

De Mitri, María José

Predicción de marcadores cardíacos en pacientes diabéticos e hipertensos medicados por medio de inteligencia artificial

**Tesis para la obtención del título de grado de
Farmacéutico**

Director: Joison, Agustín Nestor

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.





**PREDICCIÓN DE MARCADORES CARDÍACOS EN PACIENTES
DIABÉTICOS E HIPERTENSOS MEDICADOS POR MEDIO DE
INTELIGENCIA ARTIFICIAL.**

Facultad de Ciencias Químicas.

Trabajo final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de Córdoba
conforme a los requisitos para obtener el título de Farmacia.

Por

María José De Mitri

2019

Director del Trabajo Final

Dr. Agustín Joison

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Católica de Córdoba

Cátedra de Trabajo Final

Dra. Cecilia Carpinella

Mg. Mariano Zaragoza

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Católica de Córdoba

Agradecimientos

A mis Padres, por incitarme siempre a un progreso en mi vida a través del estudio.

A mis madrinas por ser soporte económico y emocional.

A mi novio Lucas, pilar fundamental en el último tramo de la carrera, poniendo el total de su fe en mí, confiando en que obtendría grandes satisfacciones luego de un complicado camino hasta terminar la carrera.

A la universidad por brindarme herramientas necesarias para poder ser profesional de ciencia, conciencia y compromiso con la sociedad.

INDICE GENERAL

Lista de abreviaturas	I
INDICE DE FIGURAS	II
INDICE DE TABLAS	III
RESUMEN	IV
1. INTRODUCCIÓN	- 1 -
2. ANTECEDENTES	- 3 -
2.1 diabetes Mellitus	- 3 -
2.1.1 Valores de referencia.....	- 5 -
2.1.2 Farmacología.....	- 7 -
2.2 Hipertensión Arterial.....	- 10 -
2.2.1 Farmacología	- 11 -
2.2.2Intervención farmacológica sobre el sistema renina angiotensina.	- 13 -
2.2.3 Descripción del sistema Renina- Angiotensina.....	- 14 -
2.3 Síndrome Coronario Agudo	- 16 -
2.3.1Pruebas y exámenes.....	- 17 -
2.3.2 Tratamiento	- 19 -
3. OBJETIVOS	- 21 -
4.0 MATERIALES Y MÉTODOS.....	- 22 -
4.1 Muestra.....	- 23 -
5.0 RESULTADOS	- 24 -
6.0 DISCUSION	- 34 -
7. CONCLUSIÓN.....	- 35 -
8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 36 -

Lista de abreviaturas

ADA: asociación americana de diabetes (por sus siglas en ingles)

SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

BM: Biomarcadores

CK-T: Creatin quinasa total (por sus siglas en ingles)

CK-MB: Fracción MB de la creatina quinasa

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión Arterial

HS: horas

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

IMC: Índice de masa corporal.

MC: Marcador cardíaco.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial Sistólica

OMS: Organización mundial de la Salud

TDC: Tiempo dolor consulta

INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Algoritmo para el diagnóstico de Diabetes tipo II.....	5
Figura N° 2: Algoritmo para el diagnóstico de Hemoglobina glicosilada	6
Figura N° 3: Ilustración del proceso fisiológico del sistema.....	16
Figura N° 4: Predictibilidad del marcador CK-MB a las 8 hs.....	25
Figura N° 5: Predictibilidad del marcador cTnI a las 12 hs.....	26
Figura N° 6: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en controles y pacientes con DM II al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8, 12, y 24 hs.....	27
Figura N° 7: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en grupo control y pacientes diabéticos tratados con metformina o glibenclamida más glizipide al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8, 12, y 24 hs.	28
Figura N° 8: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en controles y pacientes con HTA al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs.) y luego de 8, 12, y 24 hs.....	29
Figura N° 9: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles cTnI (Panel C) en el grupo control y pacientes con hipertensión arterial tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes (BB) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8,12 y 24 hs.....	30

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Riesgos asociados con la hipertensión.	11
Tabla 2: Clasificación de los principales fármacos antihipertensivos con ejemplos.	12
Tabla 3: Acciones de Angiotensina II en organismo	14
Tabla 4: Tabla 4: Estadísticos descriptivos de las características clínicas de los pacientes con SCASEST	24

.

.

.

RESUMEN

En el presente trabajo se buscó determinar la predictibilidad en el comportamiento de los marcadores cardíacos en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Se estudiaron 225 pacientes diabéticos y/o hipertensos medicados con hipoglucemiantes orales tales como metformina y glibenclamida más glizipide; y como antihipertensivos se tuvieron en cuenta aquellos pacientes que toman IECA y beta bloqueantes; de ambos sexos, entre 31 y 92 años de edad, admitidos a la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina en el período 2014-2016. Los pacientes fueron separados en grupo control sin patologías de riesgo cardiovascular y un grupo con patologías asociadas.

El análisis exploratorio de los datos mostró que la variabilidad de los niveles de los biomarcadores distribuidos en diez componentes principales acumula un 82 % de la varianza total. El análisis del índice de rotación mostró en algunos de los componentes que una asociación de las variables compuestas por, la severidad de la estenosis coronaria e IMC, se encontraría relacionada con las patologías asociadas (diabetes e hipertensión). En el análisis de otros componentes, la asociación de variables estuvo relacionada con, el TDC y el tiempo transcurrido entre las distintas mediciones, en este caso, 0 (tiempo de ingreso a la unidad coronaria), 8 horas, 12 horas y 24 horas posteriores al ingreso. Cuando el paciente ingresa se realizan mediciones de CK-total, CK-MB, y troponina en dichos horarios.

Para pacientes diabéticos e hipertensos la actividad de CK-MB presentó una marcada disminución a las 8 horas con respecto al grupo control. En pacientes hipertensos troponina presentó una disminución en la concentración respecto al grupo control a las 12 horas, pero su sensibilidad elevada (ng/mL) permite que los valores no desciendan como los demás marcadores. Al analizar la medicación de ambas patologías se puede observar como los pacientes que toman metformina y glibenclamida más glizipide, presentan una clara disminución en la sensibilidad del marcador. En pacientes hipertensos cuando se correlaciona la medicación (IECA y beta bloqueantes) con la toma de muestra en los diferentes horarios, se puede ver como ambos medicamentos interfieren en la sensibilidad del marcador cardíaco. No obstante al estar disminuido su valor, presenta mayor similitud con los pacientes del grupo control.

A partir de estos resultados se concluye que los pacientes con estas características, se les realiza un análisis de predicción de marcadores cardíacos a través de inteligencia artificial. Las redes neuronales ayudarán al médico clínico cómo se comportará el biomarcador y así se podrá evaluar un diagnóstico más certero para saber si el paciente debe someterse a estudios de mayor complejidad aunque el biomarcador se encuentre con valores normales.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto socio-sanitario, no solo por su elevada frecuencia sino por todas las complicaciones crónicas que aporta esta patología, de las cuales, el factor de riesgo de aterosclerosis y alteraciones cardiovasculares son las más importantes.

En esta situación los individuos genéticamente predispuestos, junto con la obesidad y el sedentarismo, conducen a la resistencia a la insulina, estado previo a la diabetes tipo II y que además va acompañado de otras patologías como dislipemia, hipertensión, y factores protrombóticos.

Por otro lado, los pacientes diabéticos tienen una mayor probabilidad de presentar un síndrome coronario agudo, incluso muerte súbita en ausencia de síntomas previos. Por ello, es de vital importancia detectar la aparición temprana de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos e hipertensos que presentan estos síntomas, aun cuando estén medicados y no se manifiesten alteraciones en el electrocardiograma.

La hipertensión arterial es la principal causa de muerte en todo el mundo. La alimentación junto a factores culturales como tabaquismo e hipercolesterolemia, provocan diferentes alteraciones en el funcionamiento normal del aparato cardiovascular.

El síndrome coronario agudo (SCA) es causado por un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico. Lo más frecuente es una reducción del flujo coronario como consecuencia de un estrechamiento arterial producido por un trombo intracoronario que se desarrolla sobre una placa aterosclerótica fisurada o erosionada. El trombo suele ser no oclusivo, a diferencia del IAMCEST, en el cual ocupa toda la luz de la arteria. Sin embargo, también puede haber SCASEST con trombo oclusivo cuando la circulación colateral está bien desarrollada. El trombo genera microembolias que son responsables de necrosis miocárdica focal con liberación de biomarcadores.

Lo que lleva a la interrupción de la placa es la inflamación de la pared arterial asociada con fenómenos físicos, anatómicos e hidrodinámicos. La placa inflamada se expande y las metaloproteinasas causan adelgazamiento de la cápsula fibrosa (placa vulnerable), aumentando la probabilidad de rotura y/o erosión. Este fenómeno expone a la circulación al factor tisular y las proteínas citosólicas, lo que genera el inicio de la cascada de la coagulación y la migración, activación y agregación plaquetaria, culminando con la formación del trombo (“blanco” plaquetario) con suboclusión de la luz arterial.

Los pacientes que ingresan con estos síntomas, se les realizan un análisis completo de laboratorio (sangre, orina y cultivo), se toman datos personales de peso, edad, talla y antecedentes patológicos previos. Se realiza un electrocardiograma, cinecoronariografía, espirometría.

Al analizar datos se observa que algunos pacientes presentan SCASEST y niveles bajos de biomarcadores cardíacos, no porque los resultados sean normales sino que esto se debe a un factor en el paciente que modifica la sensibilidad del biomarcador en el análisis de laboratorio. Como consecuencia, no se realizan ensayos de mayor complejidad, el paciente regresa a su hogar y vuelve con IAMCEST.

Debido a estos inconvenientes se decidió hacer este trabajo de investigación. Observar que factores modifican la sensibilidad de los marcadores cardíacos en los pacientes que ingresan a la unidad coronaria. Descubrir por medio de inteligencia artificial los factores más influyentes en la patología cardiovascular es de gran ayuda en medicina para poder elaborar un diagnóstico certero en esta clase de pacientes. Las redes neuronales son altamente tolerantes a errores, por lo que se comportan de forma excelente cuando existen imprecisiones en la información, como ocurre frecuentemente en medicina, lo que las convierte en una ayuda inestimable a la hora de tomar decisiones clínicas, minimizando de esta forma su incertidumbre. Estas características convierten las redes neuronales en un instrumento sumamente útil para ayudar al clínico a tomar decisiones en la especificidad del diagnóstico, evolución y predicción del síndrome coronario agudo.

2. ANTECEDENTES

2.1 DIABETES MELLITUS

La American Diabetes Association (ADA) junto a la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 1997 y 1999 respectivamente una nueva clasificación de la Diabetes Mellitus (DM). La DM tipo I, representa el 5% a 8% de los casos, conduce a la deficiencia absoluta de insulina con destrucción total de la célula beta pancreática. La DM tipo II agrupa los casos con mayor prevalencia (90%) y su fisiopatología puede fluctuar desde insulino resistencia predominante (con escasa deficiencia de insulina) hasta un auténtico defecto secretor de la hormona con insulino resistencia relativa (Velazquez, 2008).

Ambas Organizaciones han propuesto como objetivo de cualquier pauta terapéutica para la DM, que se alcancen unos valores de control glucémicos considerados aceptables con el fin de evitar o revertir la progresión hacia el desarrollo de complicaciones metadiabéticas y reducir la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Así en el tratamiento de la DM, debe considerarse:

1. Dieta.
2. Ejercicio físico.
3. Fármacos.
4. Autocontrol.

La diabetes es una enfermedad crónica que se caracteriza por presentar niveles aumentados de azúcar en sangre (glucemia). Una enfermedad crónica es aquella que no se cura pero con un seguimiento y tratamiento adecuado la persona con diabetes puede prevenir

complicaciones y llevar una vida normal. Se estima que la diabetes afecta a más de 3.000.000 de personas en nuestro país y dado que por varios años permanece silenciosa, aproximadamente la mitad de quienes la padecen, desconocen su condición. (Ministerio de Salud de la Nación, 2019)

La diabetes puede presentarse por varios años de manera silenciosa. Esto significa que a veces no presenta síntomas, pero con el tiempo pueden aparecer:

- Tendencia a infecciones en la piel
- Aumento de la sed
- Pérdida de peso.
- Aumento del apetito
- Aumento de la producción de orina
- Sequedad de boca.

Existen algunas situaciones que aumentan el riesgo a desarrollar la enfermedad:

- Tener más de 45 años
- Padres o hermanos con diabetes
- Obesidad o sobrepeso
- Hipertensión arterial
- Enfermedad cardiovascular
- Colesterol elevado
- Diabetes durante el embarazo
- Mujeres con hijos nacidos con peso mayor a 4,5Kg.

2.1.1 Valores de Referencia

Los nuevos criterios se basan en niveles menores de glucosa con la finalidad de iniciar precozmente el tratamiento y reducir las complicaciones. Se consideran valores normales de glucemia en ayunas menores a 100 mg/dL y de 140 mg/dL después de dos horas de una carga de glucosa. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa previas a la aparición de la diabetes, están definidas como:

- Glucosa alterada en ayunas (GAA): cuando su valor se encuentra entre 100mg/dL y 125 mg/dL.
- Intolerancia a la prueba de glucosa (ITG) a las dos horas con cifras entre 140 y 199 mg/dL, después de una carga de 75 gramos de glucosa (SAD, 2019)

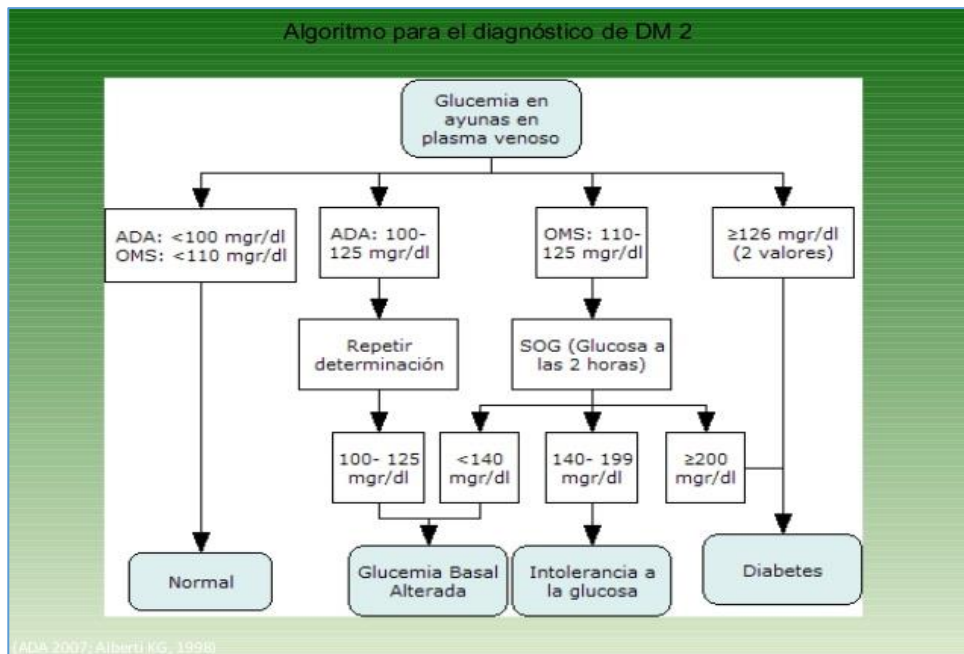


Figura N° 1: Algoritmo para el diagnóstico de Diabetes tipo II.

Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-obesidad-sindrome-metabolico-diabetes-implicaciones-articulo-13123996>

Hemoglobina A1c para el diagnóstico de la diabetes

Se acepta un valor igual o mayor a 6,5 %

Ventajas: Esta prueba puede realizarse en cualquier momento del día, no requiere de ayunas y tiene poca variabilidad individual. Los valores de la A1c, iguales o mayores a 6,5% son considerados como un mejor índice de exposición crónica a la glucosa, en comparación con un valor de glucosa en ayunas y pueden ser utilizados como predictores de alto riesgo para complicaciones a mediano y a largo plazo, como por ejemplo la retinopatía.

Limitaciones: No está disponible a nivel mundial, los métodos de medición no se han estandarizados ni certificados, el análisis se afecta en la hemoglobinopatías, y en las alteraciones del recambio hemático, así como en las anemias (Elizabeth Rojas et al 2014)

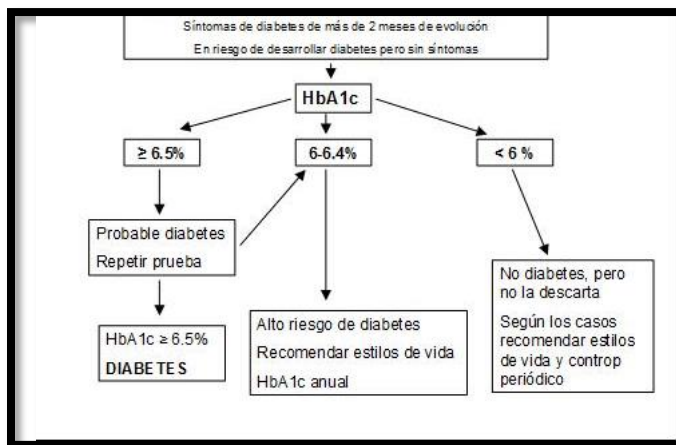


Figura N° 2: Algoritmo para el diagnóstico de Hemoglobina glicosilada. Disponible en: <http://fmdiabetes.org/ada/>

2.1.2 FARMACOLOGÍA

Los fármacos denominados antidiabéticos orales se emplean en el tratamiento de DM tipo II solo cuando han fracasado las medidas terapéuticas no farmacológicas (dieta y ejercicio), utilizándolos en monoterapia o asociados. Los grupos de hipoglucemiantes orales disponibles son los siguientes: sulfonilureas, análogos de meglitinidas, biguanidas, inhibidores de alfa glucosidasas y tiazolidindionas (glitazonas).

Los fármacos analizados en el trabajo de investigación fueron metformina (biguanida), glibenclamida (Sulfonilurea de segunda generación), glizipide (sulfonilurea de segunda generación) como tratamiento hipo y normoglucemiantes.

- **Sulfonilureas: Glibenclamida, Glizipide.**

Mecanismo de acción:

Estimulan la secreción de insulina, mediante el bloqueo de canales de K_{ATP} en la célula beta pancreática (y solo serán eficaces si dichas células conservan su función).

Pueden ocasionar hipoglucemia.

Farmacocinética:

Se absorben bien por vía oral.

Se unen a proteínas plasmáticas, sobre todo albúmina (90-99%) lo que implica interacciones con otros fármacos (los compuestos de segunda generación al unirse en lugares no iónicos, plantean menos riesgo de interacción).

Se metabolizan en hígado, y generan metabolitos inactivos (glizipide), parcialmente activos (glibenclamida) o muy activos (acetohexamida, no usados actualmente)

Se eliminan por orina y, en menor proporción por la bilis, por lo cual deben manejarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Contraindicado en la gestación, ya que atraviesan placenta dando hipoglucemia fetal.

Efectos adversos:

Los resultados del University Group Diabetes Program (UGDP) sugerían que las sulfonilureas podrían facilitar la aparición de afecciones cardiovasculares. Sin embargo las conclusiones del amplio estudio de cohortes realizados por el United Kindom Prospective Diabetes Study (UKPDS) indican claramente que, después de un seguimiento de 14 años, los diabéticos tipo II tratados con sulfonilureas no presentaron mayor incidencia de mortalidad atribuible a cardiopatía isquémica. (Velazquez, 2008).

- **Biguanidas: Metformina.**

Mecanismo de acción:

-Favorecen la captación periférica de glucosa (músculo estriado) e inhiben la gluconeogénesis hepática.

-Por su efecto anorexígeno, son útiles en pacientes obesos.

-Suelen asociarse a otros hipoglucemiantes (sulfonil ureas).

Farmacocinética:

-Se absorbe en el intestino y su biodisponibilidad oral es del 50-60%.

-No se une a proteínas plasmáticas ni sufre metabolización.

-Se excreta en forma activa por el riñón, tanto por filtración como secreción tubular activa.

-Semivida de tres horas.

Efectos adversos:

Distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea osmótica (evitables con titulación progresiva de la dosis) y disgeusia (gusto metálico).

Contraindicado en alcoholismo activo, insuficiencia renal o hepática, ancianos con reducción evidente del aclaramiento renal de creatinina, exploraciones con contrastes yodados, ante situaciones de hipoperfusión y /o hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC o insuficiencia respiratoria e infección grave (Velazquez,2008)

2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es una enfermedad frecuente que afecta a un tercio de la población adulta. Se produce por el aumento de la fuerza de presión que ejerce la sangre sobre las arterias de forma sostenida. Es una enfermedad que no da síntomas durante mucho tiempo y, si no se trata, puede desencadenar complicaciones severas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, daño renal y ocular, entre otras complicaciones. Se puede evitar si se controla adecuadamente.

Se desconoce el mecanismo de la hipertensión arterial más frecuente llamada "esencial", "primaria" o "idiopática" aunque existen factores que suelen estar presentes en la mayoría de las personas que la sufren. La herencia, el sexo masculino, la edad, la obesidad, la ingesta de sal, el consumo excesivo de alcohol, el uso de algunos fármacos (incluso los de venta libre) y la poca actividad física o sedentarismo determinan la hipertensión (Organización Mundial de la Salud, 2019)

La única manera de detectar la hipertensión es su medición. Muchas personas tienen la presión arterial elevada durante años sin saberlo. Existen dos medidas: la presión arterial sistólica (PAS) o máxima y la presión arterial diastólica (PAD) o mínima. Se considera presión arterial alta (hipertensión) cuando dicha medición máxima es mayor o igual a 140 mm de Hg y la mínima es de 90 mm de Hg. (García Barreto, 2000)

Es una enfermedad silenciosa, insidiosa e implacable que afecta eminentemente a las sociedades desarrolladas y es extraordinariamente prevalente, por lo que casi uno de cada cuatro ciudadanos de este entorno, presenta cifras elevadas de presión arterial. Es una de las enfermedades más estudiadas en el mundo, la relevancia de la hipertensión no reside en sus características como enfermedad, sino en el incremento del riesgo de padecer enfermedades vasculares que confiere, el cual es controlable con el descenso de aquella. Esta constituye, junto a la hipercolesterolemia y el tabaquismo, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y para la aparición de enfermedades cardiovasculares. (Camejo, Lluch, Reynerio. *La hipertensión arterial*, 2016).

En la siguiente tabla se observan los riesgos de la hipertensión arterial.

Tabla 1: Riesgos asociados con la hipertensión

Acciones sobre el SNC	Enfermedad cerebrovascular Mortalidad prematura
Acciones sobre el corazón	Arteriopatía coronaria Insuficiencia cardíaca
Acciones sobre el riñón	Insuficiencia renal
Acciones sobre vasos sanguíneos.	Enfermedad vascular periférica

2.2.1 Farmacología

En la siguiente tabla se detallan los medicamentos antihipertensivos.

Tabla 2: Clasificación de los principales fármacos antihipertensivos con ejemplos.

Diuréticos -del Asa -Tiazidas -Ahorradores de potasio	Ejemplos: -Furosemida, Torasemida. - Hidroclorotiazida, Indapamida. -Espironolactona, Amilorida.
Bloqueadores beta adrenérgicos -Cardioselectivos -Bloqueadores alfa. -No cardioselectivos	Ejemplos: -Bisoprolol, Atenolol. -Carvedilol, Labetalol Propranolol, Timolol
IECA	-Enalapril, Fosinopril
ARA II	-Losartan, Telmisartan
Antagonistas de Calcio	-Amlodipina, Verapamilo.
Antagonistas centrales	-Clonidina, Metildopa
Vasodilatadores directos	-Hidralazina, Nitroprusiato de Sodio.

2.2.2 Intervención farmacológica sobre el sistema renina angiotensina.

El bloqueo del sistema renina angiotensina ha sido uno de los objetivos prioritarios del tratamiento de diversas patologías cardiovasculares y renales, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal. En la actualidad se utilizan en clínica, dos grandes grupos de fármacos que actúan sobre este sistema: los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), y los antagonistas no peptídicos de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

En la Tabla N° 3 se podrá observar las principales acciones de la Angiotensina II en el organismo.

Tabla 3: Acciones de Angiotensina II en organismo

<p>Acciones sobre el SNC y Periférico</p>	<p>Estimulación generalizada del sistema nervioso simpático. Síntesis y liberación de vasopresina. Estimulación de la sed.</p>
<p>Acciones sobre la pared vascular</p>	<p>Contracción de las células musculares lisas. Crecimiento de células musculares lisas y fibroblastos. Síntesis y liberación de matriz extracelular.</p>
<p>Acciones sobre el corazón</p>	<p>Efecto inotrópico positivo. Efecto crono trópico positivo.</p>
<p>Acciones sobre el riñón</p>	<p>Reducción del flujo sanguíneo renal. Aumento de la presión intraglomerular. Reabsorción tubular de sodio</p>
<p>Acciones sobre la corteza suprarrenal.</p>	<p>Síntesis y liberación de aldosterona. Liberación de catecolaminas</p>

2.2.3 Descripción del sistema Renina- Angiotensina

En hipo perfusión renal, se segrega renina en el aparato yuxtaglomerular. Esta sustancia es una enzima catalizadora del angiotensinógeno, un péptido que se encuentra en hígado y convierte la angiotensina I, ubicada en endotelio vascular, en angiotensina II. Por último se segrega aldosterona un mineralocorticoide que se encuentra en la corteza suprarrenal. Este ciclo provoca retención de sodio y agua (aumento de la volemia) y excreción de potasio. Muchos fármacos actúan sobre este sistema para disminuir la presión arterial, porque realizan el mecanismo contrario al inhibir enzimas, bloquear receptores, reabsorber potasio para poder excretar sodio y agua.

La angiotensina II tiene múltiples acciones en el organismo. A continuación se detallan sus principales efectos. (Velázquez, 2008)

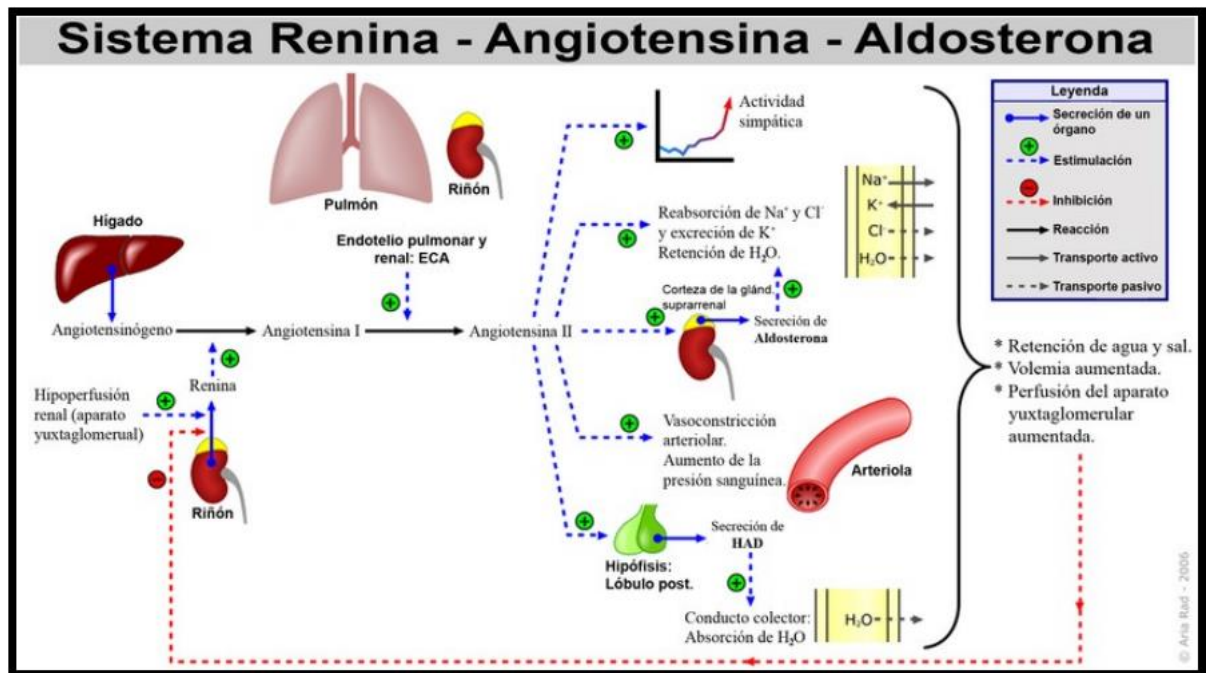


Figura N° 3: Ilustración del proceso fisiológico del sistema. Disponible en: <http://www.saha.org.ar/revista/2017>

2.3 SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Síndrome coronario agudo (SCA) es un término que se refiere a un grupo de síntomas y signos compatibles con isquemia miocárdica aguda. El SCA engloba al infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin supradesnivel de segmento ST, con y sin onda Q y a la angina inestable (AI).

Otras formas mucho menos frecuentes de provocar reducción de la luz con disminución crítica del flujo son el espasmo focal de un segmento de arteria epicárdica, el espasmo microvascular difuso causado por la disfunción endotelial.

Un tercer mecanismo de SCASEST es cuando una placa “crónica” (sin trombo ni espasmo) alcanza niveles críticos de obstrucción y el paciente progresa de la angina crónica de esfuerzo a la angina de reposo.

Una cuarta causa, aunque infrecuente, es el fenómeno de disección coronaria espontánea. (Revista Argentina de Cardiología, 2016).

El IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) es hoy una identidad fisiopatológica clara y tiene estrategias de tratamiento consolidadas.

Los pacientes que no tienen elevación persistente del segmento ST y presentan clínica de SCA, es decir, las AI y los infartos sin elevación del ST (IAMSEST) se han agrupado bajo diferentes denominaciones y actualmente se definen como “síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST” (SCASEST).

Dentro de los SCASEST, la AI y el IAMSEST se consideran condiciones muy relacionadas, con patogénesis y presentación clínica similar, pero que difieren en gravedad y pronóstico. Esta diferencia depende de si la magnitud de la isquemia es suficientemente grave como para causar lesión miocárdica con elevación de marcadores bioquímicos. El aumento progresivo de la sensibilidad de los marcadores miocárdicos ha hecho que la proporción de pacientes con AI sea cada vez más pequeña, llegándose a cuestionar la existencia de esta entidad. (Revista Argentina de Cardiología, 2016)

2.3.1 Pruebas y exámenes

Los exámenes para detectar el SCA incluyen:

- Electrocardiograma (ECG) -- Un electrocardiograma normalmente es el primer examen que realizará el médico. Esta prueba mide la actividad eléctrica del corazón.
- Marcadores bioquímicos--. Una prueba de sangre para medir marcadores cardíacos como creatina quinasa total, creatina quinasa MB y Troponina pueden diagnosticar si se ha sufrido daño miocárdico y servir como predictores de infarto y muerte a corto plazo. Para demostrar o excluir el daño miocárdico hay que repetir determinaciones a las 8 hs y 12 horas de la admisión y tras cualquier episodio de daño torácico.
- Ecocardiografía -- Este examen utiliza ondas de sonido para ver el funcionamiento del corazón. Es diagnóstico. En manos experimentadas, una hipoquinesia transitoria localizada y una aquinesia de la pared del ventrículo izquierdo pueden detectarse durante la isquemia. Sirve para el diagnóstico tanto de circunstancias subyacentes o incluso precipitantes del SCASEST, como la estenosis aórtica, la disección aórtica, la embolia pulmonar o la miocardiopatía hipertrófica, como para diagnóstico diferencial de episodios de dolor torácico parecido y no compatible con SCASEST. Es un instrumento que ayuda a la decisión del tratamiento inicial.

Es pronóstico. La función sistólica del ventrículo izquierdo es una importante variable pronóstico en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca y la ecocardiografía es una herramienta que puede medirla con facilidad.

- Imagen de la anatomía del árbol coronario--El diagnóstico por la imagen del árbol coronario es lo que da una información única de la presencia y la gravedad de las lesiones coronarias. El estándar de oro es la angiografía coronaria invasiva convencional, que puede permitir, además, el tratamiento percutáneo de algunas lesiones.
Una angiografía coronaria puede llevarse a cabo de inmediato o cuando el paciente se sienta más estable. (Civeira et al., 2010).

Otros exámenes incluyen:

- Prueba de esfuerzo físico
- Prueba de esfuerzo con radioisótopos
- Ecocardiografía de esfuerzo

2.3.2 Tratamiento

Puede utilizar medicamentos, cirugía u otros procedimientos para tratar síntomas y restaurar el flujo de sangre al corazón. El tratamiento depende de la afección y de la cantidad de bloqueo que hay en las arterias coronarias. El tratamiento puede incluir

- Medicamentos.

Antitrombóticos: antiplaquetarios como aspirina, clopidogrel, prasugrel, inhibidores IIb/IIIa.

Anticoagulantes: Heparina sódica, HBPM, enoxparina, Fondaparina, Inhibidores directos de la trombina(Bivalirudina)

Antiisquémicos: Nitratos (nitroglicerina),betabloqueantes,antagonistas de calcio.

Otros: IECA, antialdosterónicos, Oxígeno, analgésicos, estatinas.

Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal, balón de contrapulsación aórtico, control de la glucemia.

- Cirugía de derivación (bypass) -- cirugía para encausar la sangre alrededor de la arteria que está bloqueada. (Civeira Murillo et al.,2010).

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Estudiar el comportamiento de marcadores cardíacos en pacientes diabéticos e hipertensos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST utilizando la inteligencia artificial.

Objetivos específicos

- Predecir el comportamiento de los marcadores cardíacos en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales y antihipertensivos orales.
- Asociar los valores de los marcadores cardíacos con el porcentaje de obstrucción de las arterias coronarias.
- Interpretar la predictibilidad de los marcadores en los pacientes diabéticos e hipertensos.

4.0 MATERIALES Y MÉTODOS

La actividad CK-MB y CK-T fueron medidas por el método cinético Byosistem ® (España). Los niveles plasmáticos de cTnI fueron medidos por ensayo fluorescente ligado enzima (EFLA) Biomeriux (Francia). Una unidad internacional (UI) fue considerada como la cantidad de enzima necesaria para transformar un μmol de sustrato por minuto. Los valores de referencia normales para CK-MB fueron considerados menores a 25 UI/L y CK-T menores a 195 UI/L (Wurzburg et al., 1977). El valor de referencia normal de cTnI se consideró ≤ 0.01 ng/ml (Braunwald et al., 2016). Para estudiar la cinética de los marcadores, los valores para CKT, CK-MB y cTnI fueron obtenidos en el momento de la admisión a la unidad coronaria (0 hs), y después de 8, 12 y 24 hs. Un peso sin corregir se estimó usando el índice de masa corporal (IMC) medido por la relación altura (en metros) y el peso (Kg), $(\text{peso}/\text{altura}^2)$. Para el tiempo dolor consulta (TDC) se tuvo en cuenta el tiempo (en horas) transcurrido desde la aparición de dolor en el pecho hasta la consulta a la unidad coronaria. La presión arterial (PA) se consideró como normal cuando la relación presión diastólica/sistólica (PAS/PAD) fue $\leq 120/80$ mmHg. El porcentaje de obstrucción arterial se lo obtuvo por angiografía Philips OPTIMUS (Alemania) de equipo generador de entrada: 25 uR / F en imagen, 80 uR / seg con fluoroscopia por sistema de angiografía digital (angioidig RT). La cateterización cardíaca de pacientes para el diagnóstico de SCASEST y la evaluación de la estenosis de los vasos se realizó según las directrices de la European Society of Cardiology (ESC). Una oclusión de las arterias coronarias fue definida como aquellos vasos conteniendo trombosis y lesión sin flujo distal (Hamm et al., 2011). La severidad del diámetro de la estenosis se evaluó mediante un sistema de clasificación de estenosis cualitativa: normal (ausencia de estenosis luminal de placa 0 %), normal-Leve (estenosis de 25-49%), moderada (estenosis del 50-69%) y severa (estenosis del 70-99%) (Raff et al., 2009). La frecuencia cardíaca (FC) se expresó en latidos por minuto. El tratamiento farmacológico de los pacientes diabéticos fue metformina, glibenclamida, glizipide e

insulina como fármacos hipo y normoglucemiantes y en los pacientes hipertensos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta bloqueantes.

4.1 MUESTRA

225 pacientes con SCASEST de ambos sexos, con edades entre 31 y 92 años de edad, admitidos a la unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina en el período 2014-2016. Los pacientes fueron separados en grupo control sin patologías de riesgo cardiovascular (n = 14) y con patologías asociadas (n = 211).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante cálculo de proporciones para las variables cualitativas y cálculo de medias, SD, SEM y rangos (máximos y mínimos) para las variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó un análisis ANOVA II vías con post test de Fisher y Sidak, correlación múltiple, regresión logística, test de Chi-cuadrado, en todos los casos con un nivel de significación $p < 0,05$. El estudio predictivo se realizó con el análisis de percepción multicapa.

Para el análisis estadístico de los datos, se utilizó el programa IBM SPSS 20, GraphPadPrism 6.03 y STATA MP 13 para Windows.

5.0 RESULTADOS

Componentes principales.

El análisis exploratorio de los datos mostró que la variabilidad de los niveles de los biomarcadores distribuidos en diez componentes principales acumula un 82 % de la varianza total. El análisis del índice de rotación mostró en los componentes 1, 2, 4, 6, 8, 9 y 10 una asociación de las variables compuestas por, la severidad de la estenosis coronaria e IMC, que se encontraría relacionada con las patologías asociadas. En los componentes 2, 3, 5 y 7 la asociación de las variables estuvo relacionada con el TDC y el tiempo transcurrido entre las distintas mediciones, en este caso, 0 (tiempo de ingreso a la unidad coronaria), 8, 12 y 24 hs posteriores al ingreso.

Tabla 4: Estadísticos descriptivos de las características clínicas de los pacientes con SCASEST.

Variables		n	Min.	Máx.
Hombres (%)	78.7	177		
Edad, (años)	64.1 ± 11.7	225	31	92
TDC, (horas)	4.3 ± 7.8	219	0	48
PAS, (mmHg)	138.6 ± 26.3	225	70	220
FC (latidos/min)	80.2 ± 15.7	218	10	140
IMC (Kg/m ²)	28.3 ± 4.9	222	19	49
Obstrucción arterial (%)	58.8 ± 33.6	203	0	99

TDC (Tiempo dolor consulta), PAS (Presión arterial sistólica), FC (Frecuencia cardíaca), IMC (Índice de masa corporal), n (número de pacientes), Min (límite inferior del rango), Máx (límite superior del rango). Las variables cuantitativas se encuentran expresadas como media ± SD.

Análisis por percepción multicapa (redes neuronales)

Se encontró un 95 % de probabilidades que la actividad de CK-MB a las 8 hs sea menor de 25 UI/l (Gráfico 1) y un 71 % de que cTnI sea menor a 0.01 ng/ml a las 12 hs. (Gráfico2).

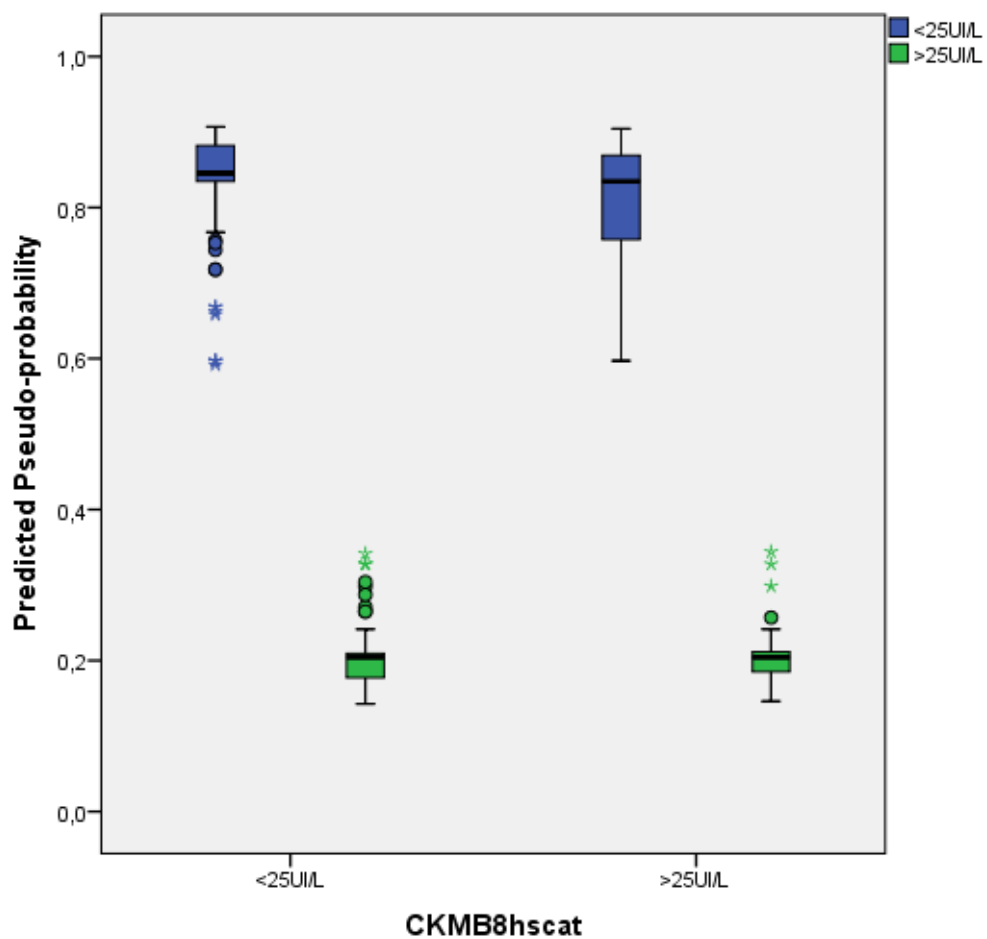


Figura N° 4: Predictibilidad del marcador CK-MB a las 8 hs.

Imagen obtenida del programa perceptron multicapa

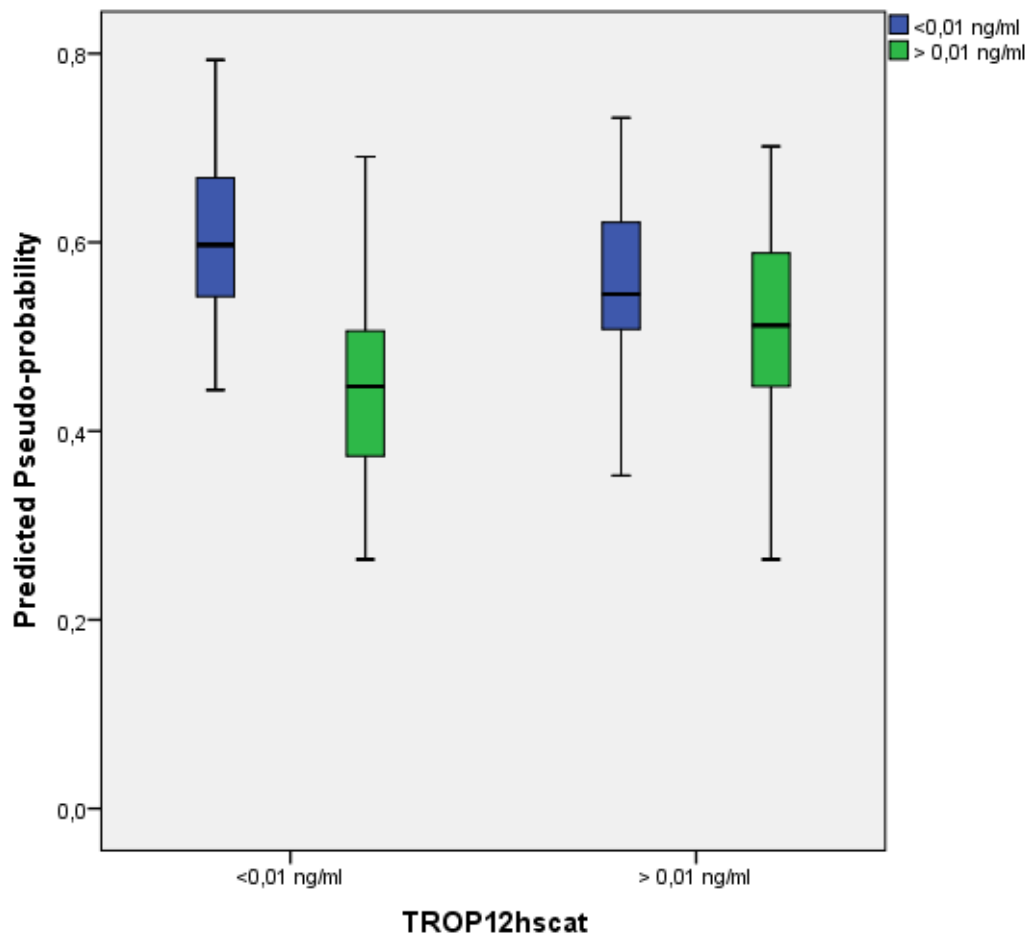


Figura N° 5: Predictibilidad del marcador cTnI a las 12 hs.

Imagen obtenida del programa perceptòn multicapa

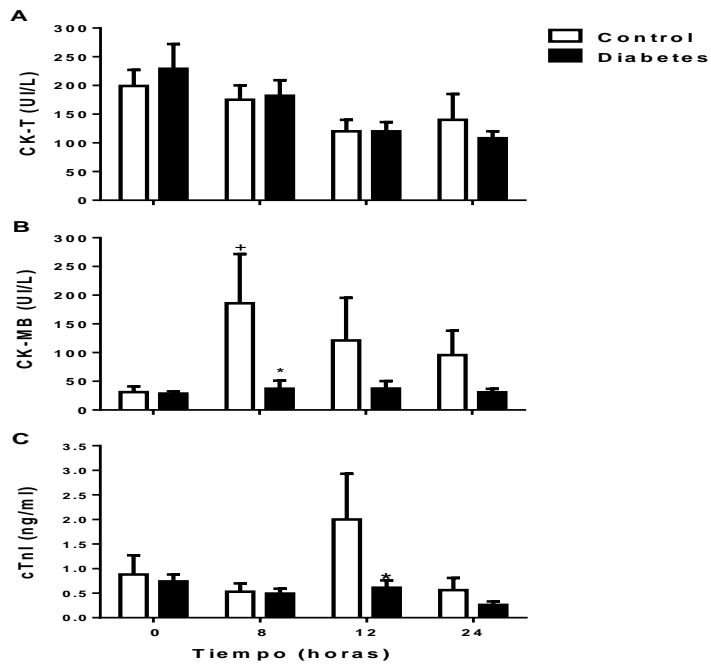


Figura N° 6: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en controles y pacientes con DM II al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8, 12, y 24 hs.

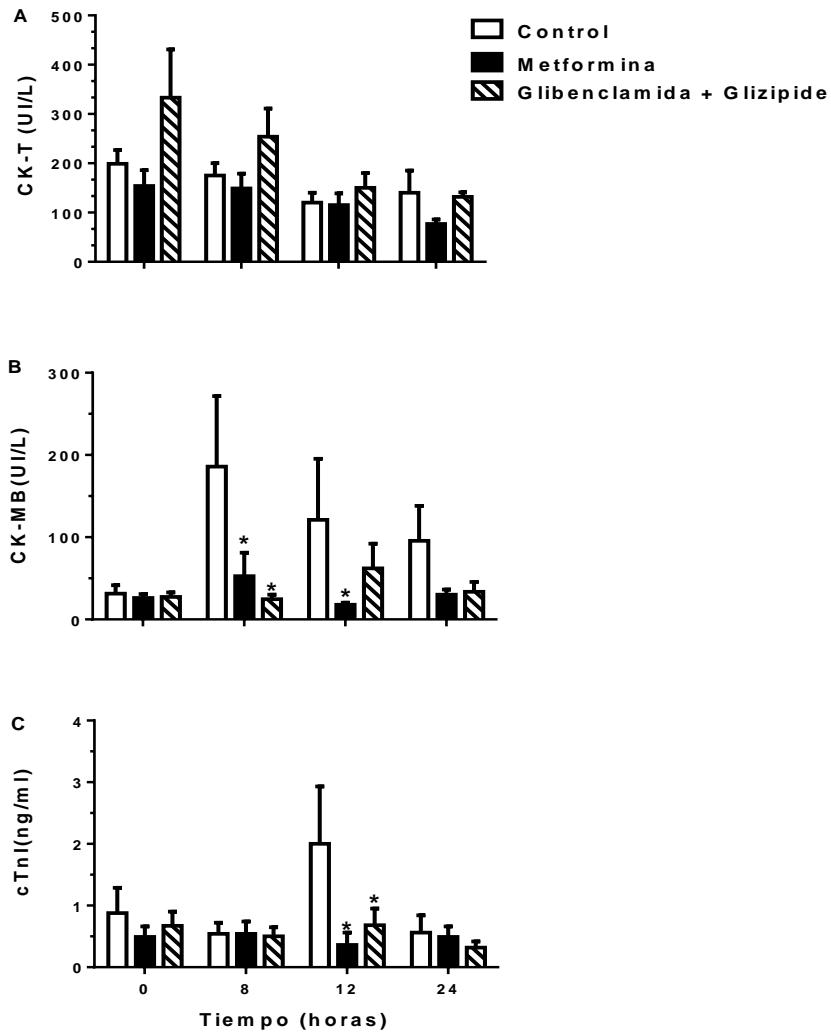


Figura N° 7: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (Panel C) en grupo control y pacientes diabéticos tratados con metformina o glibenclamida más glizipide al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8, 12, y 24 hs.

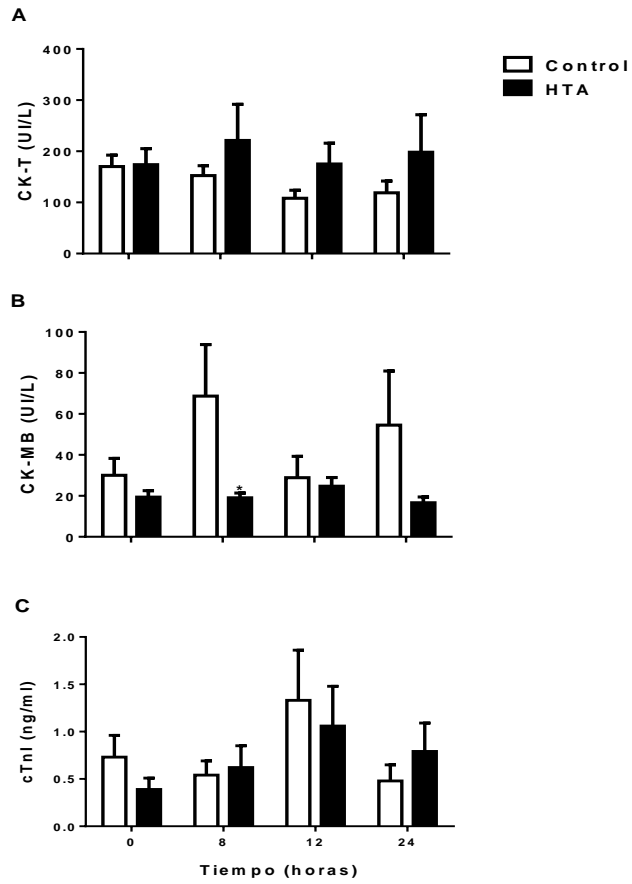


Figura N° 8: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (Panel B) y niveles de cTnI (panel C) en controles y pacientes con HTA al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs.) y luego de 8, 12, y 24 hs.

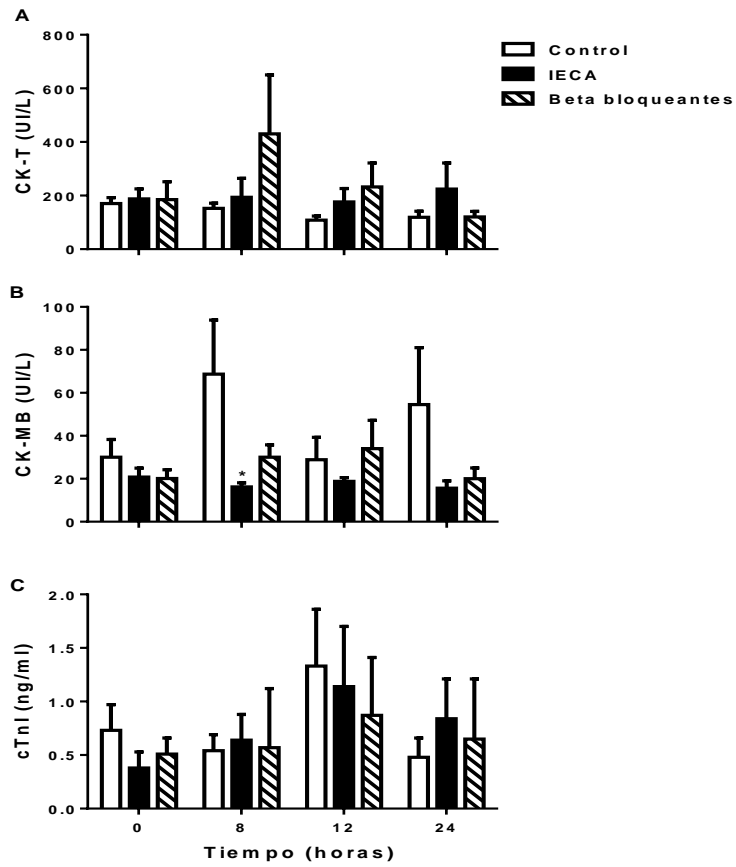


Figura N° 9: Valores plasmáticos de la actividad de CK-T (Panel A), CK-MB (panel B) y niveles cTnI (Panel C) en el grupo control y pacientes con hipertensión arterial tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes (BB) al momento de admisión a la unidad coronaria (0 hs) y luego de 8,12 y 24 hs.

Al analizar los pacientes que asistieron a la Unidad coronaria de la clínica Reina Fabiola, se realizaron mediciones de los biomarcadores CK-Total, CK-MB y Troponina a las 0 horas, 8 horas, 12 horas y 24 horas.

La mayor variabilidad se presenta en la medición de CK-MB a las 8 horas, donde se espera que la enzima haga un pico como lo demuestran los pacientes sanos y como consecuencia los pacientes diabéticos no lo manifiestan. Se produce una meseta en la medición de este biomarcador y no demuestra un descenso paulatino como ocurre en los pacientes sanos en las siguientes mediciones.

Con respecto al marcador Troponina, los pacientes sin patologías asociadas, presentan un pico del biomarcador a las 12 horas mientras que en los pacientes diabéticos no ocurre ningún aumento esperado y a su vez su valor disminuye a las 24 horas con respecto a pacientes sanos.

Si comparamos los hipoglucemiantes con la medición de los biomarcadores, se puede observar que la combinación glibenclamida más glizipide presenta la menor elevación en CK-MB a las 8 horas. Los pacientes sanos realizan un pico del biomarcador en este horario y luego va decreciendo su valor en las siguientes mediciones. Metformina presenta un ligero aumento con respecto a los fármacos anteriores pero a las 12 horas representa el valor más bajo del gráfico, igualándose con los demás fármacos a las 24 horas. Ambos hipoglucemiantes representan una marcada variabilidad del biomarcador con respecto a que pacientes sanos. Al analizar el biomarcador Troponina de los pacientes sanos en comparación con pacientes medicados con hipoglucemiantes orales, se puede observar que los pacientes sanos realizan un pico del biomarcador a las 12 horas mientras que los pacientes tratados con metformina representan la mayor variabilidad del biomarcador con respecto a pacientes sanos y arrojan un valor más bajo con respecto a la combinación de fármacos hipoglucemiantes. A las 24 horas los valores de Troponina de los pacientes sanos con respecto a los que toman hipoglucemiantes orales, son bastante similares.

Al analizar los pacientes hipertensos con respecto a la variabilidad de los biomarcadores, podemos notar que dichos pacientes no realizan un pico de CK-MB a las 8 horas, manteniéndose casi constante su valor en las demás mediciones.

Con respecto a Troponina notamos que los pacientes hipertensos con respecto a los pacientes sanos no presentan una diferencia significativa en la medición del biomarcador. Sin embargo a las 24 horas, Troponina se encuentra ligeramente aumentada con respecto a pacientes sanos en el mismo horario.

Al comparar los fármacos antihipertensivos con respecto a las mediciones de los marcadores cardíacos, se observa que los pacientes medicados con IECA presentan el menor valor de CK-MB, con respecto a pacientes sanos, manteniéndose casi inalterable en las siguientes mediciones. Es decir que los pacientes medicados con IECA presentan la mayor variabilidad del biomarcador CK-MB con respecto al resultado obtenido en pacientes sanos.

Los valores de Troponina en pacientes hipertensos se comportan de manera diferente, mostrando resultados menores que los pacientes sanos pero con poca diferencia entre ambas mediciones. Es menor la brecha entre pacientes sanos y pacientes medicados con respecto a este biomarcador. Lo mismo ocurre con los pacientes medicados con beta bloqueantes, el valor de Troponina arrojado es el menor en comparación pacientes sanos y pacientes medicados con IECA pero el marcador si produce un ligero aumento a las 12 horas tanto en pacientes medicados con IECA como en pacientes que toman beta bloqueantes. No obstante a las 24 horas los pacientes hipertensos presentan valores más elevados de Troponina con respecto a pacientes sanos observándose el mayor valor en aquellos medicados con IECA.

A partir de estos resultados se aplican redes neuronales capaces de predecir cómo se comportará el marcador cuando ingrese un paciente con estas características.

6.0 DISCUSION

Un estudio de la Universidad Miguel de Servet, Zaragoza, España en el año 2018 evaluó el rendimiento diagnóstico de la troponina T de alta sensibilidad (hs-TnT) en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST); también quiso confirmar si acorta el tiempo de diagnóstico y analizar las consecuencias clínicas derivadas de su uso. Al analizar 351 pacientes, la troponina T de alta sensibilidad mejora el rendimiento diagnóstico en comparación con el ensayo de troponina convencional, acorta el tiempo de diagnóstico e identifica un mayor número de pacientes con infartos de miocardio más pequeños.

Una escala de evaluación para el diagnóstico de SCA en pacientes con dolor torácico y electrocardiograma no diagnóstico y concentraciones de troponina. Un estudio de cohorte prospectivo incluyó a 286 pacientes tratados en el departamento de emergencias por dolor en el pecho, con niveles normales de electrocardiograma y troponina. Mediante la regresión logística múltiple, obtuvimos los predictores independientes para el diagnóstico de SCA. El poder discriminativo de la escala de evaluación se evaluó con el área bajo la curva ROC.

La escala final mostró una buena capacidad discriminativa para diagnosticar SCA y, por lo tanto, podría ser de interés para identificar SCA en los departamentos de emergencia. Sin embargo, la escala necesita ser validada en estudios multicéntricos más grandes.

El Departamento de Medicina de Laboratorio, Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota en el año 2009 estableció que la troponina cardíaca es el biomarcador preferido para detectar lesiones e infartos agudos de miocardio (IAM). Estudiaron si múltiples biomarcadores de numerosas vías fisiopatológicas aumentarían la precisión diagnóstica para detectar IAM. Los resultados indicaron que el biomarcador clínicamente más preciso para el diagnóstico temprano de IAM es el uso de cTnI solo, en lugar de un enfoque de biomarcadores múltiples, cuando se utiliza un ensayo de troponina cardíaca analíticamente robusto basado en el percentil 99.

7. CONCLUSIÓN

En este trabajo pudimos observar como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son los principales componentes de variabilidad de los marcadores cardíacos cuando un paciente ingresa a la unidad coronaria y se le realizan los estudios pertinentes.

La medición de los biomarcadores a diferentes horarios afecta su sensibilidad y la medicación es un factor clave en el comportamiento de los mismos. De esta manera, los pacientes medicados con los fármacos en estudio se realizarán un análisis de sangre y se evaluará el comportamiento de los marcadores cardíacos.

Con estos resultados se concluye que cuando ingresa un paciente diabético o hipertenso con SCASEST, tratado con hipoglucemiantes y antihipertensivos estudiados en este trabajo, se utilicen redes neuronales para predecir el comportamiento de dicho marcador y así poder elaborar un diagnóstico certero y fiable ayudando al médico a tomar decisiones en estudios de mayor complejidad o que al paciente sea dado de alta.

8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Braunwald, Mann Douglas L. Tratado de cardiología. 11º edición .Ed. Elsevier.2016.

Camejo Lluch Reynerio. La Hipertensión Arterial. Córdoba: El Cid Editor, 2016.

Civeira Murillo E., del Nogal Saez F. Álvarez Ruiz A.P. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Medicina Intensiva vol.34 no.1 ene./feb. 2010. Zaragoza. España. Recurso electrónico: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000100004

Elizari M, Kreutzer G, Navia J. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo Revista Argentina de Cardiología. 2014; 82:

Gallardo V., Avila A., Glucemia de ayuno versus prueba tolerancia oral a la glucosa en la detección de intolerancia a la glucosa de niños y adolescentes obesos. Revista médica de Chile. 2006; 134: 146-152.

Garcia Barreto D. Hipertensión Arterial. Ed Fondo de cultura económica de España.2000

Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I. Fármacos Antihipertensivos en Velazquez Farmacología Básica Clínica. Ed.Panamaericana. 8va edición. Buenos Aires, Argentina. 2008; 355-454.

Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I. Fármacos Antidiabéticos orales en Velazquez Farmacología básica y clínica. Ed. Panamericana. 8va edición. Buenos Aires. 2008; 621-643.

Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Guía de práctica clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2. Buenos Aires, Argentina. 2019.

Organización Mundial de la Salud. Hipertensión. Recurso electrónico: www.who.int.

Raff Gilbert L. Kavitha M. Papel del angio-TAC coronario en la clasificación precoz de los pacientes con dolor torácico agudo. *Revista Española de Cardiología*.2009; 62:120-138.

Revista Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología.2016; 89: 5-125.

Rojas E., Molina R. Rodridriguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2012; 10: 5-138.

Sociedad Argentina de Diabetes Asociación Civil S.R.L. Resultados preliminares de un estudio de evaluación de factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad de Buenos Aires. *Revista de la Sociedad Argentina de diabetes*. 2019; 53:13-156.

Wurzburg M. Creatin kinase isoenzymes. *Pathology and Clinicalaplication*. Ed.Springer. Frankfurt, Alemania. 1977.