



ORIGINAL

Valor de la copeptina para la exclusión del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST en pacientes con dolor torácico y primera troponina negativa



P. Esteban-Torrella^a, L. García de Gadiana-Romualdo^{a,*}, L. Consuegra-Sánchez^b,
D. Dau-Villarreal^b, A. Melgarejo-Moreno^c, M.D. Albaladejo-Otón^a y M. Villegas-García^d

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^b Servicio de Cardiología y Hemodinámica, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 21 de agosto de 2014; aceptado el 5 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Copeptina;
Troponina I;
Diagnóstico;
Infarto agudo de
miocardio sin
elevación del
segmento ST

Resumen

Objetivo: Evaluar la utilidad de la copeptina para descartar de forma rápida y segura el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST) en pacientes atendidos en un Servicio de Urgencias por dolor torácico agudo con electrocardiograma normal o no diagnóstico y primera determinación de troponina I (cTnI) negativa.

Diseño: Estudio prospectivo y observacional.

Ámbito: Servicio de Urgencias de un hospital universitario.

Pacientes: Un total de 97 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por dolor torácico sugestivo de síndrome coronario agudo de menos de 12 h de evolución, con electrocardiograma no diagnóstico y primera cTnI negativa.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Datos demográficos y características basales, copeptina en admisión, cTnI en admisión y a las 6 h, diagnóstico final.

Resultados: El diagnóstico final fue de IAMNST en 14 pacientes (14,4%), no observándose diferencias significativas en las concentraciones de copeptina entre ambos grupos, aunque se observó una tendencia a valores superiores en aquellos con IAMNST (mediana: 24,6 pmol/L [amplitud intercuartil: 42,0] vs. 12,0 pmol/L [16,1]; $p=0,06$). El AUC ROC para la medida al ingreso de copeptina fue de 0,657 (IC 95%: 0,504-0,810), con un valor predictivo negativo del 92% para un punto de corte de 14 pmol/L.

Conclusiones: La determinación de copeptina al ingreso en el Servicio de Urgencias en pacientes con dolor torácico ≤ 12 h sugestivo de síndrome coronario agudo, electrocardiograma no

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guadianarom@yahoo.es (L. García de Gadiana-Romualdo).

KEYWORDS

Copeptin;
Troponin I;
Diagnosis;
Non-ST elevation
acute myocardial
infarction

diagnóstico y primera TnI negativa no permite descartar de forma rápida y segura la presencia de IAMNST, siendo necesaria la realización de medidas seriadas de cTn.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Usefulness of copeptin in discarding non-ST elevation acute myocardial infarction in patients with acute chest pain and negative first troponin I

Abstract

Aim: To evaluate the usefulness of copeptin as a rapid and reliable marker for discarding non-ST elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) in patients attended in an Emergency Care Department due to acute chest pain with a normal or non-diagnostic electrocardiogram and a negative first troponin I result.

Design: A prospective observational study was carried out.

Setting: The Emergency Care Department of a university hospital.

Patients: The study comprised a total of 97 patients attended in the Emergency Care Department due to chest pain suggestive of acute coronary syndrome with an evolution of under 12 h, a non-diagnostic electrocardiogram and a negative first troponin I result.

Interventions: None.

Variables of interest: Patient demographic data and baseline characteristics, copeptin upon admission, troponin I upon admission and after 6 h, and final diagnosis.

Results: The final diagnosis was NSTEMI in 14 patients (14.4%) –no significant differences in copeptin concentration being observed between the 2 groups, though a tendency towards higher values was recorded in the NSTEMI group (median: 24.6 pmol/l [interquartile range: 42.0] vs. 12.0 pmol/l [16.1]; $P=.06$). The AUC ROC for copeptin upon admission was 0.657 (95%CI: 0.504-0.810), with a negative predictive value of 92% for a cutoff point of 14 pmol/l.

Conclusions: Copeptin determination upon admission to the Emergency Care Department in patients with chest pain for ≤ 12 h, suggestive of acute coronary syndrome, with a non-diagnostic electrocardiogram and a negative first troponin I determination does not allow rapid and reliable exclusion of the presence of NSTEMI. Serial troponin I measurements are needed in this respect.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El dolor torácico agudo no traumático se define como toda sensación álgica de instauración reciente localizada entre el diafragma y la fosa supraclavicular. Cuando es de posible origen coronario constituye una de las causas más frecuentes de consulta en los Servicios de Urgencias. Según un estudio previo¹ el número de consultas por dolor torácico supuso un 1,9% del total de consultas médicas y quirúrgicas en un Servicio de Urgencias, datos similares a los de otros países de nuestro entorno². Aunque en este estudio el total de ingresos hospitalarios por sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) fue del 43%, solo se estableció un origen coronario en el 20% de los pacientes evaluados, cifra similar a la del estudio EVICURE II llevado a cabo en 25 hospitales españoles³. El dolor torácico supone por lo tanto un reto diagnóstico complejo con el que se enfrenta el médico, tanto el especialista en medicina de urgencias como el intensivista, el cardiólogo o el médico de familia. Resulta primordial el realizar una correcta y meticulosa historia clínica, pero también una capacitación en la lectura del electrocardiograma y en la interpretación de aquellos biomarcadores que ayudan a su diagnóstico.

En la actualidad, la troponina cardiaca (cTn) es el biomarcador de elección para el diagnóstico y estratificación del riesgo en el SCA⁴. La interpretación de este marcador

presenta como limitación principal su falta de sensibilidad en las primeras horas del evento; con los métodos de laboratorio actualmente disponibles en la mayoría de los Servicios de Urgencias para la medida de cTn, en aquellos pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA, inicio del dolor inferior a 12 h y electrocardiograma no diagnóstico, un primer resultado negativo de cTn no excluye el diagnóstico de SCA y obliga a realizar una segunda determinación del marcador transcurridas al menos 3-6 h⁴⁻⁷. La necesidad de realizar esta segunda determinación como criterio para excluir de forma definitiva el infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST (IAMNST) o demostrar un cambio significativo respecto a la primera medida como criterio diagnóstico de IAMNST, contribuye a un mayor consumo de recursos sanitarios y a una prolongación del tiempo de estancia hospitalaria y puede ser causa de retrasos en la realización de procesos invasivos que mejoren el pronóstico del paciente⁸. Por este motivo, recientemente se han dedicado esfuerzos importantes en el desarrollo otros biomarcadores que complementen a la cTn en el diagnóstico del dolor torácico agudo. Entre estos, uno de los marcadores emergentes más estudiados como herramienta complementaria de la cTn en la evaluación del paciente con sospecha de SCA es la copeptina⁹, que se corresponde con la fracción C-terminal de la preprohormona provasopresina, precursora de la arginina-vasopresina secretada a nivel de

la neurohipófisis, y refleja de forma indirecta la secreción de esta hormona. Se comporta como un marcador indicador de la respuesta orgánica ante situaciones de estrés endógeno, por lo que sus niveles se asocian al pronóstico en enfermedades como la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, sepsis y accidente cerebrovascular¹⁰⁻¹³.

Numerosos estudios han valorado la posible utilidad de la copeptina en el contexto del SCA e indican que una estrategia de doble marcador al ingreso es útil para descartar de forma segura el IAM¹⁴⁻¹⁹; así en pacientes con dolor torácico agudo que acuden al Servicio de Urgencias, valores iniciales de cTn negativos (< percentil 99) y valores de copeptina también bajos presentan un elevado valor predictivo negativo, por lo que serían candidatos ideales para descartar de forma temprana el IAM y obtener un alta rápida del Servicio de Urgencias sin necesidad de determinaciones seriadas de cTn⁹. Sin embargos todos estos estudios se caracterizan por una gran heterogeneidad en su diseño en lo relativo al tipo de pacientes incluidos (ya que algunos incluyen pacientes con IAM con elevación del segmento ST, en los que la medida de biomarcadores no condiciona el manejo del paciente²⁰), el tipo de ensayos utilizados para la medida de cTn y los puntos de corte empleados en el cálculo del rendimiento diagnóstico.

Dado que la medida de copeptina puede ser una herramienta útil para excluir de forma rápida y segura el IAM en un Servicio de Urgencias, el objetivo principal de nuestro estudio es evaluar la utilidad de la determinación de copeptina como criterio de exclusión del IAMNST en pacientes con dolor torácico agudo no traumático que presentan un electrocardiograma no diagnóstico y una primera determinación de troponina I (cTnI) negativa, dentro de las 12 primeras horas desde el inicio de los síntomas.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio unicéntrico, prospectivo de cohortes, observacional en el que se incluyó a los pacientes mayores de 18 años que acudieron al Servicio de Urgencias de nuestro hospital con dolor torácico agudo de causa no aclarada y posible origen coronario, de inicio en las 12 h previas, y que presentaron un electrocardiograma normal o no diagnóstico así como una primera determinación de cTnI negativa (<0,045 ng/mL). Se excluyó del estudio a aquellos pacientes en los que no se pudo documentar el tiempo transcurrido desde el inicio del dolor torácico. El período de estudio fue el comprendido entre noviembre de 2011 y febrero de 2012 (ambos incluidos). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro hospital y los pacientes incluidos dieron su consentimiento por escrito para su participación.

La evaluación inicial del paciente en admisión se realizó de acuerdo al protocolo de estudio del paciente con sospecha de SCA del Servicio de Urgencias de nuestro hospital, incluyendo la medida de cTnI, con seriación en admisión y a las 4-6 h. La muestra de suero extraída en el Servicio de Urgencias para la evaluación inicial del paciente fue congelada en un período máximo de 12 h tras la extracción y almacenada a -80°C para la medida posterior de copeptina.

Adjudicación del diagnóstico final

El diagnóstico final fue adjudicado por un especialista en Cardiología basado en los datos clínicos, el electrocardiograma y las determinaciones de cTnI, según los criterios de la Definición Universal del Infarto de Miocardio⁴ y las guías internacionales y nacionales de SCA sin elevación del segmento ST (SCANST)^{21,22}.

Métodos de laboratorio

La cTnI se midió mediante un ensayo de sensibilidad mejorada basado en la metodología de quimiluminiscencia (tecnología LOCI) en el analizador Dimensión Vista (Siemens Healthcare, Derfeld, Estados Unidos), con un punto de corte (percentil 99 de una población de referencia según datos del fabricante) de 0,045 ng/mL, un coeficiente de variación del 10% a una concentración de 0,040 ng/mL, de acuerdo a los requerimientos analíticos exigidos por la Definición Universal del Infarto de Miocardio⁴, y un límite de detección de 0,015 ng/mL.

La copeptina fue medida mediante un ensayo de inmunofluorescencia en el analizador Kryptor (BRAHMS Copeptin Thermo Scientific, Hennigsdorf, Alemania) con un límite de detección de 4,8 pmol/L, rango de medida de 4,8 a 500 pmol/L (hasta 1.200 pmol/L con dilución automática) y sensibilidad funcional (valor correspondiente a una imprecisión analítica con un coeficiente de variación interensayo del 20%) de 12 pmol/L, según datos del fabricante. Sobre la base de estudios previos se analizó el rendimiento de la copeptina para un punto de corte de 14 pmol/L^{17,23,24}.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS, versión 20.0 (IBM, EE. UU.). Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) o como mediana (amplitud intercuartil) según su distribución y las variables cualitativas, como frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de variables cuantitativas se emplearon los test no paramétricos U de Mann-Whitney y paramétricos t-Student, según la distribución de las variables. El rendimiento diagnóstico de los biomarcadores se evaluó mediante el análisis del área bajo la curva Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); se calculó el rendimiento diagnóstico de la copeptina, expresado en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, para el punto de corte previamente definido. Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el período del estudio, 97 pacientes cumplieron los criterios de inclusión (edad media: 65 ± 14 años, 54% varones); 87 (89,7%) fueron evaluados en las primeras 6 h tras el inicio del dolor torácico. El diagnóstico final fue IAMNST en 14 pacientes (14,4%) y angina inestable en 16 pacientes (16,5%); el resto de pacientes (67 [69,1%]) fueron diagnosticados como dolor torácico de origen no coronario. Las

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Variable	Población general (n = 97)	IAMNST (n = 14)	No IAMNST (n = 83)	p
Sexo masculino n (%)	52 (53,6)	8 (57,1%)	44 (53,0%)	0,774
Edad en años mediana (IQR)	66,0 (22,0)	72 (15)	65 (24)	0,101
Creatinina en mg/dL mediana (IQR)	0,95 (0,40)	1,12 (0,54)	0,93 (0,38)	0,057
TFG estimada MDRD-4 en mL/min/1,73 m ² mediana (IQR)	76 (38)	78 (33)	68 (44)	0,062
Factores de riesgo cardiovascular n (%)				
Diabetes mellitus	40 (41,2)	11 (78,6)	29 (34,9)	0,002
Dislipidemia	63 (64,9)	11 (78,6)	52 (62,7)	0,248
Hipertensión arterial	65 (67,0)	11 (78,6)	54 (65,1)	0,320
Antecedentes de cardiopatía isquémica	60 (61,9)	11 (78,6)	49 (59,0)	0,164

características generales de la cohorte son mostradas en la [tabla 1](#).

La concentración mediana de copeptina fue numéricamente más alta en pacientes con IAMNST (24,6 pmol/L [IQR: 42,0] vs. 12,0 pmol/L [16,1]), cercana a la significación estadística ($p = 0,06$), probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. Para un punto de corte de 14 pmol/L la sensibilidad de la copeptina fue 71,4% (IC 95%: 44,2-98,7), con una especificidad del 55,4% (IC 95%: 44,1-66,7), un valor predictivo positivo (VPP) del 21,3% (IC 95%: 8,5-34,0), un valor predictivo negativo (VPN) del 92,0% (IC 95%: 83,5-100,00), una razón de verosimilitud positiva de 1,60, una razón de verosimilitud negativa de 0,52 y una tasa de falsos negativos del 4%. Cuando se analizó el rendimiento de este punto de corte en el subgrupo de pacientes en los que el dolor torácico se inició en las 6 h previas el rendimiento fue similar: sensibilidad 69,2% (IC 95%: 40,3-98,2), especificidad 54,1% (IC 95%: 42,0-66,1), VPP 20,9% (IC 95%: 7,6-34,3), VPN 90,9% (IC 95%: 81,3-100), razón de verosimilitud positiva de 1,51 y razón de verosimilitud negativa de 0,57.

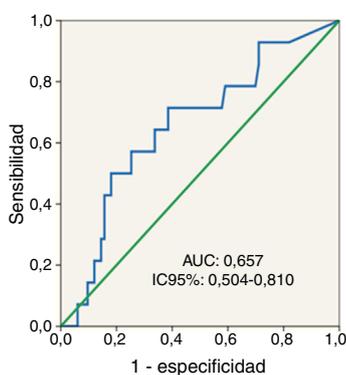
El AUC ROC de copeptina ([fig. 1](#)) para el diagnóstico de IAMNST fue 0,657 (IC 95%: 0,504-0,810) y la sensibilidad,

especificidad y valores predictivos para distintos puntos de corte evaluados en la bibliografía²³⁻²⁶ son mostrados en la [figura 1](#).

Discusión

El diagnóstico diferencial del dolor torácico es uno de los mayores retos asistenciales en un Servicio de Urgencias. El cumplimiento de las recomendaciones actuales relativas al diagnóstico del IAM⁴ obliga a que el paciente con electrocardiograma no diagnóstico permanezca al menos de 3 a 6 h en el hospital para descartar de forma fiable un IAM. La disponibilidad de una herramienta que contribuyera a excluir ese de forma precoz ayudaría a reducir tanto la estancia de los pacientes como el consumo de recursos sanitarios.

La medida conjunta de copeptina y troponina muestra un moderado incremento en el valor predictivo negativo comparado con la determinación aislada de cTn. Este hallazgo ha sido previamente demostrado en los estudios de Keller et al.¹⁵ (el VPN aumentó del 88 al 96%) y de Sebbane et al.¹⁸ (de 95 a 98,9%). Sin embargo estos estudios



Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
10,2 pmol/L	71,4	44,6	17,9	90,2
12 pmol/L	71,4	48,2	18,9	90,9
14 pmol/L	71,4	55,4	21,3	92,0
17 pmol/L	64,3	66,3	24,3	91,7

AUC ROC para copeptina. CI: Intervalo de confianza; AUC: Área bajo la curva; ROC: Receiver Operating Characteristic; VPN: Valor predictivo negativo; VPP: Valor predictivo positivo

Figura 1 Rendimiento de la copeptina.

presentan como principal limitación la inclusión de pacientes con IAMCST y con IAMNST. En estudios en los que se incluyó exclusivamente a pacientes con IAMNST, la adición de copeptina también mejoró el rendimiento aislado de la medida de cTn^{27,28} pero, al igual que aquellos, incluyeron a pacientes con una primera determinación de cTn positiva, en los que la medida de copeptina u otro biomarcador no iba a condicionar la toma de decisiones terapéuticas del clínico. Son los pacientes con dolor torácico agudo que presentan un electrocardiograma no diagnóstico y una primera determinación de cTn negativa el subgrupo candidato a la medida de un segundo biomarcador como criterio de exclusión rápido de IAMNST. En este subgrupo de pacientes los estudios realizados muestran resultados contradictorios²³⁻²⁵.

En nuestro estudio la determinación de copeptina mostró un valor predictivo negativo del 92%; así, utilizando un punto de corte de 14 pmol/L, 4 de los 14 casos de IAMNST habrían sido mal clasificados. Estos resultados son coincidentes con los de Llorens et al.²³, en un estudio con un tamaño muestral elevado (n = 1.018) y los de Duchene et al.²⁵, con un tamaño muestral similar al nuestro (n = 102), en los que la copeptina alcanzó un VPN de 94,2%, para un punto de corte de 14 pmol/L, y de 90,9%, para un punto de corte de 12 pmol/L, idéntico al demostrado en nuestro estudio para el mismo punto de corte (fig. 1). Ambos estudios presentan un diseño similar al nuestro e incluso Duchene et al.²⁵ utilizan el mismo ensayo para la medida de cTnI. Sin embargo, el análisis del subgrupo de pacientes con las características anteriormente mencionadas en el estudio CHOPIN²⁴ demostró un VPN, para un punto de corte de 14 pmol/L, del 99,2% numéricamente superior a nuestra estimación puntual del VPN en nuestro estudio. Sin embargo, observamos un solapamiento de los intervalos de confianza (CHOPIN IC 95%: 98,5-99,6) debido a nuestro limitado tamaño muestral. En nuestro estudio el AUC ROC para la copeptina fue de 0,657, similar al del estudio de Llorens et al. (0,710)²³.

Nuestro estudio presenta como limitación principal el tamaño muestral, muy inferior al de estudios con un diseño similar²³, que sería la causa principal de la falta de significación estadística en la comparación de los valores de copeptina en los pacientes con diagnóstico final de IAMNST vs. no IAMNST. Una segunda limitación es la no disponibilidad de un score que permitiera la estratificación del riesgo a priori de infarto de miocardio. Recientemente, Bohyn et al.²⁹ proponen que la adición del score GRACE a la medida de copeptina y troponina puede ser una herramienta útil para descartar el SCANST y podría mejorar el valor predictivo negativo de la medida única de los biomarcadores. En esta línea, a partir de los datos del estudio multicéntrico BIC-8³⁰, se ha indicado una estrategia de medida de copeptina y troponina en pacientes de riesgo de SCA desde bajo hasta intermedio, en los que un resultado negativo de ambos permitiría dar de alta de forma segura al paciente³¹. Sin embargo queremos señalar que el uso de scores con esta finalidad no ha tenido difusión en la práctica clínica y no son utilizados rutinariamente. En este sentido nuestro estudio evalúa el impacto del uso de la copeptina en la vida real. Finalmente, en nuestro estudio se utilizó un ensayo de sensibilidad mejorada que cumple con los requerimientos analíticos de la Definición Universal de Infarto de Miocardio⁴, pero que no puede ser considerado como de alta sensibilidad de acuerdo a la definición recomendada por algunos

autores³². El uso de ensayos ultrasensibles en combinación con la copeptina probablemente conduzca a la obtención de VPN más altos, aunque el valor añadido en estos casos debe ser comprobado.

En conclusión, en pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA, electrocardiograma no diagnóstico y primera determinación de cTnI negativa, los resultados de nuestro estudio indican que la medida de copeptina no permite descartar de forma fiable el IAMNST y no evita la necesidad de una segunda determinación de cTnI transcurridas 6 h.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pascual Figal D, Noguera Velasco J, Ródenas Checa J, Murcia Alemán T, Martínez Cadenas J, Ferrándiz Gomis R, et al. El dolor torácico en la práctica clínica hospitalaria: repercusión clínica y asistencial del uso rutinario de troponinas. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:43-8.
2. Pozen MW, d'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB Jr. A predictive instrument to improve coronary care unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med*. 1984;310:1273-8.
3. García-Castrillo L, Recuerda E, Loma-Osorio A, García-Camarero T, García-Cases C, Epelde F, et al. Características y manejo de los pacientes con dolor torácico no traumático en los servicios de urgencias hospitalarios. Resultados del estudio EVICURE II. *Emergencias*. 2008;20:391-8.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons MI, 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.
5. Lin S, Yokohama H, Rac VE, Brokks SC. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: A systematic review. *Resuscitation*. 2012;83:684-91.
6. Hochlozer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: Update 2010. *Am Heart J*. 2010;160:583-94.
7. Casagrande I, Cavazza M, Clerico A, Galvania M, Ottania F, Zaninotto M, et al. Proposal for the use in emergency departments of cardiac troponins measured with the latest generation methods in patients with suspected acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:1727-37.
8. Fortuna E, Nuñez Gil IJ, García-Rubira JC, Ruiz Mateos B, Ibáñez B, Gonzalo N, et al. Clinical importance of early intensive medical treatment for improving prognosis in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Emergencias*. 2011;23:461-7.
9. Rubini M, Wildi K, Mueller C. ¿Qué deben saber los cardiólogos sobre la copeptina? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:519-21.
10. Morgenthaler N, Struck J, Jochberger S. Copeptin: Clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:43-9.
11. Struck J, Morgenthaler M, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*. 2005;26:2500-4.
12. Von Haehling S, Papassotiropoulos J, Morgenthaler N, Hartmann W, Stellos K, Wurster T, et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2012;162:27-32.

13. Urwyler S, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler N, Zweifel C, Bergmann A, et al. Prognostic value of copeptin. One-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2010;41:1564–7.
14. 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.
15. 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.
16. Giannitsis G, Kehayova T, Vafaie M, Katus HA. Combined testing of high-sensitive troponin T and copeptin on presentation at prespecified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Chem*. 2011;57:2452–5.
17. Lotze L, Lemm H, Heyer A, Müller K. Combined determination of highly sensitive troponin T and copeptin for early exclusion of acute myocardial infarction: First experience in an emergency department of a general hospital. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:509–15.
18. 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.
19. Lipinski M, Escárcega R, 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 Cardiol*. 2014;113:1581–91.
20. Steg G, James SK, Atar D, Madano LP, Lundqvist C, Borger MA, et al. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:e1–46.
21. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
22. Civeira Murillo E, del Noyal Saez F, Álvarez Ruiz AP, Ferrero Zorita J, Alcantara AG, Aguado GH, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Intensiva*. 2010;34:22–45.
23. Llorens P, Sánchez M, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Piñera P, Miró O, and on behalf of COPED study investigators. The utility of copeptin in the emergency department for non-ST-elevation myocardial infarction rapid rule out: COPED-MIRRO study. *Eur J Emerg Med*. 2014;21:220–9.
24. Maisel A, Mueller C, Neath SX, Christenson RH, Morgenthaler NG, McCord J. 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.
25. Duchenne J, Mestres S, Dublanchet N, Combaret N, Marceau G, Caumon L, et al. Diagnostic accuracy of copeptin sensitivity and specificity in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction with troponin I below the 99th centile at presentation. *BMJ Open*. 2014;4:e00449, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004449>.
26. Dupuy AM, Chastang E, Cristol JP, Jreige R, Lefebvre S, Sebbane M. Analytical performances of the newly developed, fully automated Kryptor Copeptin assay: Which impact factor for myocardial infarction rules out in the emergency department. *Clin Lab*. 2012;58:635–44.
27. Chevenier-Gobeaux C, Freund Y, Claessens YE, Guerin S, Bonnet P, Doumenc B, et al. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *Int J Cardiol*. 2011;166:198–204.
28. Charpentier S, Maupas-Schwalm F, Cournot M, Elbaz M, Botella JMMD, Lauque D. Combination of copeptin and troponin assays to rapidly rule out non-ST elevation myocardial infarction in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2012;19:517–24.
29. Bohyn E, Dubie E, Lebrun C, Jund J, Beaune G, Lesage P, et al. Expeditious exclusion of acute coronary syndrome diagnosis by combined measurements of copeptin, high-sensitivity troponin, and GRACE score. *Am J Emerg Med*. 2014;32:293–6.
30. Möckel 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*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu178>.
31. Möckel M, Searle J. Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:421, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-014-0421-5>.
32. Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem*. 2009;55:1303–6.