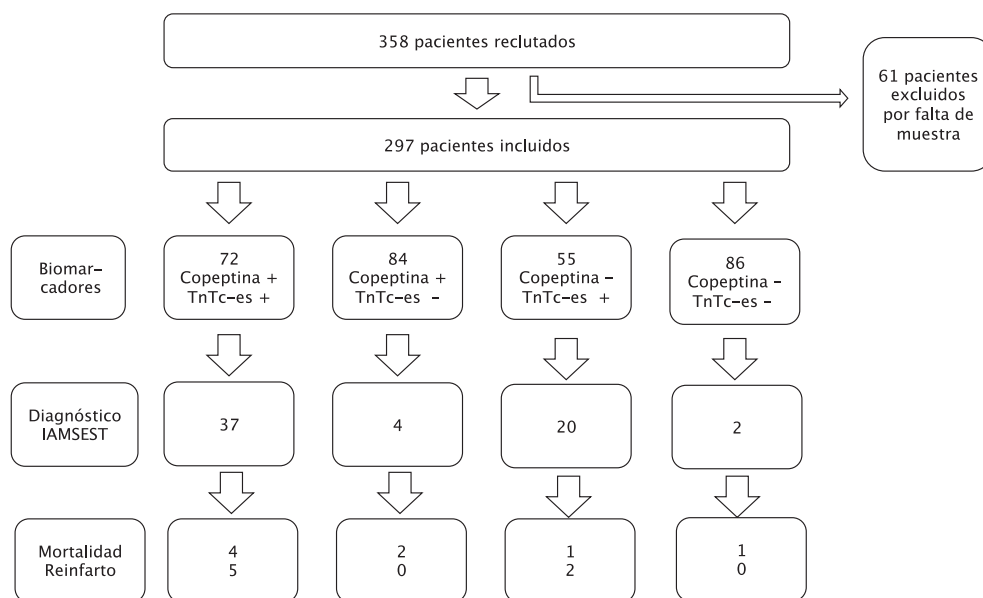


Figura 1. Distribución de los pacientes según diagnóstico, concentraciones iniciales de copeptina-es y troponina cardiaca T de alta especificidad (Tnc T-es) y complicaciones a los 12 meses de seguimiento. Los límites de decisión utilizados fueron de 14,0 ng/L para Tnc T-es y de 10 pmol/L para copeptina-es.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio y análisis univariable en función de la presencia de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)

	Total N = 297 n (%)	IAMSEST N = 63 n (%)	No IAMSEST N = 234 n (%)	Valor de p
Datos demográficos				
Edad (años) [mediana (RIC)]	69 (60-76)	72 (65-80)	68 (59-74)	0,05
Sexo varón [n (%)]	199 (67,0)	45 (71,4)	154 (88,8)	0,45
Antecedentes personales				
Coronariopatía	100 (33,7)	27 (42,8)	73 (31,2)	0,09
Hipertensión arterial	199 (67,01)	45 (71,4)	154 (65,8)	0,45
Diabetes mellitus	85 (28,6)	21 (33,3)	64 (27,4)	0,35
Insuficiencia cardíaca congestiva	56 (18,8)	14 (22,2)	42 (17,9)	0,47
Datos electrocardiográficos [n (%)]				
Normal	152 (51,1)	19 (30,1)	133 (56,8)	< 0,01
Onda T negativa	52 (17,5)	13 (21,0)	39 (16,7)	0,45
Infradesnivelación segmento ST	56 (18,8)	23 (36,3)	33 (14)	< 0,01
No clasificable	37 (12,4)	8 (12,7)	29 (12,4)	0,99
Biomarcadores [mediana (RIC)]				
Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m ²)	82 (62-95)	83 (63-96)	73 (61-94)	0,33
Tiempo inicio síntomas-medida biomarcadores (minutos)	200 (120-382)	180 (120-333)	210 (120-393)	0,27
Tnc T-es (ng/L)*	9,91 (4,3-24,9)	53,1 (24,6-156,4)	7,8 (3,3-16,6)	< 0,01
Copeptina-es (pmol/L)*	10,6 (5,2-10,7)	14,9 (6,4-34,5)	9,4 (4,7-22,5)	0,04
Tratamiento [n (%)]				
Coronariografía	118 (39,7)	51 (81,0)	67 (28,6)	< 0,01
Angioplastia	67 (21,5)	38 (60,3)	29 (12,4)	< 0,01
Cirugía coronaria	8 (2,69)	5 (7,9)	3 (1,3)	0,01
Complicaciones [n (%)]				
Ingreso hospitalario	176 (59,2)	59 (93,6)	118 (50,4)	< 0,01
Mortalidad intrahospitalaria	2 (0,7)	1 (1,58)	1 (0,43)	0,38
Mortalidad a un año	8 (2,7)	3 (4,76)	5 (2,13)	0,37
Reinfarto a un año	7 (2,36)	6 (9,52)	1 (0,42)	< 0,01

ECG: hallazgos electrocardiográficos; FGe: filtrado glomerular estimado; Tnc T-es = troponina cardíaca T medida con métodos de elevada sensibilidad; RIC = rango intercuartílico.

*Resultados obtenidos en la muestra al ingreso.

La Tabla 2 y la Figura 2 muestran el rendimiento diagnóstico de la Copep-es y la Tnc T-es, tanto individual como conjuntamente, para el IAMSEST. La Tnc T-es considerada de forma individual ofreció mejor capacidad diagnóstica que la copep-es ($p < 0,001$). Al considerar ambos biomarcadores de forma conjunta, no se observó una mejora significativa del poder diagnóstico respecto a la Tnc T aislada ($p = 0,89$). Tanto la Tnc T-es como la estrategia de ambos biomarcadores fueron significativamente superiores al de la copep-es ($p < 0,001$). En los 105 pacientes con presentación precoz (< 3 horas), los resultados fueron superponibles a los observados en el grupo total (Tabla 3, Figura 3). La

Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de copeptina-es y Tnc T-es de forma aislada y combinada para el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST)

	Copep-es (10 pmol/L)	TnTc-es (14,0 ng/L)	Copep-es + TnTc-es
Se (IC 95%)	65,1 (52,5-77,6)	90,5 (82,4-98,5)	96,8 (91,7-100)
Es (IC 95%)	50,8 (44,2-57,5)	70,1 (64,0-76,2)	35,9 (29,5-42,3)
VPP (IC 95%)	26,3 (19,0-33,5)	44,9 (35,8-53,9)	28,9 (22,6-35,3)
VPN (IC 95%)	84,4 (78,0-90,7)	96,5 (93,4-99,5)	97,7 (93,9-100)
RV+ (IC 95%)	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,1-1,4)	1,5 (1,4-1,7)
RV- (IC 95%)	0,7 (0,5-1,0)	0,3 (0,1-0,7)	0,09 (0,0-0,3)

Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa; Copep-es y Tnc T-es: copeptina y Troponina cardíaca T medidas con métodos de elevada sensibilidad.

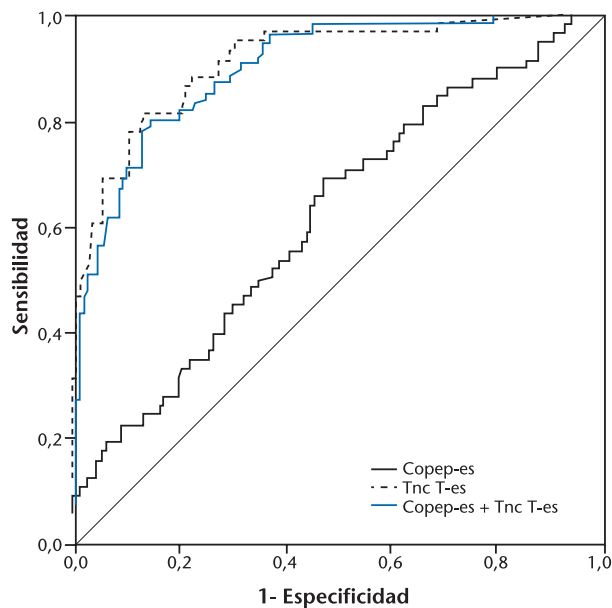
adicción de la Tnc T-es a la copep-es no mejoró el valor diagnóstico de la medida aislada.

La Figura 1 muestra la distribución de pacientes con y sin IAMSEST según presentaran en la muestra inicial concentraciones de Tnc T-es y copep-es superiores o inferiores, respectivamente, a los límites de decisión (14 ng/L para Tnc T-es, 10 pmol/L para copep-es), así como la mortalidad global y el número de reinfartos a los 12 meses del evento índice para cada grupo de pacientes. La concentración inicial de Tnc T-es fue superior al límite de decisión en 127 (42,7%)

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de copeptina-es y Tnc T-es de forma aislada y combinada para el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) en los pacientes con < 3 horas de evolución hasta la obtención de muestra

	Copep-es (10 pmol/L)	TnTc-es (14,0 ng/L)	Copep-es + TnTc-es
Se (IC 95%)	60 (40,8-79,2)	90 (77,6-100)	97,0 (88,6-100)
Es (IC 95%)	46,1 (35,4-56,9)	71,4 (61,6-81,3)	36,26 (25,9-46,7)
VPP (IC 95%)	26,9 (15,5-38,2)	50,9 (36,5-65,3)	33,3 (0,2-0,4)
VPN (IC 95%)	77,3 (65,8-89,8)	95,6 (90,0-100)	97,1 (89,9-100)
RV+ (IC 95%)	1,1 (0,8-1,6)	3,15 (2,2-4,4)	1,5 (1,3-1,8)
RV- (IC 95%)	0,9 (0,5-1,4)	0,14 (0,0-0,4)	0,1 (0,0-0,6)
AUC (IC 95%)	0,6 (0,4-0,7)	0,9 (0,8-1,0)	0,9 (0,8-1,0)

Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa; AUC: área bajo la curva; Copep-es y Tnc T-es: copeptina y Troponina cardíaca T medidas con métodos de elevada sensibilidad.



	Copep-es	Tnc-T-es	Copep-es + Tnc T-es
Estadístico C (IC 95%)	0,58 (0,51-0,66)	0,89 (0,85-0,94)	0,90 (0,86-0,94)

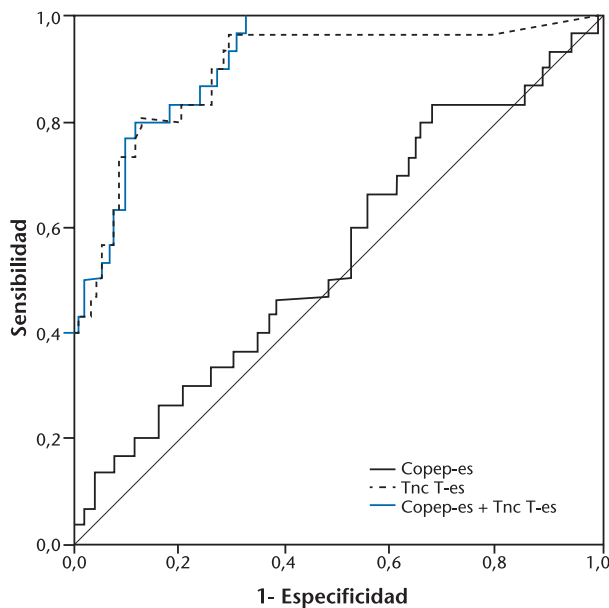
	p
Copeptina-es vs Tnc T-es	< 0,001
Copeptina-es vs Copeptina-es + Tnc T-es	< 0,001
Tnc T-es vs Copeptina-es + Tnc es	0,843

Figura 2. Curvas COR de coceptina-es y Tnc T-es, de forma aislada y combinada, para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).

pacientes y se diagnosticó IAMSEST en 57 casos. Treinta y siete IAMSEST presentaron cocep-es superior al límite de decisión y 20 cocep-es inferior al mismo. Se observaron 6 IAMSEST en sujetos con TnTc-es inferior al límite de decisión de los cuales 4 presentaron cocep-es elevada.

Cuando se evaluó ambos biomarcadores de forma conjunta se observó que 86 (28,95%) pacientes tuvieron valores de Tnc T-es y de cocep-es por debajo de los límites de decisión. Dos pacientes de este grupo fueron diagnosticados de IAMSEST, lo que representa un VPN de 97,7% (IC 95% 93,91-100). Ambos pacientes presentaron el mismo patrón de biomarcadores: las Tnc T-es iniciales fueron de 11 y 12 ng/L con unos incrementos hasta 17 y 25 ng/L en las determinaciones seriadas; las cocep-es fueron de 1 y 8 pmol/L, respectivamente. Los dos pacientes requirieron coronariografía con implantación de estent.

Adicionalmente, se analizó el subgrupo de pacientes con un tiempo > 3 horas entre el inicio del DT y la medida inicial de biomarcadores. En este subgrupo de 165 pacientes se diagnosticaron 31 IAMSEST; en un único caso la determinación de Tnc T-es fue < 5 ng/L, mientras que la cocep-es fue de 15,81 pmol/L.



	Copep-es	Tnc-T-es	Copep-es + Tnc T-es
Estadístico C (IC 95%)	0,57 (0,44-0,70)	0,88 (0,79-0,96)	0,90 (0,84-0,96)

	p
Copeptina-es vs Tnc T-es	< 0,001
Copeptina-es vs Copeptina-es + Tnc T-es	< 0,001
Tnc T-es vs Copeptina-es + Tnc es	0,487

Figura 3. Curvas COR de coceptina-es y Tnc T-es, de forma aislada y combinada, para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) en el subgrupo de pacientes < 3 horas de evolución.

En el grupo total de pacientes se registraron 15 complicaciones graves (8 muertes y 7 reinfartos) a los 12 meses del seguimiento. Se realizó un análisis multivariable de los factores de riesgo a 12 meses para la mortalidad y para el evento combinado, muerte o reinfarto (Tabla 4).

Un 60% de las complicaciones ocurrieron en pacientes con ambos biomarcadores positivos, mientras que solo un paciente del grupo (6,7%) con ambos biomarcadores negativos desarrolló una complicación (muerte). Dos complicaciones ocurrieron en pacientes con cocep-es elevada y TnTc-es no elevada (13,2%) y 3 en el grupo con TnTc-es elevada y cocep-es no elevada (20%). Los incrementos aislados de cocep-es no aportaron información pronóstica adicional a la proporcionada por Tnc T-es ($p = 0,56$).

Discusión

El estudio ha evaluado la capacidad diagnóstica y pronóstica de dos biomarcadores, coceptina y troponina cardiaca T, medidos ambos con métodos de elevada

Tabla 4. Factores pronóstico a los 12 meses de los pacientes atendidos por dolor torácico sugestivo de isquemia miocárdica

	OR (IC 95%)	p	OR ajustada (IC 95%)	p
Mortalidad a 12 meses				
Edad	1,06 (0,99-1,14)	0,90	–	–
Sexo	1,49 (0,30-7,53)	0,63	–	–
HTA	0,82 (0,19-3,49)	0,78	–	–
DM	0,83 (0,16-4,18)	0,82	–	–
Cardiopatía	7,78 (1,80-33,6)	< 0,01	9,07 (1,95-42,11)	< 0,01
ECCG				
Normal	Referencia			
T negativa	0,43 (0,05-3,92)	0,55	–	–
ST descenso	0,51 (0,06-4,68)	0,56	–	–
No codificable	2,93 (0,51-16,98)	0,23	–	–
Tnc T-es	1,00 (1,00-1,00)	0,14	1,001(1,00-1,00)	0,06
Copep-es	1,00 (0,99-1,01)	0,96	–	–
Diagnóstico				
No SCA	Referencia			
AI	0,86 (0,15-4,78)	0,86	–	–
IAMSEST	1,18 (0,21-6,62)	0,85	–	–
Tratamiento*	0,43 (0,10-1,51)	0,40	–	–
Mortalidad o reinfracto a los 12 meses				
Edad	1,08 (1,02-1,14)	0,01	–	–
Sexo	1,24 (0,38-4,07)	0,72	–	–
HTA	1,24 (0,38-4,07)	0,72	–	–
DM	2,63 (0,89-7,74)	0,08	–	–
Cardiopatía	9,04 (2,90-28,2)	< 0,01	10,55 (3,2-34,8)	< 0,01
ECCG				
Normal	Referencia			
T negativa	0,74 (0,19-2,95)	0,67	–	–
ST descenso	0,58 (0,12-2,89)	0,56	–	–
No codificable	1,64 (0,32-8,40)	0,55	–	–
Tnc T-es	1,00 (1,00-1,00)	0,08	1,00 (1,00-1,00)	0,03
Copep-es	1,00 (0,99-1,01)	0,93	–	–
Tratamiento*	1,15 (0,39-3,39)	0,81	–	–
Diagnóstico				
No SCA	Referencia			
AI	0,68 (0,65-1,86)	0,65	–	–
IAMSEST	3,57 (1,09-11,7)	0,04	–	–
Tratamiento*	1,45 (0,43-4,39)	0,61	–	–

OR: *odds ratio*; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; Copep-es y Tnc T-es: copeptina y troponina cardíaca T medidas con métodos de elevada sensibilidad; SCA: síndrome coronario agudo; AI: angina inestable; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

*Tratamiento incluye los pacientes que requirieron colocación de estent o cirugía de revascularización.

sensibilidad y analizados en la primera muestra de sangre obtenida en el momento de la primera atención en los pacientes con DT sugestivo de isquemia miocárdica atendidos en 5 SU españoles. A continuación se discuten las principales condiciones del estudio.

En primer lugar, la determinación aislada de Tnc T-es ofreció un rendimiento diagnóstico (ABC = 0,89; IC 95% 0,85-0,94) para el IAMSEST mayor que el de copep-es ($p < 0,001$). La determinación aislada de copep-es ofrece un bajo rendimiento diagnóstico de IAMSEST (ABC = 0,58; IC 95% 0,51-0,66). Este valor es inferior al de 0,72 (IC 95% 0,69-0,76) reportado en un reciente met nisis¹⁶, el cual incluía estudios realizados con métodos analíticos de prestaciones no equiparables a las del presente estudio. En contraste, dos estudios recientes que midieron Tnc con métodos similares al utilizado en el estudio, observaron rendimientos diagnósticos semejantes^{18,20}. La concordancia o discordancia

entre estudios parece más dependiente de los métodos analíticos empleados que de la propia capacidad diagnóstica de los biomarcadores.

En segundo lugar, el rendimiento diagnóstico de la copep-es no es superior en los pacientes evaluados en las primeras 3 horas desde el inicio de la sintomatología que el observado en el grupo total. Este resultado concuerda con un estudio reciente que utilizaba Tnc T-es y copep-es y en el que el ABC de la combinación de ambos biomarcadores 0,86 (0,82-0,90) no mejoraba el ABC de Tnc T-es 0,87 (0,83-0,90) en los consultadores precoces²⁴. Aparte de la influencia de los métodos analíticos utilizados, la variable tiempo del inicio del dolor tiene un elevado componente de subjetividad²⁵, que podría justificar las diferencias observadas entre estudios con poblaciones y métodos analíticos similares. En el grupo de pacientes que consultaron precozmente, la determinación inicial de Tnc T-es también ofreció un rendimiento diagnóstico significativamente mayor que el de copep-es.

En tercer lugar, al asociar la copep-es a la medida de Tnc T-es no mejoró el ABC de la Tnc T-es aislada para el diagnóstico de IAMSEST. Estos resultados fueron muy similares a los de un estudio reciente en el que el valor diagnóstico de IAMSEST de Tnc I-es no aumentaba significativamente las ABC al añadir copep-es a la evaluaci n²⁰. Si bien el citado estudio concluía que la adición de copep-es a Tnc I-es aportaba una mejoría pequeña, aunque estadísticamente significativa, en la exclusión de IAMSEST esta conclusión se basaba en el análisis del índice de mejoría de la reclasificación (IDI). Sin embargo, en nuestro estudio el incremento observado del ABC ROC de Tnc T-es al añadir copep-es fue mínimo y no estadísticamente significativo ($p = 0,843$). Cuando las diferencias en el rendimiento diagnóstico son tan pequeñas, tanto el ABC como el IDI producen las mismas conclusiones²⁶.

En cuarto lugar, únicamente 86 pacientes evaluados (28,9%) presentaron unas concentraciones iniciales de Tnc T-es y copep-es inferiores 14 ng/L y 10 pmol/L, respectivamente. En los pacientes con presentación precoz (< 3 h), la Tnc-es puede no ser detectable, pero puede aumentar en las determinaciones seriadas hasta cumplir los requisitos diagnósticos del IAMSEST. En este contexto, se ha indicado que la determinación de copep-es puede maximizar el VPN de la Tnc-es y que la determinación combinada permitiría la exclusión precoz del IAMSEST en un elevado número de pacientes y, por lo tanto, contribuir a disminuir el tiempo de estancia de los pacientes en urgencias²⁷. En el subgrupo de presentadores precoces se diagnosticaron dos IAMSEST y se registró una complicación. De acuerdo a estos datos, los pacientes con ambos biomarcadores negativos presentan baja probabilidad de IAMSEST y complicaciones.

En quinto lugar, la copep-es estuvo elevada en 4 de los 6 IAMSEST que presentaron Tnc T-es inferior a 14 ng/L. En contraposición, la copep-es estuvo aumentada en más del 50% de los pacientes, pero solo 1 de cada 4 fue diagnosticado de IAMSEST de acuerdo a los criterios del estudio. En consecuencia, la especificidad diagnóstica

nóstica de copep-es fue baja. Esta circunstancia se justifica porque la población atendida en los SU por DT, no solo es de edad avanzada, sino que presenta un alto porcentaje de factores de riesgo cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva y coronariopatía. Todos estos son factores de estrés endógeno que pueden causar incrementos en la concentración de copeptina, circunstancia que se observó en el estudio lo que disminuiría su especificidad diagnóstica¹⁶.

En sexto lugar, la población del estudio fue de bajo riesgo como se muestra por la existencia de solo un 5% de casos con complicaciones graves en el seguimiento. Tanto la Tnc T-es como la copep-es mostraron un similar VPN y VPP de la muerte o el reinfarto al año de seguimiento. Un 60% de las complicaciones se registró en el subgrupo de pacientes con ambos biomarcadores elevados, mientras en el subgrupo con ambos biomarcadores inferiores a los límites de referencia solo se registró un 6,7% de las complicaciones. El incremento aislado de TnT-es no se asoció a mayor proporción de complicaciones que el incremento aislado de copep-es. Este resultado es equiparable al observado en trabajos previos²⁸.

El estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes analizados se limita a 297 y se trata de sujetos con un bajo riesgo de complicaciones. En segundo lugar, en la asignación del diagnóstico final se incluyeron los valores seriados de Tnc T-es; este hecho favorece el valor diagnóstico de TnT-es frente al de copep-es. En tercer lugar, el análisis del pronóstico se ha realizado mediante regresión logística por no estar disponible el tiempo hasta el evento, y por tanto no se tuvo en cuenta esta factor en el análisis.

En conclusión, la medida inicial de copep-es en los pacientes atendidos con DT sugestivo de isquemia miocárdica en los SU no mostró mejor valor pronóstico y diagnóstico que la medida inicial de Tnc T-es. La copep-es tampoco añadió poder diagnóstico y pronóstico a la Tnc T-es cuando se usó en combinación con la misma. De acuerdo a estos datos, la medida sistemática de copep-es no parecería justificada para la evaluación de pacientes de perfil similar atendidos en urgencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación al presente artículo.

Financiación

Los reactivos para medir Copep-es y Tnc T-es fueron cedidos por B.R.A.H.M.S Thermo Scientific y Roche Diagnostics, respectivamente. Ninguna de las dos compañías participó en el diseño del estudio ni en la evaluación de sus resultados ni condicionó ninguna fase de su elaboración.

Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica de todos los hospitales participantes.

Se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares

Agradecimientos

Los reactivos para medir Copep-es y Tnc T-es fueron cedidos por B.R.A.H.M.S ThermoScientific y Roche Diagnostics, respectivamente. Ninguna de las dos compañías participó en el diseño del estudio ni en la evaluación de sus resultados.

Anexo*

Investigadores del estudio TUSCA (Troponina Ultrasensible en los Síndromes Coronarios Agudos): Aitor Alquézar, Miguel Santaló, Miguel Rizzi, Ignacio Gich, Margarita Grau, Alessandro Sionis, Jordi Ordóñez-Llanos, Javier Mercé (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), Alfonso Martín, Mar Muñoz (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid), Javier Povar, Joaquín Velilla, Pilar Calmarza (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), Francisco Temboursy, Carmen Ortiz (Hospital Clínico, Málaga), José Balaguer, Arturo Carratalá (Hospital Clínico, Valencia).

Bibliografía

- Rubini Giménez M, Mueller C. ¿Alta desde urgencias con troponina elevada? Emergencias. 2016;28:291-2.
- García Sarasola A, Alquézar Arbé A, Rizzi M, Herrera Mateo S. Troponina de elevada sensibilidad en el diagnóstico de síndrome coronario agudo en urgencias. Emergencias. 2016;28:283.
- Durán-Cambra A, Rosselló X, Sans-Roselló J, Vila M, Hidalgo A, Díaz-Rodríguez I, et al. Troponina T de alta sensibilidad y angiogramografía computarizada coronaria para el diagnóstico rápido del dolor torácico en el servicio de urgencias. Emergencias. 2016;28:9-15.
- Cediel G, Carrasquer A, Sánchez R, Boqué C, González-del-Hoyo M, Bardaji A. Pronóstico a un año de la elevación de troponina I en los pacientes dados de alta directamente desde un servicio de urgencias hospitalario. Emergencias. 2016;28:298-304.
- Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 emergency department summary. Natl Health Stat Report. 2010;6:1-31.
- Tudela P, Mòdol JM. La saturación en los servicios de urgencias hospitalarios Emergencias. 2015;27:113-20.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37:267-315.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:2551-67.
- Body R, Burrows G, Carley S, Cullen L, Than M, Jaffe AS, et al. High-sensitivity cardiac troponin t concentrations below the limit of detection to exclude acute myocardial infarction: a prospective evaluation. Clin Chem. 2015;61:983-9.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. Arch Int Med. 2012;172:1211-8.
- Mueller C, Giannitsis E, Christ M, Ordóñez-Llanos J, de Filippi C, McCord J, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. Ann Emer Med. 2016;68:76-87.
- Wu AH. Early detection of acute coronary syndromes and risk stratification by multimarker analysis. Biomark Med. 2007;1:45-57.
- Acher R, Chauvet J, Rouille Y. Dynamic processing of neuropeptides: se-

- quential conformation shaping of neurohypophysial preprohormones during intraneuronal secretory transport. *J Mol Neurosci.* 2002;18:223-8.
- 14 Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation.* 2007;115:2103-10.
 - 15 Lipinski MJ, Escarcega RO, D'Ascenzo F, Magalhaes MA, Baker NC, Torguson R, et al. A systematic review and collaborative meta-analysis to determine the incremental value of copeptin for rapid rule-out of acute myocardial infarction. *Am J Car.* 2014;113:1581-91.
 - 16 Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, Folli C et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2014;3:18-27.
 - 17 Rubini Gimenez M, Wildi K, Mueller C. What cardiologists should know about copeptin. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:519-21.
 - 18 Karakas M, Januzzi JL, Meyer J, Lee H, Schlett CL, Truong QA, et al. Copeptin does not add diagnostic information to high-sensitivity troponin T in low- to intermediate-risk patients with acute chest pain: results from the rule out myocardial infarction by computed tomography (ROMICAT) study. *Clin Chem.* 2011;57:1137-45.
 - 19 Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:150-60.
 - 20 Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, Jaeger C, Reichlin T, Haaf P, et al. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2015;190:170-6.
 - 21 Santalo M, Martin A, Velilla J, Povar J, Temboury F, Balaguer J, et al. Using high-sensitivity troponin T: the importance of the proper gold standard. *Am J Med.* 2013;126:709-17.
 - 22 Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopp L, Ojeda FM, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2096-106.
 - 23 Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, Reichlin T, Naduvilekoot A, Neuhäus JD, et al. Use of copeptin and high-sensitive cardiac troponin T for diagnosis and prognosis in patients with diabetes mellitus and suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2015;190:190-7.
 - 24 Stallone F, Schoenenberger AW, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Walz B, Naduvilekoot Devasia A, et al. Incremental value of copeptin in suspected acute myocardial infarction very early after symptom onset. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5:407-15.
 - 25 Jaffe AS. The 10 commandments of troponin, with special reference to high sensitivity assays. *Heart.* 2011;97:940-6.
 - 26 Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157-72.
 - 27 Mockel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J.* 2015;36:369-76.
 - 28 Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2013;59:1497-505.