



Copeptina como biomarcador predictivo de gravedad y mortalidad en pacientes de terapia intensiva

Abreviaturas:

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation.
APS: Acute physiology score.
AVP: Arginina-vasopresina.
SOFA: Sequential organ failure assessment.
UTI: Unidad de terapia intensiva.

Palabras clave:

Copeptina, arginina-vasopresina, APACHE II, SOFA, mortalidad.

Key words:

Copeptin, arginine-vasopressin, APACHE, SOFA, mortality.

* Patóloga Clínica.

** Neurología, Neurosonología, Medicina Interna.
*** Supervisor de Diagnóstico Molecular.
**** Subdirector de Operaciones.

Médica Sur.

Correspondencia:
Puente de Piedra
Núm. 150
Col. Torillo Guerra,
14050, Del. Tlalpan
México, Distrito Federal, México
Cel.
044-5547-892-796
E-mail:
mmalagamba@
hotmail.com

Recibido:
05/02/2014.

Aceptado:
24/02/2014.

RESUMEN

Contexto: Una de las hormonas más representativas de estrés fisiológico es la arginina-vasopresina (AVP); ésta deriva de la pre-provasopresina, que en su conformación contiene a la copeptina, la cual —al producirse en razón equimolar a la AVP y ser más estable— puede ser un marcador sustituto. Las escalas APACHE II y SOFA se usan comúnmente en la unidad de terapia intensiva para pronosticar la gravedad y mortalidad de los pacientes, por lo que se usaron para correlacionar los valores de copeptina en este estudio. **Objetivo:** Determinar la utilidad clínica de la copeptina como biomarcador pronóstico de gravedad y morbimortalidad en pacientes en estado crítico. **Material y método:** Estudio prospectivo con datos de pacientes mayores de 18 años, en terapia intensiva, con determinación de copeptina y cálculo de APACHE II y SOFA. La muestra fue de 37 pacientes. Se establecieron dos desenlaces: mejoría y muerte. Para estadística se usó Kolmogorov-Smirnov, ANOVA de dos vías, test de Spearman y curvas ROC. La determinación de copeptina se hizo en el equipo Kryptor. **Resultados:** Los gráficos de dispersión mostraron mejores resultados a valores bajos de copeptina, APACHE y SOFA. El test de Spearman denotó una correlación baja entre copeptina y ambas escalas pronósticas. La evaluación de desenlaces por ANOVA de dos vías mostró mayor mortalidad a valores más altos de copeptina, con significancia estadística menor a 0.019. En las curvas ROC, la copeptina obtuvo un valor mayor de área bajo la curva (.763), en comparación con APACHE II y SOFA (.528 y .454, respectivamente). **Discusión:** Se encontró una débil correlación entre las escalas SOFA y APACHE II con la copeptina. Ello podría ser debido al relativamente pequeño tamaño de la muestra incluida en nuestro estudio. Sin embargo, a pesar del relativamente bajo coeficiente de correlación de copeptina, ésta mostró un mejor desempeño en predicción de muerte. Consideramos que aún es necesario realizar un estudio con un tamaño de muestra mayor para reforzar esta afirmación. **Conclusiones:** En este estudio la copeptina como biomarcador independiente fue mejor que APACHE II y SOFA en las pruebas estadísticas. A pesar de que la correlación entre el APACHE II y SOFA con la copeptina es débil, el uso y la combinación de ambas puede ser de utilidad para pronosticar de manera más precisa la mortalidad.

ABSTRACT

Context: One of the most representative hormones of physiological stress is arginine vasopressin (AVP). It comes from pre-provasopressin, which contains copeptin within its structure. Because it is produced in equimolar ratio with AVP and is found to be more stable, it can be used as a surrogate marker. APACHE II and SOFA scores are commonly used in the ICU for predicting severity and mortality of patients, so they were used in this study to correlate with copeptin values. **Objective:** To determine the clinical utility of copeptin as a biomarker for severity and prognosis of morbimortality in critically ill patients. **Material and methods:** Prospective study with data from patients older than 18 years, on intensive care unit, with copeptin determination and calculation of APACHE II and SOFA. The sample consisted of 37 patients. Two outcomes were established: Improvement and death. For the statistics, Kolmogorov-Smirnov, two-way ANOVA, Spearman test and ROC curves were used. The determination of copeptin was made in a Kryptor equipment. **Results:** The scatter plots showed better correlation at lower values between copeptin with APACHE and copeptin with SOFA. The Spearman test denoted a low correlation between copeptin and both prognostic scales. In assessing outcomes by two-way ANOVA, copeptin showed increased mortality at higher values with a statistical significance < 0.019. In ROC curves, copeptin had a greater area under the curve (AUC) (0.763) compared with APACHE II and SOFA (.528 y .454, respectively). **Discussion:** Both scores SOFA and APACHE II showed a weak correlation with copeptin. This may be due to the relatively small sample size included in our study. Despite its relatively poor correlation coefficient, copeptin showed a better performance in predicting death in this study. Nevertheless it is still necessary to perform a study with a larger sample in order to reinforce this statement. **Conclusions:** In this study, copeptin was better as an independent biomarker than APACHE II and SOFA in the statistical tests. Although the correlation between APACHE II and SOFA to copeptin was weak, the use of the combination of both (predictive scale plus biomarker) can be useful to accurately predict mortality in critically ill patients.

INTRODUCCIÓN

Una de las hormonas más representativas de estrés fisiológico es la arginina-vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética. La AVP deriva de un precursor peptídico mayor, la pre-provasopresina (*figura 1*), que se encuentra formada por una región señalizadora, AVP, neurofisina II, y la región C-terminal o copeptina.

La AVP, que es producida por neuronas hipotalámicas, es almacenada y liberada de la hipófisis posterior obedeciendo diferentes estímulos (*figura 2*) como hipotensión, hipoxia, hiperosmolaridad, acidosis e infecciones.¹ Los esfuerzos para medir los niveles de AVP en escenarios clínicos se han visto limitados por el hecho de que ésta es inestable a temperatura ambiente y se elimina rápidamente del plasma sanguíneo. El precursor peptídico de 164 aminoácidos, la pre-provasopresina, se rompe en tres péptidos: AVP, neurofisina II y copeptina. Debido a que la copeptina se produce en razón equimolar a la AVP y es más fácil de medir en suero, puede ser un marcador sustituto de AVP.^{2,3}

La precisión pronóstica de la copeptina ha sido analizada en sepsis, neumonía, infecciones del tracto respiratorio inferior, accidentes vasculares cerebrales y otras enfermedades agudas.⁴⁻¹⁰ Se ha encontrado que la copeptina refleja con exactitud la gravedad de la enfermedad y discrimina pacientes con resultados desfavorables de aquellos con resultados favorables; además, mejora la información pronóstica proporcionada por las escalas clínicas comúnmente utilizadas.¹¹

El objetivo de las escalas pronósticas en pacientes críticos es proveer el pronóstico de un paciente determinado que podría influir en el tratamiento y sería de gran utilidad con vistas a la racionalización de los recursos. Las escalas de puntuación intentan integrar datos clínicos relevantes en una única variable numérica.¹²

La escala APACHE II es una versión revisada del prototipo APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), desarrollado bajo la hipótesis de que la severidad de una enfermedad aguda podía ser medible al cuantificar el grado de anormalidad de múltiples variables fisiológicas.¹³ Se divide en dos

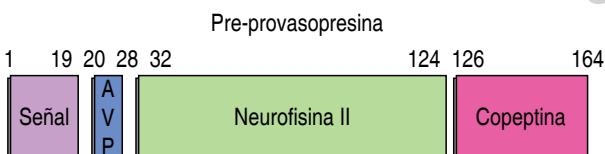


Figura 1. Composición de la pre-provasopresina.

componentes: APS o *Acute Physiology Score*, que califica las variables fisiológicas, y *Chronic Health Evaluation*, que califica la edad y el estado de salud previo. La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71, aunque apenas existe supervivencia sobre pasando los 55 puntos.¹⁴ Su sensibilidad y especificidad reportadas son variables, según el tipo de pacientes utilizados para su validación.

La escala SOFA está diseñada no para predecir un desenlace, sino para describir la secuencia de complicaciones en el enfermo crítico, y aunque la morbilidad se asocia a la mortalidad en algún grado, SOFA no está diseñada para describir únicamente disfunción orgánica de acuerdo con mortalidad, por lo que no compite con otras escalas, sino que las complementa.¹⁵ Seis sistemas se evalúan: respiratorio, cardiovascular, sistema nervioso central, renal, coagulación y hepático, con una puntuación de 1-4 para cada uno y una puntuación final que va del 6 al 14.¹⁶

OBJETIVOS

Determinar la utilidad clínica de la copeptina como biomarcador pronóstico de gravedad y morbitmortalidad en pacientes en estado crítico.

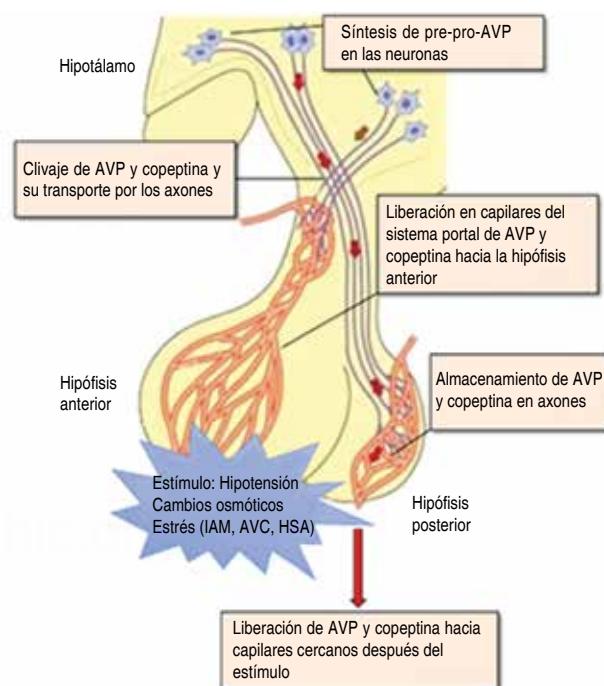


Figura 2. Producción, almacenamiento y liberación de AVP y copeptina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo obteniendo los datos de todos los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva del hospital Médica Sur del 21 de agosto de 2012 al 25 de marzo de 2013. A los sujetos se les realizó determinación de copeptina en el laboratorio de patología clínica del hospital. En este periodo se realizaron 173 mediciones de copeptina en un total de 71 pacientes, y se calcularon los puntajes APACHE II y SOFA. A los pacientes se les dio seguimiento hasta su egreso hospitalario.

Para el análisis estadístico se tomó en consideración el valor más alto de copeptina de cada paciente y el valor de APACHE II y SOFA el mismo día de la determinación de copeptina. Se determinó la normalidad de la muestra

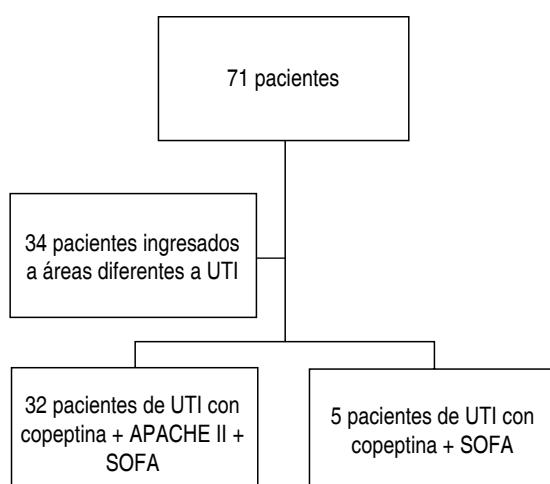


Figura 3. Pacientes incluidos en el estudio.

con el test de Kolmogrov-Smirnov y se realizaron pruebas no paramétricas con la técnica de Spearman para evaluar la correlación entre el valor de la copeptina y cada una de las escalas. Adicionalmente, se realizó un análisis de ANOVA de dos vías con consideración y control de covariables para determinar la relación entre la medición de copeptina y la mortalidad medidas durante su estancia hospitalaria. Se realizó una curva ROC para determinar la sensibilidad y especificidad de mortalidad para copeptina, APACHE II y SOFA. Se utilizó SPSS v.15 para Windows.

Los pacientes que no contaban con datos suficientes para las respectivas mediciones fueron eliminados. En total se pudieron analizar 32 pacientes (*figura 3*) que tenían determinación de copeptina, APACHE II y SOFA, y cinco pacientes con determinación de copeptina y APACHE II.

Para la determinación de copeptina se utilizó una prueba de inmunofluorescencia automatizada en el equipo Kryptor (BRAHMS, Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Alemania) con muestras de suero obtenidas en tubos Monovette® con gel separador y activador de coágulo (Sarstedt, Nümbrecht, Alemania). El ensayo tiene un coeficiente de variación de 20% (< 12 pmol/L) reportado por el fabricante. Los rangos normales establecidos para la prueba son de 0-19.1 pmol/L y 0-12.9 pmol/L para hombres y mujeres, respectivamente.

RESULTADOS

En el *cuadro I* se resumen las características generales de los pacientes estudiados, donde la mortalidad se observa más relacionada con mayor edad para ambos sexos, teniendo predominancia en el sexo femenino. Valores

Cuadro I. Características generales de los pacientes.

Parámetro	Supervivientes (n = 32)	No supervivientes (n = 5)	Total (n = 37)
Edad	54.7 (22-86)	78.7 (67-94)	66.7
Hombres	50.4 (22-86)	68.5 (67-70)	59.4
Mujeres	59.1 (27-80)	89 (83-94)	74
Género (%)			
Hombres	88.2	11.8	46
Mujeres	85	15	54
Copeptina (pmol/L)	56	135.7	66.8
APACHE II	14.3	15.6	14.5
SOFA	7.5	7	7.4

Datos representados en medias o porcentajes

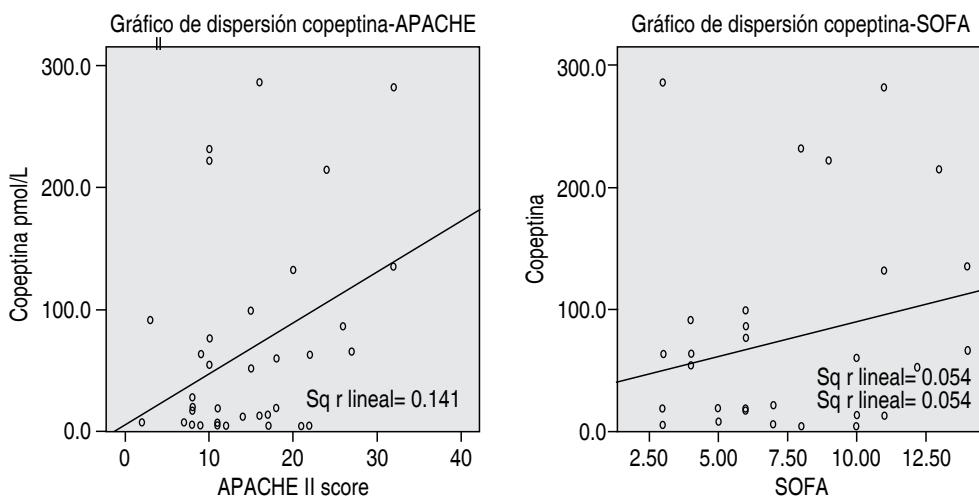


Figura 4.

Gráficos de dispersión.

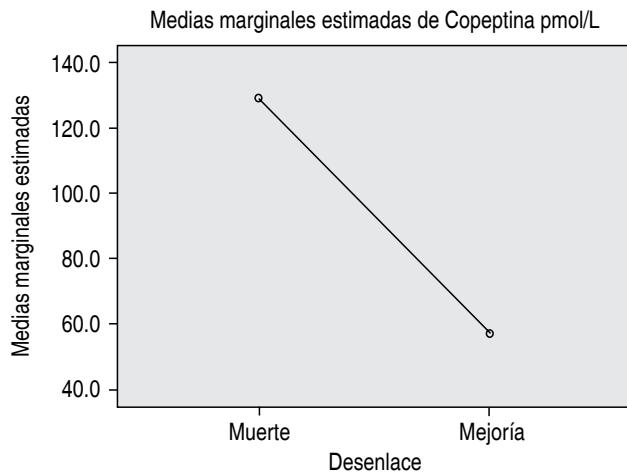


Figura 5. ANOVA de dos vías.

elevados de copeptina (media 135.7 pmol/L) se ven asociados con mayor mortalidad. APACHE y SOFA muestran poca diferencia en las medias de los supervivientes y los no supervivientes.

Se realizaron gráficos de dispersión (figura 4) para ambas correlaciones (copeptina-APACHE II y copeptina-SOFA), que mostraron tener un mejor resultado a valores bajos de copeptina y puntajes bajos de ambas escalas, así como una mayor dispersión para niveles altos de copeptina y puntajes altos de las escalas. La correlación entre copeptina y APACHE II ($n = 37$) fue baja, con una Rho de 0.241, con una significancia estadística a dos colas < 0.15 , al igual que la correlación copeptina y SOFA ($n = 32$), con Rho de .297, con una significancia estadística a dos colas < 0.29 .

Para evaluar el desempeño de la copeptina en los dos desenlaces considerados, se utilizó ANOVA de dos vías (figura 5), la cual demostró que a valores más altos de copeptina había mayor mortalidad, con una significancia estadística menor a 0.019.

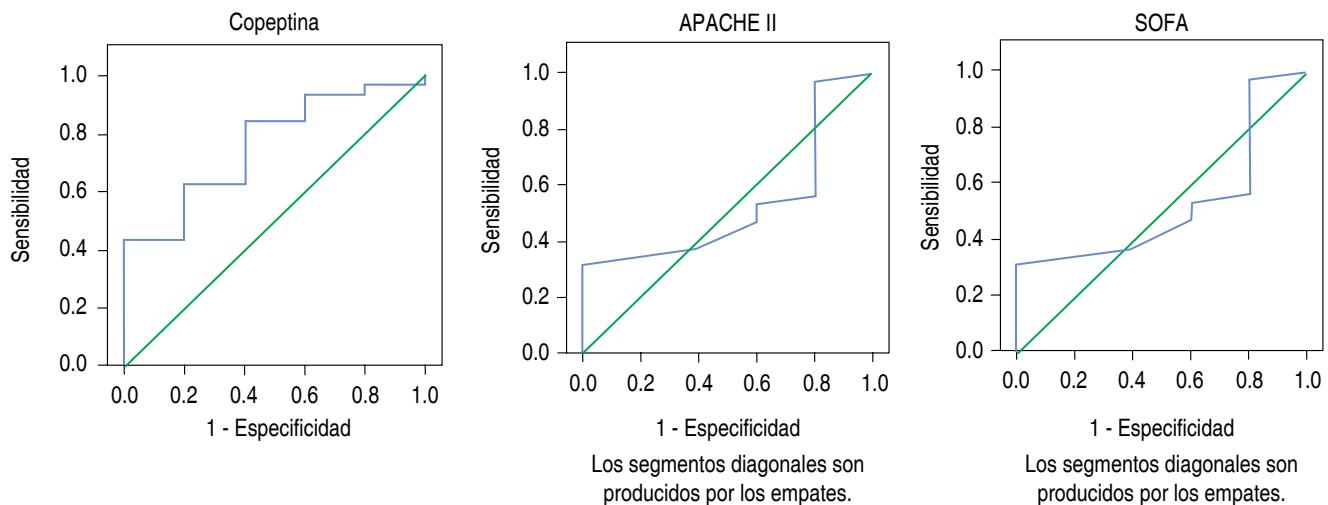
Se analizó también la sensibilidad y especificidad de copeptina, APACHE II y SOFA para predecir mortalidad mediante el uso de curvas ROC, con un área bajo la curva mayor para copeptina en comparación con APACHE y SOFA (figura 6 y cuadro II). De este análisis se eligieron tres puntos de corte con sensibilidad y especificidad similar para copeptina, APACHE y SOFA, que ejemplificaran su desempeño (cuadro III).

DISCUSIÓN

Se encontró una débil correlación entre las escalas SOFA y APACHE II con la copeptina, resultado que puede ser debido a la limitación que tuvimos en el tamaño de muestra incluido en nuestro estudio. La copeptina, a pesar de la pobre correlación, mostró un mejor desempeño en predicción de muerte; es necesario hacer un estudio con una muestra mayor.

En este estudio mostramos que aunque la copeptina es un marcador poco específico para diversas patologías, es un parámetro confiable e independiente para predecir el desenlace de mortalidad en pacientes en estado crítico. Adicional a ello, es un biomarcador muy atractivo, ya que su aplicación en la clínica es muy fácil y de rápida obtención.

Algunas de las limitaciones que tiene nuestro estudio, además del tamaño de muestra, son el hecho de

**Figura 6.** Curvas ROC.**Cuadro II. Resumen de las curvas ROC.**

Parámetro	Área bajo la curva	Error típico	Significancia asintótica
Copeptina	.763	.104	.062
APACHE II	.528	.126	.842
SOFA	.474	.122	.856

Cuadro III. Sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte.

Parámetro	Punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %
Copeptina pmol/L (n = 37)	89.1	81.3	40
Copeptina pmol/L (n = 37)	227.1	93.8	80
Copeptina pmol/L (n = 37)	287.4	100	100
APACHE II (n = 37)	21.5	81.3	80
APACHE II (n = 37)	26.5	93.8	80
APACHE II (n = 37)	33	100	100
SOFA (n = 32)	11.5	85.2	100
SOFA (n = 32)	13.5	92.6	100
SOFA (n = 32)	15	100	100

que se realizó la evaluación en pacientes de un solo centro, no se tomó en cuenta la temperatura corporal del paciente al momento de la toma de la muestra —lo cual podría ser un confusor—, no realizamos un análisis con subclasiﬁcación de las causas de muerte y no se realizaron mediciones subsecuentes en todos los

pacientes incluidos en la muestra, dato que pudiese ser un confusor adicional.

Se requerirán de más estudios con muestras de mayor tamaño para ampliar la información de la copeptina y conocer a mayor detalle su utilidad y aplicación en el ámbito clínico.

CONCLUSIONES

En este estudio la copeptina, como biomarcador independiente, fue mejor que APACHE II y SOFA en las pruebas estadísticas, aunque el tamaño de la muestra pudo sesgar los resultados. A pesar de que la correlación entre APACHE II y SOFA con la copeptina es débil, el uso y la combinación de ambas puede ser de utilidad para estratificar de mejor forma a los pacientes críticos y pronosticar de manera más precisa su mortalidad, por lo que son necesarios más estudios con una muestra más grande.

REFERENCIAS

1. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Texeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Med.* 2008; 12 (R1): 1-9.
2. Tamargo RJ. Copeptin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Med.* 2012; 16: 103.
3. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SGK et al. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (1): 123-129.
4. Jochberger S, Dörler J, Luckner G, Mayr VD, Wenzel V et al. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis and septic shock. *Critical Care Med.* 2009; 37: 476-482.
5. Kruger S, Papassotiriou J, Marre R, Richter K, Schumann C et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia: Results from the German competence network CAPNETZ. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (12): 2069-2078.
6. Muller B, Morgenthaler N, Stoltz D, Schuetz P, Muller C et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37 (2): 145-152.
7. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2009; 66: 799-808.
8. De-Marchis GM, Katan M, Weck A, Brekenfeld C, Mattle HP et al. Copeptin and risk stratification in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack: the CoRisk Study. *Int J Stroke.* 2013; 8: 214-218.
9. Potocki M, Breidhardt T, Mueller A, Reichlin T, Socrates T et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Critical Care Med.* 2010; 14 (6): R213.
10. Meijer E, Bakker SJ, van der Jagt EJ, Navis G, de Jong PE et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with disease severity in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6 (2): 361-368.
11. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptine: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010; 140: w13101.
12. Arias J, Balibrea JL. Utilización de índices de gravedad en la sepsis. *Cir Esp.* 2001; 70: 314-323.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine.* 1985; 10: 818-829.
14. Gien-López JA, Salazar-Escalante DC, López RUC, Ramírez-De Reza JJ. Valor predictivo de la escala APACHE II sobre la mortalidad en una unidad de cuidados intensivos de adultos en la ciudad de Mérida Yucatán. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2006; 20 (1): 30-40.
15. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-710.
16. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia.* *Critical Care & Pain.* 2008; 8 (5): 181-185.