

Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico

Raúl Carrillo-Esper,¹ Teresa de la Torre-León²

RESUMEN

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se activa en respuesta al estrés. La arginina-vasopresina es una hormona de estrés implicada en la respuesta hemodinámica y en la osmorregulación. La copeptina es un glucopéptido de 39 aminoácidos que incluye el segmento C-terminal de la arginina-vasopresina que se secreta conjuntamente con la arginina-vasopresina a partir del hipotálamo en respuesta al estrés. La copeptina es un biomarcador no específico de la respuesta al estrés. Se asocia directamente con la gravedad de la enfermedad, por lo que se ha propuesto como marcador pronóstico en diferentes escenarios clínicos, entre los que destacan: sepsis, neumonía, insuficiencia cardiaca, síndromes coronarios agudos, hemorragia subaracnoidea, evento vascular cerebral y otras enfermedades agudas. Las concentraciones de copeptina mejoran la información acerca del pronóstico, por lo que pueden guiar las intervenciones y optimizar el tratamiento de los pacientes. Esta revisión resume la evidencia actual relacionada con la copeptina como biomarcador pronóstico.

Palabras clave: copeptina, estrés, arginina-vasopresina, biomarcador.

ABSTRACT

The hypothalamic-pituitary-adrenal axis is activated in response to stress. Arginin vasopressin (AVP) is a key stress hormone involved in hemodynamics and osmoregulation. Copeptin is a 39-aminoacid glycopeptide that comprises the C-terminal segment of AVP that is co-released with AVP from hypothalamus in stress. Copeptin is a biomarker of non-specific stress response but due to the positive association of copeptin with the severity of illness and outcome has been proposed as a prognostic marker in sepsis, pneumonia, heart failure, acute coronary syndromes, stroke, subarachnoid hemorrhage and other acute illnesses. Copeptin improves the prognostic information provided by commonly used clinical scoring instruments and an accurate prognostic assessment has the potential to guide interventions, thus optimizing the management of patients. This review summarizes the recent evidence related to copeptin as a novel prognostic biomarker.

Key words: copeptin, stress, arginine vasopressin, biomarker.

¹ Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

² Residente de primer año de la especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.
Fundación Clínica Médica Sur, México DF.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Médica Sur. Puente de Piedra 150, México 14050 DF.

Recibido: 1 de febrero 2013.

Aceptado: marzo 2013.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. Med Int Mex 2013;29:380-387.

El término estrés se refiere al estado físico y mental producto de una reacción no específica ante ciertos factores de agresión. El estrés se desencadena cuando el cuerpo se expone a un factor que altera la homeostasis. En respuesta al estrés se activa el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario.¹ Cuando un factor de estrés inicia la cascada hormonal a través del tallo cerebral y de las vías límbicas, se involucra la liberación de hormona liberadora de corticotropina en el núcleo paraventricular del hipotálamo, ésta favorece la secreción de la hormona adrenocorticotropa y la vasopresina. La arginina-vasopresina potencializa la acción de

la hormona liberadora de corticotropina y son los secretagogos de la hormona adrenocorticotropa que, a su vez, estimula la corteza suprarrenal para producir cortisol. La arginina-vasopresina parece ejercer una acción potenciadora de la hormona liberadora de corticotropina y estos dos agentes son los principales secretagogos de hormona adrenocorticotropa.² Por tanto, hay una gran variedad de biomarcadores en respuesta a las situaciones de estrés, entre los que destacan la arginina-vasopresina, la hormona liberadora de corticotropina, el cortisol, la noradrenalina, la orexina, la dopamina y la serotonina.²

En la práctica cotidiana de la Medicina Intensiva se han implementado diferentes biomarcadores, algunos de ellos hormonales, con el objetivo de orientar al diagnóstico y ayudar a la toma de decisiones y al seguimiento. Como ejemplo de éstos –y por su gran utilidad en enfermos con

infecciones internadas en la unidad de terapia intensiva– están la procalcitonina, que se ha posicionado como una herramienta útil, y la copeptina, otro importante biomarcador hormonal, principalmente en escenarios donde impera el estrés como sustrato fisiopatológico.³

La hormona antidiurética, también conocida como arginina-vasopresina, es una de las principales hormonas liberadas durante situaciones de estrés por el eje hipotálamo-hipofisario. La copeptina es un péptido de 39 aminoácidos localizado en la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que se libera junto con arginina-vasopresina durante el procesamiento del péptido precursor (Figura 1).⁴

La copeptina y la arginina-vasopresina son secretadas a partir de la neurohipófisis en respuesta a estímulos hemodinámicos y a las alteraciones de la osmolari-

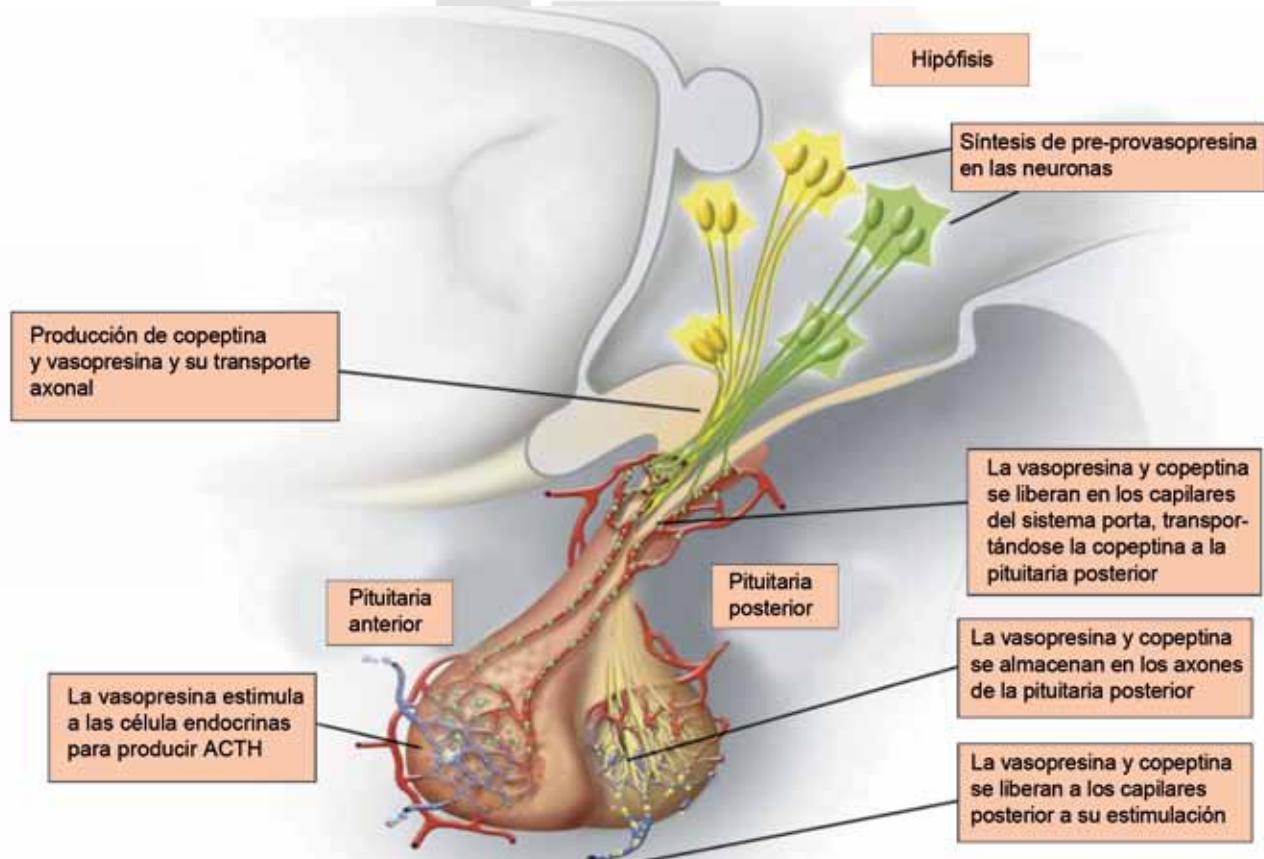


Figura 1. Esquema de la síntesis y liberación de arginina-vasopresina y copeptina en el hipotálamo y la hipófisis. La pro-arginina-vasopresina se procesa en el hipotálamo, seguido por dos distintos mecanismos de liberación de la hipófisis anterior y posterior. Durante el estrés, una caída en la presión arterial o un cambio en la presión osmótica, la arginina-vasopresina se libera en la circulación. ACTH: hormona adrenocorticotropa, AVP: arginina-vasopresina.

Tomada de: Nickel, et al. BMC Medicine 2012;10:1-7.

dad. El efecto sinérgico con la hormona liberadora de corticotropina resulta en liberación de cortisol y altas concentraciones de esta hormona reflejan mayor grado de estrés, pero dependen directamente de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario.⁵ El cortisol es la hormona de estrés clásica, es fácil de medir, pero para su interpretación se requiere evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario, que depende de la integridad de la glándula adrenal y de la hipófisis anterior. En comparación con el cortisol, la copeptina es superior a la determinación de los niveles de estrés por su estabilidad en el plasma a temperatura ambiente, por lo que puede medirse de manera efectiva como un fragmento de arginina-vasopresina.⁵

ESTRUCTURA

En 1972 Holwerdain describió a la arginina-vasopresina, también conocida como HAD. Es un nonapéptido sintetizado en el hipotálamo, almacenado y liberado de la neurohipófisis al torrente sanguíneo, tiene varias propiedades, entre las que destacan la conservación de agua por el riñón, lo que contribuye a la regulación osmótica, la homeostasis cardiovascular y la vasoconstricción.⁶ Cuadro 1

La arginina-vasopresina proviene de la pre-provasopresina que está constituida por dos péptidos: la neurofisina II y la copeptina. La neurofisina II tiene una estructura compleja con numerosos enlaces disulfuro y la copeptina es la porción C-terminal de la provasopresina, es un glucopéptido ácido de 39 aminoácidos y tiene un papel primordial en el procesamiento intracelular de la provasopresina. La estructura de la copeptina es circular, con una masa molecular de 5 kDa (Figura 2).⁷

Cuadro 1. Características de los receptores de vasopresina

Receptores	Tejidos	Efectos	Señales intracelulares
V1	Músculo liso vascular renal, vejiga, adipocitos, Vasoconstricción plaquetas, bazo, testículos		Vía fosfoinositol
V2	Conducto colector renal, endotelio	Aumento de la permeabilidad al agua, Aumento del AMPc vasodilatación	mediado por óxido nítrico
V3	Hipófisis	Neurotrasmisor, liberación de ACTH	Aumento del AMPc
OTR	Útero, glándula mamaria, endotelio	Vasoconstricción, vasodilatación	Fosfolipasa C mediada por óxido nítrico

ACTH: hormona adrenocorticotropa; AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

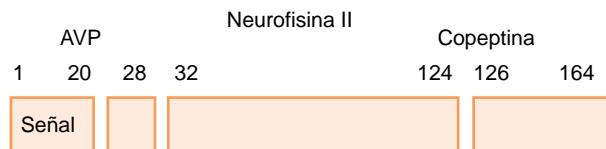


Figura 2. Estructura de la copeptina. Péptido precursor formado por 164 aminoácidos llamado pre-provasopresina. Del aminoácido 1 a 28 se conforma la vasopresina, del 32 al 124 neurofisina II y la copeptina representa la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que comprende del aminoácido 126 al 164.

COPEPTINA COMO BIOMARCADOR

La copeptina 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. 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. La copeptina es un biomarcador fácilmente medible que refleja la situación de estrés a la que está sometido el organismo.⁸

Las concentraciones de copeptina en pacientes sanos son de 1 a 12 pmol/L. Los hombres tienen valores ligeramente más altos que las mujeres, pero la diferencia sólo es de 1 pmol/L. A diferencia de muchos otros biomarcadores, la concentración plasmática de copeptina fue similar en los diferentes grupos de edad.⁸

COPEPTINA EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

La copeptina se ha evaluado en diferentes escenarios a los que se enfrenta el intensivista y se han determinado los puntos de corte para diagnóstico y pronóstico. De éstos destacan los que se señalan en el Cuadro 2.

Copeptina y sepsis

La sepsis y el choque séptico son causas comunes de ingreso a la sala de cuidados intensivos, con mortalidad de 30 a 70%. Durante la evolución del choque séptico el eje hipotálamo-hipofisario se modifica y la respuesta al estrés se altera, por lo que un porcentaje considerable de pacientes con choque séptico y sepsis cursan con insuficiencia suprarrenal relativa. La arginina-vasopresina aumenta la sensibilidad hipotalámica a corticotropina y se incrementa la liberación de hormona adrenocorticotropa, lo que aumenta la producción del cortisol y mejora la respuesta hemodinámica.⁹ La respuesta de estrés de los pacientes sépticos es uniforme independientemente de la causa. Para la evaluación y seguimiento de la sepsis se requieren biomarcadores específicos estables y con un patrón de respuesta específico. De éstos destaca la copeptina por su estabilidad en plasma.

Cuadro 2. Concentraciones de copeptina como factor pronóstico

Enfermedad	Copeptina media (pmol/L)
Evento vascular cerebral	
Supervivientes	9.5 (5.3-19.1)
No supervivientes	35.6 (19.4-93.7)
Infarto agudo de miocardio	
Supervivientes	6.5 (0.3-267)
No supervivientes	18.5 (0.6-441)
Neumonía adquirida en la comunidad	
Supervivientes	24.5 (10.8-43.8)
No supervivientes	70.0 (28.8-149)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
Supervivientes	12.6 (5.4-27)
No supervivientes	42.0 (13.5-103)
Choque séptico	
Supervivientes	59.1 (8.45-386)
No supervivientes	144 (46.5-506)
Insuficiencia cardiaca crónica	
Supervivientes	21 (8-45)
No supervivientes	49 (19-126)

La copeptina es un marcador pronóstico en pacientes con sepsis. En las fases tempranas del choque séptico hay correlación con la elevación de las concentraciones de copeptina en pacientes con sepsis, pero no en los que tienen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa. La copeptina es mayor en pacientes que fallecieron a causa de sepsis que en los pacientes sépticos que supervivieron a este proceso. En los pacientes con choque séptico y sepsis las concentraciones de copeptina se incrementan 20 veces más de su valor basal en comparación con pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa. Este incremento en las concentraciones de copeptina es secundario a una respuesta hemodinámica insuficiente y a la activación directa del eje hipotálamo-hipofisario.¹⁰

Neumonía

Para el diagnóstico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad se utilizan criterios clínicos universalmente conocidos. Se requiere un sistema de puntuación basado en signos y síntomas clínicos, además de parámetros de inflamación, como la cuenta leucocitaria, fiebre, elevación de proteína C y hemocultivos, para determinar la causa y, de esta manera, administrar un tratamiento temprano que repercuta en el pronóstico. En este tipo de padecimientos se utilizan otros biomarcadores, como la procalcitonina, por la superioridad diagnóstica en los procesos infecciosos, además, es indicador de la gravedad de la enfermedad y guía en el inicio del tratamiento antimicrobiano. Existen otros biomarcadores, como la proteína C reactiva y la IL-6, pero su prescripción está limitada por la variabilidad y dificultad para su medición. La copeptina y el cortisol se relacionan de manera significativa con la mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad.⁸

En pacientes con neumonía las concentraciones de copeptina son significativamente mayores que en sujetos sanos y se mantiene un incremento gradual a medida que se incrementa la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad. En los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y hemocultivos positivos las concentraciones de copeptina son significativamente más altas que en los pacientes con hemocultivos negativos.¹¹

Las concentraciones de copeptina son superiores en los pacientes que fallecen a consecuencia del proceso infeccioso pulmonar, por tanto, la copeptina es un biomarcador cuantificable y confiable que refleja los distintos

mecanismos patogénicos de la enfermedad, puede predecir la evolución y la gravedad de la enfermedad y repercute en el pronóstico de los pacientes. Las concentraciones de copeptina reflejan la gravedad de la respuesta inflamatoria y, por tanto, la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, que es un reflejo directo del nivel de estrés al que está sometido el paciente con neumonía. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica las concentraciones elevadas de copeptina predicen fracaso del tratamiento, independientemente de las comorbilidades, la edad o la hipoxemia, por lo que en un paciente hospitalizado con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las concentraciones altas de copeptina tienen mal pronóstico.¹²

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca crónica tiene alta incidencia y prevalencia en la población. Es necesario contar con un sistema de clasificación exacta de su gravedad para poder decidir su tratamiento y reducir la morbilidad y mortalidad. La clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) se utiliza de manera universal para determinar la gravedad de los síntomas de la insuficiencia cardiaca crónica, esta clasificación consta de cuatro clases funcionales (I-IV) y es de gran valor en la predicción de eventos clínicos de insuficiencia cardiaca crónica.¹³ Su gran limitación es cuando los síntomas leves no son sinónimo de disfunción cardiaca leve y existe una escasa correlación entre la severidad de los síntomas y el grado de disfunción ventricular.¹³ Incluso 60% de los pacientes con disfunción ventricular permanecen asintomáticos, por lo que el diagnóstico es difícil. El uso de un biomarcador de disfunción temprana tiene efectos benéficos en el curso de la enfermedad con el inicio temprano del tratamiento. También se evalúa la combinación de la copeptina con el péptido natriurético cerebral, biomarcador de referencia para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca y para mejorar la predicción de la enfermedad.¹⁴ Además de su utilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, la exactitud pronóstica de la copeptina después de un infarto agudo de miocardio es más elevada en pacientes que fallecieron o que tuvieron un cuadro de descompensación de insuficiencia cardiaca crónica después del infarto agudo de miocardio que en pacientes supervivientes al evento.¹⁵ Por tanto, la copeptina es un predictor independiente de muerte en

insuficiencia cardiaca. La indicación concomitante con otros biomarcadores, en este caso troponina I-copeptina, en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio resulta en alta precisión diagnóstica, este algoritmo basado en la combinación de la troponina I y la copeptina descarta el infarto agudo de miocardio con sensibilidad de 98.8% y valor predictivo negativo de 99.7%.¹⁶

Asimismo, la determinación de copeptina en los enfermos que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo es de utilidad discriminativa, porque la copeptina, como hormona de estrés, se eleva en casos de isquemia cardiaca 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.

Copeptina y función renal

Una de las principales funciones de la arginina-vasopresina es regular la osmolaridad plasmática, con la secundaria eliminación de agua a través del riñón. Las alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a los cambios de osmolaridad son frecuentes y las concentraciones plasmáticas de copeptina tienen valor diagnóstico en los pacientes con alteraciones en las concentraciones de sodio. Incluso 15% de los pacientes hospitalizados tienen alteraciones electrolíticas y son un factor independiente de mal pronóstico.¹⁷ Para realizar el diagnóstico diferencial de esta afección se requiere la determinación de copeptina y de sodio urinario.

En pacientes con lesión renal aguda, la albuminuria es un poderoso indicador de insuficiencia progresiva. La microalbuminuria (30 mg/24 horas) fue aproximadamente dos veces más frecuente en individuos con concentraciones plasmáticas elevadas de copeptina ($> 10.5 \text{ pmol/L}$). Las concentraciones elevadas de copeptina se asocian con el deterioro acelerado de la función renal en pacientes sometidos a trasplante renal.¹⁸

Copeptina e hiponatremia

La hiponatremia es el desequilibrio electrolítico más común y puede sobrevenir asintomática, el inicio del tratamiento es complejo debido a la variedad de trastornos que la causan. El diagnóstico debe ser oportuno y determinar la causa subyacente para tomar decisiones que repercutan en el tratamiento, porque si éste es mal llevado puede causar secuelas perjudiciales. Por tanto, se necesitan parámetros para el diagnóstico diferencial

de la hiponatremia que permitan planear una estrategia terapéutica oportuna.

En pacientes con hiponatremia las concentraciones de copeptina son significativamente más altas que en pacientes sanos; las concentraciones de copeptina se suprime en la polidipsia primaria y su estimulación es más alta en trastornos con disminución del volumen efectivo.¹⁹

En pacientes con polidipsia primaria, con osmolaridad urinaria menor de 200 mOsm/kg, el valor de copeptina (3 pmol/L) tiene capacidad discriminatoria para la identificación de estos pacientes, incluso en 100%.¹⁹

Sin embargo, el reto actual de diagnóstico en la práctica clínica es distinguir a los pacientes con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHA) y los que tienen agotamiento de sodio, en éstos la mediana del valor de copeptina fue significativamente mayor que en los pacientes con secreción inapropiada de hormona antidiurética. La medición de la copeptina para el diagnóstico de hiponatremia debe utilizarse en conjunto con la determinación del sodio urinario, a fin de tener mayor sensibilidad en el diagnóstico.²⁰

Copeptina y evento vascular cerebral

La mortalidad por enfermedad cerebrovascular ha disminuido a partir del decenio de 1990, pero la incapacidad que sufren los pacientes a consecuencia de la misma es de importancia epidemiológica.²¹ Se han estudiado algunos biomarcadores para la evaluación primaria en pacientes con evento vascular cerebral: la proteína C reactiva, la metaloproteinasa 9, el péptido natriurético cerebral, pero sus concentraciones son muy variables y no tienen correlación con la gravedad del accidente cerebrovascular. En éste, como respuesta fisiológica, se activa el eje hipotálamo-hipofisario y se interrumpen la interrelaciones neuroendocrinas que sugieren un agravante de la isquemia cerebral.²² Algunos estudios demuestran que en los pacientes con evento vascular cerebral se incrementan las concentraciones de arginina-vasopresina; en correlación con la gravedad del accidente cerebrovascular, la copeptina es un nuevo marcador pronóstico independiente en el ictus isquémico. La exactitud pronóstica de la copeptina en pacientes con accidente cerebrovascular es superior a la de otros parámetros de laboratorio comúnmente medidos –como las concentraciones de glucosa, proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos– y a las mediciones clínicas (presión arterial, temperatura y la escala de NIHSS), pero

la determinación de copeptina con los parámetros clínicos anteriores predice de manera significativa el resultado funcional posterior a un evento vascular cerebral.²³

Otros escenarios

Las concentraciones plasmáticas de copeptina son significativamente mayores en pacientes con pancreatitis aguda y se incrementan de acuerdo con la gravedad de ésta. Las concentraciones elevadas de copeptina identifican a pacientes con riesgo de pancreatitis aguda grave y es un biomarcador en la fase inicial aguda.²⁴ En pacientes con resistencia a la insulina y síndrome metabólico las concentraciones de copeptina reflejan las alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario y se incrementan porque estos individuos son expuestos a estrés psicosocial crónico. La desregulación neuroendocrina puede incrementar las concentraciones de cortisol, disminuir el gasto energético, aumentar el apetito y, como consecuencia, incrementar el consumo de alimentos, lo que aumenta la resistencia vascular periférica y las concentraciones de insulina. A su vez, esto podría causar obesidad visceral, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y síndrome metabólico. La copeptina es un nuevo marcador de resistencia a la insulina y puede utilizarse como predictor de diabetes mellitus.²⁵

La evaluación de la gravedad de la hemorragia subaracnoidea con la prueba de la Federación Mundial de Cirujanos Neurólogos (WFNS) es el patrón de referencia,²⁶ pero esta afección puede confundirse con otras, como convulsiones, hidrocefalia o pacientes en sedación; este efecto confusor complica la toma de decisiones. La copeptina que se libera en una relación equimolar con la vasopresina se utiliza como marcador de la enfermedad. Las concentraciones de copeptina reflejan la severidad de la hemorragia subaracnoidea, la media de copeptina en estos pacientes de 16.3 pmol/L y en individuos sanos de 3.7 a 4.2 pmol/L.^{4,7,12} En pacientes con hipertensión endocraneal y hemorragia subaracnoidea las concentraciones de copeptina fueron estadística y significativamente más altas que en los pacientes con hemorragia subaracnoidea sin hipertensión endocraneal, aunque, de acuerdo con el grado de la hemorragia subaracnoidea las concentraciones de copeptina también se incrementan.²³ Debido a que la mayoría de los pacientes con hemorragia subaracnoidea también tienen hipertensión endocraneal, los datos deben interpretarse con cautela. Este marcador no sólo refleja la gravedad de la hemorragia subaracnoidea

sino también –y de acuerdo con el grado de la hipertensión endocraneal– repercute en la gravedad del cuadro clínico y en la evolución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Las concentraciones de copeptina tienden a ser mayores en los pacientes con mal pronóstico y son un marcador útil para evaluar el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea.²⁷

CONCLUSIONES

La vasopresina es una hormona determinante en la respuesta endocrina al estrés, lo que resulta en liberación de cortisol y de hormona adrenocorticotropa; cuando existe una enfermedad aguda se libera arginina-vasopresina y copeptina, esta última es un biomarcador que refleja el estrés individual. En el servicio de urgencias y en la unidad de terapia intensiva la medición de las concentraciones de copeptina es de gran utilidad como marcador pronóstico, que refleja la gravedad, morbilidad y mortalidad en diversos escenarios clínicos. La copeptina ayudará a la estratificación del riesgo, a la asignación de recursos y a la planificación del tratamiento.

REFERENCIAS

1. McEwen B. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
2. Tanoue A, Ito S, Honda K, Oshikawa S, et al. The vasopressin V1b receptor critically regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity under both stress and resting conditions. *J Clin Invest* 2004;113:302-309.
3. Christ M, Jaccard D, Bingisser R, Gencay MM, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600-607.
4. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D: Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982;295:299-303.
5. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26:2500-2504.
6. Singh G. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract* 2002;56:777-782.
7. Barat C, Simpson L, Breslow E. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 2004;43:8191-8203.
8. Christ C, Opal M. The role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Critical Care* 2010;14:203-211.
9. Gallo-Payet N, Roussy J, Chagnon F, Roberge C, Lesur O. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and MODS in critical illness: special focus on arginine-vasopressin (AVP) and apelin (APL). *J Organ Dysfunction* 2008;4:216-229.
10. Morgenthaler NG, Muller B, Struck J, Bergmann A, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28:219-226.
11. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37:145-152.
12. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:1058-1067.
13. Ahmed A, Aronow W, Fleg J. Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function. *Am Heart J* 2006;151:444-450.
14. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36:771-778.
15. Khan S, Dhillon O, O'Brien R, Struck J, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115:2103-2110.
16. 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.
17. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005;98:529-540.
18. Meijer E, Bakker SJ, de Jong P, Homan van der Heide JJ, et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with accelerated renal function decline in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:561-567.
19. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884-1890.
20. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
21. Joynt RJ, Feibel JH, Sladek CM. Antidiuretic hormone levels in stroke patients. *Ann Neurol* 1981;9:182-184.

22. Barreca T, Gandolfo C, Corsini G, Del Sette M, et al. Evaluation of the secretory pattern of plasma arginine vasopressin in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2001;11:113-118.
23. Katan M, Fluri F, Morgenthaler N, Schuetz P, et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799-808.
24. Isman F, Zulfikaroglu B, Isbilen B, Ozalp N, et al. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013;15:1016-1020.
25. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (Copeptin): A novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2558-2564.
26. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1998;68:985-986.
27. Fung C, De Marchis GM, Katan M, Seiler M, et al. Copeptin as a marker for severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PLoS One* 2013;8:e53191. doi: 10.1371.

