

COPEPTINA COMO MARCADOR BIOQUÍMICO PARA EL DESCARTE TEMPRANO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Johann Palacios¹, Noel Silva².

¹Licenciado en Bioanálisis. Profesor Instructor. Cátedra de Pasantías Hospitalarias. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. ²Licenciado en Bioanálisis, Magíster en Biotecnología y Bioinformática, Magíster en Administración de negocios. Gerente de Corpodiagnóstica, Caracas, Venezuela.

Recibido para publicación el 15 septiembre 2017. Aprobado para publicación el 30 octubre 2017.

RESUMEN:

El infarto agudo de miocardio (IAM) se considera en Venezuela la principal causa de muerte entre las enfermedades cardiovasculares, con una tasa anual de 18% lo que representa 31.338 fallecidos en el año 2015. El descarte temprano de dicha enfermedad es una importante necesidad en los servicios de urgencia y es de gran interés para el clínico al momento del ingreso de los pacientes a la emergencia. Recientemente, se ha estudiado que la copeptina, fragmento carboxilo terminal de la preprohormona vasopresina, es un biomarcador de estrés endógeno agudo, que puede ser usado en el descarte de síndrome coronario agudo como un marcador de alto pronóstico. La copeptina en combinación con la Troponina T cardíaca (cTnT) podría ser considerado un biomarcador potencialmente prometedor en el diagnóstico de IAM.

Palabras claves: Infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo, copeptina, descarte temprano, valor predictivo negativo.

COPEPTIN AS A BIOCHEMICAL MARKER FOR THE EARLY DISCARDATION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

SUMMARY

Acute myocardial infarction (AMI) is considered the main cause of death among cardiovascular diseases in Venezuela, with an annual rate of 18%, which represented 31,338 deaths in 2015. The early ruling out of this disease is an important need in emergency services and is of great interest to the clinician when patients are admitted to the emergency room. Recently, it has been shown that copeptin, a carboxyl terminal fragment of the preprohormone vasopressin, is a biomarker of acute endogenous stress, which can be used to rule out acute coronary syndrome as a marker of high prognosis. Copeptin in combination with cardiac Troponin T (cTnT) could be considered a potentially promising biomarker in the diagnosis of AMI.

Keywords: Acute myocardial infarction (AMI), acute coronary syndrome, copeptin, early discard, negative predictive value.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. En el 2015 murieron por esta causa 17,7 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebrovasculares (ACV). Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios (1).

En Venezuela, las afecciones del corazón y los vasos sanguíneos son la principal causa de muerte y representan una creciente carga sanitaria, social y económica (2). Así, en nuestro país, se estima que las afecciones del corazón y los vasos sanguíneos produjeron 52.706 muertes en el año 2015 (2). Este número de defunciones representó el 31% de toda la mortalidad y el 43 % de la mortalidad por enfermedad no transmisible (2).

La enfermedad isquémica del corazón, y particularmente el infarto de miocardio (IM), es la causa número uno de mortalidad cardiovascular en la población adulta venezolana (2). En efecto, en nuestro país, la cardiopatía

Solicitar copia a: Lic. Johann Palacios. (e-mail: palacios.johann@gmail.com)

isquémica es responsable de 31.338 muertes anuales, es decir, el 18% de toda la carga de mortalidad (2). Además, en Venezuela, el 58% de la mortalidad es por enfermedad cardiovascular y el 25% de la mortalidad por enfermedad no transmisible son atribuibles a la cardiopatía isquémica (2).

La estratificación del riesgo cardiovascular es una tarea central en la medicina de emergencia. El enfoque más actual y común para el diagnóstico de síndrome coronario agudo, está constituido por la determinación de troponina cardíaca en sangre, electrocardiograma y la clínica del paciente. Hoy en día se dispone de un nuevo biomarcador cardíaco llamado copeptina, el cual evaluado conjuntamente con la troponina cardíaca en una sola muestra del paciente, pareciera proporcionar un diagnóstico más rápido y accesible a la población en riesgo.

El objetivo de esta revisión es describir el uso diagnóstico y posible papel pronóstico de la copeptina en el servicio de emergencia del paciente con infarto al miocardio.

Arginina vasopresina (AVP)

La arginina vasopresina (AVP), también conocida como vasopresina u hormona antidiurética (ADH) es una de las hormonas clave del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA). La AVP, es una hormona peptídica (nonapéptido) encontrada en la mayoría de los mamíferos incluyendo seres humanos, derivada de una preprohormona precursora que se sintetiza en el núcleo supraóptico y el núcleo paraventricular del hipotálamo, almacenándose en las vesículas secretoras de la parte posterior de la glándula pituitaria (neurohipófisis), donde se libera al sistema de circulación sanguíneo en respuesta a la reducción del volumen plasmático, aumento de la osmolaridad del plasma y la colescistoquinina en el intestino delgado, ejerciendo fuertes efectos vasopresores y antidiuréticos (3,4). La arginina vasopresina es degradada de prevasopresina a pro-vasopresina la cual migra a lo largo de los axones neuronales a la hipófisis posterior y es liberada subsecuentemente en tres fragmentos: vasopresina, neurofisina-II y copeptina.

Una vez secretada a la circulación, la vasopresina se acompaña de su proteína transportadora, neurofisina-II, la cual no tiene una actividad biológica independiente. La vasopresina es liberada por la vasopresinasa con una vida media de aproximadamente 15 minutos, y por eso se administra mediante infusión continua para

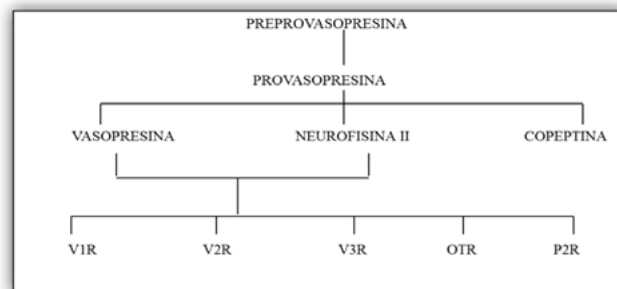


Figura 1. Diagrama de flujo que demuestra la síntesis, liberación y mecanismo de acción de la arginina-vasopresina. Receptores (V1R, V2R, V3R), Oxitocina (OTR), Purinérgico (P2R) (3).

el manejo del shock vasodilatador (5). Es importante en el control del balance de líquidos y la regulación vasomotora, se involucra de manera activa en coordinar las respuestas autonómicas y endócrinas a los trastornos homeostáticos. Por otra parte ejerce sus acciones a través de tres receptores acoplados, que se distribuyen hacia una amplia variedad de tejido: AVP1aR: se expresan en las células musculares lisas vasculares, hepatocitos, plaquetas, células del cerebro y células del útero; AVPV1bR: son expresadas en las células de la glándula pituitaria anterior y en todo el cerebro, especialmente en las neuronas piramidales del campo del hipocampo y en la periferia del páncreas; y AVPV2: (receptores V2) se expresan en el túbulo renal, principalmente en el túbulo contorneado distal y colector permitiendo la excreción de un menor volumen de concentrado de orina, también se expresa en el hígado donde su estimulación libera una variedad de factores de coagulación en la sangre (3). La activación de AVPR1A y AVPR1B estimulan la fosfolipasa C, mientras que la activación de AVPR2 estimula la adenilatoclasa (3).

En el sistema vascular, la arginina vasopresina incrementa la resistencia vascular periférica y por ende aumenta la presión arterial, tratándose de un importante mecanismo de compensación, para la restauración de la presión arterial en un shock hipovolémico como ocurre durante una hemorragia así como también ha estado implicada en la formación de la memoria, incluyendo reflejos retardados, imagen, memoria a corto y largo plazo (aunque el mecanismo sigue siendo desconocido) y responsable de la temperatura, por su liberación desde el hipotálamo proyectándose hacia la región del hipocampo (3).

En las últimas décadas, la arginina vasopresina, ha

ganado mucha importancia por su utilidad diagnóstica a los estados de desorden de balance hidrolítico, secundario a enfermedades cardiovasculares, renales o patologías endocrinas (3).

Sin embargo, existe la preocupación en la actualidad acerca de la fiabilidad metodológica de los laboratorios en los ensayos para medir niveles de concentración plasmáticas de AVP, debido al hecho que en *ex vivo* (medición fuera de organismo, con un mínimo de alteraciones de las condiciones naturales) es inestable (4). Más del 90 % de AVP se une a plaquetas y se elimina rápidamente, resultando una subestimación de los niveles de AVP en casos de almacenamiento prolongado de muestras de sangre sin procesar (3,4). La complejidad preanalítica (como por ejemplo la extracción del péptido), y la falta de facilidad y disponibilidad de ensayos rápidos para determinar AVP, ha limitado el uso clínico del mismo, y debido a su pequeño tamaño que impide ser determinado por inmunoensayos de sándwich y que por las necesidades de ensayos competitivos requieren de mucho tiempo y son pocos sensibles (3). También la arginina vasopresina aislado del plasma es inestable, incluso cuando se almacenan a -20°C (3).

Fisiología de la copeptina

La arginina vasopresina se deriva de una proteína precursora de 166 aminoácidos preprovasopresina que es procesada desde el hipotálamo y sintetizada en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular. Posteriormente se transporta hasta la adenohipófisis a través de los axones terminales de las neuronas magnocelulares donde se almacenan en gránulos, los cuales consisten en un péptido señal, arginina vasopresina (AVP), neurofisiina II y copeptina, en relación equimolar (3, 6). La copeptina puede actuar en conjunto con la neurofisiina II (estructura compleja con muchos enlaces disulfuros intramoleculares asociada con AVP durante la maduración y el transporte) como una proteína transportadora de la AVP (3, 7, 8).

La copeptina es la parte carboxilo terminal de la proteína precursora preprovasopresina como se observa en la figura 2; es un largo péptido glicosilado de 39 aminoácidos que contiene un segmento central rico en leucina con una masa molecular aproximadamente 5 kDa, y que desempeña un rol importante en la correcta formación estructural del precursor de la arginina

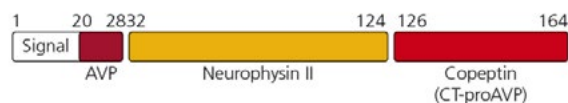


Figura 2. Preprohormona arginina vasopresina; arginina vasopresina (AVP), neurofisiina II, copeptina carboxilo terminal (CT-proAVP) (6,8).

vasopresina (3, 7, 8). Recientemente, se ha caracterizado la estructura de la copeptina circulante, mediante técnicas cromatográficas, determinándose un peso molecular de 5 kDa. (7, 8).

Copeptina como biomarcador

La copeptina es una hormona de estrés de importancia pronóstica y discriminadora de diagnóstico, con una correlación positiva entre el nivel de estrés individual y la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, las concentraciones séricas de copeptina están determinadas por diversos factores, entre los que destacan la enfermedad *per se* y factores epigenéticos que condicionan la elevación de las concentraciones de hormonas de estrés que reflejan el daño al que está sometido el individuo por la enfermedad preexistente y guardan una relación lineal con el proceso de recuperación (9).

La copeptina es un biomarcador fácilmente medible que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo. Las concentraciones de copeptina en pacientes sanos son de 1,70 a 11,25 pmol/L. Los hombres tienen valores ligeramente más altos que las mujeres, pero no es una diferencia significativa. A diferencia de muchos otros biomarcadores, la concentración plasmática de copeptina fue similar en los diferentes grupos de edad (9).

A diferencia de la AVP y el cortisol, la copeptina es estable tanto en suero y plasma a temperatura ambiente y puede ser fácilmente medido *ex vivo* como un fragmento de "sombra" de AVP en la circulación (9, 10), en ensayos de quimioluminiscencia manuales o completamente automatizados. El esquema de ensayo para la medición de copeptina se muestra en la Figura 3. El ensayo requiere un volumen mínimo de suero o plasma y el tiempo total para completar el análisis es de

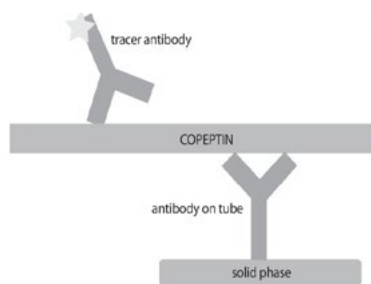


Figura 3. Esquema de ensayo para la medición de copeptina. Fuente: doi:10.11613/bm.2013.021 (9)

entre 20 y 30 minutos (9), lo cual es crítico para elegir un biomarcador útil en el entorno de las emergencias, por lo que es adecuada para las mediciones de rutina como alternativa a la AVP (10).

Copeptina en el infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en los países industrializados y países del tercer mundo. Por lo tanto, es importante garantizar la detección temprana y la precisión del diagnóstico. Estas capacidades ayudarán a realizar intervenciones rápidas en el IAM y evitarán el alta prematura de pacientes con IAM no reconocidos en la emergencia (10). Los métodos más importantes en el diagnóstico del IAM son el electrocardiograma (ECG) y la determinación de la concentración sérica de troponina T cardíaca (cTnT), que complementan la evaluación clínica. La Tn cardíaca es superior a otros biomarcadores disponibles para el diagnóstico de IAM, incluida la mioglobina, la fracción MB de la creatina quinasa (CK-MB), la mieloperoxidasa y la proteína transportadora de ácidos grasos del corazón (11). A pesar de estos métodos y biomarcadores, la exclusión de IAM sigue siendo rigurosa. El ECG es de poca ayuda en la exclusión de AMI porque entre un cuarto y un tercio de los pacientes con IAM no muestran cambios significativos en el ECG en presencia de isquemia cardíaca aguda en curso. Sin embargo, el ECG es necesario para la identificación de pacientes con elevación del segmento ST (12). Los biomarcadores cardíacos convencionales, como CK-MB y TnT, no pueden ayudar en la exclusión rápida de IAM en pacientes que se presentan en el hospital en las primeras horas de presentar síntomas sugestivos de IAM. Esto se debe a que sus concentraciones no aumentan durante las primeras horas del IAM (13). Por

lo tanto, la exclusión de IAM requiere el seguimiento de los pacientes entre un período de 6 a 9 horas y la toma de muestras de sangre en serie para la medición de la concentración de cTnT (12,14,15).

Para aumentar la precisión en la detección del IAM se ha desarrollado una troponina T cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTnT), que permite medir concentraciones 10 veces inferiores a las anteriores. Este ensayo permite una mayor precisión y una detección más temprana del IAM. Sin embargo, a pesar de su capacidad para el diagnóstico más temprano del IAM, todavía hay un intervalo "ciego a la troponina" después del inicio del dolor torácico debido a la liberación retardada de troponina (16,17). El uso de este ensayo permite la detección de lesiones miocárdicas debidas a un amplio espectro de patologías que incluyen la isquemia miocárdica y la remodelación fisiológica de los miocitos. Aumenta el número de pruebas positivas al ingreso en comparación con los ensayos menos sensibles, lo que complica la clasificación y el manejo de los pacientes con dolor torácico (10).

Si el organismo se expone a estrés endógeno como el IAM, se activa el sistema AVP y la copeptina se excreta a la circulación independientemente de la necrosis de las células cardíacas (16). Después del inicio del dolor torácico, la copeptina se eleva en 3 a 4 horas, alcanzando un valor máximo en el primer día (14,17). Durante el segundo día, comienzan a disminuir lentamente y alcanzan una meseta después de 3 a 5 días. Desde el aspecto fisiopatológico, la disminución de la concentración de copeptina solo un día después de la isquemia miocárdica puede indicar un ajuste al estrés neurohumoral por activación del sistema AVP después del IAM (17). La copeptina aumenta en un momento en que otros biomarcadores aún son indetectables. Las concentraciones de CK-MB, TnT y hs-cTnT alcanzan valores máximos después de más de 14 horas y regresan a sus valores normales más lentamente (13). La copeptina es más sensible que la cTnT y la mioglobina dentro de las primeras 3 horas de la detección del IAM. La sensibilidad de la copeptina es del 75,2 % (punto de corte > 9,8 pmol/L), la cTnT del 43 % (punto de corte > 0,03 µg/L) y la mioglobina del 62,3 % (punto de corte > 107 ng/mL). Sin embargo, en la exclusión final del IAM, la copeptina no es capaz de reemplazar a la cTnT, sino que solo permite tomar decisiones más tempranas en la práctica clínica. La combinación de copeptina y cTn, en comparación con solo cTn, mejora la precisión

diagnóstica del IAM alcanzando una sensibilidad del 85,1% y un valor predictivo negativo (VPN) del 92,4% a las 3 horas del inicio del dolor torácico. La sensibilidad y el VPN más altos se lograron con 9,8 pmol/L como punto de corte que representa el percentil 95 (18). Reichlin *et al.* reportaron una mayor sensibilidad y VPN utilizando ambos marcadores en la exclusión de IAM. Una concentración de copeptina < 14 pmol/L en combinación con un TnT \leq 0,01 μ g/L descarta IAM en la presentación con una sensibilidad del 98,8 % y un VPN del 99,7 % (15). Por lo tanto, tal combinación de biomarcadores permitiría la exclusión rápida y precisa del IAM en una etapa temprana de presentación sin necesidad de tomar muestras de sangre en serie (12). Esta estrategia de utilizar más biomarcadores (cTnT o hs-cTnT para la detección y cuantificación de la necrosis miocárdica, y copeptina para la cuantificación del estrés endógeno) para evaluar el resultado después del IAM tiene una ventaja porque incluye varias vías patológicas y puede tener importancia pronóstica (11,13,15).

En un estudio reciente, Lotze *et al.* encontraron una correlación positiva entre hs-cTnT y copeptina en el momento de la presentación inicial del IAM ($r = 0,41$; $P < 0,001$). El valor de corte de 0,014 μ g/L para hs-cTnT se puede utilizar para la exclusión rápida de IAM con una sensibilidad del 92,3 %, una especificidad del 53,5 %, un valor predictivo positivo (VPP) del 16,7 % y un VPN del 98,6 %. Los valores correspondientes para la copeptina son 69,2%, 47,3%, 11,7% y 93,9%, respectivamente. Valor de corte de 0,014 μ g/L para hs-cTnT en combinación con un valor de copeptina < 14 pmol/L al ingreso excluye IAM con una sensibilidad del 100 %, especificidad del 34,9 %, VPP del 13,4 % y VPN del 100 %, lo que indica que esta combinación de biomarcadores tiene una mayor precisión diagnóstica que el uso de solo hs-cTnT o copeptina (18). Además, Meune *et al.* informó que la combinación de hscTnT y copeptina al ingreso en comparación con el uso de hs-cTnT aumentó la detección del síndrome coronario agudo (SCA) en un nivel similar al de la medición en serie de hs-cTnT. La combinación de hs-cTnT y copeptina al ingreso excluye el SCA con una sensibilidad del 86,7 % y un VPN del 82,6 % (el valor de hs-cTnT de 0,014 μ g/L es el percentil 99 del ensayo; el valor de corte de copeptina es 14 pmol/L). La sensibilidad de solo la hs-cTnT medida al ingreso fue del 73,3 % y el VPN del 76,5 %, mientras que la sensibilidad y el VPN de la hs-cTnT medida después de 3 horas fue del 83,3 % y el 83,9 %, respectivamente (16).

La concentración de copeptina es significativamente mayor en pacientes con sospecha de SCA con diagnóstico final de IAM en comparación con pacientes con sospecha de SCA con diagnóstico final diferente. Estos diagnósticos incluyen angina inestable y otras causas cardíacas y no cardíacas de dolor torácico (13). Los pacientes con angina inestable tienen una concentración de copeptina similar a la de los pacientes con otras causas de dolor torácico (15). Por lo tanto, la isquemia, siempre que no se acompañe de necrosis (p. ej., angina inestable), no provoca una mayor secreción de copeptina que otras causas de dolor torácico. Además, la copeptina no puede discriminar a los pacientes con angina inestable de los pacientes con dolor torácico no isquémico (15).

Conclusión

La copeptina, es un biomarcador liberado en la circulación bajo estrés endógeno, que puede ser usado en el descarte de síndrome coronario agudo como un marcador de alto pronóstico. La copeptina en combinación con la Troponina T cardíaca (cTnT) podría ser considerado un biomarcador potencialmente prometedor en el diagnóstico de IAM. Sin embargo, la copeptina aún está en pañales y se necesita más investigación para demostrar su utilidad clínica.

Referencias

1. World Health Organization, nota informativa Mayo 2017. Disponible: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Consultado septiembre 2, 2017
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2015. Venezuela Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015). Results 1990-2015. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). <http://www.healthdata.org/>. 2015.
3. Dabla PK, Dabla V, Arora S. Co-peptin: Role as a novel biomarker in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2011; 412:22-28. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.09.034>.
4. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, Ulmer H, *et al.* Copeptin and Arginine Vasopressin Concentrations in Critically Ill Patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4381-4386. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2830>
5. Russell JA. Vasopressin in vasodilatory and septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(4):383-391. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328263885e>.
6. Holmes C, Patel B, Russell J, Wally K. Physiology of

- Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock, CHEST 2001;120(3):989-1002. <https://doi.org/10.1378/chest.120.3.989>.
7. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the Precursor of Vasopressin. Clin Chem. 2006;52(1):112-119 <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.060038>.
 8. Morgenthaler NG. Copeptin: A Biomarker of Cardiovascular and Renal Function. Congest Heart Fail. 2010;16(Suppl 1):S37-44. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00177.x>.
 9. Müller B y colaboradores. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. Eur J Clin Invest 2007;37(2):145-152. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01762.x>.
 10. Lippi G, Plebani M, Di Somma S, Monzani V, Tubaro M, Volpe M, *et al*. Considerations for early acute myocardial infarction rule-out for emergency department chest pain patients: the case of copeptin. Clin Chem Lab Med. 2012;50:243-253. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2011-0845>.
 11. Hernández-Romero D, García-Salas JM, López-Cuenca A, Pérez-Berbel P, Puche C, Casas T, *et al*. High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS. Scientific World J. 2012;2012:578616. <https://doi.org/10.1100/2012/578616>.
 12. Ray P, Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C, Reichlin T, Twerenbold R, Claessens YE, *et al*. Combined copeptin and troponin to rule out myocardial infarction in patients with chest pain and a history of coronary artery disease. Am J Emerg Med. 2012;30:440-448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2011.12.008>
 13. Gu JL, Voors AA, Zijlstra F, Hillege HL, Struck J, Masson S, *et al*. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2011;100:1069-1076. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-011-0343-y>.
 14. Von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Hartmann O, Doehner W, Stellos K, *et al*. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Int J Cardiol. 2012;162:127-132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.12.105>.
 15. 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;54:60-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.076>.
 16. Meune C, Zuily S, Wahbi K, Claessens YE, Weber S, Chenevier-Gobeaux C. Combination of copeptin and high-sensitivity cardiac troponin T assay in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A pilot study. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104:4-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2010.11.002>
 17. Lotze U, 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;7:509-515. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S21753>.
 18. 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;55:2096-2106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.029>.