

Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina

Godínez-Baca LE¹, Luna-Pérez D²

Resumen

ANTECEDENTES: la copeptina es un biomarcador reciente que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico temprano de pacientes con infarto agudo de miocardio; sin embargo, no se ha establecido su utilidad en el pronóstico de la supervivencia a corto plazo en estos pacientes.

OBJETIVO: determinar el valor pronóstico de la copeptina en la predicción de muerte temprana (28 días) en pacientes posinfarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio prospectivo, observacional, realizado del 1 de enero de 2014 al 30 de septiembre de 2015 en una cohorte de pacientes con infarto agudo de miocardio, en el que se cuantificó la copeptina sérica inicial y se analizó la mortalidad en 28 días, ajustada con factores de riesgo conocidos.

RESULTADOS: se incluyeron 34 pacientes que se clasificaron en riesgo bajo si tenían concentraciones séricas de copeptina iniciales ≤ 12 pmol/L; en riesgo intermedio entre 12.1 y 32.5 pmol/L y en riesgo alto ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente. Se encontró una razón de riesgos entre altos y bajos ajustado a factores de confusión de 15.9 (intervalo de confianza a 95% [IC95%] de 1.3 a 190; $p = 0.02$ por análisis multivariable de regresión de Cox).

CONCLUSIONES: la elevación de copeptina está directamente relacionada con el riesgo de muerte temprana en pacientes posinfarto agudo de miocardio y puede usarse como marcador de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: copeptina, infarto agudo de miocardio, mortalidad, pronóstico, México

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito y profesor de Cardiología.
Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Recibido: abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dra. Laura Elena Godínez Baca
laura.godinez@live.com

Este artículo debe citarse como

Godínez-Baca LE, Luna-Pérez D. Estratificación de riesgo de muerte a 28 días en pacientes con infarto agudo de miocardio con base en sus concentraciones séricas de copeptina. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):754-763.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1222>

Med Int Méx. 2017 November;33(6):754-763.

Early death risk stratification in post-myocardial infarction patients based on plasma copeptin levels.

Godínez-Baca LE¹, Luna-Pérez D²

Abstract

BACKGROUND: Copeptin is a novel biomarker that has demonstrated good diagnostic performance in the early diagnosis of patients with acute coronary syndrome; however, its prognostic performance in the short-term survival (28 days) has not been established.

OBJECTIVE: To determine the prognostic performance of copeptin for 28 day-mortality in patients with acute coronary syndrome.

MATERIAL AND METHOD: A prospective, observational cohort of patients with acute coronary syndrome was done from January 1st 2014 to November 30 2015, measuring copeptin at presentation, registering deaths and event-free survivors over 28 days.

RESULTS: Thirty-four patients were included, stratified as having low risk of death if copeptin was ≤ 12 pmol/L, intermediate risk between 12.1 and 32.5 pmol/L, and high risk ≥ 32.5 pmol/L, with a mortality of 0%, 15% and 30%, respectively; hazard ratio between high and low adjusted to confound factors of 15.9 (CI_{95%} 1.3-190; $p = 0.02$, Cox multivariable regression model).

CONCLUSION: Elevated concentrations of copeptin are directly proportional to a higher risk of all-cause mortality, hence it could be used as a prognostic marker.

KEYWORDS: copeptin, acute coronary syndrome, mortality, prognostic marker

¹ Médico residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito y profesor de Cardiología. Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Laura Elena Godínez Baca
laura.godinez@live.com

ANTECEDENTES

La principal causa de muerte en todo el mundo es la enfermedad aterotrombótica, manifestada principalmente por síndromes isquémicos coronarios agudos.¹ En México, el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez ingresa anualmente alrededor de 1400 pacientes con

este diagnóstico, de un total de 14,000 consultas por síndromes isquémicos coronarios agudos.¹ Según datos del Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA) estos pacientes tienen mortalidad de 7.2%.²

En los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos, el diagnóstico y estratifica-

ción de riesgo realizados de manera oportuna, sustentados en la elevación de biomarcadores específicos, son decisivos porque repercuten directamente en la supervivencia de los pacientes. Hace poco, estudios demostraron que la elevación de copeptina sérica incrementa la sensibilidad diagnóstica en pacientes con infarto agudo de miocardio,³ especialmente los que acuden en búsqueda de atención médica en etapas tempranas, aun con concentraciones de troponina normales.^{4,5} De igual manera, la copeptina ha mostrado gran utilidad pronóstica por su elevación directamente proporcional al aumento en la mortalidad a 90 días posinfarto agudo de miocardio,^{3,6} así como mayor disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca residuales,⁷ incluso con mejor predicción a las establecidas por el péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP.^{8,9}

La copeptina, codificada en el cromosoma 20 y producida en neuronas hipotalámicas, es la porción terminal de la pre-provasopresina, molécula precursora de la hormona arginina vasopresina (AVP). Tiene 39 aminoácidos y se libera en relación equimolar con la AVP como respuesta fisiológica al estrés; sin embargo, la copeptina es más estable en la circulación y resulta más sencilla de medir.^{9,10} Tiene vida media de 10-12 horas^{11,12} y las concentraciones séricas normales se encuentran entre 3.1 y 13.1 pmol/L.³ Se ha establecido un punto de corte ≤ 14 pmol/L^{4,13} para excluir la posibilidad de infarto agudo de miocardio, con mayor sensibilidad que cuando se usan únicamente mediciones de troponina sérica.^{3,14} Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado su utilidad predictiva de muerte a 28 días posinfarto agudo de miocardio.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor pronóstico de la copeptina de mortalidad a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio, así como establecer puntos de corte predictivos, validando su correlación con la mor-

talidad estimada por las escalas pronósticas TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) y GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*).

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional, efectuado en el Hospital Ángeles Metropolitano, del 1 de enero de 2014 al 30 de septiembre de 2015, en el que se incluyeron todos los pacientes que acudieron con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, establecido por un cardiólogo con base en criterios clínicos (dolor de más de 20 minutos típico anginoso), electrocardiográficos (aparición de ondas Q, cambios en el segmento ST o de la onda T) y bioquímicos (elevación de creatinfosfocinasa fracción MB dos veces su valor normal, una o más mediciones de troponina cardiaca mayor al percentil 99 o ambas). Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, procesos infecciosos agudos, enfermedad pulmonar crónica, eventos vasculares cerebrales y cirugías recientes (< 48 h) porque todas ellas son causas no cardiovasculares de elevación de copeptina.⁹ El proyecto fue previamente aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento informado en todos los casos.

Toma y procesamiento de muestras

Las muestras de sangre se tomaron a la llegada del paciente y se procesaron en el laboratorio del hospital. El punto de corte para diagnóstico de infarto agudo de miocardio por troponina I fue > 0.04 $\mu\text{g/L}$ de acuerdo con la recomendación del proveedor (Siemens Healthcare Diagnostics Munich, Alemania). Se realizó centrifugación de las muestras durante 30 min a 4°C, obteniendo el suero para cuantificación de copeptina. Las concentraciones de copeptina se determinaron por un inmunoensayo tipo sándwich (BRAHMS Kryptor GmbH Hennigsdorf, Alemania) con coeficiente de variación $< 20\%$ reportado por el fabricante.³

Seguimiento clínico y puntos finales

Los pacientes se revisaron diariamente durante su estancia hospitalaria y a los 28 días después del infarto agudo de miocardio, vía telefónica o en consultorio. Se registraron todos los eventos cardiovasculares desde su llegada hasta el final de este periodo. El punto final primario fue muerte los primeros 28 días posinfarto agudo de miocardio. Como puntos secundarios se analizaron las características de los pacientes según supervivencia y la correlación entre la mortalidad estimada por copeptina y estimada por las escalas TIMI y GRACE.

Análisis estadístico

Se resumieron los datos cuantitativos en medianas y sus rangos cuartílicos y las variables cualitativas en frecuencias simples y relativas en porcentaje. La comparación entre las variables cuantitativas se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. Las concentraciones de copeptina se correlacionaron con las horas de evolución por el coeficiente de correlación de Pearson, así como estimado el coeficiente de determinación r^2 . Para establecer posibles puntos de corte se realizó una curva del receptor operante (curva ROC), con cálculo del área bajo la curva con sus intervalos de confianza a 95%. Con estos valores se estimaron tres puntos de corte comparables con las proporciones establecidas con las escalas TIMI y GRACE (riesgo < 5%, 6 a 20% y > 20%) y a estos riesgos se calcularon las razones de verosimilitud. La comprobación de la mortalidad se realizó con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Por último, se analizó la concordancia entre las predicciones de mortalidad de las escalas TIMI y GRACE con las concentraciones de corte estimadas por copeptina a través del estadístico de Kappa y Rho de Spearman. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando IBM SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). El valor de p menor de 0.05 se consideró con significación estadística.

RESULTADOS

Características de la población

Se atendieron 36 pacientes, 34 cumplieron los criterios de inclusión. Dos se excluyeron por no acceder al seguimiento. Las características de los pacientes según la supervivencia se muestran en el **Cuadro 1**. Se observó mayor frecuencia en el sexo masculino (94%). El intervalo de edad fue de 41 a 88 años, con media de 59 años y la mediana de edad fue mayor en los pacientes que fallecieron. El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la llegada de los pacientes varió de 0.5 hasta 168 horas, con media de 3 horas y éste fue más prolongado en los pacientes que fallecieron. El diagnóstico final fue infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en 21 pacientes (61%). Se realizó intervención coronaria percutánea en 29 pacientes (85%) con proporciones iguales en los que fallecieron y en los supervivientes. Los otros 5 pacientes recibieron tratamiento conservador por encontrarse fuera de tiempo de la ventana terapéutica.

Como se esperaba, los puntajes de las escalas TIMI y GRACE fueron más altos en los pacientes que fallecieron con respecto a los supervivientes.

En cuanto a los biomarcadores, se observó elevación de copeptina en 22 pacientes (64%). En 8 de ellos ocurrió aun en ausencia de troponina elevada. Las concentraciones de copeptina fueron desde 4.2 hasta 292 pmol/L, con media de 20 pmol/L.

Al final del periodo fallecieron 5 pacientes (mortalidad global de 17%), todos ellos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Copeptina y supervivencia a 28 días

Se observaron concentraciones de copeptina mayores en el grupo de pacientes fallecidos

Cuadro 1. Características de los pacientes según supervivencia

Dato	Supervivientes N = 29 (%)	Fallecidos N = 5 (%)	Total N = 34 (%)
Sexo; N (%) [§]			
Masculino	27 (93.1)	5 (100)	32 (94.1)
Femenino	2 (6.9)	0	2 (5.9)
Edad en años, med (mín-máx)	59 (41-88)	79 (43-89)	60 (41-89)
Horas del infarto; med (mín-máx)*	3 (0.5-168)	24 (3-192)	3 (0.5-192)
Tipo de infarto; N (%) [§]			
Con elevación del segmento ST	16 (55.2)	5 (100)	21 (61.8)
Sin elevación del segmento ST	13 (44.8)	0	13 (38.2)
Tratamiento; N (%) [§]			
Cateterismo	24 (86.2)	4 (80)	29 (85.3)
Médico	4 (13.8)	1 (20)	5 (14.7)
Puntaje TIMI; med (mín-máx)**	2 (0-12)	7 (4-10)	3 (0-12)
Puntaje GRACE; med (mín-máx)***	95 (62-219)	160 (111-185)	99.5 (62-219)
Concentraciones de copeptina en pmol/L; med (mín-máx) ⁺	20 (4.2-292)	46 (12.4-131)	21.5 (4.2-292)

[§] Prueba exacta de Fisher $p > 0.05$; prueba U de Mann-Whitney; ⁺ $p = 0.11$; * $p = 0.019$; ** $p < 0.001$; *** $p = 0.002$.

respecto a los supervivientes (**Figura 1**). En el primer grupo se registró una media de 45 pmol/L; mientras que en el grupo de supervivientes la media fue de 15 pmol/L. En todos los casos la elevación de copeptina fue mayor durante las primeras 12 horas de evolución del infarto agudo de miocardio (**Figura 2**).

Para la predicción de mortalidad a 28 días, se observó que al establecer un punto de corte de copeptina ≥ 32.5 pmol/L, hay un área bajo la curva de 0.73 con sensibilidad de 80% (IC_{95%} de 38 a 95%), especificidad de 76% (IC_{95%} de 58 a 88%), razón de probabilidad positiva de 3.31 y razón de probabilidad negativa de 0.26 (**Figura 3**). También fue posible establecer razones de probabilidad de muerte a 28 días por concentraciones estratificadas de copeptina (**Cuadro 2**). Se observó que de los pacientes fallecidos, tres tuvieron concentraciones séricas ≥ 32.5 pmol/L, con razón de verosimilitud de 2.5 y porcentaje de mortalidad de 30%, es decir, los pacientes con concentraciones ≥ 32.5 pmol/L

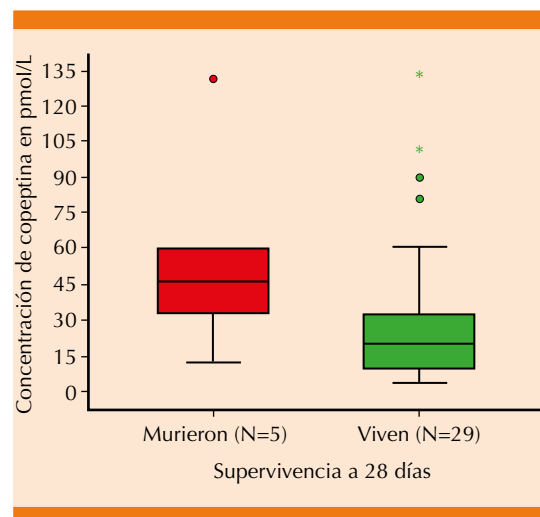


Figura 1. Distribución de las concentraciones de copeptina según supervivencia de los pacientes. El cuadrado representa los cuartiles 1 y 3, la línea horizontal, la mediana; los bigotes, las percentilas 10 y 90; los puntos son valores extremos.

tuvieron 2.5 veces mayor riesgo de muerte, con mortalidad de 30% en comparación con

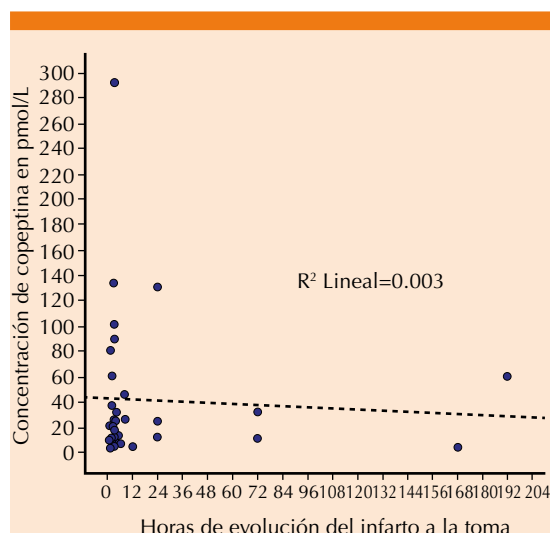


Figura 2. Correlación entre las horas de evolución del infarto de miocardio y las concentraciones de copeptina (pmol/L).

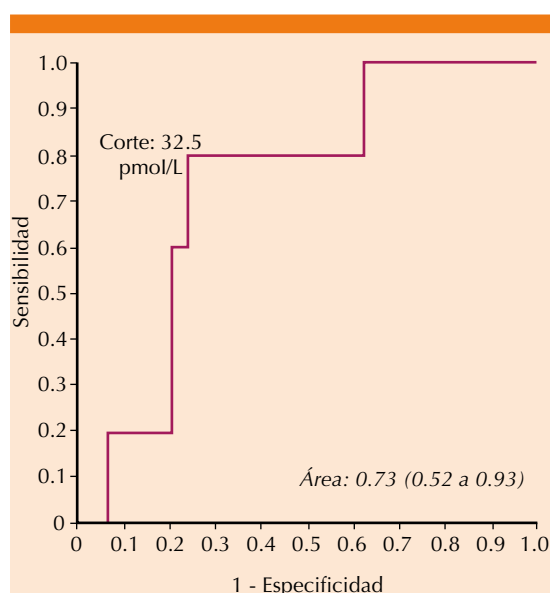


Figura 3. Curva ROC de predicción de muerte a 28 días según concentraciones de copeptina (pmol/L). Se observa un área bajo la curva de 0.73 con punto de corte de 32.5 pmol/L.

el estrato de pacientes con concentraciones ≤ 12 pmol/L, que tuvieron 0% de mortalidad.

La curva de supervivencia de Kaplan-Meier (**Figura 4**), que estratifica a los pacientes en cuartiles por sus concentraciones séricas de copeptina y estima su riesgo de muerte ajustado por tiempo de evolución del infarto, confirmó los hallazgos en modelos Cox, en los que la copeptina es útil como predictor de mortalidad a 28 días posinfarto agudo de miocardio. Los pacientes pudieron clasificarse en riesgo bajo si tenía concentraciones ≤ 12 pmol/L, en riesgo intermedio con concentraciones de 12.1 a 32.5 pmol/L y en riesgo alto con concentraciones ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente (razón de riesgos 15.9 con IC_{95%} de 1.3 a 190; $p = 0.02$ por análisis multivariable de regresión de Cox). En este mismo análisis se observó que por cada hora de retraso en el diagnóstico, aumentó la mortalidad 2% (razón de riesgo: 1.02, IC_{95%} de 1.003 a 1.04, $p = 0.02$).

Supervivencia estimada por copeptina y escalas TIMI y GRACE

La mortalidad a 90 días observada en estudios previos⁶ menor a 5% cuando los pacientes tienen concentraciones de copeptina ≥ 11 pmol/L, 6-20% con concentraciones de 12 a 20 pmol/L o mayor a 20% cuando los pacientes tienen ≥ 21 pmol/L, en este estudio correlacionó escasamente al analizar la concordancia pronóstica de mortalidad estimada por copeptina con respecto a las escalas TIMI y GRACE (**Cuadro 3**) con valor de kappa 0.10. Asimismo, la correlación entre la mortalidad estimada por la escala TIMI respecto a la de GRACE tuvo mayor concordancia y correlación (**Cuadro 4**) con valor de kappa 0.52.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo, observacional, monocéntrico evaluó el valor de la copeptina con

Cuadro 2. Razones de probabilidad de muerte a 28 días por concentraciones estratificadas de copeptina

Concentraciones de copeptina (pmol/L)	Muertos N = 5	Supervivientes N = 29	Razón de verosimilitud	Porcentaje de letalidad
>32.5	3	7	2.5	30
12.1 a 32.5	2	11	1.05	15
≤ 12	0	11	0	0

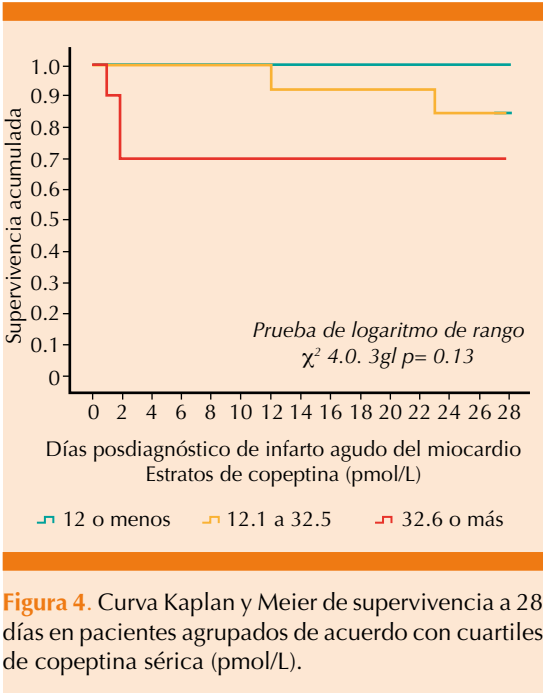


Figura 4. Curva Kaplan y Meier de supervivencia a 28 días en pacientes agrupados de acuerdo con cuartiles de copeptina sérica (pmol/L).

factor pronóstico de mortalidad a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio. Se reportan los siguientes hallazgos:

En cuanto a las características de los pacientes, la edad promedio y el tiempo de evolución del infarto fueron similares a lo reportado en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio;¹⁵⁻¹⁸ sin embargo la frecuencia que observamos en el sexo masculino fue significativamente mayor al 60-70% reportado en esos estudios. Confirmamos la mayor ocurrencia de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST respecto al infarto sin elevación del segmento T, como también se observó en otras publicaciones.^{7,13} El puntaje promedio GRACE en nuestro grupo de pacientes fue equiparable a los 104 y 110 puntos reportados, respectivamente, en los estudios de Thelin y su grupo¹³ y Vafaie y colaboradores¹⁵ en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Cuadro 3. Concordancia y correlación del pronóstico de mortalidad estimada por copeptina respecto de la estimada por TIMI y GRACE

Mortalidad		Estimada por copeptina			Estimado
		< 5%	6 a 20%	> 20%	
Estimada por TIMI	< 5%	5	5	6	Kappa: 0.10 p=0.31 Rho: 0.25 p=0.14
	6 a 20%	6	2	4	
	> 20%	0	0	6	
Estimada por GRACE	< 5%	7	4	8	Kappa: 0.25 p=0.01 Rho: 0.26 p=0.12
	6 a 20%	4	3	2	
	> 20%	0	0	7	

Rho de Spearman.

Cuadro 4. Correlación y concordancia del pronóstico de mortalidad estimada por la escala de TIMI respecto de la de GRACE.

Mortalidad		Estimada por la escala de GRACE		
		< 5%	6 a 20%	> 20%
Estimada por la escala de TIMI	< 5%	13	3	0
	6 a 20%	6	5	1
	> 20%	0	0	6

Kappa: 0.52 $p < 0.001$.

Rho de Spearman: 0.76 $p < 0.001$.

El 55% de nuestros pacientes (19) acudió con menos de 4 h de evolución del infarto. De ellos, 14 (73%) tuvieron coceptina > 12 pmol/L y 8 aun en ausencia de troponina elevada, lo que reafirma la importancia de la coceptina para establecer el diagnóstico en etapas tempranas del infarto agudo de miocardio propuesta en estudios recientes,⁵ así como su valor predictivo negativo (VPN) $> 99\%$ cuando se usa junto a la troponina I.^{4,14,10,19}

La media de coceptina observada en nuestro estudio fue mayor a la observada en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio;^{3,8,16-18} sin embargo, similar a la media observada en el trabajo publicado por Thelin y su grupo¹³ y el estudio CHOPIN,⁴ cuya importancia radica en haber sido el primero que evaluó el valor predictivo negativo de la coceptina para descartar infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento T y que, a la vez, estableció su capacidad predictiva de muerte a 180 días. Por último, la media de coceptina que observamos fue menor a la reportada por el estudio de Marston y su grupo, cuya contribución fue establecer el riesgo de infarto agudo de miocardio en los pacientes con dolor torácico que acuden aun con concentraciones de troponina normales, pero de coceptina elevadas.²⁰ Como se esperaba, observamos una media menor en los supervivientes (20 pmol/L) respecto a los fallecidos (46 pmol/L),

ambos por encima de lo observado en el estudio de Katan y su grupo,²¹ quienes reportaron 6.5 pmol/L en los supervivientes y 18.5 pmol/L en los fallecidos posinfarto agudo de miocardio. Como en los trabajos publicados por Reinstadler y su grupo¹⁰ y Slagman y colaboradores,¹⁴ también registramos mayor elevación de coceptina las primeras 12 horas posinfarto.

El punto de corte establecido en este estudio ≥ 32.5 pmol/L para predicción de muerte temprana es similar al establecido en el estudio de Von Haehling y su grupo,³ en el que encontraron que los pacientes que murieron o tuvieron reinfarto o evento vascular cerebral posinfarto agudo de miocardio tuvieron una media de coceptina ≥ 31 pmol/L, a diferencia de 8 pmol/L en el grupo de pacientes que no los padecieron en tres meses; sin embargo, la mortalidad global fue significativamente menor en ese estudio (2.8%) en comparación con el 17% observado en el nuestro.

La distribución de mortalidad por los estratos de coceptina varió de 0% en el primer estrato (≤ 12 pmol/L) hasta 30% en el último estrato (≥ 32.5 pmol/L), se encontró que por cada 10 pmol/L de elevación en coceptina, el porcentaje de mortalidad aumentó 15%. Nuestros hallazgos confirman los resultados publicados por Alehagen y su grupo,²² en el que por cada aumento de 10 pmol/L de coceptina también se incrementa la mortalidad con razón de verosimilitud de 1.21.²² No obstante, ambos estudios difieren en el diseño, pues en este último se analizó la mortalidad a largo plazo (13 años) y la estratificación de los pacientes fue distinta (por cuartiles) con mortalidad de 38.5% si tenían < 5.7 pmol/L, 38% entre 5.7 y 9.9 pmol/L, 46% entre 9.9 y 18 pmol/L y 69% cuando tenían > 18 pmol/L.

Las siguientes limitaciones del estudio ameritan consideración: se trata de una investigación

realizada en un solo centro hospitalario y los resultados necesitan replicarse en estudios multicéntricos; sin embargo, las características de nuestros pacientes son comparables a lo mostrado en otros estudios de pacientes con infarto agudo de miocardio, por lo que los hallazgos se consideran representativos.

CONCLUSIONES

Este estudio es el primero en demostrar la utilidad de la copeptina como biomarcador pronóstico de supervivencia a 28 días en pacientes posinfarto agudo de miocardio. Permitió estratificar en riesgo bajo a los pacientes con concentraciones séricas ≤ 12 pmol/L, con riesgo intermedio con 12.1 a 32.5 pmol/L y con riesgo alto ≥ 32.5 pmol/L, con mortalidad de 0, 15 y 30%, respectivamente. Los resultados mostrados implican beneficio sustancial para los pacientes y proveedores de salud en escenarios de infarto agudo de miocardio, por lo que para confirmar estos hallazgos se necesitan otros estudios prospectivos.

Conflicto de interés

Thermo Fisher Scientific Clinical Diagnostics BRAHMS GmbH financió el procesamiento de las muestras de copeptina, no participó en el diseño del estudio, su realización, análisis de resultados, redacción del manuscrito o decisión de publicación del mismo.

REFERENCIAS

1. Martínez Ríos MA. Infarto agudo de miocardio: documento de Postura. Academia Nacional de Medicina. Ciudad de México: Intersistemas, 2014;130.
2. Huerta Robles B. Epidemiología de los síndromes coronarios agudos. Arch Cardiol Mex 2007;77:S4 214-18.
3. Von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, y col. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2012;162:27-32.
4. Maisel A, Mueller C, Neath SX, y col. 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.
5. Wildi K, Zellweger C, Twerenbold R, y col. Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac troponin I for rapid rule out of myocardial infarction. Int J Cardiol 2015;190:170-76.
6. Xue Y, Shah K, Maisel A, y col. Increased 90 day mortality in patients with elevated copeptin: secondary results from the biomarkers in acute heart failure (BACH) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:10A.
7. Kelly D, Squire I, Khan SQ, et al. C-terminal proasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. J Cardiac Fail 2008;14:739-45.
8. Voors A, Von Haehling S, Anker S, et al. C-terminal proasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. Eur Heart J 2009;30:1187-94.
9. Yalta K, Yalta T, Sivri N, et al. Copeptin and cardiovascular disease: a review of a novel neurohormone. Int J Cardiol 2013 Sep 1;167(5):1750-9.
10. Reinstadler S, Klug G, Feistritz HJ, et al. Copeptin testing in acute myocardial infarction: ready for routine use? Dis Markers 2014:1-8.
11. Katan M, Muller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. Critical Care 2008;12:117.
12. Marston N, Maisel A. The prognostic value of copeptin in patients with acute chest pain. Expert Rev Cardiovasc 2014;12(10):1237-42.
13. Thelin J, Borna C, Erlinge D, et al. The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule out of ACS: a prospective observational study. BMC Cardiovasc Disord 2013;13:1-8.
14. Slagman A, Searle J, Muller C, et al. Temporal release pattern of copeptin and troponin T in patients with suspected acute coronary syndrome and spontaneous acute myocardial infarction. Clin Chem 2015; 61:1273-82.
15. Vafaie M, Biener M, Mueller M, et al. Addition of copeptin improves diagnostic performance of point of care testing (POCT) for cardiac troponin T in early rule-out of myocardial infarction- A pilot study. Int J Cardiol 2015;26-30.
16. Khan S, Dhillon O, O'Brien R, y col. C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction peptide (LAMP) study. Circulation 2007; Apr 24;115(16):2103-10.
17. Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, y col. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. Am Heart J 2013;166:30-37.
18. Zellweger C, Wildi K, Twerenbold R, 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;190:190-97.
19. Hillinger P, Twerenbold R, Jaeger C, et al. Optimizing early rule-out strategies for acute myocardial infarction: utility of 1 hour copeptin. *Clin Chem* 2015;61:1-8.
20. Marston N, Shah K, Mueller C. Serial sampling of copeptin levels improves diagnosis and risk stratification in patients presenting with chest pain: results from the CHOPIN trial. *Emerg Med J* 2016 Jan;33(1):23-9.
21. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:1-6.
22. Alehagen U, Dehlstrom U, Rehfeld J, et al. Association of copeptin and N-terminal pro-BNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305(20):2088-95.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.