

## ORIGINAL

## Capacidad del biomarcador suPAR para estratificar el pronóstico en pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios

Pablo Herrero-Puente<sup>1</sup>, Jesper Eugen-Olsen<sup>2</sup>, José María Ferreras Amez<sup>3</sup>, Julio Gamazo del Río<sup>4</sup>, Belén Prieto-García<sup>5</sup>, Antonio de las Heras-Vallelado<sup>4</sup>, Belén Arribas Entrala<sup>6</sup>, Juan González del Castillo<sup>7</sup>

**Objetivos.** Determinar la capacidad del receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) para la estratificación pronóstica en pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Los objetivos secundarios son: 1) medir la capacidad de los puntos de decisión habituales, 2) identificar una población de bajo riesgo de mortalidad que puede darse de alta de forma segura desde el SUH, y 3) medir la correlación entre suPAR y otros biomarcadores.

**Métodos.** Estudio observacional de cohortes prospectivo de pacientes atendidos en SUH. Se registraron variables socio-demográficas, de comorbilidad, datos del episodio agudo, biomarcadores de uso común en urgencias y suPAR. Las variables de resultado fueron la necesidad de ingreso en el episodio índice, reconsulta al SUH y mortalidad a los 90 días.

**Resultados.** Se incluyeron 990 pacientes, la edad fue de 68 (53-81) años, 50,8% eran hombres, la mediana de suPAR fue de 3,8 (2,8-6,0) ng/ml, 112 pacientes (11,31%) requirieron ingreso. En el seguimiento a 90 días hubo 276 reconsultas (27,9%) y 47 pacientes (4,74%) fallecieron. Los pacientes con suPAR < 4 ng/ml (52,5%) tenían menor mortalidad (1%), menor reconsulta (24,4%) y menor necesidad de ingreso hospitalario (20,6%), que pacientes con suPAR > 6 ng/ml (mortalidad 13,5%, reconsulta 39,6% e ingreso 56,3%). Un suPAR > 6 ng/ml mostró una *hazard ratio* (IC 95%) ajustada de 4,61 (1,68-12,67) para predecir mortalidad a 90 días y de 1,59 (1,13-2,10) para la reconsulta, y una *odds ratio* de 1,62 (0,99-2,62) para la necesidad de ingreso hospitalario.

**Conclusiones.** Un valor de suPAR < 4 ng/ml identifica pacientes con riesgo bajo de mortalidad a 90 días, de reconsulta y de necesidad de ingreso, mientras que los pacientes con suPAR > 6 ng/ml tienen mayor mortalidad, reconsulta y necesidad de ingreso.

**Palabras clave:** suPAR. Biomarcadores. Servicios de Urgencias. Triage. Pronóstico.

### Value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of prognosis in patients attended in hospital emergency departments

**Objectives.** To determine the value of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) for predicting outcomes in emergency department (ED) patients. Secondary objectives were 1) to measure the predictive value of the usual decision points, 2) to identify patients at low risk for mortality who could be safely discharged from the ED, and 3) to measure the correlation between suPAR and other biomarkers.

**Methods.** Prospective observational cohort study of patients attended in the EDs of participating hospitals. We recorded sociodemographic variables, comorbidity, variables related to the acute episode, prognostic markers commonly used in EDs, and suPAR concentration. Outcome variables were the need for hospital admission during the index episode, ED revisits within 90 days, and 90-day mortality.

**Results.** A total of 990 patients with a median (interquartile range) age of 68 (53-81 years) were studied; 50.8% were men. The median suPAR concentration was 3.8 (2.8-6.0) ng/mL, and 112 patients (11.31%) required admission. At 90 days there were 276 revisits (27.9% of the cohort), and 47 patients (4.74%) had died. Mortality was lower (1%) in patients with suPAR concentrations less than 4 ng/mL (52.5%), and fewer of these patients revisited (24.4%) or required hospitalization (20.6%) than patients with suPAR concentrations higher than 6 ng/mL (mortality, 13.5%; revisits, 39.6%; admissions, 56.3%). A suPAR concentration over 6 ng/mL was associated with 90-day mortality and revisits (adjusted hazard ratios and 95% CIs of 4.61 [1.68-12.67] and 1.59 [1.13-2.10]), respectively. The high suPAR concentration was also associated with hospital admission (odds ratio, 1.62 [0.99-2.62]).

**Conclusions.** A suPAR concentration of less than 4 ng/mL identifies patients at low risk of 90-day mortality and revisits or need for hospitalization, whereas a suPAR concentration higher than 6 ng/mL is associated with higher risk for these outcomes.

**Keywords:** Biological markers. Emergency health services. Triage. Prognosis.

**DOI:** 10.55633/s3me/05.2023

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Urgencias, Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.

<sup>2</sup>Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Dinamarca.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

<sup>4</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Galdakao-Usansolo, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, España.

<sup>5</sup>Área de Gestión Clínica del Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España.

<sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Universidad Complutense, Madrid, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Pablo Herrero Puente  
Unidad de Gestión Clínica de Urgencias  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Avda. Roma, s/n  
33011 Oviedo, España

#### Correo electrónico:

pabloherrero71@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 12-7-2023

Aceptado: 9-10-2023

Online: 21-11-2023

#### Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé.

#### DOI:

10.55633/s3me/05.2023

## Introducción

Los biomarcadores bioquímicos aportan información diagnóstica y pronóstica en muchas enfermedades<sup>1,2</sup>. La mayoría de los utilizados en el ámbito de la medicina de urgencias son específicos de enfermedades o síndromes concretos. Sin embargo, pocos de ellos han demostrado su utilidad en la estratificación inicial del riesgo en pacientes atendidos en urgencias y de forma independiente a su patología.

El receptor soluble del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) es la forma soluble de la proteína suPAR. Este biomarcador no tiene utilidad diagnóstica y no es específico, ya que se libera en procesos inflamatorios<sup>3</sup>, y sus valores reflejan el grado de activación inmune<sup>4</sup>. Estudios previos han mostrado que valores altos se asocian a numerosas enfermedades crónicas cardiovasculares, hepáticas, renales y pulmonares<sup>5-8</sup>. Además, tiene un alto valor predictivo negativo en pacientes con enfermedades infecciosas<sup>9-11</sup> y valores altos se han asociado con el reingreso y la mortalidad en pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>12</sup> e independientemente de los síntomas clínicos<sup>13</sup>.

En el ensayo clínico TRIAGE III<sup>12,13</sup> se analizó si la determinación de suPAR en pacientes no seleccionados atendidos en SUH influía en la estratificación de riesgo y en la mortalidad. Se observó que el uso de suPAR mejoraba la predicción de mortalidad precoz y podría mejorar el sistema de triaje usado en esos SUH.

En España, el uso de suPAR es muy limitado y no hay datos en la práctica clínica habitual sobre su potencial utilidad para la estratificación de riesgo en pacientes atendidos en SUH. El objetivo principal de este estudio es determinar la capacidad de suPAR en la clasificación pronóstica de pacientes atendidos en SUH, estudiar su asociación con hospitalización en el evento índice, mortalidad a 90 días, y reconsulta en SUH a 90 días. Los objetivos secundarios son: 1) medir la capacidad de los puntos de decisión habituales en la identificación de pacientes de alto o bajo riesgo, 2) identificar una población de bajo riesgo de mortalidad que pueda darse de alta de forma segura desde el SUH de forma global y en función de la prioridad establecida por el triaje, y 3) medir la correlación entre suPAR y otros biomarcadores de uso habitual en la atención urgente.

## Método

### Diseño del estudio

Estudio observacional, multicéntrico, de cohortes prospectivo en pacientes atendidos en SUH españoles, en el que participaron 4 hospitales terciarios. Se incluyeron pacientes no consecutivos, que cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, atendidos por patología médica o quirúrgica, clasificados según el sistema de triaje de cada hospital en las prioridades 2, 3 o 4, que requerían la extracción de una analítica sanguínea, que aceptaban participar en el estudio y que firma-

ban el consentimiento informado. El periodo de reclutamiento fue entre el 1 de marzo de 2019 y el 29 de febrero de 2020. No se incluyeron embarazadas ni pacientes a los que no se les podía realizar el seguimiento. A todos los participantes se les realizaron las pruebas complementarias habituales en función del proceso por el que habían acudido al SUH; al mismo tiempo, se les extraía un tubo EDTA sin gel de separación para la determinación de suPAR con el dispositivo Cobas 6000/8000 (Roche). La atención médica no estuvo influenciada por el estudio y el médico responsable del paciente no conocía el resultado del biomarcador. Tras la determinación de suPAR, las muestras biológicas fueron destruidas siguiendo la metodología habitual.

### Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, en base a un trabajo previo para una mortalidad esperada del 5,7%<sup>14</sup>, un nivel de significación del 0,05, una potencia del 80% y unas pérdidas del 15%. Se estimó un tamaño muestral necesario de 607 pacientes.

### Variables

Se recogieron variables sociodemográficas, prioridad asignada por el triaje (Sistema de Triaje de Manchester en 3 hospitales y Sistema Español de Triaje en el cuarto), antecedentes de patología previa del paciente, estado funcional basal –índice de Barthel–, datos del episodio agudo, variables hemodinámicas y resultados de los parámetros analíticos habituales realizados en el SUH.

El seguimiento se realizó a los 90 días del evento índice mediante la consulta de la historia clínica o contacto telefónico con los pacientes. La variable resultado principal fue mortalidad por cualquier causa a los 90 días del evento índice. Y como variables de resultado secundarias, se analizaron el ingreso hospitalario en el evento índice y la visita al SUH en los primeros 90 días tras el alta desde este servicio.

### Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar, o mediana con los percentiles 25 y 75 si la distribución de la variable no era normal. Basado en la bibliografía previa, los niveles de suPAR se categorizaron como < 4 ng/ml, entre 4 y 6 ng/ml y > 6 ng/ml<sup>5,16</sup>. Para la comparación de proporciones se usó el test de ji cuadrado y para la de medias la T-student, si se comparaban dos grupos, ANOVA si eran más de 2 grupos, o las pruebas no paramétricas correspondientes. Para controlar los factores de confusión, se realizó un análisis exploratorio multivariante mediante regresión logística –en el caso de la variable necesidad de ingreso– y por el método de riesgos proporcionales de Cox para la reconsulta y mortalidad a 90 días. Se introdujeron aquellas variables con diferencias significativas en el análisis bivariable. Se calcu-

laron la *hazard ratio* (HR) usando un método de selección por pasos hacia atrás aplicando la prueba de la razón de verosimilitud. Posteriormente se calcularon las HR (IC 95%) crudas y ajustadas de los distintos puntos de corte de suPAR. Se consideró < 4 ng/mL como el valor de referencia y se dibujaron las curvas de supervivencia.

Se calcularon las correspondientes curvas de la característica operativa del receptor (curvas COR) y se calculó el área bajo la curva (ABC) de las distintas variables. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para medir la relación entre suPAR y los otros biomarcadores utilizados [proteína C reactiva (PCR), niveles de urea y leucocitos] y con la edad. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R v3.60 y el SPSS 24.0.

### Consideraciones éticas

El estudio se realizó de conformidad con la revisión actual de la Declaración de Helsinki, y con las normas y

directrices de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH. Todos los datos se almacenaron codificados y se utilizaron de forma anonimizada. Se respetó con el máximo rigor todos los aspectos relacionados con la confidencialidad, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El estudio fue aprobado por un Comité de Ética de Investigación Clínica.

### Resultados

Se incluyeron 990 pacientes, con una edad mediana de 68 (53-81) años y 503 (50,8%) eran hombres. La mediana de suPAR fue de 3,8 (2,8-6) ng/ml. La mortalidad a 90 días fue del 4,7% (n = 47); 612 pacientes (61,8%) fueron dados de alta directamente desde el SUH y 276 (27,9%) reconsultaron en los 90 días siguientes a la inclusión.

**Tabla 1.** Datos basales y de comparación entre los distintos puntos de corte de suPAR

	Todos N = 990 n (%)	suPAR < 4 ng/mL N = 520 n (%)	suPAR 4 - 6 ng/ml N = 225 n (%)	suPAR > 6 ng/mL N = 245 n (%)	Valor p
<b>Edad</b> [mediana (RIC)]	68 (28)	59 (26)	76 (26)	81 (22)	< 0,001
<b>Sexo masculino</b>	503 (50,8)	275 (52,8)	116 (51,6)	112 (45,7)	0,12
<b>Índice de Bathel &lt; 90 puntos</b>	188 (19,1)	35 (6,8)	43 (19,3)	110 (45,5)	< 0,001
<b>Glasgow</b> [mediana (RIC)]	15 (3-15)	15 (10-15)	15 (5-15)	15 (3-15)	< 0,001
<b>Triaje</b>					
Prioridad 2	180 (18,2)	85 (16,3)	35 (15,6)	60 (24,5)	0,001
Prioridad 3	537 (54,2)	269 (51,7)	131 (58,2)	137 (55,9)	
Prioridad 4	273 (27,6)	166 (31,9)	59 (26,2)	48 (19,6)	
<b>Comorbilidad</b>					
Enfermedad cardiovascular	521 (52,63)	212 (40,8)	134 (59,6)	175 (71,4)	< 0,001
Enfermedad respiratoria	238 (24,04)	94 (18,1)	69 (30,7)	75 (30,6)	< 0,001
Immunodeficiencia	36 (3,64)	14 (2,7)	8 (3,6)	14 (5,7)	< 0,001
Diabetes mellitus	196 (19,80)	72 (13,9)	58 (25,8)	66 (27)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	124 (12,5)	23 (4,4)	29 (12,9)	72 (29,4)	< 0,001
Enfermedad hepática	41 (4,14)	16 (3,1)	9 (4)	16 (6,5)	0,08
Enfermedad neoplásica	122 (12,32)	43 (8,3)	31 (13,8)	48 (19,6)	< 0,001
Enfermedad del SNC	166 (16,77)	56 (10,8)	34 (15,1)	76 (31)	< 0,001
Otras	358 (36,1)	140 (26,9)	88 (39,1)	130 (53,1)	< 0,001
<b>Datos del episodio</b>					
Frecuencia cardiaca (lpm) [media (DE)]	86 (20)	84 (19)	86 (19)	90 (22)	< 0,001
Frecuencia respiratoria [media (DE)]	16 (4)	15 (3)	16 (4)	17 (5)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	135 (24)	137 (23)	135 (25)	131 (26)	0,004
Presión arterial diastólica (mmHg) [media (DE)]	77 (14)	80 (13)	75 (14)	74 (14)	< 0,001
Presión arterial media (mmHg) [media (DE)]	100 (25)	100 (20)	99 (29)	99 (29)	0,78
Saturación de O <sub>2</sub> (%) [media (DE)]	96 (5)	97 (5)	96 (4)	95 (5)	< 0,001
Leucocitos x 10 <sup>3</sup> /μL [media (DE)]	9.226 (4126)	8.594 (3206)	9.729 (5051)	10.101 (4669)	< 0,001
Plaquetass x 10 <sup>3</sup> /μL [media (DE)]	228 (86,1)	232 (70)	230 (92)	219 (108)	0,13
Urea (mg/dL) [media (DE)]	46 (28,5)	37 (17,6)	49 (26,9)	62 (39,1)	< 0,001
Creatinina (mg/dL) [media (DE)]	1,07 (1,08)	0,95 (1,24)	1,08 (0,85)	1,31 (0,81)	< 0,001
Proteína C Reactiva (mg/dL) [media (DE)]	3,92 (6,9)	1,83 (4,2)	4,1 (6,0)	7,8 (9,6)	< 0,001
<b>Destino final</b>					
Ingreso hospitalario	322 (32,5)	107 (20,6)	77 (34,2)	138 (56,3)	< 0,001
Ingreso en unidad de corta estancia	82 (8,3)	36 (6,9)	26 (11,6)	20 (8,2)	0,35
Ingreso en UCI	10 (1)	4 (0,8)	1 (0,4)	5 (2)	0,15
<b>Seguimiento</b>					
Alta desde el SUH	612 (61,8)	388 (74,6)	133 (59,1)	91 (37,1)	< 0,001
Reconsulta a los 90 días	276 (27,9)	127 (24,4)	52 (23,1)	97 (39,6)	< 0,001
Mortalidad a los 90 días	47 (4,7)	5 (1)	9 (4)	33 (13,5)	< 0,001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

**Tabla 2.** Análisis de los eventos mortalidad, reconsulta e ingreso hospitalario en el evento índice

	Mortalidad a 90 días			Reconsulta a 90 días			Ingreso hospitalario		
	Fallecidos N = 47 n (%)	Vivos N = 943 n (%)	Valor p	SÍ N = 277 n (%)	NO N = 728 n (%)	Valor p	SÍ N = 378 n (%)	NO N = 621 n (%)	Valor p
Edad [mediana (p25-p75)]	84 (71-88)	67 (51-81)	< 0,001	72 (56-84)	67 (51-80)	0,001	75 (62-86)	62 (47-76)	< 0,001
Sexo masculino	28 (59,6)	475 (50,4)	0,22	157 (56,7)	353 (48,5)	0,02	200 (52,4)	310 (49,8)	0,42
Índice de Bathel < 90	30 (63,8)	158 (16,9)	< 0,001	68 (24,5)	122 (16,9)	0,006	131 (34,7)	59 (9,5)	< 0,001
<b>Triaje</b>									
Prioridad 2	21 (44,7)	159 (16,9)	< 0,001	51 (18,4)	133 (18,3)	0,74	104 (27,2)	80 (12,8)	< 0,001
Prioridad 3	23 (48,9)	514 (54,5)		155 (56)	391 (53,7)		222 (58,1)	324 (52,0)	
Prioridad 4	3 (6,4)	270 (28,6)		71 (25,6)	204 (28)		56 (14,7)	219 (35,2)	
<b>Comorbilidades</b>									
Enfermedad cardiovascular	35 (74,5)	486 (51,5)	0,002	174 (62,8)	354 (48,6)	< 0,001	251 (65,7)	277 (44,5)	< 0,001
Enfermedad respiratoria	12 (25,5)	226 (24)	0,81	81 (29,2)	162 (22,3)	0,02	118 (30,9)	125 (20,1)	< 0,001
Immunodeficiencia	3 (6,4)	33 (3,5)	0,30	6 (2,2)	32 (4,4)	0,10	11 (2,9)	27 (4,3)	0,24
Diabetes mellitus	15 (31,9)	181 (19,2)	0,03	63 (22,7)	136 (18,7)	0,15	100 (26,2)	99 (15,9)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	8 (17)	116 (12,3)	0,34	40 (14,4)	86 (11,8)	0,26	73 (19,1)	53 (8,5)	< 0,001
Enfermedad hepática	3 (6,4)	38 (4)	0,43	15 (5,4)	26 (3,6)	0,19	18 (4,7)	23 (3,7)	0,43
Enfermedad neoplásica	17 (36,2)	105 (11,1)	< 0,001	44 (15,9)	79 (10,9)	0,03	58 (15,2)	65 (10,4)	0,03
Enfermedad del SNC	17 (36,2)	149 (15,8)	< 0,001	50 (18,1)	117 (16,1)	0,45	98 (25,7)	69 (11,1)	< 0,001
Otras	21 (44,7)	337 (35,7)	0,21	115 (41,5)	249 (34,3)	0,03	183 (47,9)	181 (29,1)	< 0,001
<b>Datos del episodio [media (DE)]</b>									
Frecuencia cardiaca (lpm)	89 (26)	86 (20)	0,23	87 (20)	85 (21)	0,22	88 (23)	84 (18)	0,001
Frecuencia respiratoria	18 (5)	15 (4)	< 0,001	16 (4)	15 (4)	0,19	17 (5)	15 (3)	< 0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	125 (23,9)	135 (23,9)	0,005	134 (25,1)	135 (24)	0,68	131 (26)	137 (23)	< ,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	74 (14,2)	77 (13,9)	0,15	77 (13,4)	77 (14,1)	0,35	75 (15)	79 (13)	< 0,001
Presión arterial media (mmHg)	91 (15,8)	96 (15,1)	0,02	96 (15,4)	97 (15,2)	0,43	94 (16,4)	98 (14,2)	< 0,001
Saturación de O <sub>2</sub> (%)	94 (4)	96 (5)	0,010	96 (4)	96 (5)	0,60	94 (5)	97 (4)	< 0,001
Leucocitos s x 10 <sup>3</sup> /μL	11,9 (8,3)	9,1 (3,8)	< 0,03	9,3 (4,0)	9,2 (4,2)	0,77	10,2 (5,1)	8,7 (3,3)	< 0,001
Plaquetas s x 10 <sup>3</sup> /μL	211 (105,2)	229 (85,0)	0,15	221,3 (82,1)	231,4 (87,4)	0,09	231,0 (107,7)	227,2 (69,5)	0,51
Urea (mg/dL)	76 (46)	45 (26)	< 0,001	48 (31)	46 (27)	0,26	57 (37)	41 (19)	< 0,001
Creatinina (mg/dL)	1,24 (0,60)	1,06 (1,09)	0,26	1,05 (0,76)	1,08 (1,16)	0,75	1,20 (0,99)	0,99 (1,11)	0,002
Proteína C Reactiva (mg/dL)	6,6 (7,8)	3,8 (6,8)	0,008	3,7 (6,8)	4,0 (6,9)	0,55	6,4 (8,9)	2,3 (4,5)	< 0,001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SNC: sistema nervioso central. Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

La distribución en los distintos puntos de corte de suPAR fue: < 4 ng/ml, 520 pacientes (52,5%); 4-6 ng/ml, 225 pacientes (22,7%); y > 6 ng/ml, 245 pacientes (24,7%). Los datos basales de los pacientes incluidos y estratificados en los puntos de corte de suPAR se muestran en la Tabla 1. Los pacientes con niveles más altos de suPAR tenían mayor edad (p = 0,002), mayor dependencia funcional (p < 0,001) y un mayor porcentaje de las comorbilidades previas excepto la enfermedad hepática. Respecto al episodio agudo los pacientes con niveles más elevados de suPAR tenían peor situación clínica, con valores más bajos de presión arterial y de saturación arterial de oxígeno (p < 0,01) y valores más altos de urea, creatinina y PCR. Los valores de suPAR se relacionaron de forma directa con la necesidad de ingreso, la reconsulta y la mortalidad a 90 días (p < 0,001).

La comparación en función de la mortalidad a 90 días, la reconsulta y la necesidad de ingreso en el episodio índice se muestra en la Tabla 2. Los pacientes que fallecieron eran de mayor edad (p < 0,001), tenían más dependencia funcional (p < 0,001), más enfermedad cardiovascular (p = 0,002), más patología del sistema nervioso central (p < 0,001) y neoplasia (p < 0,001).

La correlación de la concentración suPAR con la PCR fue de R = 0,324 (p < 0,001), con la urea R = 0,262 (p < 0,001), con la cifra de leucocitos R = 0,145

(p < 0,001) y con la edad R = 0,272 (p < 0,001). Las concentraciones de suPAR eran más elevadas en los pacientes que fallecían a 90 días [mediana (p25-p75) 8,5 (5,3-13,6) vs 3,8 (2,7-5,7) ng/mL, p < 0,001].

En el análisis multivariable, las 4 variables que se asociaban de forma independiente con la mortalidad a 90 días fueron: antecedentes de neoplasia, concentración de urea, cifra de leucocitos e índice de Barthel < 90 puntos. Se utilizó el grupo de pacientes con suPAR < 4 ng/ml como categoría de referencia una vez controladas las variables anteriormente citadas, y así se observó que los pacientes con valores de suPAR > 6 se relacionan de forma independiente con la mortalidad con una HR de 4,61 (IC 95%: 1,68-12,67; p = 0,003). Esa relación se mantiene en el caso de la reconsulta, donde los valores más elevados, comparados con los más bajos identifican pacientes con mayor probabilidad de reconsultar, y también en el de la necesidad de ingreso, donde lo hacen los valores intermedios (Tabla 3 y Figura 1).

El 74,6% de los pacientes con suPAR < 4 ng/ml fueron dados de alta y ninguno falleció durante el seguimiento. De los que ingresaron con esos niveles de suPAR, fallecieron 5 (3,8%) a los 90 días (uno a los 7 días y 2 a los 14), lo que supone un valor predictivo negativo del 99%.

**Tabla 3.** Análisis de supervivencia de los distintos niveles de suPAR para la mortalidad a los 90 días, la reconsulta y la necesidad de ingreso

Mortalidad a 90 días	HR (IC 95%); p cruda	HR (IC 95%); p ajustada*
suPAR < 4 ng/mL	1 (referencia)	1 (referencia)
suPAR ≥ 4-≤ 6 ng/mL	4,25 (1,42-12,68); p = 0,009	2,47 (0,81-7,49); p = 0,11
suPAR > 6 ng/mL	14,99 (5,8-38,1); p < 0,001	4,61 (1,68-12,67); p = 0,003
Reconsulta a 90 días	HR (IC 95%); p cruda	HR (IC 95%); p ajustada**
suPAR < 4 ng/mL	1 (referencia)	1 (referencia)
suPAR ≥ 4-≤ 6 ng/mL	0,95 (0,69-1,31); p = 0,74	0,85 (0,61-1,19); p = 0,34
suPAR > 6 ng/mL	1,80 (1,38-2,34); p < 0,001	1,54 (1,13-2,10); p = 0,007
Necesidad de ingreso	OR (IC 95%); p cruda	OR (IC 95%); p ajustada***
suPAR < 4 ng/mL	1 (referencia)	1 (referencia)
suPAR ≥ 4-≤ 6 ng/mL	5,77 (3,96-8,42); p < 0,001	2,21 (1,40-3,49); p = 0,001
suPAR > 6 ng/mL	2,36 (1,53-3,65); p < 0,001	1,62 (0,99-2,62); p = 0,05

\*Ajustada por PCR, antecedente de neoplasia, niveles de urea, cifra de leucocitos y Barthel < 90 puntos.

\*\*Ajustada por edad, sexo, Barthel < 90 puntos, enfermedad cardiovascular, respiratoria y neoplásica previa.

\*\*\*Ajustado por edad, Barthel < 90 puntos, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, saturación arterial de oxígeno, cifra de leucocitos y niveles de urea.

Los valores en negrita denotan significación estadística (p < 0,05).

El ABC de la curva COR de suPAR para predecir la mortalidad a 90 días fue de 0,79 (IC 95%: 0,73-0,86), la de la edad 0,73 (IC 95%: 0,66-0,86), la de PCR 0,67 (IC 95%: 0,59-0,35) y la del triaje 0,70 (IC 95%: 0,627-0,782) (Figura 2). Para mortalidad a 14 días, el triaje tiene un ABC de 0,76 (IC 95%: 0,61-0,91), mientras que suPAR de 0,73 (IC 95%: 0,50-0,91). En la Figura 3 están representadas los valores de las ABC de cada una de las variables para la mortalidad a 7, 14, 30 y 90 días. Al comparar entre las prioridades del triaje, en la prioridad 3, suPAR tiene una ABC de 0,85 (IC 95%: 0,76-0,93), frente a 0,70 (IC 95%: 0,48-0,92) y 0,74 (IC 95%: 0,64-0,83) de prioridades 2 y 4 respectivamente, para mortalidad a 90 días.

## Discusión

Este estudio es el primer trabajo prospectivo realizado en España que evalúa suPAR para la toma de decisiones en pacientes atendidos en urgencias, en situaciones de vida real e independientemente del motivo de consulta. Los principales resultados de este estudio son: 1) los niveles de suPAR < 4 ng/dL identifican a una población de bajo riesgo de muerte a 7, 14 y 90 días; 2) los pacientes con niveles de suPAR > 6 ng/ml tienen mayor probabilidad de fallecer a 90 días de su atención en urgencias, independientemente de su motivo de consulta y al resto de variables que se asocian con ella, como tener antecedentes de neoplasia, niveles de urea

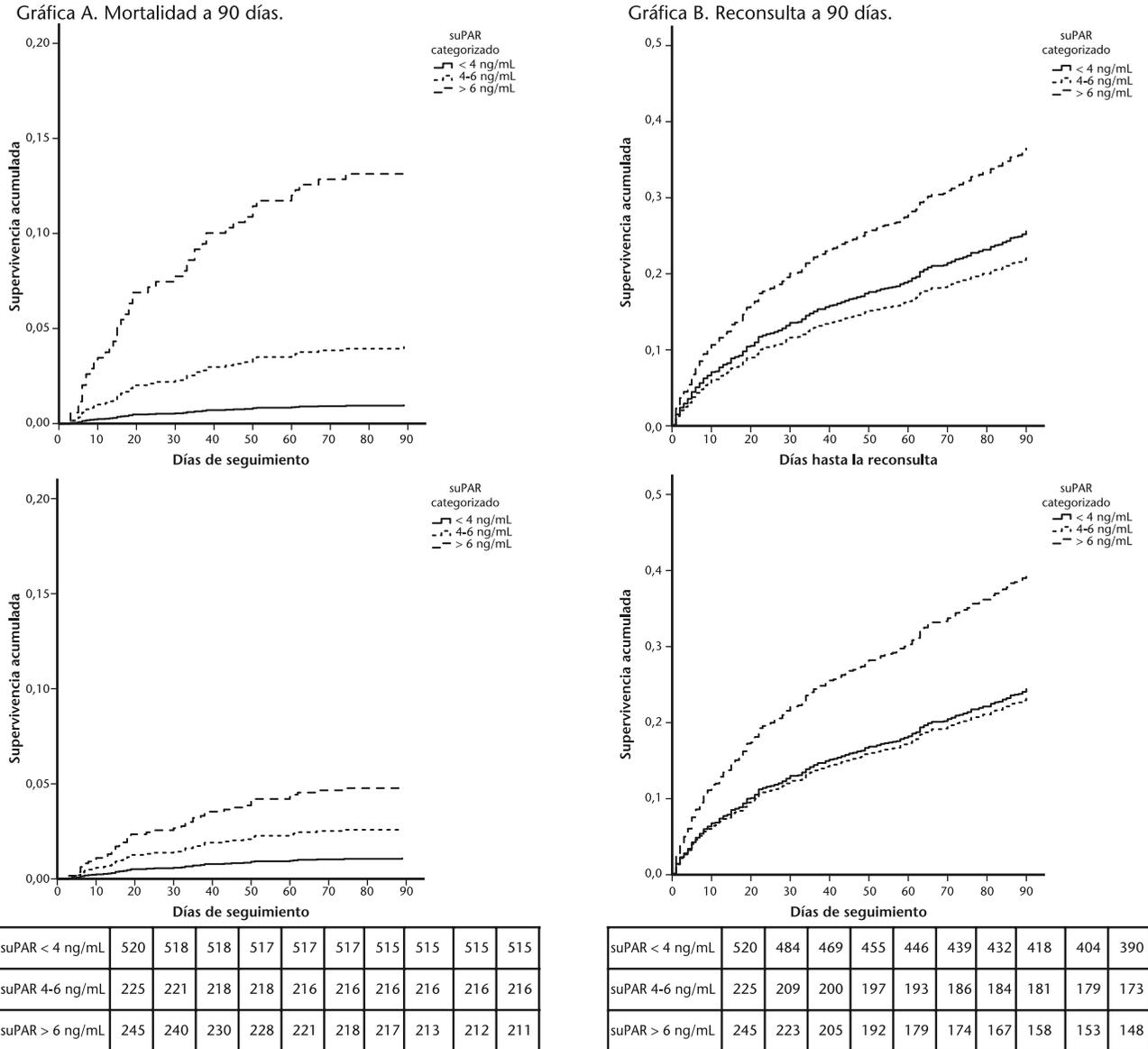
elevados, dependencia funcional y los valores de PCR; 3) la capacidad predictiva de suPAR es elevada, con un ABC para la mortalidad a 90 días de 0,79, superior a otros biomarcadores de uso en urgencias, como PCR, o la edad; y 4) suPAR identifica pacientes con mayor probabilidad de reconsulta a 90 días y de necesidad de ingreso hospitalario en el episodio índice.

El suPAR es un biomarcador no específico que se correlaciona con gravedad en gran variedad de enfermedades. Ha demostrado ser un buen predictor de mortalidad en pacientes atendidos en urgencias de hospitales daneses<sup>17</sup> y valores altos son predictivos de deterioro clínico precoz en pacientes con sospecha de infección bacteriana y sepsis<sup>18</sup>. Dado que pueden existir diferencias entre los pacientes atendidos en urgencias en esos países frente a los mediterráneos, era necesario estudiar suPAR en España.

El presente estudio incluyó pacientes con enfermedad médica y quirúrgica, al igual que en el estudio de Haput *et al.*<sup>19</sup>. En ambos trabajos, los pacientes tienen una edad y comorbilidad similares. En el presente estudio predomina el sexo masculino (50,8% vs 46,4%) y los niveles de suPAR son inferiores, en relación con una población de menor riesgo, con menor mortalidad y un menor porcentaje de mujeres, que suelen tener niveles de suPAR más elevados<sup>20</sup>. Los niveles más elevados de suPAR se dan en pacientes con más años, mayor comorbilidad, peores datos en las variables del episodio agudo y peores datos analíticos. En ambos trabajos, suPAR tuvo una capacidad predictiva similar.

Otro aspecto importante es la correlación de suPAR con biomarcadores de uso habitual en el manejo de pacientes en urgencias. La correlación con PCR y leucocitos es positiva, pero con un coeficiente bajo, lo que ya se ha descrito en estudios previos<sup>17,21</sup>. Este dato indica que suPAR identifica una vía fisiopatológica distinta a la de estos biomarcadores. No se evaluó la correlación con otros biomarcadores como lactato o procalcitonina, o con algunos todavía en investigación como MR-proadrenomedulina o copeptina.

Un valor de suPAR > 6 ng/mL se asoció de manera independiente con mortalidad a 90 días y con mayor probabilidad de ingreso y de reconsulta, de forma similar a lo publicado por Holstein *et al.*<sup>22</sup>, donde los pacientes con esos niveles tenían una mayor mortalidad. Esto apoyaría la hipótesis que este biomarcador aporta información pronóstica en los pacientes atendidos en urgencias, independientemente del país de pertenencia, y añade valor a otros aspectos que se usan de forma habitual. Esta capacidad pronóstica es independiente de otros biomarcadores no específicos, como son PCR o leucocitos. Dado que suPAR no está asociado con una enfermedad específica sola, es necesario complementar su determinación con otros que, aparte de capacidad pronóstica, también ayuden al diagnóstico, como es el caso de troponina, péptidos natriuréticos o procalcitonina. Sin embargo, en un estudio aleatorizado en el que se midió la influencia de determinar suPAR en pacientes atendidos en urgencias<sup>12</sup>, se vio que la mortalidad era independiente al hecho de que los médicos asistenciales dispusiesen de este biomarcador. La conclusión fue



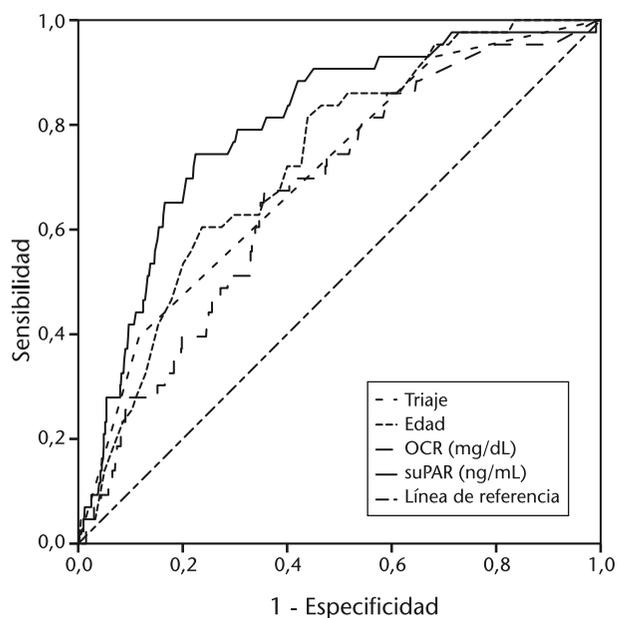
**Figura 1.** Curvas de supervivencia de mortalidad (gráfica A) y de reconsulta a 90 días (gráfica B) de cada uno de los puntos de corte del suPAR de forma cruda (superior) y ajustada (inferior). Las cajas inferiores muestran el número de pacientes en riesgo en cada periodo de 10 días.

que introducir este biomarcador no influía en la mortalidad de esa población no seleccionada.

Un aspecto importante de suPAR descrito en la bibliografía es su aplicación en el triaje inicial en pacientes en los SUH. Los estudios sobre la utilidad de suPAR en el triaje de los pacientes<sup>12,13</sup> difieren mucho del tipo de triaje que se hace en España. El triaje en los SUH españoles se realiza para priorizar la asistencia, no sólo para determinar gravedad, sino también otros aspectos cuyo control no se puede demorar como puede ser un dolor de gran intensidad. El uso de suPAR en el triaje no tendría sentido con la organización de la atención urgente en España. Al dato ya comentado de la priorización de la asistencia, se une que el tiempo del triaje tiene que ser corto, aspecto que, si hay que esperar a tener el resultado de una determinación analítica, no sería viable. No

obstante, hemos estudiado la correlación entre el biomarcador y el triaje. Los niveles de suPAR tienen valores de ABC más elevados que el triaje para la mortalidad a 90 días, mientras que en mortalidad más precoz –7 días–, el triaje los tiene mayores. Este dato hay que tomarlo con cautela, ya que la población estudiada es de muy bajo riesgo, la mortalidad en ese periodo temporal es muy escasa y las herramientas del triaje no están diseñadas para predecir mortalidad.

Shultz *et al.*<sup>13</sup>, en su estudio, indican que suPAR tendría mayor utilidad en pacientes de menor gravedad. En el presente estudio, el grupo de pacientes en los que tiene una mayor capacidad pronóstica es en los pacientes con una prioridad 3 –prioridad intermedia– según el sistema de triaje. Se trata de un grupo de pacientes muy heterogéneo, con una gravedad interme-

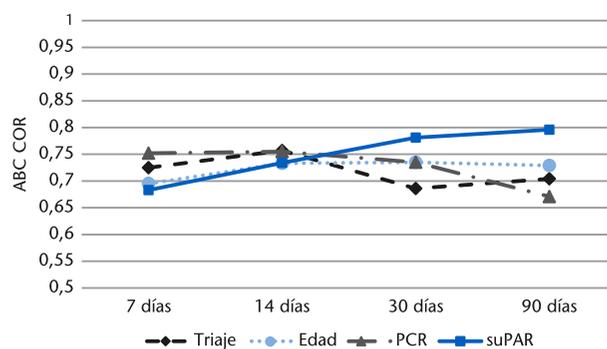


**Figura 2.** Curvas de la característica operativa del receptor (ROC) de la capacidad predictiva de suPAR, edad, triaje y proteína C reactiva (PCR).

dia, habitualmente edad avanzada, con mucha comorbilidad y descompensaciones de sus patologías crónicas. En ellos, la toma de decisiones depende de una valoración conjunta de la situación clínica, antecedentes y resultados analíticos. En este grupo de individuos es donde la incertidumbre con la que trabaja el médico de urgencias es mayor, y donde este biomarcador podría tener una mayor utilidad.

En la atención urgente, es importante identificar pacientes de bajo riesgo que puedan ser dados de alta de forma segura. Hay enfermedades concretas con biomarcadores específicos que identifican esos pacientes de bajo riesgo<sup>23</sup>. En la clínica habitual ningún marcador realiza esta acción independientemente de patología, edad y sintomatología del paciente<sup>22</sup>. En este nicho, suPAR puede suponer una ayuda. En el presente estudio, aquellos pacientes con niveles más bajos de suPAR tuvieron una mortalidad muy baja, con valores predictivos negativos para la mortalidad a 7, 14, 30 y 90 días superior es 99%. Si a este valor le añadimos la clasificación según la prioridad establecida en el triaje, en los grupos de prioridad más baja (3 o 4) no falleció ningún paciente con niveles de suPAR inferior a este punto de decisión ni a 7 ni a 14 ni a 30 días. La combinación de ambas variables identifica a pacientes que se pueden dar de alta de forma segura para tratamiento y seguimiento ambulatorio. No obstante, estos hallazgos deben ser confirmados por futuros estudios.

Este estudio tiene limitaciones que no condicionan su validez interna. Por un lado, la inclusión de los pacientes no fue consecutiva, pero sí que todos cumplían los criterios de inclusión, lo que implica que la muestra es representativa de la población diana. Por otro lado, los individuos incluidos son de bajo riesgo, con mortalidad escasa, pero la esperada para población general



**Figura 3.** Valores del área bajo la curva para predecir mortalidad (ABC) de la característica operativa del receptor (COR) en función del tiempo de seguimiento.

atendida en urgencias. También, al realizarse el estudio en condiciones de práctica clínica habitual, en la que el médico responsable del paciente solicitaba las pruebas complementarias que creía oportunas, no se han podido establecer correlaciones con algunos biomarcadores de uso habitual en la estratificación pronóstica de determinadas enfermedades (troponinas, lactato o procalcitonina). Se han utilizado puntos de corte de suPAR basados en estudios realizados en poblaciones distintas del presente estudio, más jóvenes, sabiendo que los niveles de suPAR están influenciados por la edad. Sin embargo, los hallazgos que aquí se presentan son similares a los publicados en otros países. Y, por último, en las variables no se ha recogido el consumo de alcohol, tabaquismo o sedentarismo, que son factores que pueden influir en los valores del suPAR.

En conclusión, un suPAR < 4 ng/ml identifica a pacientes con un bajo riesgo de muerte a 90 días. En el caso de concentraciones elevadas de suPAR (> 6 ng/ml), éstas se presentan en pacientes que, por sus características tanto crónicas como del episodio agudo, ya tienen un mayor riesgo de muerte y precisan ingreso en la mayoría de los casos y un mayor porcentaje de reconsulta. En esta población, suPAR tiene una utilidad limitada, ya que no modificaría la actuación del médico de urgencias. Hay un grupo de pacientes, los de prioridad 3 en el triaje, donde este biomarcador sí que podría aportar un valor añadido en la toma de decisiones dado que son un grupo de pacientes heterogéneo y con mayor incertidumbre pronóstica.

**Conflicto de intereses:** Los autores recibieron una financiación no condicionada de Virogates para la realización de las determinaciones del suPAR.

**Financiación:** Este estudio tuvo una financiación no condicionada de Virogates.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## Adenda

**Equipo Investigador.** Julio Gamazo del Río, Eider Bolumburu Aguirre, Iraixe Flores Olabarria, Maitane Gallarreta Martín, Ane Mateos Aurrekoetxea, Itxasne Mendia Bilbao, Esther Pulido Herrero (Hospital Galdakao-Usansolo),

Pablo Herrero Puente, Belén Prieto García, Alejandra Fernández Fernández, Giobana García Estrada, Carolina Fernández Iglesias, Carmen Pérez Fonseca, Eugenia Prieto Piquero, Víctor Cabrera (Hospital Universitario Central de Asturias). Juan González del Castillo, Gabriel Cozar López, Lola Ortega, Mercedes Martínez Novillo (Hospital Clínico San Carlos de Madrid), José María Ferreras Amez (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza), Belén Arribas Entrala (Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza), Marco Sarrat Torres. (Hospital Royo Villanova).

## Bibliografía

- Zelis N, Hundscheid R, Buijs J, De Leeuw PW, Raijmakers MT, van Kuijk S, et al. Value of biomarkers in predicting mortality in older medical emergency department patients: a Dutch prospective study. *BMJ Open*. 2021;31:11.
- Tong-Minh K, Welten I, Endeman H, Hagenaars T, Ramakers C, Gommers D, et al. Predicting mortality in adult patients with sepsis in the emergency department by using combination of biomarkers and clinical scoring systems: a systematic review. *BMC Emerg Med*. 2021;21:70.
- Rasmussen L, Petersen J, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of systemic chronic inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:780641.
- Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: The molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009;27:157-72.
- Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268:296-308.
- Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzadeh N, Patel RS, Al Kassem H, Hammad M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level in an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *J Am Heart Association*. 2014;3:3:e001118.
- Gumus A, Altintas N, Cinarka H, Kirbas A, Hazirogly M, Karatan M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int J Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:357-65.
- Hamie L, Daoud G, Nemer G, Nammour T, El Chediak A, Uthman IW, et al. SuPAR, an emerging biomarker in kidney and inflammatory disease. *Postgrad Med J*. 2018;94:517-24.
- Molkanen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, Järvinen A. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1417-24.
- Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos N, Santibanez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med*. 2013;39:1945-52.
- Rovina N, Akinosoglou K, Eugen-Olsen J, Hayek S, Reiser J, Giamarellos-Bourboulis EJ. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24:187.
- Schultz M, Rasmussen LJ, Andersen MH, Stefansson JS, Falkentoft AC, Alstrup M, et al. Use the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: a cluster randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26:69.
- Schultz M, Rasmussen LJ, Kallemose T, Kjoller E, Lind MN, Ravn L, et al. Availability of suPAR in emergency departments may improve risk stratification: a secondary analysis of the TRIAGE III trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2019;27:43.
- Steiner D, Renetseder F, Kutz A, Haubitz S, Faessler L, Anderson JB, et al. Performance of the Manchester Triage System in adult medical emergency patients. *J Emerg Med*. 2016;50:678-89.
- Velissaris D, Dimopoulos G, Parissis J, Alexiou Z, Antonakos N, Babalis D, et al. Prognostic role of soluble urokinase plasminogen activator receptor at the Emergency Department: A position paper by the Hellenic Sepsis Study Group. *Infect Des Ther*. 2020;9:407-16.
- Santeri S, Peter AA, Kristiina N, Jesper EO, Harri H. suPAR cut-offs for stratification of low, medium, and high-risk acute medical patients in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 2021;21:149.
- Rasmussen L, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde G, Poulsen JH, Iversen K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J*. 2016;33:769-75.
- Lafon T, Cazalis MA, Vallejo C, Tazarourte K, Blein S, Pachot A, et al. Prognostic performance of endothelial biomarkers to early predict clinical deterioration of patients with suspected bacterial infection and sepsis admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care*. 2020;10:113.
- Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Klausen HH, Thorball CW, Eugen-Olsen J, et al. Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson comorbidity index in the acutely admitted medical patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16:R130.
- Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, Rasmussen L, Thorball CW, Andersen O, et al. Risk Factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor in a General Population. *Biomark Insights*. 2014;9:91-100.
- Kock A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dücker H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15:R63.
- Holstein RM, Sappälä S, Kaartinen J, Hongisto M, Hyppölä H, Castrein M. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) in the Emergency Department (Ed): A tool for the assessment of elderly patients. *J Clin Med*. 2022;11:3283.
- Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:76-89.