

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES RENALES PREHOSPITALARIOS PARA PREDECIR MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN LOS PACIENTES ASISTIDOS POR LOS SERVICIOS DE EMERGENCIA PREHOSPITALARIOS



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2022-2023

AUTORA:

SARA ACEITUNO ARANDA

TUTORES:

Dr. D. MIGUEL ÁNGEL CASTRO VILLAMOR

Dr. D. FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Objetivos	5
Material y Métodos.....	5
Resultados.....	9
Discusión.....	16
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	20
Anexo I (Informe del Comité de Ética de la investigación con Medicamentos).....	23
Anexo II (Imagen póster).....	24

Resumen

Introducción: La lesión renal aguda es cada vez más prevalente en pacientes críticos, influyendo de forma significativa en la mortalidad. Su identificación precoz es fundamental y para ello se están investigando distintos biomarcadores renales y sus distintas asociaciones. Hasta ahora no se ha estudiado el valor pronóstico de los biomarcadores renales en el medio prehospitalario.

Objetivo: Determinar la capacidad pronóstica de los biomarcadores renales prehospitalarios para predecir mortalidad a corto plazo en los pacientes atendidos por los Servicios de Emergencia Médica (SEM) en Castilla y León.

Materiales y métodos: estudio multicéntrico observacional retrospectivo de cohortes. Se realizó en cuatro provincias de Castilla y León y se incluyeron todos los pacientes atendidos por los SEM y por las unidades de soporte vital avanzado y derivados a los servicios de urgencias hospitalarios de referencia durante 13 meses. La variable de resultado principal fue la mortalidad precoz a las 48 horas del evento índice. Se construyeron modelos predictivos mediante regresión logística binaria. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la curva de rendimiento diagnóstico de cada uno de los modelos obtenidos, y se procedió a la comparación de cada ABC obtenida mediante test no paramétricos. Se determinó una significación estadística para una $p < 0,05$.

Resultados: Un total de 667 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio. La mortalidad precoz antes de las primeras 48 horas fue de 40 pacientes (5,9 %). Se establecieron 4 modelos para la predicción de mortalidad en las primeras 48 horas. Se combinaron las variables: edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Todas las ABC de los modelos analizados obtuvieron significación estadística. Los modelos que mejor ABC obtuvieron fueron el 1 y el 3, con una ABC de 0,939 (95% CI: 0,819-0,990) y 0,924 (95% CI: 0,870-0,949) respectivamente. Al comparar los distintos modelos entre sí no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión: La evaluación inicial de los pacientes atendidos por los sistemas de emergencias prehospitalarios se puede beneficiar de un modelo pronóstico que incorpora conjuntamente 4 variables: la edad, la frecuencia respiratoria, el lactato y la creatinina como biomarcador renal. Este modelo presenta una muy alta capacidad predictiva para la mortalidad a las 48 horas.

Palabras clave: biomarcador, creatinina, mortalidad precoz, emergencia.

Abstract

Introduction: Acute kidney injury is increasingly prevalent in critically ill patients, significantly influencing mortality. Its early identification is essential and for this purpose different renal biomarkers and their different associations are being investigated. So far, the prognostic value of renal biomarkers in the prehospital setting has not been studied.

Objective: To determine the prognostic capacity of prehospital renal biomarkers to predict short-term mortality in patients attended by the Emergency Medical Services (EMS) in Castilla y León.

Materials and methods: retrospective observational multicenter cohort study. It was conducted in four provinces of Castilla y León. We included all patients who were attended by Emergency Medical Services (EMS) and advanced life support units and referred to their referral hospitals during 13 months. The primary outcome variable was early mortality at 48 hours after the index event. Predictive models were constructed by binary logistic regression. The area under the curve (AUC) of the diagnostic performance curve of each of the models obtained was calculated, and each AUC obtained was compared by nonparametric tests. Statistical significance was determined for a $p < 0.05$.

Results: A total of 667 patients were included in our study. Early mortality before the first 48 hours was 40 patients (5.9 %). Four models were established to predict mortality in the first 48 hours. The variables age, respiratory frequency, creatinine and lactate were combined. All the AUC of the models analyzed obtained statistical significance. The models that obtained the best AUC were 1 and 3, with an AUC of 0,939 (95% CI: 0,819-0,990) and 0,924 (95% CI: 0,870-0,949) respectively. When comparing the different models with each other, no statistically significant differences were observed.

Conclusion: The initial evaluation of patients attended by prehospital emergency systems can benefit from a prognostic model that jointly incorporates 4 variables: age, respiratory rate, lactate and creatinine as a renal biomarker. This model has a very high predictive capacity for 48-hour mortality.

Key words: biomarker, creatinine, early mortality, emergency.

Introducción

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación cada vez más prevalente en pacientes críticos y predice un impacto significativo en la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y en la mortalidad a largo plazo (1). La tasa de mortalidad hospitalaria de los pacientes con LRA varía del 20% al 50%, dependiendo a su vez de la patología concomitante (2) y es un factor pronóstico independiente de supervivencia. El estudio FRAMI realizado en España reveló una mortalidad del 43% (3).

El diagnóstico tardío de LRA impide una intervención eficaz, por lo tanto, su identificación precoz es fundamental. Para ello se están investigando distintos biomarcadores con el fin de identificar de forma temprana la LRA.

La definición básica de un biomarcador es engañosamente simple: “Una característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una exposición o intervención” (4). El biomarcador debe poder ser medido y evaluado de forma objetiva. En la utilidad clínica de un biomarcador no solo influye su eficacia y fiabilidad en el diagnóstico de lesión, sino también su capacidad para aportar información que permita planificar terapias específicas y evitar el desarrollo de complicaciones como la muerte.

Entre las características que se tienen en cuenta para elegir a un biomarcador ideal para patología destacan (5): no debe ser invasivo (muestra de sangre u orina), la determinación pueda ser rápida y sencilla, sensible y específico para la LRA, útil para establecer la causa de la patología, debe indicar lesión y alteración en la función renal, debe determinar el desarrollo de complicaciones y mortalidad, útil para dirigir intervenciones, no debería verse afectado por la variabilidad biológica ni por la respuesta sistémica, no debe ser costoso y debe tener valor universal.

Algunos de los biomarcadores de función renal se han estudiado en orina, sin embargo, su concentración puede cambiar dependiendo de varios factores como el volumen urinario, el estado de hidratación del paciente o la toma de diuréticos. La ventaja de utilizar biomarcadores séricos es que se pueden obtener de pacientes anúricos y son más estables. También tienen inconvenientes, dado que son menos específicos para la lesión renal y pueden llegar a ser un reflejo de la propia respuesta sistémica del paciente.

Los ejemplos más característicos de marcadores de disfunción renal ya estudiados son: la concentración sérica de creatinina y de urea, así como la diuresis. Cambios en estas

variables nos indican que el riñón no está desarrollando correctamente su función fisiológica.

La concentración sérica de creatinina es útil como biomarcador de la función renal, pero no del daño renal (6, 7). A pesar de ello, tiene inconvenientes en pacientes en estado crítico: no es un marcador sensible ni temprano de disfunción renal. Para que la concentración sérica de creatinina aumente, debe reducirse al menos un 50% el filtrado glomerular, y esto implica tiempo. Además, pueden influir otras variables como la masa muscular del paciente, su función hepática y el volumen de distribución (6, 7).

Al igual que ocurre con la creatinina, la concentración sérica de urea tampoco es un marcador específico. Esto se debe a que puede estar aumentado en pacientes con función renal normal, pero que reciban tratamiento crónico con corticoides o mantengan una dieta hiperproteica (7, 8).

La hiperosmolaridad se ha asociado a una mayor mortalidad en grupos específicos de pacientes (9), como los que han sufrido traumatismos (10), los ingresados en cuidados intensivos (11), y en ciertas enfermedades agudas. De esta forma, un aumento en la osmolaridad se relaciona con una mayor mortalidad en pacientes en estado crítico que son diagnosticados a su vez de enfermedad cardíaca, cerebral, vascular y gastrointestinal. Sin embargo, no se ha encontrado asociación significativa con los que padecen enfermedad respiratoria (12).

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) se usa como marcador de función renal, y como predictor de mortalidad en pacientes con enfermedades agudas (13). Se puede considerar como un parámetro independiente, fácilmente disponible y útil para la estratificación del riesgo. Se ha vinculado con una mayor mortalidad en pacientes que han sufrido infartos de miocardio, neumonía, EPOC, sepsis o pancreatitis (14).

Un cociente BUN:creatinina mayor de 20 se asocia con una mayor mortalidad en pacientes críticos (15). Tanto la urea como la creatinina se someten a filtración glomerular. Sin embargo, a diferencia de la creatinina, la urea sufre reabsorción tubular. Por lo tanto, en estados de hipoperfusión renal donde la función tubular esté intacta pero la reabsorción tubular aumentada, el BUN tenderá a elevarse de manera desproporcionada con respecto a la concentración de creatinina sérica (16).

Probablemente, el uso de un solo biomarcador no será lo suficientemente sensible y específico para cubrir todo el espectro de LRA, y las combinaciones de biomarcadores

con diferentes características pueden resultar más precisas (17). Actualmente la combinación óptima de biomarcadores para el uso clínico sigue siendo un desafío (18).

Actualmente se están estudiando nuevos biomarcadores cuyo fin sea diagnosticar de forma más precoz y específica la LRA (5, 19). Algunos ejemplos son la cistatina C sérica (sCysC), la N-acetil-D-glucosaminidasa urinaria (NAG), la neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) también conocida como lipocalin 2 (Lcn2), la kidney injury molecule-1 (KIM-1), el liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), la interleucina 18 (IL-18) y el cociente albúmina/creatinina urinaria (uACR). Aunque están ya clínicamente disponibles, su combinación óptima para la detección de la lesión y su pronóstico sigue siendo todo un desafío.

La atención a la patología urgente se realiza en los servicios de urgencias hospitalarios o en las urgencias/emergencias prehospitalarias. Los servicios de urgencias y, en muchos casos, las emergencias prehospitalarias tienen disponibles determinaciones analíticas que puede ayudar a la valoración de los pacientes. Sin embargo, en estos servicios no están disponibles los nuevos biomarcadores de la función renal, siendo medibles la creatinina sérica, la urea, el BUN, el cociente BUN:creatinina o la osmolaridad.

Hay estudios que relacionan estos biomarcadores con la gravedad de los pacientes y la mortalidad a corto y largo plazo, pero realizados siempre en el entorno hospitalario. Hasta ahora no se han estudiado estos aspectos en el medio prehospitalario, donde los pacientes son atendidos en una situación clínica hiperaguda.

Objetivo principal

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es determinar la capacidad pronóstica de los biomarcadores renales prehospitalarios para predecir mortalidad a corto plazo en los pacientes atendidos por los Servicios de Emergencia Médica en Castilla y León.

Material y métodos

Diseño

Para realizar este Trabajo Fin de Grado se ha realizado un estudio multicéntrico observacional retrospectivo de cohortes como parte del proyecto “Use of early warning scales in the prehospital scope as a diagnostic and prognostic tool” de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1678/A/18) (IP: Francisco Martín-Rodríguez)

que cuenta con informe favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Valladolid Oeste. Ref. CEIm: PI1010-18.

Participantes

El estudio se realizó en cuatro provincias de Castilla y León (Valladolid, Salamanca, Burgos y Segovia) con una población de referencia de 1.113.073 habitantes, y se incluyeron a todos los pacientes atendidos por los Servicios de Emergencias Médicas (SEM), por las unidades de soporte vital avanzado (USVA) y derivados a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) de referencia entre el 1 octubre de 2019 y el 31 de octubre de 2020.

Se consideró que un paciente cumplía criterios para ser incluido en el estudio si el paciente ha sido evacuado por las USVA al SUH de referencia. Además, no debió cumplir ningún criterio de exclusión, entre los que se encontraban: pacientes con patología traumática o intoxicaciones, menores de 18 años, parada cardiorrespiratoria, exitus previo o durante el traslado, embarazadas, pacientes que hubieran sido incluidos en el estudio previamente, pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica, pacientes con enfermedad terminal y pacientes que fueron evacuados por otros medios de transporte o dados de alta in situ.

Selección y recogida de las variables

La variable de resultado principal fue la mortalidad precoz a las 48 horas del evento índice. Esta información se obtuvo mediante revisión de la historia clínica electrónica. Para el enlace de los datos se exigió una coincidencia exacta de al menos cinco de los siguientes extractores: fecha, hora de llegada, código del incidente, filiación, sexo, edad, documento nacional de identidad y/o número de identificación personal en el sistema de salud.

La determinación de los parámetros analíticos se realizó durante la atención inicial en las USVAs usando el dispositivo epoc[®] Blood Analysis System (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). Se analizaron los siguientes parámetros: glucosa, creatinina, urea, BUN, sodio, potasio, cloro, calcio, lactato, osmolaridad plasmática, hemoglobina y hematocrito.

En el momento de la asistencia prehospitalaria el equipo de emergencias prehospitalaria recogió las variables clínicas: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, temperatura, puntuación en la Escala de Coma de Glasgow.

La medición de la temperatura se realizó con un termómetro timpánico ThermoScan® PRO 6000 (Welch Allyn, Inc, Skaneateles Falls, USA) y las mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno se hicieron con el monitor LifePAK® 15 (Physio-Control, Inc., Redmond, USA) y Corpuls3 (Weinmann Emergency Medical Technology GmbH, Hamburg, Germany).

En un segundo tiempo se recogieron las variables demográficas (sexo y edad), motivo de llamada, tiempos de llegada, asistencia y traslado, maniobras de soporte vital avanzado prehospitalarias de especial seguimiento, entre las que se encuentran: uso de oxígeno suplementario y necesidad de ventilación mecánica. También se recogió el diagnóstico principal prehospitalario basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11) y los antecedentes patológicos para calcular el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) (20).

Tras al menos 30 días de la atención por el Servicio de Emergencias se recogieron los datos de la historia electrónica del paciente para recopilar las siguientes variables: diagnóstico hospitalario, necesidad de ingreso hospitalario, necesidad de ingreso en UCI, mortalidad a las 48 horas del evento índice y durante su ingreso hospitalario.

Análisis estadístico

Todos los datos se almacenaron en una base de datos creada a tal efecto en la aplicación XLSTAT® BioMED para Microsoft Excel® (versión 14.4.0.) y Statistical Product and Service Solutions (SPSS, versión 27.0), con los que se llevó a cabo el análisis estadístico posterior. Antes de la fase de aplicación de las técnicas estadísticas se procedió a realizar una depuración de la base de datos mediante pruebas lógicas, de rango (para la detección de valores extremos) y de consistencia de los datos.

Se realizó un estudio descriptivo de la muestra obtenida. Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Si estas siguieron una distribución normal se describieron como media +/- desviación estándar (DS), o como mediana y rango intercuartílico (RIC) si la distribución no es normal. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (%). Para la comparativa de medias de variables cuantitativas se utilizó la T de Student con variables distribuidas normalmente, y la U de Mann-Whitney en caso de distribuciones que no siguieran la normalidad. Se utilizó la prueba Chi-cuadrado para realizar tablas de contingencia 2x2 y contraste de proporciones para estipular la relación de asociación o dependencia entre variables cualitativas. Se realizó un análisis

univariante observando como variable dependiente principal la mortalidad precoz a las 48 horas del evento índice, así como el resto de las variables analizadas.

Se construyeron modelos predictivos mediante regresión logística binaria. Para comprobar que variables se asociaron de forma independiente con la variable dependiente (mortalidad a las 48 horas del evento índice) se realizó un análisis de regresión logística binaria bivariada inicial y posteriormente multivariante por pasos hacia atrás con criterio Razón de Verosimilitud (RV) de la variable dependiente (mortalidad a las 48 horas del evento índice) y las variables independientes. En cada paso se eliminaron aquellas variables cuyo coeficiente β no era estadísticamente significativo mediante el test de Wald. La calibración de los modelos se realizó mediante la prueba de bondad de ajuste del Hosmer-Lemeshow.

Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la curva de rendimiento diagnóstico (COR) de cada uno de los modelos obtenidos, así como los puntos de corte obtenidos que ofrecieron mayor sensibilidad y especificidad conjunta mediante el índice de Youden de cada escala, y los valores predictivos positivos (VPP), valores predictivos negativos (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN) con sus respectivos intervalos de confianza para para la mortalidad a los 48 horas del evento índice. Finalmente se procedió a la comparación de cada ABC obtenida mediante test no paramétricos.

En los test realizados se ha considerado significativo un nivel de confianza del 95% (IC 95%) y se determinó una significación estadística para una $p < 0,05$.

Cuestiones éticas

Se trata de un trabajo no experimental que no requiere ninguna intervención a mayores de las necesarias fuera del contexto clínico del enfermo. Se trabajará sobre una base de datos previamente recogida del proyecto "Use of early warning scales in the prehospital scope as a diagnostic and prognostic tool" de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1678/A/18) (IP: Francisco Martín-Rodríguez) que cuenta con informe favorable del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Valladolid Oeste. Ref. CEIm: PI1010-18.

Por tanto, para la realización de este estudio no es necesario acceder a las historias clínicas de los pacientes, solo a la base de datos anonimizada del proyecto de investigación anteriormente indicado.

Se cumplirá la confidencialidad, medidas de seguridad y anonimato de los pacientes participantes de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de 13 de diciembre, y Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales).

Resultados

Desde el 1 de octubre de 2019 al 31 de octubre de 2020 un total de 667 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio (tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes según la mortalidad precoz a las 48 horas.

	Total	Vivo	Muerto	p-valor
Número, n (%)	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Edad media (media ± DS, años)	68,24 ± 17,15	67,76 ± 17,19	75,85 ± 14,75	0,004
Sexo, n (%)				0,274
Hombre	378 (55,8%)	359 (95%)	19 (5%)	
Mujer	299 (44,2%)	278 (93%)	21 (7%)	
Antecedentes personales, n (%)				
Cardiopatía isquémica	174 (25,7%)	163 (93,7%)	11 (6,3%)	0,788
Insuficiencia cardiaca congestiva	148 (21,9%)	136 (91,9%)	12 (8,1%)	0,199
Enfermedad vascular periférica	98 (14,5%)	93 (94,9%)	5 (5,1%)	0,714
Enfermedad cerebrovascular	72 (10,6%)	59 (81,9%)	13 (18,1%)	< 0,001
Demencia	108 (16%)	93 (86,1%)	15 (13,9%)	<0,001
Enfermedad pulmonar crónica	156 (23%)	148 (94,9%)	8 (5,1%)	0,638
Enfermedad del tejido conectivo	72 (10,6%)	65 (90,3%)	7 (9,7%)	0,147
Enfermedad ulcerosa	102 (15,1%)	100 (98%)	2 (2%)	0,067
Enfermedad hepática leve	17 (2,5%)	16 (94,1%)	1 (5,9%)	0,996
Enfermedad hepática moderada-grave	38 (5,6%)	34 (89,5%)	4 (10,5%)	0,214
Diabetes mellitus sin lesión orgánica	122 (18%)	113 (92,6%)	9 (7,4%)	0,447
Diabetes mellitus con lesión orgánica	71 (10,5%)	60 (84,5%)	11 (15,5%)	< 0,001
Hemiplejía	51 (7,5%)	44 (86,3%)	7 (13,7%)	0,014
Enfermedad Renal	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Neoplasias	150 (22,2%)	141 (94%)	9 (6%)	0,957
Leucemias	5 (0,7%)	5 (100%)	0 (0%)	0,574
Linfomas malignos	6 (0,9%)	6 (100%)	0 (0%)	0,538
Metástasis sólida	38 (5,6%)	35 (92,1%)	3 (7,9%)	0,593
SIDA	9 (1,3%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,037
CACI (mediana ± rango intercuartílico)	3 (1-6)	2 (1-6)	4 (2-8,5)	0,012
CACI				0,025
Ausencia de comorbilidad (0-1)	233 (34,4%)	227 (97,4%)	6 (2,6%)	
Baja comorbilidad (2)	105 (15,5%)	98 (93,3%)	7 (6,7%)	
Alta comorbilidad (≥3)	339 (50,1%)	312 (92%)	27 (8%)	

La media (\pm SD) de edad de los pacientes fue 68 (\pm 17) años. El 55,8 % de los pacientes fueron hombres. La mortalidad precoz antes de las primeras 48 horas fue de 40 pacientes (5,9 %). (Tabla 1).

En cuanto a los antecedentes personales el 25,7% padecían cardiopatía isquémica, el 23% enfermedad pulmonar crónica, el 22,2% neoplasias y el 21,9% insuficiencia cardiaca congestiva. Se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad precoz en los pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, demencias, diabetes mellitus con lesión orgánica, hemiplejía y SIDA (Tabla 1).

El 50,1% de los pacientes presentaron alta comorbilidad. Los pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas presentaron un mayor índice de comorbilidad de Charlson (Tabla 1). Tanto el tiempo de asistencia a los pacientes como el tiempo total fueron mayores en los pacientes fallecidos en las primeras 48 horas (Tabla 2).

La frecuencia respiratoria, la frecuencia cardiaca, la temperatura y FiO₂ basal fueron mayores en los pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas, siendo menores en este grupo de pacientes la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la saturación de oxígeno (Tabla 2).

Tabla 2. Tiempos de asistencias y datos de la atención inicial a los pacientes según la mortalidad precoz a las 48 horas.

	Total	Vivo	Muerto	p-valor
Número, n (%)	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Tiempos de asistencia (media \pm DS)				
Tiempo de llegada (min)	12,92 \pm 6,69	12,81 \pm 6,57	14,80 \pm 8,26	0,067
Tiempo de asistencia (min)	34,04 \pm 10,92	33,68 \pm 10,75	40,05 \pm 11,88	<0,001
Tiempo de traslado (min)	12,68 \pm 7,12	12,59 \pm 6,99	14,15 \pm 8,91	0,178
Tiempo total (min)	59,65 \pm 15,56	59,07 \pm 15,23	69 \pm 17,89	<0,001
Evaluación inicial (media \pm DS)				
Frecuencia respiratoria (rpm)	21,04 \pm 8,09	20,52 \pm 7,57	29,28 \pm 11,27	<0,001
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	136,94 \pm 31,99	138,62 \pm 30,76	110,08 \pm 38,98	<0,001
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	78,95 \pm 18,99	80 \pm 28,37	62,15 \pm 21,11	<0,001
Frecuencia Cardiaca (lpm)	91,56 \pm 29,56	90,89 \pm 28,92	102,15 \pm 37,21	0,019
Temperatura (°C)	36,24 \pm 1,08	36,23 \pm 1,06	36,39 \pm 1,35	0,345
Saturación de oxígeno (%)	93,47 \pm 7,47	93,94 \pm 7,09	85,93 \pm 9,26	<0,001
FiO ₂ basal a la llegada	0,23 \pm 0,08	0,22 \pm 0,05	0,31 \pm 0,22	<0,001

En cuanto a los parámetros analíticos analizados, el potasio, el cloro, la glucosa y el lactato fueron mayores en el grupo de fallecidos en las primeras 48 horas, siendo menores en este grupo el calcio, el hematocrito y la hemoglobina (Tabla 3).

Si analizamos los marcadores analíticos renales, la creatinina, la urea, el BUN y la osmolaridad fueron mayores en los pacientes que fallecieron en las primeras 48 horas, siendo menores las cifras del cociente BUN/creatinina en este grupo (Tabla 3).

Tabla 3. Parámetros analíticos prehospitalarios de los pacientes según la mortalidad precoz a las 48 horas.

	Total	Vivo	Muerto	p-valor
Número, n (%)	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Parámetros analíticos				
Sodio, (mEq/L)	138,21 ± 4,40	138,15 ± 4,16	139,05 ± 7,22	0,211
Potasio, (mEq/L)	4,11 ± 0,68	4,07 ± 0,61	4,66 ± 1,21	<0,001
Cloro, (mEq/L)	103,51 ± 4,83	103,39 ± 4,66	105,48 ± 6,77	0,008
Calcio, (mEq/L)	1,14 ± 0,09	1,15 ± 0,85	1,05 ± 0,17	<0,001
Hematocrito, (%)	41,28 ± 6,33	41,35 ± 6,33	40,10 ± 6,19	0,226
Hemoglobina, (g/dL)	14,36 ± 2,36	14,41 ± 2,37	13,59 ± 2,18	0,035
Glucosa, (mg/dL)	150,11 ± 66,67	147,15 ± 62,69	197,23 ± 102,60	<0,001
Creatinina, (mg/dL)	1,12 ± 0,66	1,05 ± 0,46	2,15 ± 1,71	<0,001
Urea, (mg/dL)	41,04 ± 16,56	40,31 ± 16,11	52,24 ± 19,64	<0,001
BUN, (mg/dL)	19,17 ± 7,72	18,84 ± 7,51	24,39 ± 9,15	<0,001
BUN/Creatinina, (mg/dL)	19,17 ± 7,76	19,44 ± 7,73	14,88 ± 6,97	<0,001
Osmolaridad, (mmol/kg)	291,59 ± 9,48	291,21 ± 8,80	297,77 ± 15,93	<0,001
Lactato, mmol/L	2,97 ± 3,06	2,63 ± 2,56	8,46 ± 4,80	<0,001

El 45,1% de los pacientes presento una enfermedad del sistema circulatorio como causa principal de la asistencia. La segunda causa de asistencia, que supuso el 21.3% de los casos, lo fueron las enfermedades del sistema nervioso (Tabla 4).

Tabla 4. Diagnósticos según la clasificación CIE-9 y mortalidad precoz a las 48 horas.

	Total	Vivo	Muerto	p-valor
Número, n (%)	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Diagnóstico (CIE-9), n (%)				0,511
Enfermedad del sistema circulatorio	305 (45,1%)	288 (94,4%)	17 (5,6%)	
Enfermedad del sistema nervioso	144 (21,3%)	139 (96,5%)	5 (3,5%)	
Enfermedad del sistema respiratorio	82 (12,1%)	76 (92,7%)	7 (7,3%)	
Enfermedad infecciosa	76 (11,2%)	68 (89,5%)	8 (10,5%)	
Enfermedad del aparato digestivo	51 (7,5%)	48 (94,1%)	3 (5,9%)	
Enfermedad endocrinológica	13 (1,9%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	
Enfermedad del aparato genitourinario	6 (0,9%)	6 (100%)	0 (0%)	

Los datos de triaje hospitalario se presentan en la Tabla 5. Precisaron ingreso hospitalario el 65,4% de los pacientes trasladados al hospital, falleciendo un paciente de los que fueron dados de alta desde el servicio de urgencias hospitalario. El 9,9% de

los pacientes precisó ingreso en UCI, falleciendo el 14,9% de estos. Los pacientes que ingresaron en el hospital lo estuvieron una media de $6,52 \pm 10,76$ días (Tabla 5).

Tabla 5. Datos de la asistencia hospitalaria según la mortalidad precoz a las 48 horas.

	Total	Vivo	Muerto	p-valor
Número, n (%)	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Nivel de triaje hospitalario, n (%)				< 0,001
1	68 (10%)	48 (70,6%)	20 (29,4%)	
2	267 (39,4%)	253 (94,8%)	14 (5,2%)	
3	242 (50,6%)	336 (98,2%)	6 (1,8%)	
Ventilación mecánica, n (%)	56 (98,3%)	22 (39,3%)	34 (60,7%)	<0,001
Ingreso hospitalario, n (%)	443 (65,4%)	404 (91,2%)	39 (8,8%)	<0,001
Ingreso en UCI, n (%)	67 (9,9%)	57 (85,1%)	10 (14,9%)	<0,001
Ingreso en unidad coronaria, n (%)	84 (12,4%)	78 (92,9%)	6 (7,1%)	0,608
Ingreso en unidad de Ictus, n (%)	42 (6,2%)	42 (100%)	0 (0%)	0,094
Días de ingreso hospitalario (media \pm DS)	6,52 \pm 10,76	6,87 \pm 10,99	0,95 \pm 0,71	<0,001

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria y se establecieron 4 modelos para la predicción de mortalidad precoz en las primeras 48 horas. El modelo 1 se expone en la Tabla 6.

Tabla 6. Variables incluidas en el modelo 1 de regresión logística para la predicción de mortalidad a 48 horas.

	B	ER	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	0,066	0,018	13,445	1	<0,001	1,068	1,031	1,106
Frecuencia Respiratoria	0,105	0,023	21,259	1	<0,001	1,111	1,062	1,162
Creatinina	0,797	0,222	12,87	1	<0,001	2,219	1,436	3,431
Lactato	0,397	0,058	46,427	1	<0,001	1,488	1,327	1,668
Constante	-13,266	1,799	54,401	1	<0,001	0		

B: ER: error estándar, gl: grados de libertad, Sig: significación, Exp(B): Odds ratio

La fórmula del modelo predictivo de mortalidad a 48 horas para el modelo 1 queda constituida de la siguiente forma:

$$p(y) = \frac{1}{1 + e^{(13,266 - 0,066X_1 - 0,105X_2 - 0,797X_3 - 0,397X_4)}}$$

Donde X1 es la edad expresada en años, X2 es la frecuencia respiratoria expresada en respiraciones por minuto, X3 es la creatinina expresada en miligramos por decilitro, X4 es el lactato expresado en milimoles por litro y “e” es el valor exponencial (2,71828182845904).

El modelo 2 se expone en la Tabla 7.

Tabla 7. Variables incluidas en el modelo 2 de regresión logística para la predicción de mortalidad a 48 horas.

	B	ER	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	0,07	0,018	16,085	1	<0,001	1,073	1,037	1,11
Creatinina	0,988	0,242	16,671	1	<0,001	2,685	1,671	4,313
Lactato	0,385	0,055	49,532	1	<0,001	1,47	1,32	1,636
Constante	-11,146	1,584	49,518	1	<0,001	0		

B: ER: error estándar, gl: grados de libertad, Sig: significación, Exp(B): Odds ratio

La fórmula del modelo predictivo de mortalidad a 48 horas para el modelo 1 queda constituida de la siguiente forma:

$$p(y) = \frac{1}{1 + e^{(11,146 - 0,070X1 - 0,988X2 - 0,385X3)}}$$

Donde X1 es la edad expresada en años, X2 es la creatinina expresada en miligramos por decilitro, X3 es el lactato expresado en milimoles por litro y “e” es el valor exponencial (2,71828182845904).

El modelo 3 se expone en la Tabla 8.

Tabla 8. Variables incluidas en el modelo 3 de regresión logística para la predicción de mortalidad a 48 horas.

	B	ER	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Frecuencia Respiratoria	0,105	0,021	24,735	1	<0,001	1,111	1,066	1,158
Creatinina	0,917	0,218	17,681	1	<0,001	2,502	1,632	3,835
Lactato	0,296	0,043	47,091	1	<0,001	1,345	1,236	1,463
Constante	-8,147	0,807	101,914	1	<0,001	0		

B: ER: error estándar, gl: grados de libertad, Sig: significación, Exp(B): Odds ratio

La fórmula del modelo predictivo de mortalidad a 48 horas para el modelo 1 queda constituida de la siguiente forma:

$$p(y) = \frac{1}{1+e^{(8,147-0,105X1-0,917X2-0,296X3)}}$$

Donde X1 es la frecuencia respiratoria expresada en respiraciones por minuto, X2 es la creatinina expresada en miligramos por decilitro, X3 es el lactato expresado en milimoles por litro y “e” es el valor exponencial (2,71828182845904).

El modelo 4 se expone en la Tabla 9.

Tabla 9. Variables incluidas en el modelo 4 de regresión logística para la predicción de mortalidad a 48 horas.

	B	ER	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Creatinina	1,175	0,232	25,656	1	<0,001	3,237	2,055	5,099
Lactato	0,27	0,039	46,974	1	<0,001	1,31	1,213	1,416
Constante	-5,663	0,472	143,666	1	<0,001	0,003		

B: ER: error estándar, gl: grados de libertad, Sig: significación, Exp(B): Odds ratio

La fórmula del modelo predictivo de mortalidad a 48 horas para el modelo 1 queda constituida de la siguiente forma:

$$p(y) = \frac{1}{1+e^{(5,663-1,175X1-0,270X2)}}$$

Donde X1 es la creatinina expresada en miligramos por decilitro, X2 es el lactato expresado en milimoles por litro y “e” es el valor exponencial (2,71828182845904).

Todas las AUC de los modelos analizados obtuvieron significación estadística para la predicción de mortalidad precoz (antes de las primeras 48 horas) (Figura 1). Los modelos que mejor AUC obtuvieron fueron el 1 y el 3, con una AUC de 0,939 (95% CI: 0,819-0,99) y 0,924 (95% CI: 0,87-0,949) respectivamente. En la tabla 10 se exponen los AUC de todos los modelos. Al comparar los distintos modelos entre sí no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 11).

Figura 1. AUC de los distintos modelos de predicción de mortalidad a 48 horas.

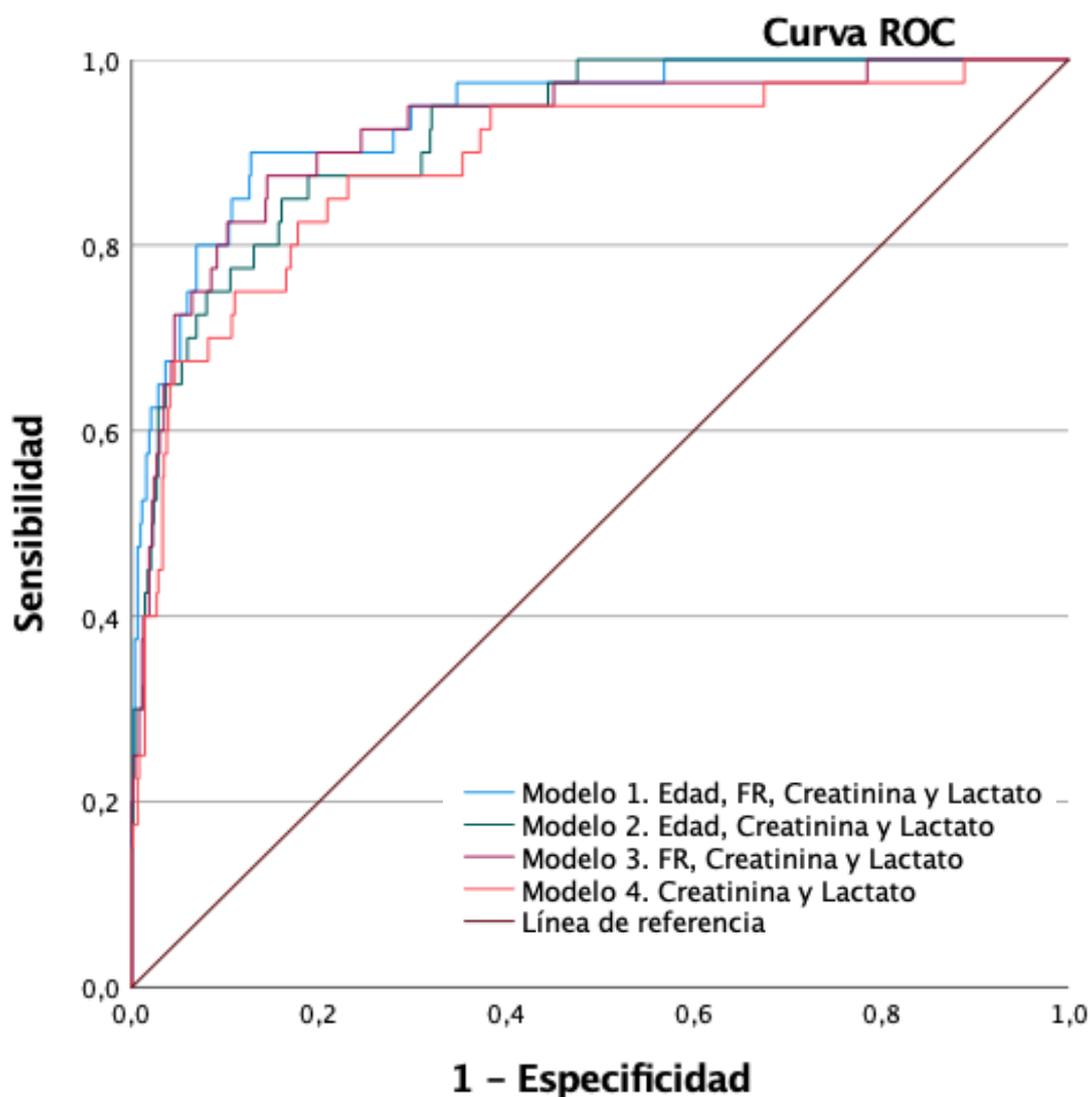


Tabla 10. Áreas bajo la curva (AUC) de los diversos modelos para predicción de mortalidad a las 48 horas

Modelo	AUC	Error estándar	Límite inferior (95%)	Límite superior (95%)
1	0,939	0,027	0,887	0,991
2	0,920	0,030	0,862	0,790
3	0,924	0,029	0,866	0,981
4	0,890	0,034	0,823	0,957

Modelo 1: Edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 2: Edad, creatinina y lactato. Modelo 3: Frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 4: Creatinina y lactato.

Tabla 11. Significación estadística entre los distintos modelos de predicción de mortalidad a las 48 horas.

Prueba	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Modelo 1	1	0,231	0,173	0,063
Modelo 2	0,231	1	0,868	0,118
Modelo 3	0,173	0,868	1	0,152
Modelo 4	0,063	0,118	0,152	1

Los valores en negrita son diferentes de 0 con un nivel de significación alfa=0,05

Modelo 1: Edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 2: Edad, creatinina y lactato. Modelo 3: Frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 4: Creatinina y lactato.

En la tabla 12 se puede observar los resultados de los mejores puntos de corte de los diferentes modelos en cuanto a sensibilidad y especificidad. Analizando las escalas con mejor AUC se observó que el modelo 1 presenta una mayor sensibilidad y especificidad.

Tabla 12. Puntos de corte de sensibilidad y especificidad combinada con la mejor puntuación (test de Youden) para los diversos modelos y mortalidad a 48 horas.

Punto de corte		Sen % (CI 95 %)	Esp % (CI 95 %)	VPP	VPN	LR +	LR -
Modelo 1	0,058	0,90	0,87	0,31	0,99	7,08	0,11
		(0,81-0,99)	(0,85-0,90)				
Modelo 2	0,053	0,85	0,84	0,25	0,99	5,31	0,18
		(0,74-0,96)	(0,81-0,87)				
Modelo 3	0,046	0,87	0,86	0,28	0,99	6,06	0,15
		(0,77-0,98)	(0,83-0,88)				
Modelo 4	0,04	0,82	0,82	0,22	0,99	4,61	0,21
		(0,71-0,94)	(0,79-0,85)				

Modelo 1: Edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 2: Edad, creatinina y lactato. Modelo 3: Frecuencia respiratoria, creatinina y lactato. Modelo 4: Creatinina y lactato.

Discusión

Este estudio de investigación demuestra que existen modelos con elevada capacidad para predecir la mortalidad en las primeras 48 horas en los pacientes atendidos por las USVAs y que integran biomarcadores renales (creatinina). Se presenta el primer estudio que analiza la utilidad de los biomarcadores renales para la predicción de mortalidad temprana en el ámbito prehospitalario.

De los 677 pacientes estudiados, el 55.8% son hombres. Sin embargo, destacamos que el porcentaje de pacientes que fallecen pasadas las 48 horas es ligeramente superior en el grupo de mujeres (7%). Un 50.1% de pacientes presentó alta comorbilidad, siendo

la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad pulmonar crónica, las neoplasias y la diabetes mellitus los antecedentes personales más prevalentes.

El enfermo asistido por los servicios de emergencias prehospitalarios se beneficia de una evaluación precoz de la gravedad de su enfermedad, para implementar lo antes posible las medidas encaminadas a restablecer su estado de salud que redundarán en una reducción de la mortalidad (21). Comprobamos que en nuestro estudio el tiempo de asistencia es mayor en los pacientes que fallecen y, sin embargo, no hay diferencias significativas entre los tiempos de llegada y traslado. Esta circunstancia se explica porque la asistencia sanitaria es realizada por profesionales sanitarios cualificados capacitados para realizar procedimientos y tratamientos avanzados, y es esperable que los pacientes más graves se beneficien de técnicas y tratamientos que requieren más tiempo de asistencia en la escena.

Se han estudiado varios biomarcadores implicados en el pronóstico de las enfermedades más comunes que son derivadas a los servicios de urgencias hospitalarias. Entre estos biomarcadores destaca el lactato y algunos biomarcadores renales como la creatinina. Nuestro interés durante este estudio radica en conocer si estos biomarcadores ya conocidos y estudiados en el ámbito hospitalario, también son útiles cuando se miden en la fase hiperaguda en el ámbito prehospitalario.

Se consideran normales valores de lactato sérico menores de 2 mmol/L (22). El aumento de la concentración de lactato implica hipoperfusión. Por encima de este valor, los pacientes comienzan a sufrir repercusiones respiratorias (taquipnea) y cardíacas (taquicardia), además de alteración del estado mental (23). Con respecto a la utilización del lactato como factor predictivo de mortalidad, destacar que ya existen estudios sobre su utilidad en el hospital (24). El nivel de lactato superior a 4 mmol/L en el servicio de urgencias se considera un fuerte predictor de disfunción orgánica, ingreso en cuidados críticos y mortalidad posterior. También se ha demostrado que tiene capacidad pronóstica cuando se toma en las unidades de soporte vital avanzado (23).

En nuestro estudio, el análisis de lactato en los pacientes fallecidos en las primeras 48 horas demostró unas cifras mucho mayores (8.46 ± 4.80 mmol/L) que en aquellos que sobrevivieron (2.63 ± 2.53 mmol/L). En la SCC (Surviving Sepsis Campaign) de 2020 ya se asoció el aumento de lactato con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes no solo con sepsis, sino también en los ingresados con edad avanzada. Se ha analizado que el valor pronóstico del lactato depende en gran medida de la causa subyacente de

la elevación, además de la población en la que se mide el lactato y cuando se realiza esta medición (25).

En un estudio de la Australian National University Medical School (2018) se concluyó que la medición de lactato en puntos de atención prehospitalaria disminuía la mortalidad y las tasas de ingreso en UCI, pero no se demostró su utilidad como factor predictivo de la evolución de los pacientes cuando se usaba su medición en solitario (21). Por todos estos motivos, es lógico que el lactato esté presente como variable común a los 4 modelos que resultan significativos en este estudio.

La mayoría de los biomarcadores medidos en solitario son útiles para predecir el desarrollo precoz de insuficiencia renal y cuentan con un alto valor pronóstico cuando son evaluados en poblaciones homogéneas, sin embargo, fallan en contextos más heterogéneos como las unidades de cuidados críticos o los departamentos de urgencias (5). Así pues, los modelos que intenten predecir mortalidad deben integrar otros parámetros además de los biomarcadores.

En nuestro estudio los modelos 1 y 3 incluyeron como variable la frecuencia respiratoria. En estudios previos ya había sido descrito que un aumento de la frecuencia respiratoria implicaba un peor pronóstico no solo en pacientes graves, sino también en aquellos con enfermedades comunes (26). Además, se evidenció que la frecuencia respiratoria era mayor en los pacientes que fallecían en las primeras 48 horas.

El 45,1% de los pacientes presentó una enfermedad del sistema circulatorio como causa principal de la asistencia, y un 25,7% ya tenía cardiopatía isquémica entre sus antecedentes. Aunque este estudio es válido para todos los pacientes incluidos con sus diversas patologías de base, cabe destacar que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia renal (27), y por tanto el estudio de biomarcadores renales en este grupo concreto aumentaría su utilidad.

Aquí cobra importancia la determinación de creatinina sérica usada en la estratificación pronóstica inicial de estos pacientes, habiéndose estudiado ya anteriormente (27) que aquellas concentraciones de creatinina más elevadas tomadas en las primeras 24 horas suponen un aumento de probabilidad de muerte. La creatinina se considera un marcador fácil y rápido de obtener. Si ya se hacía en el servicio de urgencias hospitalarias con estos beneficios, sería adecuado hacerlo también en el medio prehospitalario sumada a otros biomarcadores también útiles.

Se midieron también la urea y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y aunque ambos biomarcadores presentaban valores superiores en fallecidos, no fueron lo suficientemente significativos para ser incorporados a ninguno de los modelos. El aumento de la urea como biomarcador podría estar enmascarado en situaciones banales (7,8). En el caso del nitrógeno ureico en sangre (BUN), se ha estudiado en pacientes en pacientes críticos y podría ser empleado como indicador pronóstico en determinadas enfermedades como las cardiopatías terminales (14).

Los resultados de este trabajo muestran que la determinación conjunta de las 4 variables estudiadas (lactato, creatinina, frecuencia respiratoria y edad) a nivel prehospitalario, tiene una gran capacidad para predecir la mortalidad en las primeras 48 horas, una vez que los pacientes son trasladados por los servicios de emergencias.

Los 4 modelos descritos demuestran una AUC por encima de 0,89, presentando el modelo 1 y 3 los mejores resultados. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos y cualquiera de los dos podrían ser empleados en la predicción de mortalidad temprana.

Proponemos el uso del modelo que incluye las 4 variables: edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato por presentar una mayor AUC (0,94%), sensibilidad y especificidad.

Los datos del presente estudio ponen de manifiesto que la determinación de variables sencillas como el lactato y la creatinina, antes usadas solo en el medio hospitalario, presentan un elevado valor pronóstico cuando se determinan en el medio prehospitalario.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, las propias de un estudio retrospectivo cuya información se ha obtenido de una base de datos. En segundo lugar, el pequeño porcentaje de pacientes fallecidos con respecto al total de la muestra, lo que limita la generalización de los resultados. Por otro lado, no existen estudios previos a nivel prehospitalario, que nos permitan comparar nuestros resultados.

La importancia de este estudio radica en demostrar la utilidad de un biomarcador renal, la creatinina, que junto al lactato, la edad y la frecuencia respiratoria permite identificar aquellos pacientes que presentan una alta probabilidad de fallecimiento precoz entre los pacientes atendidos por las USVAs. El modelo facilita al personal sanitario prehospitalario información que puede ayudar en la toma de decisiones clínico-terapéuticas.

Conclusión

La evaluación inicial de los pacientes atendidos por los sistemas de emergencias prehospitalarios se puede beneficiar de un modelo pronóstico que incorpora la edad, la frecuencia respiratoria, el lactato y la creatinina como biomarcador renal. Este modelo presenta una muy alta capacidad predictiva para la mortalidad a las 48 horas con una elevada sensibilidad y especificidad, facilitando la toma de decisiones al equipo sanitario.

Bibliografía

1. Li PK, Burdmann EA, Metha RL. Acute kidney injury: global health alert. *Kidney Int.* 2013;83(3):372-6.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2015;10(9):1510-8.
3. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo-Riera JA, Grupo de trabajo «Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI. Epidemiología del fracaso renal agudo en las UCI españolas. Estudio prospectivo multicéntrico FRAMI. *Med Intensiva.* 2006;30:260-7.
4. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (2016, accessed 18 September 2023).
5. Barreto R, Guevara M. Biomarkers of acute kidney injury: a trending topic in cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:407-421.
6. Dong-Jin Oh. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure.* 2020;42(1):154-165, DOI: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
7. M. Seijas, C. Baccino, N. Nin, J.A. Lorente. Definition and biomarkers of acute renal damage: new perspectives. *Medicina Intensiva.* 2014;38(6):376-385.
8. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:638-44.

9. Nicholson T, Bennett K, Silke B. Serum osmolarity as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions. *Eur J Intern Med.* 2012 Mar;23(2):e39-43. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.014. Epub 2011 Aug 2. PMID: 22284254.
10. Kaukinen L, Pasanen M, Kaukinen S. Outcome and risk factors in severely traumatised patients. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73:261–7.
11. Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO, et al. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:970–7.
12. Shen Y, Cheng X, Ying M, et al. Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015729. doi:10.1136/bmjopen-2016-015729.
13. Wernly B, Lichtenauer M, Vellinga NAR, Boerma EC, Ince C, Kelm M, Jung C. Blood urea nitrogen (BUN) independently predicts mortality in critically ill patients admitted to ICU: A multicenter study. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69(1-2):123-131. doi: 10.3233/CH-189111.
14. Sullivan DH, Sullivan SC, Bopp MM, Roberson PK, Lensing SY. BUN as an Independent Predictor of Post-Hospital-Discharge Mortality among Older Veterans. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(7):759-765. doi: 10.1007/s12603-018-1065-x.
15. Rachoin JS, Daher R, Moussallem C, Milcarek B, Hunter K, Schorr C, Abboud M, Henry P, Weisberg LS. The fallacy of the BUN:creatinine ratio in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2248-54. doi: 10.1093/ndt/gfr705.
16. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int* 1998; 53: 512–523.
17. Deng, Y., Chi, R., Chen, S. et al. Evaluation of clinically available renal biomarkers in critically ill adults: a prospective multicenter observational study. *Crit Care* 21, 46 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1626-0>.
18. Kokkoris S, Parisi M, Ioannidou S, Douka E, Pipili C, Kyprianou T, et al. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. *Ren Fail.* 2012;34(9):1100-8.
19. Teo SH, Endre ZH. Biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017 Sep;31(3):331-344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003. PMID: 29248140.
20. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(12):1234-1240.
21. Swan KL, Avard J, Keene T. The relationship between elevated prehospital point-of-care lactate measurements, intensive care unit admission, and mortality: A

- retrospective review of adult patients. *Australian critical care*. 2019; 32(2): 100-105.
22. Chebl RB, Tamim H, Dagher GA, Sadat M, Enezi FA, Arabi YM. Serum Lactate as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Intensive Care Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020; 35(11) :1257-1264.
 23. Martín-Rodríguez F, López-Izquierdo R, Villamor MAC, Mangas IM, Ibáñez P del B, Benito JFD, et al. Prognostic value of lactate in prehospital care as a predictor of early mortality. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019; 37 (9):1627-32.
 24. Zhang Z, Xu X. Lactate Clearance Is a Useful Biomarker for the Prediction of All Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2014; 42 (9): 2118-25.
 25. Van den Nouland DP, Brouwers MC, Stassen PM. Prognostic value of plasma lactate levels in a retrospective cohort presenting at a university hospital emergency department. *BMJ Open*. 2017 Jan 30;7(1): e011450.
 26. Mochizuki K, Shintani R, Mori K, Sato T, Sakaguchi O, Takkeshige K et al. Importance of respiratory rate for the prediction of clinical deterioration after emergency department discharge: a single-center, case–control study. *Acute Medicine & Surgery* 2017; 4:172–178.
 27. Fácila L, Núñez J, Bodí Vi, Sanchís J, Bertomeu-González Vi, Consuegra L, et al. Valor pronóstico de la creatinina sérica en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3): 209-216.



CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES RENALES PREHOSPITALARIOS PARA PREDECIR MORTALIDAD A CORTO PLAZO EN LOS PACIENTES ASISTIDOS POR LOS SERVICIOS DE EMERGENCIA PREHOSPITALARIOS



Autora: Sara Aceituno Aranda

Tutores: Dr. Miguel Ángel Castro Villamor, Dr. Francisco Martín Rodríguez.

INTRODUCCIÓN

La **lesión renal aguda (LRA)** es cada vez más prevalente en pacientes críticos, influyendo de forma significativa en la mortalidad. Su identificación precoz es fundamental y para ello se están investigando distintos biomarcadores renales y sus distintas asociaciones. Hasta ahora, se habían estudiado de forma individual y en el medio hospitalario, pero su medición presentaba ciertas desventajas. Actualmente, sabiendo que el espectro de LRA es muy amplio y que un solo biomarcador no será lo suficientemente sensible y específico, se propone el estudio de estos **biomarcadores en conjunto** y en el **medio prehospitalario**.

OBJETIVO

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es determinar la capacidad pronóstica de los biomarcadores renales prehospitalarios para predecir mortalidad a corto plazo en los pacientes atendidos por los Servicios de Emergencia Médica en Castilla y León.

MATERIAL Y MÉTODOS

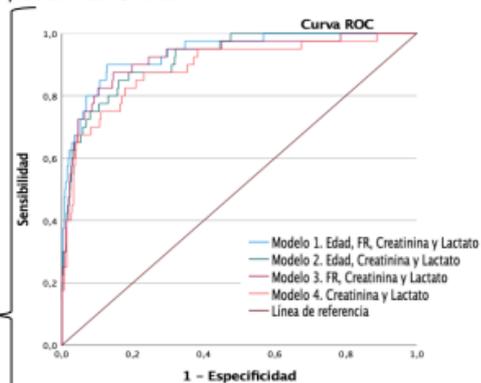
- **DISEÑO:** Estudio multicéntrico observacional retrospectivo de cohortes.
- **POBLACIÓN DE REFERENCIA:** 1.113.073 habitantes (Valladolid, Salamanca, Burgos y Segovia).
- **DURACIÓN:** 1 octubre de 2019 - 31 de octubre de 2020.
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:** Todos los pacientes atendidos por los Servicios de Emergencias Médicas (SEM), por las unidades de soporte vital avanzado (USVA) y derivados a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) de referencia.
- **VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL:** **Mortalidad precoz a las 48 horas del evento índice.**
- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se construyeron modelos predictivos mediante regresión logística binaria. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la curva de rendimiento diagnóstico de cada uno de los modelos obtenidos, y se procedió a la comparación de cada ABC obtenida mediante test no paramétricos. Se determinó una significación estadística para una $p < 0,05$.
- **CUESTIONES ÉTICAS:** No es necesario acceder a las historias clínicas de los pacientes, solo a la base de datos anonimizada del proyecto de investigación anteriormente indicado.

RESULTADOS

Un total de **677 pacientes** fueron incluidos. La media (\pm SD) de edad de los pacientes fue 68 (\pm 17) años. El 55,8 % fueron hombres. La mortalidad precoz antes de las primeras 48 horas fue de 40 pacientes (5,9 %). El 50,1% de los pacientes presentaron alta comorbilidad.

Parámetros analíticos prehospitalarios de los pacientes según mortalidad precoz a las 48 horas:

Número, n (%)	Total	Vivo	Muerto	p-valor
	677	637 (94,1%)	40 (5,9%)	
Parámetros analíticos				
Sodio, (mEq/L)	138,21 \pm 4,40	138,15 \pm 4,16	138,05 \pm 7,22	0,211
Potasio, (mEq/L)	4,11 \pm 0,68	4,07 \pm 0,61	4,66 \pm 1,21	<0,001
Cloro, (mEq/L)	103,51 \pm 4,83	103,39 \pm 4,66	105,48 \pm 6,77	0,008
Calcio, (mEq/L)	1,14 \pm 0,09	1,15 \pm 0,85	1,05 \pm 0,17	<0,001
Hematocrito, (%)	41,28 \pm 6,33	41,35 \pm 6,33	40,10 \pm 6,19	0,226
Hemoglobina, (g/dL)	14,38 \pm 2,38	14,41 \pm 2,37	13,59 \pm 2,18	0,035
Glucosa, (mg/dL)	150,11 \pm 66,67	147,15 \pm 62,69	197,23 \pm 102,60	<0,001
Creatinina, (mg/dL)	1,12 \pm 0,68	1,05 \pm 0,46	2,15 \pm 1,71	<0,001
Urea, (mg/dL)	41,04 \pm 16,06	40,31 \pm 16,11	52,24 \pm 19,64	<0,001
BUN, (mg/dL)	19,17 \pm 7,72	18,84 \pm 7,51	24,39 \pm 9,15	<0,001
BUN/Creatinina, (mg/dL)	19,17 \pm 7,76	19,44 \pm 7,73	14,88 \pm 6,97	<0,001
Osmolalidad, (mmol/kg)	291,09 \pm 9,48	291,21 \pm 8,80	297,77 \pm 15,93	<0,001
Lactato, (mmol/L)	2,97 \pm 3,06	2,63 \pm 2,56	8,46 \pm 4,80	<0,001



Punto de corte	Sen %	Esp %	VPP	VPN	LR +	LR -	
Modelo 1	0,958	0,90	0,87	0,31	0,99	7,08	0,11
Modelo 2	0,953	0,74-0,96	0,81-0,87	0,25	0,99	5,31	0,18
Modelo 3	0,946	0,87	0,86	0,28	0,99	6,06	0,15
Modelo 4	0,94	0,82	0,82	0,22	0,99	4,61	0,21

- Se establecieron 4 modelos para la predicción de mortalidad en las primeras 48 horas.
- Se combinaron las variables: edad, frecuencia respiratoria, creatinina y lactato.
- Todas las ABC de los modelos analizados obtuvieron significación estadística para la predicción de mortalidad precoz.
- Los modelos que mejor ABC obtuvieron fueron el 1 y el 3, con una AUC de 0,939 (95% CI: 0,819-0,990) y 0,924 (95% CI: 0,870-0,949) respectivamente. Al comparar los distintos modelos entre sí no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIÓN

La evaluación inicial de los pacientes atendidos por los sistemas de emergencias prehospitalarios se puede beneficiar de un modelo pronóstico que incorpora la **edad**, la **frecuencia respiratoria**, el **lactato** y la **creatinina** como biomarcador renal. Este modelo presenta una muy alta capacidad predictiva para la mortalidad a las 48 horas con una elevada sensibilidad y especificidad

BIBLIOGRAFÍA

