

Editorial

¿Qué deben saber los cardiólogos sobre la copeptina?



What Cardiologists Should Know About Copeptin

Maria Rubini Gimenez, Karin Wildi y Christian Mueller*

Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basilea, Suiza

Historia del artículo:

On-line el 14 de marzo de 2014

INTRODUCCIÓN

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una causa importante de muerte y discapacidad en todo el mundo. El riesgo de muerte y el efecto beneficioso aportado por una revascularización temprana son máximos en las primeras horas, por lo que el diagnóstico precoz es crucial. Los biomarcadores desempeñan un papel esencial en el diagnóstico precoz del IAM. De hecho, la elevación de la troponina cardiaca (cTn) con al menos una determinación por encima del percentil 99 de una población de referencia sana se ha convertido en una condición *sine qua non* para el diagnóstico del IAM¹⁻³.

¿CUÁL ES LA NECESIDAD CLÍNICA INSATISFECHA?

Los biomarcadores, y más concretamente las cTn, complementan la información aportada por la evaluación clínica y el electrocardiograma de 12 derivaciones en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con sospecha de IAM. En el IAM, el miocardio necrótico libera la cTnI y la cTnT. Una importante limitación de los análisis convencionales de cTn es su baja sensibilidad a la llegada del paciente al servicio de urgencias (SU), debido a un aumento tardío de las concentraciones circulantes en sangre periférica que requiere obtener muestras seriadas y supervisión durante 6-12 h en un número considerable de pacientes. Este déficit de sensibilidad contribuye de manera sustancial a la incertidumbre diagnóstica, retrasa el inicio del tratamiento apropiado y aumenta el uso de recursos y los costes del tratamiento¹⁻³.

¿QUÉ ES LA COPEPTINA?

La copeptina es un nuevo biomarcador sanguíneo que se ha introducido en el campo clínico gracias al desarrollo de un método analíticamente sólido para medir una señal que se libera de manera estequiométrica con la vasopresina biológicamente activa. Aunque nuestro conocimiento de la fisiopatología exacta de la vasopresina y la copeptina es todavía incompleto, los datos actualmente existentes pueden resumirse como indicativos de que la concentración de copeptina refleja y cuantifica el estrés endógeno. Así pues, utilizada como señal, la copeptina difiere de

los péptidos natriuréticos de tipo B, que reflejan el estrés cardiaco hemodinámico (estrés telediastólico en la pared). La copeptina, que es el extremo terminal carboxílico de la prohormona vasopresina, se secreta por la neurohipófisis de forma estequiométrica con la arginina-vasopresina. La concentración de copeptina parece reflejar estrechamente el nivel de estrés endógeno individual, así como el riesgo de muerte en múltiples trastornos médicos, incluido el IAM⁴⁻¹⁴ (figura 1). Dado que ya hay un estrés endógeno al inicio del IAM, la copeptina parece capaz de identificar el IAM en un fase muy temprana tras el inicio de los síntomas, aun cuando la cTn sea todavía negativa (figura 2A)⁴⁻¹⁵. El estrés endógeno es una señal muy inespecífica y solo se puede usar en esta indicación en combinación con la cTn. Cuando se empleó conjuntamente con la cTnT convencional de cuarta generación (un análisis de cTn convencional bien caracterizado), el valor añadido que aportó la copeptina respecto a la exactitud diagnóstica a la llegada al SU fue sustancial⁴⁻⁶. Dado que las evoluciones temporales del estrés endógeno y el daño miocárdico detectable son recíprocas, la copeptina parece ser el marcador ideal para compensar el déficit de sensibilidad de los análisis de cTn convencionales en los pacientes que acuden precozmente.

¿LA COPEPTINA APORTA TAMBIÉN VALOR AÑADIDO CUANDO SE EMPLEA LA TROPONINA CARDIACA DE ALTA SENSIBILIDAD?

Los estudios piloto iniciales en los que se investigó la combinación de copeptina con cTnT de alta sensibilidad (hs-cTnT) indicaban que la copeptina podía seguir aportando cierto valor

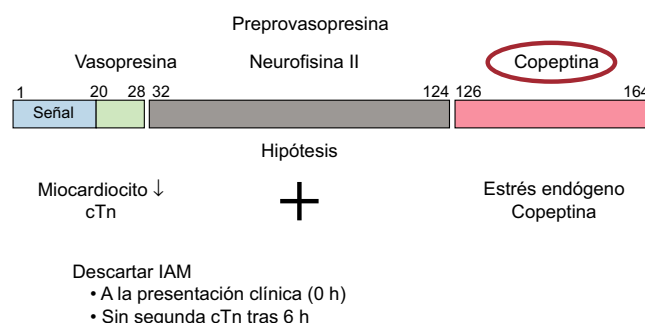


Figura 1. Copeptina y la estrategia de doble marcador para descartar precozmente el infarto agudo de miocardio. IAM: infarto agudo de miocardio; cTn: troponina cardiaca.

* Autor para correspondencia: Department of Cardiology, University Hospital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basilea, Suiza.

Correo electrónico: chmueller@uhbs.ch (C. Mueller).

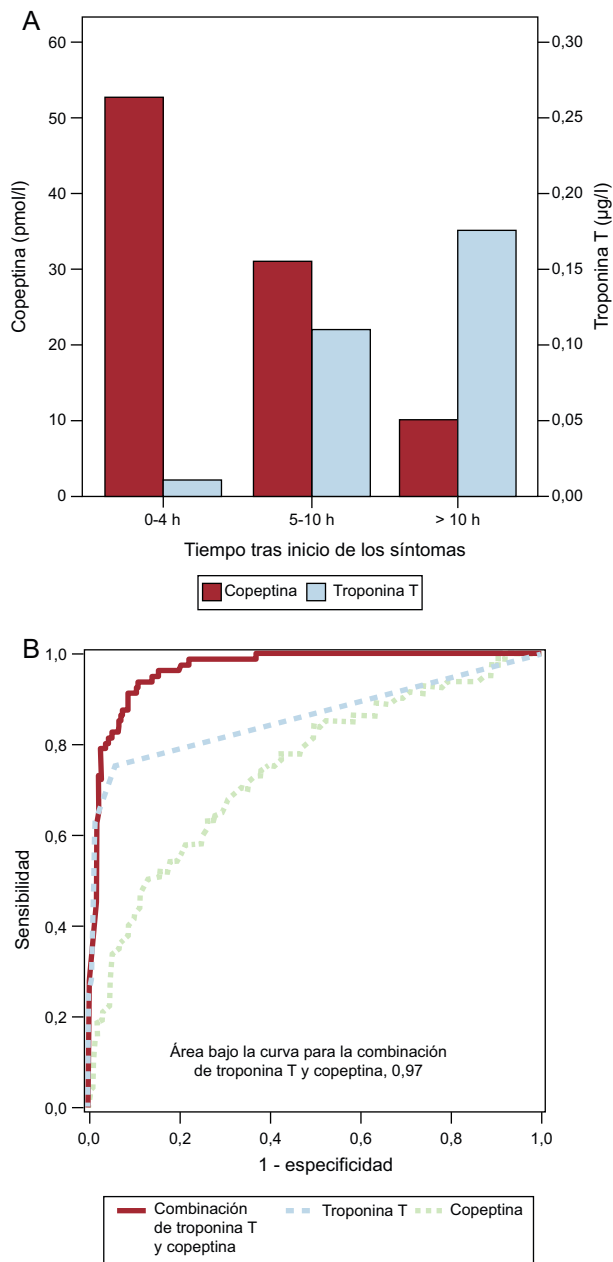


Figura 2. A: concentraciones de coceptina y troponina T a la llegada al servicio de urgencias en relación con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Concentraciones de coceptina y troponina cardiaca T según el tiempo transcurrido tras el inicio del dolor torácico agudo en pacientes con infarto agudo de miocardio. Dado que las evoluciones temporales del estrés endógeno y el daño miocárdico detectable parecen ser recíprocas, la coceptina parece ser el marcador ideal para compensar el déficit de sensibilidad de los análisis convencionales de la troponina T cardiaca en los pacientes que acuden precozmente. B: curvas *receiver operating characteristic* en el momento de la presentación para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. Cuando se emplean en combinación con el análisis convencional de troponina T cardiaca de cuarta generación, el valor añadido de la coceptina respecto a la exactitud diagnóstica en el momento de la presentación inicial es considerable. Adaptado con permiso de Reichlin et al⁴.

añadido respecto a la exactitud diagnóstica a la llegada al SU (figura 2B), aunque de magnitud mucho menor que el observado con el uso de la cTnT convencional de cuarta generación⁴⁻¹⁴. La coceptina proporciona también una información pronóstica adicional respecto al riesgo de muerte a corto y largo plazo, además de la que aportan la cTn o la hs-cTn. El uso de la coceptina

con mayor atractivo para los clínicos es como estrategia de doble marcador para descartar el IAM muy precozmente: los pacientes con dolor torácico agudo que acuden al SU con valores iniciales negativos (< percentil 99) de la hs-cTn y valores de coceptina también bajos (p. ej., < 10 pmol/l) tienen un valor predictivo negativo de IAM muy alto (de alrededor del 99%) y parecen ser candidatos ideales para descartar muy tempranamente el IAM y un alta rápida del SU sin necesidad de determinaciones seriadas de la cTn. Evidentemente, el posible ahorro económico de un enfoque de este tipo es enorme. De hecho, los datos de un amplio estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de este enfoque comparado con la asistencia estándar (segunda determinación de la cTn después de 3-6 h) han confirmado la seguridad y la eficacia de esta estrategia¹¹.

Actualmente no hay consenso entre los expertos respecto a si el valor adicional que aporta la coceptina basta para justificar su introducción en la asistencia clínica habitual de los pacientes con dolor torácico agudo en SU. En los centros que utilizan actualmente los análisis de cTn convencionales, como la cTnT de cuarta generación o todos los análisis *point-of-care* de cTn actualmente existentes (con unas sensibilidades similares a las de la cTnT de cuarta generación), el valor incremental es muy alto y, en nuestra opinión, va claramente a favor de añadir sistemáticamente la determinación de coceptina en la primera muestra de sangre extraída. En los centros que utilizan análisis de hs-cTn y el percentil 99 como punto de decisión para el IAM, según lo recomendado en la definición universal del IAM¹⁻³, los estudios futuros y las dificultades de aceptación clínica definirán si el empleo adicional de la coceptina pasa o no a ser una estrategia clínicamente aceptada para descartar precozmente el infarto.

APLICACIÓN DE LA COCEPTINA MÁS ALLÁ DE SU USO PARA DESCARTAR CON RAPIDEZ UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La coceptina puede aportar también información adicional importante sobre los pacientes con una elevación leve de la hs-cTn. Dado que las elevaciones leves de la hs-cTn pueden deberse también a múltiples trastornos crónicos, como insuficiencia cardiaca, cardiopatía hipertensiva o valvulopatías cardiacas, la coceptina puede ser útil para diferenciar estos trastornos crónicos estables, que previsiblemente se asocian a cifras de coceptina más bien bajas, de los pacientes con IAM o miocarditis, trastornos ambos que se asocian a valores de coceptina muy elevados.

CONCLUSIONES

La estrategia de doble marcador, combinando las señales cuantitativas del daño miocárdico (cTn) y del estrés endógeno (coceptina), proporciona gran exactitud en el diagnóstico temprano del IAM y es muy posible que se convierta en una de las estrategias clínicas preferidas en un futuro cercano.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Mueller ha recibido apoyo para investigación de la Unión Europea, *Swiss National Science Foundation*, *Swiss Heart Foundation*, *Basel University*, *University Hospital Basel*, *Cardiovascular Research Foundation Basel*, *Abbott*, *Brahms*, *Roche*, *Siemens* y *8 sense*, así como honorarios por conferencias o asesoramiento de *Abbott*, *BG Medicine*, *bioMérieux*, *Brahms*, *Massachusetts General Hospital*, *Novartis*, *Roche* y *Siemens*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2012;33:2252–7.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–67.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
4. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:60–8.
5. 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.
6. Giannitsis E, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitivity troponin t and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem*. 2011;57:1452–5.
7. Potocki M, Reichlin T, Thalmann S, Zellweger C, Twerenbold R, Reiter M, et al. Diagnostic and prognostic impact of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with pre-existing coronary artery disease and suspected acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98:558–65.
8. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens YE, et al. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. *Am J Emerg Med*. 2012;30:440–8.
9. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnosis of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J*. 2013;166:30–7.
10. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, Nowak RM, et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: the primary results of the CHOPIN Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:150–60.
11. Moeckel M. Instant early rule-out using cardiac troponin and copeptin in low-to intermediate-risk patients with suspected ACS: A prospective, randomized multicenter study" [consultado 8 Nov 2013]. Hot Line, Clinical Trial Update and Registry Sessions. ESC Congress 2013. Amsterdam, The Netherlands 31 August - 4 September 2013. Disponible en: [http://www.escardio.org/congresses/esc-2013/congress-reports/Pages/709-BIC-8.aspx#.Unuy6-lw\]_w](http://www.escardio.org/congresses/esc-2013/congress-reports/Pages/709-BIC-8.aspx#.Unuy6-lw]_w)
12. Sebbane M, Lefebvre S, Kuster N, Jreige R, Jacques E, Badiou S, et al. Early rule out of acute myocardial infarction in ED patients: value of combined high-sensitivity cardiac troponin T and ultrasensitive copeptin assays at admission. *Am J Emerg Med*. 2013;31:1302–8.
13. Llorens P, Sánchez M, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Piñera P, Miró O; on behalf of COPEP study investigators. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPEP-MIRRO study. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:220–9.
14. Thelin J, Bornha C, Erlinge D, Ohlin B. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:42.
15. Charpentier S, Lepage B, Maupas-Schwalm F, Cinq-Frais C, Bichard-Bréaud M, Botella JM, et al. Copeptin improves the diagnostic performance of sensitive troponin I-Ultra but cannot rapidly rule out non-ST-elevation myocardial infarction at presentation to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2013;61:549–58.