

## Evaluation of Chest Pain and Copeptin + Troponin T as A Biomarker of Exclusion in Acute Ischemic Coronary Syndrome Without ST-Segment Elevation (AMI SE-SST) / Unstable Angina

Ricardo Gabriel Ascencio Tene<sup>1\*</sup>, Verónica Michelle Ledesma Martínez<sup>2</sup>, Carmen Adriana Pérez Medina<sup>3</sup>, Rafael Camacho Cortés<sup>4</sup>, Ramón Sígala Arellano<sup>5</sup>, Claudia Margarita Ascencio Tene<sup>6</sup>, Héctor Raúl Pérez Gómez<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Profesor-Investigador. Especialista en Medicina de Urgencias.

Adscrito al servicio de Urgencias Adultos del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

<sup>2</sup>Medico Residente de Segundo Año de la Especialidad en Patología Clínica.

<sup>3</sup>Medico Residente de Segundo Año de la Especialidad en Medicina de Urgencias.

<sup>4</sup>Médico Internista. Jefe de servicio de Urgencias Adultos.

<sup>5</sup>Patólogo Clínico. Jefe de Servicio de Patología Clínica.

<sup>6</sup>Oftalmóloga. Sub Especialista en Trasplantes de Cornea.

Sub-directora de Enseñanza e Investigación

<sup>7</sup>Infectólogo. Director del OPD Hospitales Civiles de Guadalajara

Institución donde se realizó: Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde

Dirección: Hospital 278, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco.

### Article Info

**Received:** October 18, 2021

**Accepted:** October 23, 2021

**Published:** December 21, 2021

**\*Corresponding author:** Ricardo Gabriel Ascencio Tene, Profesor-Investigador. Especialista en Medicina de Urgencias.

Adscrito al servicio de Urgencias Adultos del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara.

**Citation:** Ricardo Gabriel Ascencio Tene, Verónica Michelle Ledesma Martínez, Carmen Adriana Pérez Medina, Rafael Camacho Cortés, Ramón Sígala Arellano, Claudia Margarita Ascencio Tene, Héctor Raúl Pérez Gómez "Evaluation of Chest Pain and Copeptin + Troponin T as A Biomarker of Exclusion in Acute Ischemic Coronary Syndrome Without ST-Segment Elevation (AMI SE-SST) / Unstable Angina" *Clinical Case Reports and Clinical Study*, 5(5); DOI: 10.61148/2766-8614/JCCRCS/098

**Copyright:** © 2021 Ricardo Gabriel Ascencio Tene. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstract:

**Introduction:** The diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) in patients who have chest pain is difficult at times. Serum markers play an important role in the diagnosis of AMI when other indicators could be negative or questionable. The markers used in the diagnosis of infarction are creatine kinase (CK), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), myoglobin and troponin T and troponin I. Copeptin: is the C-terminal pro - vasopressin, a glycopeptide of 39 amino acids and a novel marker for rapid and reliable exclusion of AMI.

**Objective:** To evaluate the patient with chest pain in the adults emergency department triage and determine levels of Copeptin + Troponin at initial presentation to make better decisions based on reliable and accurate exclusion in patients with Ischemic Acute Coronary Syndrome (SICA) without ST-segment elevation / Unstable Angina (SE-SST / AI) in the Old Civil Hospital of Guadalajara "Fray Antonio Alcalde".

**Methods:** Study Design: Observational, analytical, prospective cohort study

**Results:** The point lower cutoff of 10 pmol / l copeptin has diagnostic performance with a sensitivity 23.7% (95% CI 10-37), specificity of 100%, a positive predictive value of 29% (95% CI 15-43), a negative predictive value of 100% a positive likelihood ratio of 1.31 (95% CI 1.1-1.56) and a negative likelihood ratio of 0. If we modify cutoff to 13 pmol / l sensitivity decreased to 91.7% with a specificity of 52.6%.

**Conclusions:** In the study population, the cutoff levels of copeptin that achieved the best negative predictive value for SICA (SE-SST / AI) was 10 (VPN 100%, specificity of 100% and a negative LR of 0). Unlike the cutoff point was considered to 6.6 pmol / l.

**Key Words:** Chest pain, Ischemic Coronary Syndrome Acute Copeptin + Troponin Test, Acute Infarction and Unstable Angina

### Introduction

El dolor precordial es una de las motivos de consulta que con mayor frecuencia requiere de atención medica. Cada año en los Estados Unidos se hospitalizan 3 millones de personas para evaluación de dolor precordial; del 2 al 8% de los enfermos con Infarto Agudo al Miocardio (IAM) es dado de alta sin diagnosticar, presentando estos pacientes el doble de riesgo en cuanto a morbi-mortalidad se refiere que los ingresados y tratados correctamente, sin embargo entre el 40-60% de los pacientes ingresados en los hospitales no presentan cardiopatía isquémica.<sup>1</sup>

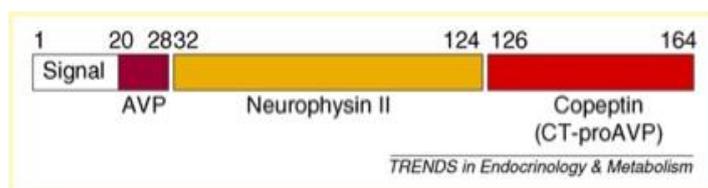


paciente que presenta dolor torácico resulta difícil en muchos casos. Los tres criterios principales señalados por la Organización Mundial de la Salud para la distinción entre el dolor torácico asociado a IAM y el dolor torácico debido a otros motivos no cardíacos son los siguientes: 1) Anamnesis del paciente acompañado de una exploración física 2) Datos electrocardiográficos y 3) Cambios en los marcadores de proteína sérica asociados al infarto de miocardio. Para realizar un diagnóstico adecuado de IAM, deben cumplirse al menos dos de estos 3 criterios.<sup>2</sup> Los marcadores de proteínas sanguíneas desempeñan un papel importante en el diagnóstico diferencial de IAM cuando otros indicadores puedan ser negativos o cuestionables. Los marcadores utilizados en el diagnóstico del infarto de miocardio son: creatina-cinasa (CK), la isoenzima MB de la creatina-cinasa (CK-MB), mioglobina y las proteínas estructurales del complejo Troponina, es decir, Troponina T y Troponina I.<sup>3</sup> La Troponina es una proteína constituyente del músculo miofibrilar y fue descubierta en 1970, sin embargo la Troponina cardíaca se aisló con radio inmuno-ensayos y fue hasta 1980 que se propuso como un marcador específico de necrosis cardíaca con alta sensibilidad en comparación con CK y CKMB.<sup>4</sup>

La Troponina como Biomarcador de elección en IAM fue impulsada en el año 2007 por la World Heart Federation Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction.<sup>5</sup>

Sin embargo recientemente se ha sido descrito un novedoso Biomarcador de stress endógeno llamado Copeptina, esta molécula es también conocida como un glucopéptido asociado al sistema Arginina-Vasopresina (AVP) el cual fue descrito por Holwerda en 1972.<sup>6</sup> la Copeptina consiste en una estructura de 39 aminoácidos, que se encuentran glucosilados, y que contienen un segmento core rico en leucina. Junto con AVP Copeptina es derivada de un precursor de 164 amino-ácidos llamado pre-pro-vasopresina, el cual consiste en un péptido de señal inicial, arginina vasopresina (AVP), Neurofisisina II y Copeptina.<sup>7</sup>

FIGURA 1.



Copeptina es la parte C-terminal de la pro-AVP (CT-pro AVP).

Los ensayos recientes acerca de la medición de la Copeptina la describen como un sándwich inmuno-luminométrico en el cual se utilizan dos anticuerpos poli clónales uno en la secuencia de amino-ácidos 132-164 de la pre-pro-vasopresina de la región C-terminal de el precursor.

Un anti-cuerpo es depositado en tubos de poli estireno y otro es etiquetado con éster de acridina para la detección por quimioluminiscencia, confiriéndole gran precisión y dinamismo. Este ensayo ofrece ventajas considerables sobre la medición de la forma madura de la Arginina-Vasopresina (AVP).<sup>8</sup>

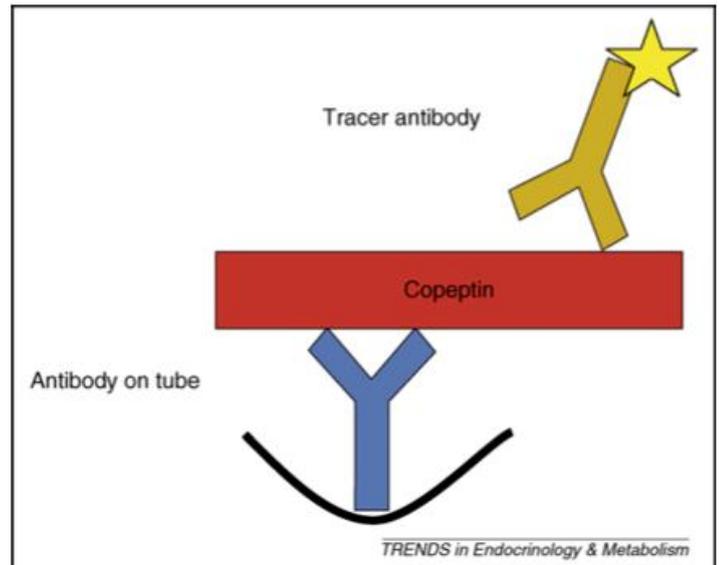


FIGURA 2

La Copeptina como Biomarcador es una hormona de estrés de importancia pronóstica y discriminadora de diagnóstico, lo que se sustenta en la correlación positiva entre el nivel de estrés individual y la magnitud del factor estresante o, en otras palabras, la gravedad de la enfermedad.

Además Copeptina es un Biomarcador fácilmente medible que refleja la situación de estrés a la que está sometida el organismo.<sup>9</sup>

Copeptina tiene gran utilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la exactitud pronóstica de Copeptina después de un infarto agudo al miocardio es más elevada en pacientes que fallecieron o que tuvieron un cuadro de descompensación de insuficiencia cardíaca crónica después de un infarto agudo al miocardio, que en pacientes supervivientes al evento, por lo tanto Copeptina es un predictor independiente de muerte en la insuficiencia cardíaca.<sup>10</sup>

La indicación concomitante Troponina I – Copeptina, en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio resulta en alta precisión diagnóstica, y bajo este razonamiento esta combinación descarta IAM con una sensibilidad del 98.8% y VPN del 99.7%.<sup>11</sup> Así mismo la determinación de Copeptina en los enfermos que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo (SCICA) es de utilidad discriminativa, porque la Copeptina, como hormona de estrés, se eleva en casos de isquemia cardíaca y no en otras afecciones, lo que la hace un excelente Biomarcador para la toma de decisiones en los enfermos con sospecha de síndrome coronario agudo.<sup>12</sup>

Así, Copeptina parece ser el Biomarcador ideal junto a Troponina para realizar la exclusión rápida del IAM Vs Troponina sola, de manera que esto obviaría la necesidad del monitoreo prolongado y determinación seriada de muestras en la mayoría de los pacientes en el escenario de los servicios de urgencias.<sup>13</sup>

Copeptina como Biomarcador para descartar rápido de IAM en el departamento de emergencias en pacientes con dolor torácico <6hrs. ha sido estudiada acorde al valor de probabilidad pre-test de la prueba y se concluyó que en el triage de estos pacientes el uso adicional de Copeptina + Troponina convencional (cTnI)



permite una rápida exclusión del IAM a pesar de cualquier combinación de probabilidad pre-test que pudiera existir para determinar la precisión de esta conclusión.<sup>14</sup>

El rol diagnóstico que confiere Copeptina en pacientes que presentan dolor torácico en la sala de urgencias es que las mediciones no solo se utilicen en el contexto de SICA, sino en otras situaciones que ponen en peligro la vida como: Disección Aórtica, Embolismo Pulmonar, Sepsis, y Neumonías, siendo esta una hormona de stress endógeno que se genera en cualquiera de estas situaciones.

El dolor torácico continua siendo un reto diagnóstico para el médico de urgencias el cual ha de prescribir el uso de Copeptina como Biomarcador cuando se tenga la certeza de que el dolor torácico tiene una probabilidad alta de ser de origen cardíaco (historia familiar y personal de SICA, características clínicas del dolor y EKG) y/o además se tenga una sospecha alta de que pudiera tratarse de otra situación que pudiera poner en peligro la vida como las citadas anteriormente, en orden de valorar la situación de stress a la que esta sometida el organismo en tal situación, con la limitante de que las muestras tendrán que recabarse de preferencia en las primeras 8 hrs de iniciados los síntomas. En conclusión, esto confirma que Copeptina confiere una nueva estrategia para pacientes que se presentan con dolor torácico de cualquier origen para ser evaluados en el triage de urgencias.<sup>15</sup> esta es la razón por la cual Copeptina recientemente ha sido enlistada entre los biomarcadores cardíacos por la Academia Nacional de Química Clínica.<sup>16</sup>

El estudio CHOPIN (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) un estudio multicéntrico de 1,967 pacientes que se presentaron en el departamento de urgencias para ser evaluados por dolor torácico en las primeras 6 hrs de inicio de los síntomas, y donde el objetivo fue demostrar que los niveles de Copeptina <14 pmol/l permitirían una rápida exclusión del IAM cuando se combinaba Troponina (cTnI) + EKG no diagnóstico y además los pacientes tuvieron un tiempo de seguimiento a 180 días, lo cual no había sido reportado en otros estudios, determino que IAM (CE-SST y SE-SST) como diagnóstico final se presentó en el 7.9% de los pacientes estudiados (156 de 1,967) confirmado con Gold Standard mientras que >60% tuvieron síntomas de origen no cardíaco. En contraste con las actuales guías de manejo para IAM donde los pacientes con dolor torácico + EKG no diagnóstico se deben quedar en observación por lo menos 3 a 6 hrs o admitirlos al hospital para descartarles un IAM, CHOPIN demostró que valores negativos de Copeptina (<14 pmol/l) + cTnI negativos, descartó en 58% un IAM, en todos los pacientes estudiados con esta característica, y que además pudieran ser egresados con seguridad de que no estaban infartados, ya que solo el 0.2% (n=32 de 35 de 156) tenía la probabilidad de tener un error en el diagnóstico. Esto llevo a que se redujera el tiempo de retraso en la toma de decisiones en un promedio de 3 a 1.8 hrs (43% de reducción) asumiendo un retraso de 3 hrs en la segunda toma de muestra para análisis. Sin embargo el mayor beneficio se observo en aquellos pacientes con riesgo intermedio de IAM evaluados por el médico de urgencias, ya que un valor de Copeptina < 14 pmol/l se comparo con un sub-grupo de riesgo que tuvo un valor de probabilidad pre-test bajo para IAM. Así ambas pruebas se sinergizaron.

Finalmente CHOPIN es el primer estudio de cohorte, prospectivo diseñado con un punto de cohorte pre determinado específicamente para evaluar el VPN en la exclusión del IAM SE-SST. Esto lo convierte en un estudio único en su tipo. El estudio permitió demostrar que un valor negativo de Copeptina (<14 pmol/l) y un valor negativo de Troponina (cTnI) tomados al momento de la presentación del paciente en el triage de urgencias, permitiría descartar un IAM con un VPN del 99%<sup>17</sup> adicionalmente CHOPIN permitió confirmar el valor predictivo de Copeptina sola como predictor de muerte a 180 días de seguimiento, lo cual había sido previamente reportado por Voors et al. y Kelly et al.<sup>18,19</sup>

Actualmente existen contribuciones originales cuyo objetivo fue evaluar Copeptina ultrasensible (us-copeptina) en combinación con Troponina ultrasensible (hs-cTnT) en estudios prospectivos que incluyeron pacientes quienes habían iniciado los síntomas durante las 12 hrs previas a su inclusión. De un total de 194 pacientes, IAM se encontró en n=52 (27%), incluidos los IAM SE-SST n=25 (13%), los pacientes con IAM tuvieron niveles mas elevados de hs-cTnT y niveles mas elevados de us-copeptina, que aquellos sin IAM. Sin embargo, la combinación de ambos biomarcadores mejoró las curvas ROC (AUC) de 0.89 [0.85-0.92] a 0.93 para hs-cTnT sola [0.89-0.97]. Así la sensibilidad y el VPN aumentaron particularmente para IAM SE-SST (el reto diagnóstico en la sala de urgencias) de 76% [54.9-90.6] a 96% [79.6%-99.9] y el VPN de 95% [90.4-98.3] a 98.9% [94.2 a 100]. Así, este estudio concluye que la evaluación de Copeptina ultrasensible (us-copeptina) combinada con Troponina de alta sensibilidad (hs-TnT) al momento de la admisión en urgencias permite descartar de manera segura IAM sobre todo aquellos SE-SST (sin elevación del segmento ST) cuando presentan resultados negativos de ambos biomarcadores.<sup>20</sup>

**OBJETIVO:** Valorar al paciente con dolor torácico en el triage del servicio de Urgencias Adultos y determinar niveles de Copeptina + Troponina al ingreso, para tomar mejores decisiones en función de la exclusión confiable y precisa en el paciente con Síndrome Coronario Isquémico Agudo (SICA) sin elevación del segmento ST/Angina Inestable (SE-SST/AI) en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Diseño del Estudio: Estudio observacional, analítico, prospectivo de cohorte.

## RESULTADOS

en la tabla No. 1 se encuentran contenidos los resultados que se obtuvieron del análisis del conjunto de variables que fueron estudiadas y que presentaron alguna significancia estadística o de tendencia que avale el trabajo descrito anteriormente. Para su interpretación se deberá utilizar el razonamiento de la confrontación de variables de riesgo Vs Angiografía Coronaria Percutánea ya que esta continúa siendo hasta este momento el estándar de oro que sirve para diagnóstico de cardiopatía isquémica del tipo IAM.



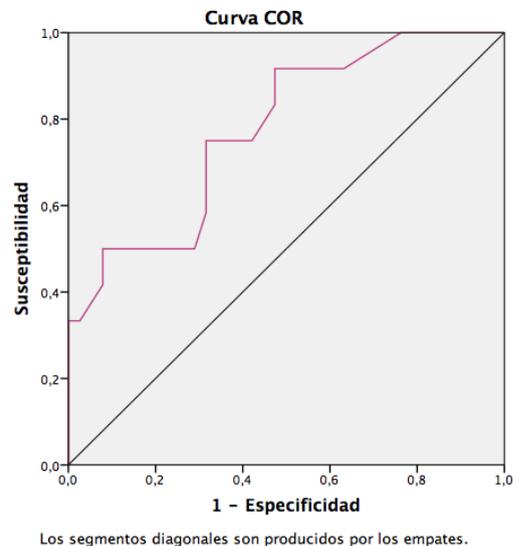
Resultado de la Angiografía para infarto agudo en el miocardio				
	NEGATIVO	valor de p	POSITIVO	valor de p
<b>HOMBRE</b>	21	0.516	8	0.248
<b>MUJER</b>	17		4	
<b>Diabetes tipo 2</b>				
Si	73.9 (17)	0.78	26.1 (6)	0.75
No	77.8 (21)		22.2 (6)	
<b>Dislipidemia</b>				
NO	86.7 (26)	0.009	13.3 (4)	0.248
Si	60 (12)		40 (8)	
<b>Tabaquismo</b>				
si	50 (8)	0.0001	50 (8)	0.248
no	88.2 (30)		11.8 (4)	
<b>Edad</b>				
	59.1 ± 15.8		56.1 ± 8.7	0.538
<b>Horas en urgencias</b>				
	5.9 ± 2		5.9 ± 2	0.99
<b>Desenlace 24 hrs de seguimiento</b>				
UCIC	3		12	< 0.001
Piso Cardiología	8		0	< 0.001
Alta de Urgencias	27		0	< 0.001
<b>Alcoholismo</b>				
si	100 (6)	0.0001	0 (0)	-
no	72.7 (32)		27.3 (12)	
<b>IMC</b>				
NORMAL <18.5-24.99	76.9 (10)	0.014	23.1 (3)	0.779
SOBREPESO >25-29.99	80.8 (21)		19.2 (5)	
OBESIDAD >30	63.6 (7)		36.4 (4)	

**TABLA 1**

El punto de corte menor de 10 pmol/l de Copeptina tiene un desempeño diagnóstico con una sensibilidad 23.7% (95% IC 10-37), y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 29% (95% IC 15-43), un valor predictivo negativo del 100%, una razón de verosimilitud positiva de 1.31 (95% IC 1.1-1.56) y una razón de verosimilitud negativa de 0.

Si el punto de corte lo modificamos a 13 pmol/l la sensibilidad disminuyó a 91.7% con una especificidad de 52.6%

**FIGURA 3**



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**TABLA 2**

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: valor absoluto de la Copeptina para punto de corte menor de 10				
Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,776	,076	,004	,628	,925

**DISCUSION:**

La cardiopatía isquémica continua siendo una de las principales causas de mortalidad en México y en todo el mundo. La cardiopatía isquémica engloba a un espectro de enfermedades incluidos los síndromes coronario agudos, con y sin elevación del segmento ST en el EKG, y las Anginas Inestables.<sup>21</sup> El diagnóstico se SICA (síndrome coronario agudo) se realizó conforme a los criterios marcados por la OMS (*World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Technical report series number 168. Geneva: World Health Organization; 1959.* Además de las actuales guías de manejo de ESC (*Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Grupo de trabajo para el manejo del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) Revista Española Cardiología 2012*). Para la determinación de Copeptina, las muestras sanguíneas se procesaron en un equipo B.R.A.H.M.S. KRYPTOR compact PLUS de Thermo Scientific™ en el cual se procesan ensayos inmuno-fluorescentes automatizados para la determinación de C-terminal pro Arginina Vasopresina (CT-proAVP Copeptina) en suero humano, en tubos con heparina o con EDTA plasma. Las pruebas de determinación cuantitativa rápida de Creatina-cinasa MB (CK-MB) mioglobina,



Troponina I, BNP, y Dímero D se realizaron con un Panel Triage® Profiler SOB™ Prospecto. Acorde a nuestros objetivos seleccionamos enfermos con dolor torácico en el triage de urgencias, que hubieran iniciado sus síntomas en las últimas 6 hrs. Y se les tomó un EKG de inicio, toma de muestra para realización de la prueba de Troponina y Copeptina y se monitorizaron en cama, aquellos con una sospecha alta de SICA. Para obtener los resultados de la angiografía coronaria se le dio seguimiento a los pacientes a las 24 hrs. En la UCIC (unidad de cuidados intensivos coronarios). Finalmente tras el cruce de las variables de estudio concluimos que: 1) En nuestro estudio el género masculino tuvo una incidencia mayor de IAM que el femenino, lo cual resulta compatible con lo reportado por De'gano Elosua R, Marrugat J.<sup>22</sup> en cuanto a los factores de riesgo la dislipidemia y tabaquismo como predictores de infarto agudo al miocardio se mostraron con diferencias significativas, aumentando el riesgo de sufrir un IAM si están presentes al momento de la evaluación de los pacientes. El desenlace a las 24 hrs mostró que los pacientes ingresados a la UCIC superaron a los NO IAM, como lo reportado en la literatura.<sup>23</sup> sin embargo uno de nuestros principales hallazgos es que los enfermos a quienes se les realizó la prueba Copeptina-Troponina de manera inicial y está mostrara valores negativos a lo señalado en nuestros resultados (Copeptina de 10 pmol/l / Troponina <0.05 pg/ml) fueron dados de alta desde urgencias en un tiempo de 6 hrs aproximadamente, esto convierte a la prueba de Copeptina en un excelente marcador de descarte, cuando sus niveles se encuentran por debajo del punto de corte < 10 pmol/l. Para lograr el objetivo principal en nuestro estudio, se tuvo que lograr en primer plano la determinación de un valor de corte significativo (punto de inflexión en la curva ROC) que lograra una sensibilidad por arriba del 95% y una especificidad cercana al 100%, para lo cual tuvimos que ajustarnos a encontrar este punto de inflexión, ya que para la población mexicana no existen reportes en los cuales se pueda tener confiabilidad absoluta + precisión en las pruebas de laboratorio, en donde, el valor de corte encontrara VPN del 100%. Esto figura en los reportado previamente por Maisel y Muller<sup>24</sup> y Camille Chenevier-Gobeaux<sup>14</sup> Así, esta es una de nuestras principales fortalezas, ya que esto denota claramente que Copeptina como Biomarcador de daño endógeno, podría conferir sensibilidad y especificidad altas con predicciones negativas (VPN) altas, para detectar un IAM en sus fases tempranas (primeras horas) por sí sola, aumentando su valor predictivo cuando se suma a valores bajos de Troponina, además podría servir como un predictor de muerte en el seguimiento de los pacientes a los 180 días como lo reportado por el grupo de estudio CHOPIN<sup>17</sup> y Voors et al. Y Kelly et al.<sup>18,19</sup>

## CONCLUSIONES

En el presente estudio, el punto de corte de niveles de Copeptina que logró el mejor valor predictivo negativo para infarto agudo en el miocardio fue de 10 (VPN 100%, especificidad de 100% y un RV negativo de 0). A diferencia del punto de corte que se ha considerado de 6.6 pmol/l. La importancia de este Biomarcador radica en la capacidad que tiene para descartar infarto agudo al miocardio en nuestra población, el mejor desempeño diagnóstico en este caso se logró discriminar teniendo un punto corte de 10 pmol/l.

**LIMITACIONES:** Se requieren más estudios con una muestra más amplia para poder confirmar estos resultados.

## BIBLIOGRAFIA

- Pedro Suasnavar, Gustavo Sotomora. Dolor precordial asociado a cardiopatía isquémica en el servicio de urgencias de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, Volumen 23, Numero 2, Julio-Diciembre 2013.
- World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Technical report series number 168. Geneva: World Health Organization; 1959.
- Bodor, G.S., Porter S., Landt, Y. and Ladenson, J.H. Development of Monoclonal Antibodies Specific for Troponin I and Preliminary Results in Suspected Cases of Myocardial Infarction. *Clin. Chem.* **38**: 2203-2214, 1992.
- Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93:1651-7.
- Troponin T and myocardial damage. *Lancet* 1991; 338:23-4.
- Holwerda, D.A. (1972) A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur. J. Biochem.* **28**, 334-339
- Land, H. et al. (1982) Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 295, 299-303
- Morgenthaler, N.G. et al. (2006) Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.* **52**, 112-119
- Christ C, Opal M. The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2010; 14:203-211.
- Khan S, Dhillon O, O'Brien R, Struck J, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115:2103-2110.
- Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116:99-109.
- Carillo-Esper R, De la torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante Biomarcador pronóstico. *Med Int Mex* 2013; 29:380-387.
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:60-8.
- Camille Chenevier-Gobeaux, Yonathan Freund, Yann-Erick Claessens, Sylvie Guérin, Pascale Bonnet, Benoit Doumenc, François Leumani, Claudine Cosson, Jean-Christophe Allo, Bruno Riou, Patrick Ray. Copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction in emergency department. *International Journal of Cardiology* 166 (2013) 198-204
- Christian Folli, Dario Consonni, Marzia Spessot, Laura Salvini, Marta Velati, Guido Ranzani, Rita Maiavacca, Valter Monzani. Diagnostic role of copeptin in patients presenting with chest pain in the emergency room. *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 189-193
- Wilson Tang, W.H. et al. (2007) National Academy of



- Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in
17. Alan Maisel, MD, Christian Mueller, MD, Sean-Xavier Neath, MD, PHD, Robert et al. Copeptin Helps in the Early Detection of Patients With Acute Myocardial Infarction. Primary Results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) JACC Vol. 62, No. 2, 2013 July 9, 2013:150–60
  18. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTI- MAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30:1187–94.
  19. Kelly D, Squire IB, Khan SQ, et al. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 2008; 14:739–45.
  20. Mustapha Sebbane MD, PhD, Sophie Lefebvre PhD, Nils Kuster PharmD, Riad Jreige MD, Estelle Jacques MD, Stéphanie Badiou PharmD, PhD, et al. Early rule out of acute myocardial infarction in ED patients: value of combined high-sensitivity cardiac troponin T and ultrasensitive heart failure. *Circulation* 116, e99–e109
  21. Alan Maisel, MD, Christian Mueller, MD, Sean-Xavier Neath, MD, PHD, Copeptin Helps in the Early Detection of Patients with Acute Myocardial Infarction. Primary Results of the CHOPIN Trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) Vol. 62, No. 2, 2013
  22. copeptin assays at admission. *American Journal of Emergency Medicine* 31 (2013) 1302–1308
  23. Martínez-Sánchez C, Martínez Reding J, Arias Mendoza A, et al. Epidemiología de los SICA en México Intersistemas 2004, 2008, RENASICA 2005
  24. De´gano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del numero de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472–81.
  25. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez, José Ramón Azpiri-López, Alonso Autrey Caballero, et al RENASICA II Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (*Arch Cardiol Mex* 2005; 75:S6-S19).