

ORIGINAL

Asociación de valores elevados de péptido natriurético auricular y coceptina con riesgo de mortalidad

C. Rey^{a,b,c,*}, C. García-Cendón^d, P. Martínez-Cambor^{e,f}, J. López-Herce^{c,g,h},
A. Concha-Torre^a, A. Medina^a, A. Vivanco-Allende^a y J. Mayordomo-Colunga^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^b Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

^c Red SAMID II, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Centro de Salud de Tomiño, Servicio Gallego de Salud, Tomiño, Pontevedra, España

^e Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^f Universidad Autónoma de Chile, Santiago, Chile

^g Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^h Universidad Complutense, Madrid, España

Recibido el 23 de diciembre de 2015; aceptado el 3 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Riesgo de mortalidad;
Fallo de órganos;
Pronóstico;
Péptido natriurético
auricular;
Copeptina;
Procalcitonina;
Niños críticamente
enfermos

Resumen

Objetivo: Determinar si los niveles plasmáticos de región media del péptido natriurético proauricular (RM-proPNA), coceptina y procalcitonina (PCT) se asocian con aumento del riesgo de mortalidad.

Métodos: Estudio prospectivo observacional que incluyó a 254 niños críticamente enfermos. Se compararon los niveles de RM-proPNA, coceptina y PCT entre niños con alto (grupo A; n = 33) y bajo (grupo B; n = 221) riesgo de mortalidad y entre pacientes con un número de órganos en fallo mayor de 1 (grupo 1; n = 71) y menor de 2 (grupo 2; n = 183).

Resultados: Las medianas (rangos) de RM-proPNA, coceptina y PCT en grupo A vs. grupo B fueron, respectivamente: 209,4 (30,5-1.415,8) vs. 75,0 (14,6-867,2) pmol/l ($p < 0,001$); 104,4 (7,4-460,9) vs. 26,6 (0,00-613,1) pmol/l ($p < 0,001$) y 7,8 (0,3-552,0) vs. 0,3 (0,02-107,0) ng/ml ($p < 0,001$). El área bajo la curva (AUC) para diferenciar grupo A y B fue (intervalo de confianza del 95%): 0,764 (0,674-0,854) para RM-proPNA; 0,735 (0,642-0,827) para coceptina y 0,842 (0,744-0,941) para PCT, sin diferencias significativas. Las AUC para diferenciar los grupos 1 y 2 fueron: 0,837 (0,784-0,891) para RM-proPNA, 0,735 (0,666-0,804) para coceptina y 0,804 (0,715-0,892) para PCT, con diferencias significativas entre RM-proPNA y coceptina, $p = 0,01$.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: crey@uniovi.es, corsino.rey@sespa.princast.es (C. Rey).

KEYWORDS

Mortality risk;
Organ failure;
Prognosis;
Atrial natriuretic peptide;
Copeptin;
Procalcitonin;
Critically ill children

Conclusiones: Los niveles elevados de RM-proPNA, copeptina y PCT se asocian con aumento de las puntuaciones de riesgo de mortalidad. RM-proPNA mostró mayor asociación que la copeptina con el número de órganos en fallo.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

High levels of atrial natriuretic peptide and copeptin and mortality risk**Abstract**

Objective: To determine whether high levels of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), copeptin, and procalcitonin (PCT) plasma concentrations are associated with increased mortality risk.

Methods: Prospective observational study including 254 critically ill children. MR-proANP, copeptin and PCT were compared between children with high (Group A; n = 33) and low (Group B; n = 221) mortality risk, and between patients with failure of more than 1 organ (Group 1; n = 71) and less than 2 (Group 2; n = 183).

Results: Median (range) of MR-proANP, copeptin, and PCT levels in group A vs B were, respectively: 209.4 (30.5–1415.8) vs. 75.0 (14.6–867.2) pmol/L ($P < .001$); 104.4 (7.4–460.9) vs. 26.6 (0.00–613.1) pmol/L ($P < .001$), and 7.8 (0.3–552.0) vs. 0.3 (0.02–107.0) ng/mL ($P < .001$). The area under the curve (AUC) for the differentiation of group A and B was 0.764 (95% CI: 0.674–0.854) for MR-proANP; 0.735 (0.642–0.827) for copeptin, and 0.842 (0.744–0.941) for PCT, with no statistical differences. The AUCs for the differentiation of group 1 and 2 were: 0.837 (0.784–0.891) for MR-proANP, 0.735 (0.666–0.804) for copeptin, and 0.804 (0.715–0.892) for PCT, with statistical differences between MR-proANP and copeptin, $P = .01$.

Conclusions: High levels of MR-proANP, copeptin and PCT were associated with increased mortality risk scores. MR-proANP showed a higher association than copeptin with number of organs in failure.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La evaluación del pronóstico de un niño críticamente enfermo en las primeras 12 h de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) sigue constituyendo un desafío clínico. Las herramientas más usadas actualmente para calcular el riesgo de mortalidad son escalas que se basan en signos clínicos y análisis de rutina. Dependiendo de las alteraciones existentes en los diferentes apartados de la escala se obtiene una puntuación que se correlaciona con la mortalidad de los pacientes. Las más utilizadas son el Riesgo pediátrico de mortalidad en su tercera versión (Pediatric risk of mortality III; PRISM III) y el Índice pediátrico de mortalidad en su segunda versión (Pediatric index mortality 2 [PIM 2])¹⁻⁵.

En los últimos años se ha comprobado que existen marcadores bioquímicos que pueden elevar sus niveles plasmáticos en relación con la gravedad de los pacientes. La procalcitonina (PCT) surgió como marcador de sepsis⁶ y, posteriormente, como ayuda en la clasificación de la gravedad y pronóstico de los pacientes⁷. La PCT podría utilizarse para identificar a niños con un mayor riesgo de mortalidad⁸. El péptido natriurético auricular (PNA) y la copeptina también demostraron asociación con la gravedad de los pacientes sépticos y la mortalidad de adultos en estado crítico⁹⁻¹⁶.

La secreción de PNA está determinada principalmente por aumentos en la presión auricular transmural¹⁷, modulando la permeabilidad del endotelio con efectos sobre la homeostasis del volumen y la presión arterial¹⁸. La arginina-vasopresina (AVP) es secretada en respuesta a estímulos osmóticos o hemodinámicos. La copeptina es la porción C-terminal de la provasopresina¹⁹⁻²¹. Se ha sugerido que es un marcador individual del nivel de estrés²² con valores elevados durante infecciones sistémicas²³. Sus niveles se han relacionado con el riesgo de mortalidad en pacientes adultos^{13,24,25}.

De manera reciente, tenemos disponibles pruebas de laboratorio para determinar la región media del pro-PNA (RM-proPNA) y las concentraciones de copeptina. Estos péptidos se sintetizan, respectivamente, con PNA y AVP, pero tienen la ventaja de una vida media más larga (PNA, 5-10 min vs. RM-proPNA, 100-120 min; AVP, 5-10 min vs. copeptina, ex vivo, varios días), lo que los hace más adecuados para la práctica clínica diaria^{10,17,26}.

Pensamos que sería interesante comprobar si la asociación descrita en adultos se presenta también en la infancia, ya que hasta el momento no hay datos disponibles sobre la relación de estos marcadores con el aumento de riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos. Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue determinar los niveles de RM-proPNA,

coceptina y PCT durante las 12 primeras horas tras el ingreso en la UCIP, para examinar la hipótesis de que concentraciones elevadas de estos marcadores se podrían asociar con un mayor riesgo de mortalidad. Como objetivo secundario también examinamos la hipótesis de que niveles elevados de estos marcadores se podrían asociar a un mayor número de fallo de órganos.

Pacientes y métodos

Estudio observacional realizado en 2 UCIP de hospitales universitarios. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario Central de Asturias. Se solicitó consentimiento informado a todos los padres y a los niños mayores de 12 años. La muestra estuvo formada por 254 pacientes de edad inferior a 19 años. Los neonatos no fueron incluidos. Para la inclusión en el estudio era precisa la extracción por criterio clínico de una muestra de sangre en las primeras 12 h tras el ingreso y la firma del consentimiento informado. Se recogieron las siguientes variables: edad, peso, causa de ingreso en UCIP, diagnóstico y enfermedades previas. La frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación de O₂, la diuresis y la administración de agentes vasopresores se obtuvieron de forma horaria. El diagnóstico radiológico y microbiológico se realizó cuando estuvo indicado a criterio del médico responsable. Se recogieron hemocultivos cuando había sospecha clínica de infección o si la temperatura del paciente era superior a 38 °C. El valor PIM 2 fue calculado al ingreso y el valor PRISM III durante las primeras 12 h después del ingreso, tal como se realiza en la práctica clínica. Ambas escalas, PIM 2 y PRISM III, habían sido previamente validadas en ambas UCIP¹. Las determinaciones bioquímicas de rutina, incluyendo PCT, se extrajeron durante las primeras 12 h después del ingreso. Las muestras de sangre venosa se recogieron en tubos que contenían ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se congelaron alícuotas de plasma a -80 °C para determinación posterior de RM-proPNA y coceptina.

Grupos según el riesgo de mortalidad

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo con los índices pronósticos de mortalidad. El grupo de riesgo alto de mortalidad (grupo A) incluía a pacientes con un índice pronóstico PIM 2 y PRISM III mayor al percentil 75 (n=33); el riesgo bajo de mortalidad (grupo B) incluía a pacientes con un PIM 2 y/o PRISM III menor o igual al percentil 75 (n=221).

Grupos según el número de órganos en fallo

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos según el número de órganos en fallo (cardiovascular, respiratorio, neurológico, hematológico, renal y hepático), de acuerdo con criterios de consenso²⁷. El grupo 1 incluía a pacientes con número de órganos en fallo mayor de 1 (n=71), mientras que el grupo 2 incluía a pacientes con número de órganos en fallo menor de 2 (n=183).

Análisis bioquímico de región media del péptido natriurético proauricular y coceptina

La RM-proPNA, la coceptina y la PCT se determinaron en plasma con EDTA usando una técnica de inmunoanálisis tipo sándwich (tecnología TRACE; Brahms GmbH, Hennigsdorf, Alemania). Los límites de detección analítica fueron 4,3 pmol/l para la RM-proPNA, 4,8 pmol/l para la coceptina y 0,02 ng/ml para la PCT.

Análisis estadístico

Las características clínicas de los pacientes y los valores de los marcadores se analizaron utilizando frecuencias, porcentajes, medianas y rangos. Las comparaciones entre los 2 grupos de pacientes (A vs. B; 1 vs. 2) se realizaron con el test de Mann-Whitney U para variables continuas y la prueba de la chi al cuadrado para variables categóricas. También se calcularon las curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) y sus respectivas áreas bajo la curva (AUC), estimando un nivel del confianza (IC) del 95%. Posteriormente, se compararon tratando de establecer cuál era el marcador con mayor eficiencia diagnóstica para calcular el riesgo de mortalidad y el riesgo de fallo de órganos. Para tratar de compensar la pérdida de datos en las comparaciones pareadas, se usó el método de algoritmo bootstrap²⁸ para comparar las AUC. Se utilizó el índice de Youden para establecer el valor del punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad en la diferenciación de los diferentes grupos (A vs. B, y 1 vs. 2). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra

Se incluyó a 254 pacientes en el estudio (150 varones). Las características demográficas, clínicas y de laboratorio se muestran en la [tabla 1](#). Más de la mitad de la muestra era menor de 4 años. Los motivos principales de ingreso fueron postoperatorio, cirugía cardíaca, enfermedad respiratoria e infecciosa. Un total de 5 pacientes (2%) fallecieron durante la hospitalización en la UCIP. Los 5 pacientes se encontraban en el grupo con índice pronóstico de mortalidad elevado (grupo A). Los pacientes del grupo A tenían menor edad que los del grupo B.

Los valores plasmáticos de RM-proPNA, coceptina y PCT fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con alto riesgo de mortalidad (grupo A) ([fig. 1](#)). Los valores plasmáticos de RM-proPNA, coceptina y PCT fueron significativamente más elevados en los pacientes con número de órganos en fallo mayor de 1 (grupo 1) ([fig. 2](#)).

Valor de la región media del péptido natriurético proauricular, coceptina y procalcitonina para predicción de riesgo de mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

Para evaluar el valor de la RM-proPNA, coceptina y PCT en la predicción y riesgo de mortalidad en la UCIP se realizó un análisis de curvas ROC para cada biomarcador ([fig. 3](#)). No

Tabla 1 Características demográficas y clínicas

Características demográficas y clínicas	Población total N = 254	Grupo A (n = 33)	Grupo B (n = 221)	p
Edad al ingreso (meses)	44 (0-224)	19 (0-205)	45 (0-224)	0,012
Peso (kg)	15,0 (2,7-87,0)	11,0 (3,0-74,0)	16,0 (2,7-87,0)	0,005
Sexo varón (%)	59,1	60,6	58,8	0,853
Diagnóstico al ingreso	Población total N = 254	Grupo A (n = 33)	Grupo B (n = 221)	p
Postoperatorio (%)	60 (23,6)	1 (1,7)	59 (98,7)	< 0,001
Cirugía cardíaca (%)	47 (18,5)	21 (44,7)	26 (55,3)	0,560
Respiratorio (%)	45 (17,7)	1 (2,2)	44 (97,8)	< 0,001
Infeccioso (%)	40 (15,7)	5 (12,5)	35 (87,5)	< 0,001
Traumatismo (%)	17 (6,7)	2 (11,8)	15 (88,2)	0,002
Neurológico (%)	10 (3,9)	10 (100)	0 (0)	-
Metabólico-renal (%)	9 (3,6)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,039
Otros (%)	26 (16,8)	2 (7,7)	24 (92,3)	< 0,001
PRISM III (valor absoluto)	5,1 ± 5,8	15,3 ± 6,3	3,4 ± 3,7	< 0,001
PIM 2 (%)	2,8 ± 7,9	11,2 ± 18,5	1,4 ± 2,5	< 0,001

PRISM III y PIM 2 se expresan como media ± desviación estándar, el diagnóstico al ingreso como valor absoluto y %, y el resto de las variables como mediana (rango).

Grupo A: grupo con mayor puntuación de riesgo de mortalidad; Grupo B: grupo con menor puntuación de riesgo de mortalidad.

encontramos diferencias significativas entre las áreas bajo la curva ROC de los 3 biomarcadores. Una concentración de la RM-proPNA superior a 106 pmol/l tenía una sensibilidad del 72% y una especificidad del 70%, mientras que una concentración de coeptina superior a 64 pmol/l tenía un 70% de sensibilidad y un 74% de especificidad. El valor óptimo de corte de PCT para predecir riesgo de mortalidad era de 2 ng/ml, mostrando una sensibilidad y especificidad del 80%.

Valor de la región media del péptido natriurético proauricular, coeptina y procalcitonina en la predicción de número de órganos en fallo

En la **figura 4** se muestran las curvas ROC de cada biomarcador. Hubo diferencias significativas en el área bajo la curva ROC de la RM-proPNA vs. coeptina ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas entre RM-proPNA y PCT, $p = 0,48$, ni entre PCT y coeptina, $p = 0,21$. Una concentración de

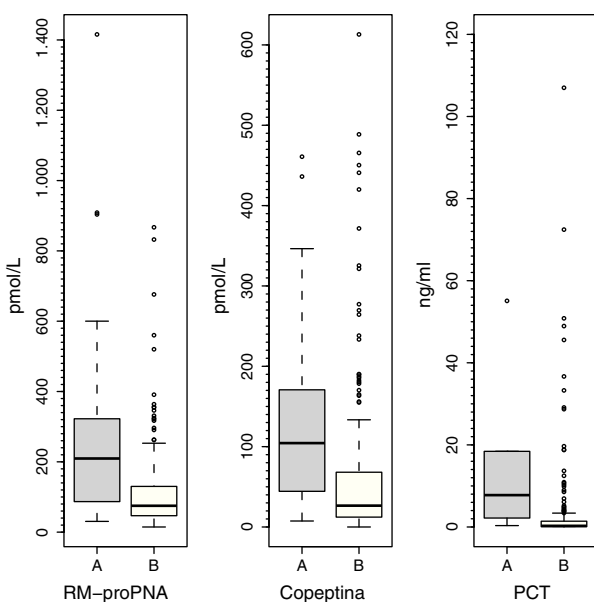


Figura 1 Comparación de los niveles plasmáticos de RM-proPNA, coeptina y PCT en los grupos A (mayor puntuación en las escalas de riesgo de mortalidad) y B (menor puntuación en las escalas de riesgo de mortalidad). p menor de 0,001 para los 3 marcadores.

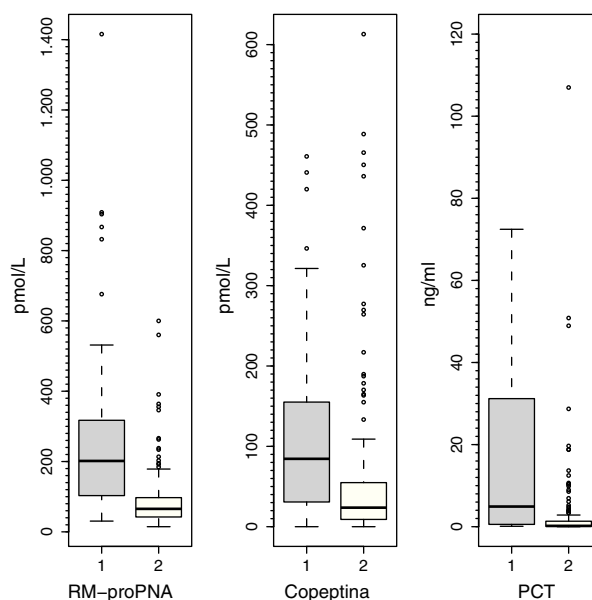


Figura 2 Comparación de los niveles plasmáticos de RM-proPNA, coeptina y PCT en los grupos 1 (número de órganos en fallo mayor de 1) y 2 (número de órganos en fallo menor de 2). p menor de 0,001 para los 3 marcadores.

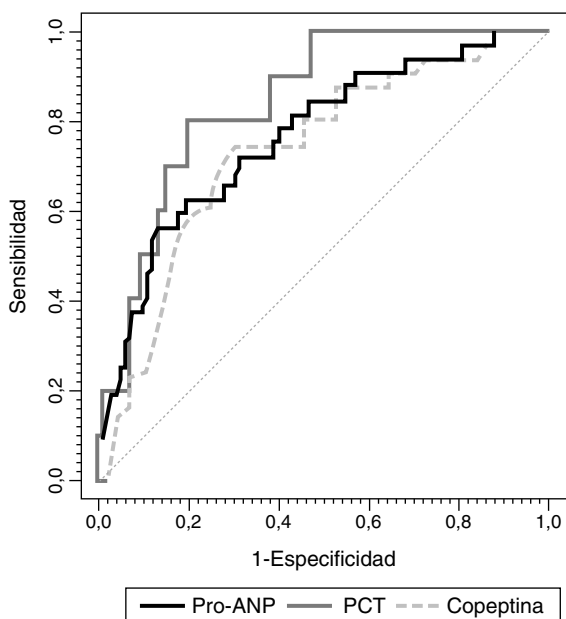


Figura 3 Curvas ROC de RM-proPNA, coceptina y PCT para predicción de puntuación de riesgo de mortalidad. Las áreas bajo la curva ROC fueron (intervalo de confianza del 95%): 0,842 (0,744-0,941) para PCT, 0,764 (0,674-0,854) para RM-proPNA y 0,735 (0,642-0,827) para coceptina. No había diferencias significativas entre los 3 marcadores (RM-proPNA vs. PCT, $p=0,23$; RM-proPNA vs. coceptina, $p=0,64$; PCT vs. coceptina, $p=0,14$).

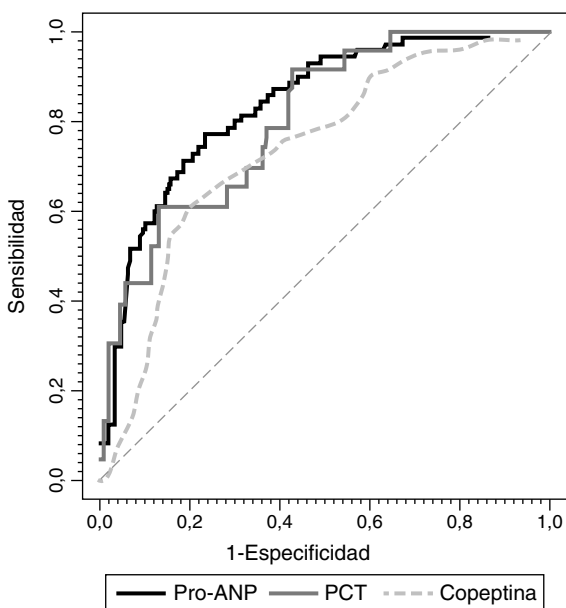


Figura 4 Curvas ROC de RM-proPNA, coceptina y PCT para la predicción de número de órganos en fallo. Las áreas bajo la curva ROC fueron (intervalo de confianza de 95%): 0,804 (0,715-0,892) para PCT, 0,837 (0,784-0,891) para RM-proPNA y 0,735 (0,666-0,804) para coceptina. Había diferencias significativas entre MR-proPNA y coceptina, $p=0,01$. No había diferencias significativas entre MR-proPNA y PCT, $p=0,48$, o entre PCT y coceptina, $p=0,21$.

RM-proPNA superior a 101 pmol/l tenía una sensibilidad y una especificidad del 77%, mientras que una concentración de coceptina superior a 64 pmol/l tenía una sensibilidad del 62% y una especificidad del 80%. Un valor de PCT de 4,1 ng/ml mostraba una sensibilidad del 69% y una especificidad del 88%.

Discusión

La mejora de la evaluación del pronóstico de los pacientes ingresados en las UCIP constituye un campo de investigación clínica relevante. Algunos biomarcadores podrían ayudar a estratificar a los niños críticamente enfermos en función de su riesgo de mortalidad^{1,8}. En nuestro estudio, en una muestra heterogénea de niños gravemente enfermos, los niveles elevados de RM-proPNA, coceptina y PCT se asociaron a una mayor puntuación en las escalas de riesgo de mortalidad, así como a un mayor número de fallos de órganos.

La baja mortalidad de nuestra muestra, similar a las que se presentan actualmente en las UCIP de países desarrollados, nos obligó a utilizar como referencia en la medición del pronóstico las puntuaciones de riesgo de mortalidad derivadas de escalas previamente validadas en nuestras UCIP¹. Este hecho dificulta la comparación de nuestros resultados con los obtenidos en población adulta, si bien cabe destacar que todos los pacientes que fallecieron pertenecían al grupo de puntuación de alto riesgo mortalidad. Así mismo, nos obligó a utilizar un segundo patrón de referencia de gravedad como es el fallo de órganos. Más del 90% de los pacientes con mayor riesgo de mortalidad había tenido 2 o más órganos en fallo.

Hasta la fecha, se disponen de pocos datos sobre el potencial de la RM-proPNA en la determinación del riesgo de mortalidad, especialmente en pediatría. En pacientes adultos sépticos fue evaluada como marcador de gravedad, con resultados prometedores⁹. El aumento de los niveles de RM-proPNA al ingreso en pacientes críticamente enfermos se ha asociado con una mayor mortalidad⁹⁻¹¹. En nuestro estudio hemos obtenido un AUC ROC de 0,76 para identificar a los niños críticamente enfermos con diferente predicción de riesgo de mortalidad. En este sentido, se han encontrado diferentes AUC ROC en distintos estudios: 0,72 en el estudio de Lipinska et al.¹⁰ y Nowak et al.¹², 0,88 en el estudio de Morgenthaler et al.⁹ y 0,89 en el estudio de Wang et al.²⁹. Nuestro valor de corte de 106 pmol/l fue menor que el valor de corte de estas series de pacientes adultos. La razón podría ser que dichos estudios se han realizado en pacientes diferentes de los que presentamos en nuestro estudio, y con diferente metodología. Nosotros estudiamos una cohorte de niños y en nuestros pacientes tratamos de diferenciar la predicción del riesgo de mortalidad al nivel del percentil 75, mientras que en las publicaciones revisadas^{9,11,12,29,30} se estudiaron poblaciones de adultos intentando diferenciar los supervivientes de los no supervivientes. En el estudio de Lipinska et al.¹⁰ solo se incluyó a pacientes con sepsis. En otro estudio realizado en adultos por Berendes et al.³¹ no se encontraron diferencias entre los niveles de RM-proPNA y el riesgo de mortalidad.

Respecto a la coceptina, los trabajos publicados en adultos encontraron AUC ROC que iban desde 0,70 en el estudio de Seligman et al.³² hasta 0,87 en el de Du et al.¹⁴, con

valores intermedios de 0,75 en el estudio de Morgenthaler et al.¹³ y 0,83 en el de Lin et al.³³. Nuestro resultado de 0,73 se encuentra dentro de estos valores. Encontramos un valor de corte de 64 pmol/l, similar a los valores de corte de 64,8 y 62,7 pmol/l de Seligman et al.³² y Du et al.¹⁴, respectivamente. Lin et al.³³ publicaron un valor de corte de 52,7 pmol/l, ligeramente inferior a los publicados en otros estudios. Los niveles de PCT altos también mostraron un AUC ROC aceptable para predecir el riesgo de muerte, siendo ya conocido que los niveles de PCT aumentan en relación directa con la gravedad de la enfermedad^{7,34-36}.

Como era de esperar, el rendimiento de la RM-proPNA, la coceptina y la PCT para identificar a los pacientes con fracaso de más de un órgano fue similar al descrito anteriormente en relación con la predicción de riesgo de mortalidad. Los valores de las AUC ROC para diferenciar los grupos 1 y 2 eran aceptables para coceptina y buenos para la PCT y la RM-proPNA (fig. 4). El valor de corte de la PCT (4,1 ng/ml) fue más alto que el valor de corte para la predicción del riesgo de mortalidad (2,0 ng/ml), mientras que los valores de corte de la RM-proPNA y la coceptina fueron similares. Varios estudios han encontrado una correlación entre el aumento de la PCT durante las primeras 24 h después del ingreso³⁷ o el aumento postoperatorio de la PCT³⁸ y el número de órganos que fracasan. Lipinska et al.¹⁰ y Boeck et al.¹¹ demostraron una correlación entre los niveles de RM-proPNA y la escala de fallo multiorgánico. No encontramos ningún estudio que analizase la capacidad de la coceptina como marcador de fracaso multiorgánico. En resumen, la información proporcionada por estos marcadores podría mejorar la detección de los pacientes con mayor puntuación en escalas de riesgo de mortalidad y el fracaso de más de un órgano.

Las escalas PRISM III y PIM 2 han sido validadas para la estratificación del riesgo de mortalidad, pero suelen emplearse más en el ámbito de la gestión sanitaria y de la investigación que para la toma de decisiones clínicas^{1,3,5}. Por ello, podría ser útil contar con un parámetro bioquímico disponible de forma rápida que proporcionase una información similar. Nuestro grupo había observado en esta misma cohorte de pacientes⁸ que la región media de la proadrenomedulina (RM-proADM) también era capaz de predecir el riesgo de mortalidad (AUC: 0,866; IC del 95%: 0,810-0,921) y el número de fracaso de órganos (AUC: 0,922; 0,887-0,957). Al comparar las AUC, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre la RM-proADM y la RM-proPNA ($p < 0,05$), y entre la RM-proADM y la coceptina ($p < 0,01$). Por tanto, en nuestra cohorte de pacientes la RM-proADM mostró una mayor capacidad predictiva que la RM-proPNA y que la coceptina. Varios estudios recientes también han mostrado que los niveles de RM-proADM pueden ser buenos indicadores de gravedad en pacientes críticos, tanto niños^{8,39} como adultos¹³. Para confirmar nuestros resultados, futuros estudios deberán investigar si la RM-proADM tiene una mayor capacidad predictiva de pronóstico que los otros 3 marcadores.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no hemos podido emplear la mortalidad como patrón de referencia para diferenciar el pronóstico de los pacientes porque la mortalidad era baja en nuestra muestra. Hemos usado como alternativa escalas de riesgo de mortalidad y número de fracaso de órganos, siendo conscientes de sus limitaciones. En segundo lugar, hemos realizado un estudio

observacional que no nos permite obtener conclusiones en cuanto a intervenciones terapéuticas. En tercer lugar, nuestros resultados no pueden tomarse como representativos de todas las UCIP de España u otros países, ya que la muestra ha sido recogida únicamente de 2 UCIP. La capacidad de predicción podría ser distinta en caso de que la población fuera diferente. En cuarto lugar, los biomarcadores fueron analizados dentro de las primeras 12 h de ingreso en la UCIP. La evolución de los mismos a lo largo de los primeros días de ingreso podría aumentar su precisión.

Conclusión

Los niveles elevados de RM-proPNA, coceptina y PCT se asocian a aumento de las puntuaciones de riesgo de mortalidad. No hay diferencias significativas entre los 3 marcadores. La RM-proPNA muestra mejor asociación con el número de fallo de órganos que la coceptina.

Financiación

Financiado parcialmente con una beca de la «Fundación Ernesto Sánchez Villares». Los kits para la determinación de la RM-proPNA y la coceptina fueron facilitados por Brahms GmbH (Hennigsdorf, Alemania).

Conflicto de intereses

Corsino Rey ha recibido financiación por parte de las compañías Brahms y Thermofisher para impartir conferencias en congresos sobre temas relacionados con biomarcadores y sepsis. El resto de los autores no declaran conflicto de intereses. La Fundación Ernesto Sánchez Villares y las compañías Brahms y Thermofisher no han tenido ninguna participación en el desarrollo del manuscrito, incluyendo el diseño del estudio, la recogida y análisis de los datos, la redacción del mismo y la decisión de enviarlo a publicar.

Agradecimientos

Al personal médico y de enfermería de las UCIP del Hospital Universitario Central de Asturias y del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Al personal del Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Central de Asturias.

Bibliografía

1. Prieto Espuñes S, López-Herce Cid J, Rey Galán C, Medina Villanueva A, Concha Torre A, Martínez Cambor P. Prognostic indexes of mortality in pediatric intensive care units. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:345-50.
2. Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2000;1:20-7.
3. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24:743-52.
4. Slater A, Shann F. The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM),

- and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:447–54.
5. Gonçalves J-P, Severo M, Rocha C, Jardim J, Mota T, Ribeiro A. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1305–10.
 6. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001;27:211–5.
 7. Rey C, Los AM, Concha A, Medina A, Prieto S, Martínez-Cambor P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007;33:477–84.
 8. Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, proendothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: A prospective study. *Crit Care.* 2013;17:R240.
 9. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: An observational study. *Crit Care.* 2005;9:R37–45.
 10. Lipinska-Gediga M, Mierzchala M, Durek G. Pro-atrial natriuretic peptide (pro-ANP) level in patients with severe sepsis and septic shock: Prognostic and diagnostic significance. *Infection.* 2012;40:303–9.
 11. Boeck L, Eggimann P, Smyrniotis N, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP. *Eur Respir J.* 2011;37:595–603.
 12. Nowak A, Breidhardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for prediction of short- and long-term mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012;141:974–82.
 13. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock.* 2007;28:219–26.
 14. Du J-M, Sang G, Jiang C-M, He X-J, Han Y. Relationship between plasma copeptin levels and complications of community-acquired pneumonia in preschool children. *Peptides.* 2013;45C:61–5.
 15. Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:578–85.
 16. 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;91:4381–6.
 17. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321–8.
 18. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. *Cardiovasc Res.* 2006;69:318–28.
 19. Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, Watson SJ. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol.* 2004;16:348–55.
 20. Asfar P, Hauser B, Radermacher P, Matejovic M. Catecholamines and vasopressin during critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:839–57.
 21. Yalta K, Yalta T, Sivri N, Yetkin E. Copeptin and cardiovascular disease: A review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol.* 2013;167:1750–9.
 22. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29:341–6.
 23. Lee JH, Chan YH, Lai OF, Puthuchery J. Vasopressin and copeptin levels in children with sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2013;39:747–53.
 24. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care.* 2008;12:117.
 25. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2007;37:145–52.
 26. 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;52:112–9.
 27. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
 28. Martínez-Cambor P. Area under the ROC curve comparison in the presence of missing data. *J Korean Stat Soc.* 2013;42:431–42.
 29. Wang R, Kang F. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chin J Traumatol.* 2010;13:152–7.
 30. Guignant C, Venet F, Voirin N, Poitevin F, Malcus C, Bohé J, et al. Proatrial natriuretic peptide is a better predictor of 28-day mortality in septic shock patients than proendothelin-1. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:1813–20.
 31. Berendes E, van Aken H, Raufhake C, Schmidt C, Assmann G, Walter M. Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2001;93:676–82.
 32. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008;12:R11.
 33. Lin C, Wang N, Shen Z.-P., Zhao Z.-Y. Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury. *Peptides.* 2013;42C:43–7.
 34. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:2596–602.
 35. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:21–5.
 36. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R125.
 37. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsangaris I, Kanni T, Mouktaroudi M, Pantelidou I, Adamis G, et al. Procalcitonin as an early indicator of outcome in sepsis: A prospective observational study. *J Hosp Infect.* 2011;77:58–63.
 38. Rau BM, Frigerio I, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakainen PA, et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: A prospective, international multicenter study. *Arch Surg.* 2007;142:134–42.
 39. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, et al. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8:1065–72.