



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA
SALUD

TESIS DOCTORAL

**PAPEL DE BIOMARCADORES Y
ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA
ATENCIÓN PREHOSPITALARIA DE
LAS ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES AGUDAS**

Presentada por:

Enrique Castro Portillo
para optar al grado de Doctor
por la Universidad de Valladolid

Directores:

Francisco Martín Rodríguez
Raúl López Izquierdo

“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”

Miguel de Unamuno

DECLARACIÓN



Universidad de Valladolid

Declaración:

D. RAÚL LÓPEZ IZQUIERDO. Profesor asociado de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

D. FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ. Profesor contratado doctor de la Facultad de Medicina en la Universidad de Valladolid.

CERTIFICAN:

Que **Don Enrique Castro Portillo** ha realizado bajo su dirección el trabajo de proyecto de tesis titulado “PAPEL DE BIOMARCADORES Y ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA ATENCIÓN PREHOSPITALARIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES AGUDAS” para optar al Grado de Doctor/a en Medicina y Cirugía. Quienes suscriben consideran que dicho trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral, y se muestran conformes con la presentación de este a tal fin. Y para que así conste donde convenga, firman el presente documento para que el doctorando presente al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid su trabajo para su lectura y defensa ante la Comisión que se nombre, para aspirar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Valladolid, a 26 de Julio del 2023.

Uva

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: seccion.tercer.ciclo@uva.es

Código Seguro De Verificación	+dnZD1UYBx1qQY5n/0mjqa==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Martin Rodriguez	Firmado	26/07/2023 17:00:33
	Raul Lopez Izquierdo	Firmado	26/07/2023 15:25:59
Observaciones		Página	1/1
Uri De Verificación	https://portal.sede.uva.es/validador-documentos?code=%2BdnZD1UYBx1qQY5n%2F0mjqa%3D%3D		
Normativa	Este informe tiene carácter de copia electrónica auténtica con validez y eficacia administrativa de ORIGINAL (art. 27 Ley 39/2015).		



Uva

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: seccion.tercer.ciclo@uva.es

PRESENTACIÓN

PRESENTACIÓN

TESIS DOCTORAL EN FORMATO DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

A continuación, se enumeran los artículos originales de investigación que integran la Tesis Doctoral “**PAPEL DE BIOMARCADORES Y ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA ATENCIÓN PREHOSPITALARIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES AGUDAS**”:

1. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Castro-Portillo E**, Delgado-Benito JF, Del Pozo Vegas C, Ortega Rabbione G, Martín-Herrero F, Martín-Conty JL, López-Izquierdo R. Prehospital troponin as a predictor of early clinical deterioration. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51: e13591. doi: 10.1111/eci.13591
2. **Castro-Portillo E**, López-Izquierdo R, Sanz-García A, Ortega GJ, Delgado-Benito JF, Castro Villamor MA, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Martín-Rodríguez F. Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2022;364: 126-132. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.025.
3. **Castro Portillo E**, López-Izquierdo R, Castro Villamor MA, Sanz-García A, Martín-Conty JL, Polonio-López B, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Durantez-Fernández C, Conty-Serrano R, Martín-Rodríguez F. Modified Sequential Organ Failure Assessment Score vs. Early Warning Scores in Prehospital Care to Predict Major Adverse Cardiac Events in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10: 88. doi: 10.3390/jcdd10020088.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar mostrando mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que de manera directa o indirecta han hecho posible la realización de esta tesis doctoral; aunque a algunos no les mencione directamente.

Cuando comencé la realización de esta tesis doctoral era un médico residente en su segundo año de formación, sin apenas experiencia en investigación, pero con la ilusión de aprender y poder poner mi granito de arena en este complicado mundo que es la ciencia. En primer lugar, me gustaría expresar mi gran agradecimiento a mis directores de tesis, Raúl y Francisco, que en aquel momento y a pesar de mi ignorancia, accedieron a formarme, guiarme y asesorarme durante este proyecto. De manera incansable me habéis apoyado y ayudado a superar muchos de mis errores y carencias, y me habéis motivado para sacar este trabajo adelante. No olvidaré vuestro esfuerzo, apoyo, ni los “paseos” por Berlín. Tampoco puedo olvidar en estos agradecimientos a Ancor y todos los grandes profesionales que desde la sombra han contribuido a llevar a cabo este proyecto.

Gracias a mis padres Miguel Ángel y Raquel María. Sois mi modelo a seguir en la vida, no sólo por vuestra increíble trayectoria profesional, sino también y sobre todo por vuestra calidad humana. Siempre me habéis guiado y apoyado y sois la principal razón por la que decidí dedicarme a esta difícil pero maravillosa profesión que es la Medicina. Todo lo bueno que haya podido hacer os lo debo a vosotros.

A mis hermanos Fernando y Raquel, por su cariño y por estar siempre presentes. A mis abuelos José Antonio y Esther, que sé que estarían orgullosos de ver a su nieto convertirse en doctor. A toda mi familia, que me ha ayudado a convertirme en la persona que soy hoy.

A mis amigos, que siempre han confiado y creído en mí.

A mi tutor Daniel, por su profesionalidad, su dedicación constante y por inculcarme su amor a la Medicina de Familia.

A Irene, mi compañera de vida y confidente. Has estado conmigo en los momentos buenos, pero, sobre todo, en los malos. Gracias por tus consejos, tu apoyo y tu cariño. Este logro es, sin ninguna duda, compartido.

Por último, pero no menos importante, me gustaría mostrar mi agradecimiento a todos los pacientes que han colaborado en este trabajo.

ÍNDICE ABREVIATURAS

INDICE ABREVIATURAS

- **ABC:** Área bajo la curva
- **ANP:** Péptido natriurético atrial
- **AST:** Aspartato transaminasa
- **BNP:** Péptido natriurético tipo B
- **CART:** Cardiac Arrest Risk Triage
- **CI:** Cardiopatía isquémica
- **CK:** Creatin-kinasa
- **CK-MB:** Banda miocárdica de la creatin-kinasa
- **CNP:** Péptido natriurético tipo C
- **COVID-19:** Enfermedad por Coronavirus-19
- **cTn:** Troponinas cardíacas
- **cTnC:** Troponina cardíaca C
- **cTnI:** Troponina cardíaca I
- **cTnT:** Troponina cardíaca T
- **ECV:** Enfermedades cardiovasculares
- **ECVA:** Enfermedades cardiovasculares agudas
- **EWS:** Escalas de alerta precoz
- **FA:** Fibrilación auricular
- **GBD:** Global Burden of Diseases, injuries, and Risk Factors Study
- **GCS:** Escala de coma de Glasgow
- **hs-TnC:** Troponina cardíaca de alta sensibilidad
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IAMCEST:** Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- **IAMSEST:** Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
- **IC:** Insuficiencia cardíaca
- **ICA:** Insuficiencia cardíaca aguda
- **LDH-1:** Isoenzima cardiospecífica de la lactato deshidrogenasa
- **MACE:** Eventos cardiovasculares mayores
- **MSI:** Modified Shock Index

- **mSOFA:** modified Sepsis related Organ Failure Assessment
- **NEWS-2:** National Early Warning Score 2
- **NPs:** Péptidos natriuréticos
- **NT-proANP:** Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo A
- **NT-proBNP:** Fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PaFi:** Cociente presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado
- **POC:** Punto de atención
- **POCT:** Point-of-care testing
- **RAP:** Riesgo atribuible a la población
- **RIC:** Rango Intercuartílico
- **ROC:** Características operativas del receptor
- **SaFi:** Cociente saturación arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado
- **SARS-CoV2:** Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome respiratorio agudo severo
- **SCA:** Síndrome coronario agudo
- **SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
- **SEMP:** Servicios de Emergencias Médicos Prehospitalarios
- **SOFA:** Sepsis related Organ Failure Assessment
- **SVA:** Soporte vital avanzado
- **SVB:** Soporte vital básico
- **TIMI:** Thrombolysis in Myocardial Infarction
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

RESUMEN

PAPEL DE BIOMARCADORES Y ESCALAS PRONÓSTICAS EN LA ATENCIÓN PREHOSPITALARIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES AGUDAS

Objetivos

1. Determinar la capacidad pronóstica de la troponina cardiaca en el punto de atención prehospitalario para identificar el riesgo de deterioro precoz durante el ingreso hospitalario, incluida la mortalidad en los 28 días siguientes al evento índice.
2. Analizar la implicación del sexo, la edad y la patología en el rendimiento de la troponina cardiaca prehospitalaria.
3. Evaluar la capacidad del NT-proBNP prehospitalario para predecir mortalidad intrahospitalaria por todas las causas de enfermedad cardiovascular aguda a los 2 y a los 28 días tras el evento índice.
4. Determinar la capacidad pronóstica del NT-proBNP prehospitalario según grupos diagnósticos: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.
5. Evaluar la habilidad predictiva del mSOFA prehospitalario para estimar mortalidad a los 2 y a los 90 días tras el evento índice para todas las causas de ECVA.
6. Comparar la capacidad pronóstica del mSOFA con otros cuatro EWS: TIMI risk index (TIMI), modified shock index (MSI), Cardiac Arrest Risk Triage (CART) y National Early Warning Score 2 (NEWS2).
7. Analizar la capacidad pronóstica del mSOFA en cuatro grupos diagnósticos prehospitalarios: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.

Material y métodos

Se diseñaron tres estudios (E) para poder alcanzar los objetivos propuestos:

- **E1:** Estudio prospectivo, multicéntrico, controlado, observacional, llevado a cabo en SEMP, que incluyó a pacientes adultos con enfermedades agudas de cualquier causa trasladados con alta prioridad en ambulancia a servicios de urgencias hospitalarios, entre el 1 de enero y el 30 de septiembre de 2020. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico hospitalario de síndrome coronario agudo. El poder predictivo de la TnTc se evaluó mediante un modelo de discriminación entrenado utilizando una cohorte de derivación y evaluado por el área bajo la curva de la característica operativa del receptor en una cohorte de validación.
- **E2:** Se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional en adultos con ACVD trasladados en ambulancia a servicios de urgencias hospitalarios. El resultado principal fue la mortalidad intrahospitalaria a los 2 días del evento índice. La capacidad de discriminación del NT-proBNP se realizó mediante un modelo de predicción entrenado utilizando una cohorte de derivación y evaluado por el área bajo la curva de la característica operativa del receptor en una cohorte de validación.
- **E3:** Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, que incluyó a pacientes adultos con sospecha de ACVD que fueron trasladados en ambulancia a los servicios de urgencias. El resultado principal fue la mortalidad a los 2 y 90 días (por todas las causas dentro y fuera del hospital). El poder discriminativo de la variable predictiva se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC) de las características operativas del receptor (ROC).

Resultados

- **E1:** Se incluyó a un total de 848 pacientes. La mediana de edad fue de 68 años (percentiles 25-75: 50-81 años), siendo 385 (45,4%) mujeres. La tasa de mortalidad a los 28 días fue del 12,4% (156 casos). La capacidad pronóstica de la cTnT para predecir la mortalidad presentó un área bajo la curva de 0,903 (IC 95%: 0,85-0,954; $p < 0,001$). Se realizó una estratificación del riesgo, que dio lugar a tres categorías con los siguientes puntos de corte óptimos para la TnTc: riesgo alto mayor o igual a 100, riesgo intermedio 40-100 y riesgo bajo inferior a 40 ng/L. En el grupo de alto riesgo, la mortalidad fue del 61,7% y, por el contrario, el grupo de bajo riesgo presentó una mortalidad del 2,3%.
- **E2:** Se reclutó a un total de 1006 pacientes. La mediana de edad fue de 75 (IQR 63-84) años y 421 (41,85%) fueron mujeres. La mortalidad hospitalaria a los 2 días fue del 5,8% (58 casos). La capacidad predictiva del NT-proBNP para la mortalidad a los 2 días alcanzó el AUC de 0,823 (IC 95%: 0,758-0,889, $p < 0,001$), y la especificidad y sensibilidad óptimas fueron 73,1 y 82,7. El poder predictivo del NT-proBNP obtuvo un AUC de 0,549 (IC 95%: 0,432-0,865, $p = 0,215$) para la insuficiencia cardiaca aguda, un AUC de 0,893 (IC 95%: 0,617-0,97, $p < 0,001$) para la cardiopatía isquémica, AUC 0,714 (IC 95%: 0,55-0,87, $p = 0,0069$) para la arritmia y AUC 0,927 (IC 95%: 0,877-0,978, $p < 0,001$) para el síncope.
- **E3:** Un total de 1.540 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Las tasas de mortalidad a los 2 y 90 días fueron del 5,3% y el 12,7%, respectivamente. El mSOFA mostró el mayor AUC de todos los scores evaluados para la mortalidad tanto a los 2 como a los 90 días, con un AUC: 0,943 (0,917-0,968) y un AUC = 0,874 (0,847-0,902), respectivamente.

Conclusiones

1. Las troponinas cardíacas determinadas en el punto de atención son un excelente predictor de mortalidad intrahospitalaria a los 28 días del evento índice en pacientes atendidos por patologías agudas de cualquier causa.
2. El rendimiento de las troponinas cardíacas no se vio afectado por el sexo, la edad o el diagnóstico de los pacientes, aunque se objetivaron niveles más elevados en pacientes de entre 18 y 49 años, así como en aquellos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular aguda.
3. El NT-proBNP prehospitalario presentó una muy buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria por enfermedad cardiovascular aguda a los 2 y a los 28 días del evento índice.
4. El NT-proBNP demostró ser útil para predecir mortalidad en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y arritmias, pero sobre todo en los pacientes con sospecha de síncope. Sin embargo, este biomarcador no parece ser útil para predecir el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.
5. El mSOFA es una escala pronóstica con una excelente capacidad para predecir la mortalidad tanto a los 2 como a los 90 días en pacientes atendidos por enfermedades cardiovasculares agudas en el entorno prehospitalario.
6. Aunque el TIMI Risk Index (TIMI), el Modified Shock Index (MSI), el Cardiac Arrest Risk Triage (CART) y el National Early Warning Score 2 (NEWS2) demostraron una capacidad aceptable para predecir mortalidad a los 2 y a los 90 días en pacientes con enfermedades cardiovasculares agudas, la escala mSOFA fue superior a todos ellos.

7. El mSOFA tuvo una muy buena capacidad para predecir mortalidad en los 4 grupos diagnósticos de enfermedades cardiovasculares agudos estudiados: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.

Palabras clave

Enfermedad cardiovascular aguda, biomarcadores, escalas de alerta temprana, pronóstico, servicios de emergencias médicos prehospitalarios, punto de atención.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	1
1.1.1 DEFINICIÓN.....	1
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.3 IMPACTO DE LA COVID-19 EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....	5
1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS.....	5
1.2 SERVICIOS DE EMERGENCIAS PREHOSPITALARIOS EN CASTILLA Y LEÓN	7
1.3 BIOMARCADORES	8
1.3.1 DEFINICIÓN Y DESARROLLO HISTÓRICO.....	8
1.3.2 BIOMARCADORES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	10
1.3.3 TROPONINAS CARDIACAS	10
1.3.4 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS ATRIALES.....	12
1.4 BIOMARCADORES Y EARLY WARNING SCORES PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES AGUDAS EN ATENCIÓN PREHOSPITALARIA	13
2. HIPÓTESIS	19
3. OBJETIVOS	23
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADO	28
4.1 ARTÍCULO 1	29
4.2 ARTÍCULO 2.....	29
4.3 ARTÍCULO 3.....	32
5. DISCUSIÓN	40
6. CONCLUSIONES	54
7. BIBLIOGRAFÍA	59
8. ANEXOS	72

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

1.1.1 DEFINICIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen la cardiopatía coronaria (arteriopatía coronaria y cardiopatía isquémica), las enfermedades cerebrovasculares (ictus o accidente vascular cerebral), las arteriopatías periféricas, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares (1).

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Las ECV son la primera causa de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, de manera que cada año fallecen más personas por ECV que por cualquier otra causa, contribuyendo sustancialmente a la pérdida global de salud y aumentando los sobrecostos de los sistemas de salud. Según el “*Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study*” (GBD), en 2019 las ECV fueron la causa subyacente de 9,6 millones de muertes en hombres y de 8,9 millones en mujeres, constituyendo aproximadamente un tercio de todos los decesos a nivel global. De todos estos fallecimientos, 6,1 millones ocurrieron en personas de entre 30 y 70 años, teniendo lugar el mayor número de ellos en China, seguido de India, la Federación Rusa, Estados Unidos e Indonesia. A pesar de que ha existido una tendencia descendente desde la década de 1970 en las tasas de mortalidad por ECV estandarizadas por edad en muchas regiones del mundo, a partir de 2010 esta tendencia se ha invertido, de manera que el número

de muertes totales está aumentando de nuevo, sobre todo a expensas de la población de países de medios y bajos ingresos (2). (Figura 1)

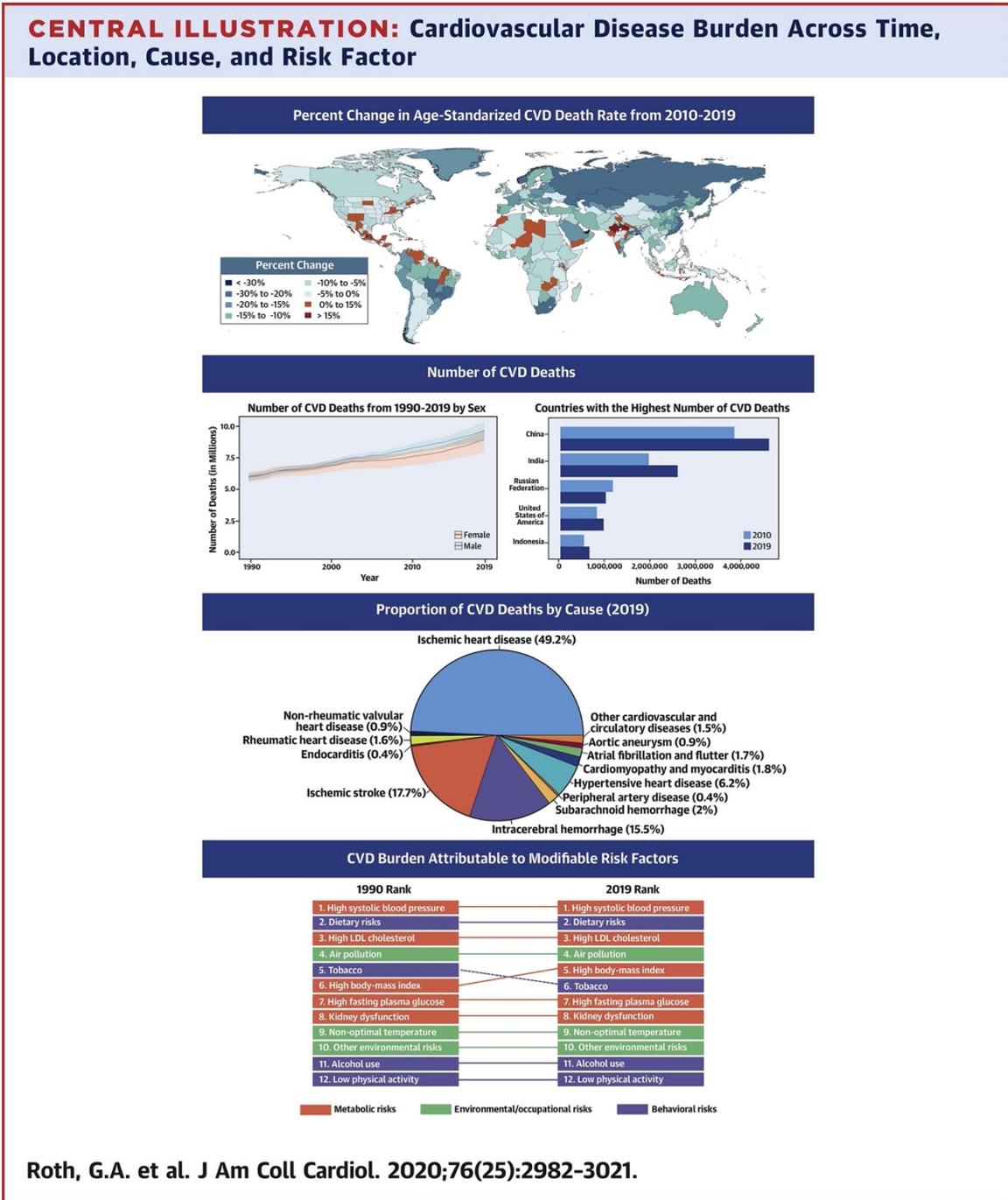


Figura 1. Carga de las enfermedades cardiovasculares según tiempo, localización, causa y factor de riesgo. **Tomado de:** Roth, G.A.; Mensah, G.A.; Fuster, V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol* 2020, 76, 2980–2981, doi:10.1016/j.jacc.2020.11.021.

Más del 95% de todas las ECV pueden ser atribuidas a seis enfermedades: la cardiopatía isquémica (CI), el ictus, la cardiopatía hipertensiva [que puede producir finalmente una insuficiencia cardíaca (IC)], las cardiomiopatías, la cardiopatía reumática y la fibrilación auricular (FA). De todas ellas, la CI es la que más contribuye a la carga global de las ECV, seguida del ictus, tanto isquémico como hemorrágico, y la IC (3).

Existen numerosos factores de riesgo modificables cuya elevada prevalencia y mal control puede explicar esta tendencia, encabezados por la presión arterial elevada, los riesgos dietéticos, el colesterol con lipoproteínas de baja densidad elevado, la polución ambiental, el índice de masa corporal elevado, el tabaquismo, la hiperglucemia y la insuficiencia renal (4).

El estudio de casos y controles INTERHEART objetivó que nueve factores de riesgo representaron más del 90% del riesgo atribuible a la población (RAP) de infarto agudo de miocardio (IAM), siendo el cociente lipoproteína ApoB/ApoA1 el factor de riesgo más importante, seguida del tabaquismo activo (5). El estudio INTERSTROKE, también de casos y controles, llegó a conclusiones similares en el caso del ictus tanto isquémico como hemorrágico, de manera que únicamente nueve factores de riesgo explicaron el 91% del RAP, siendo en este caso la hipertensión arterial (HTA) el factor de riesgo principal (6,7). (Figura 2)

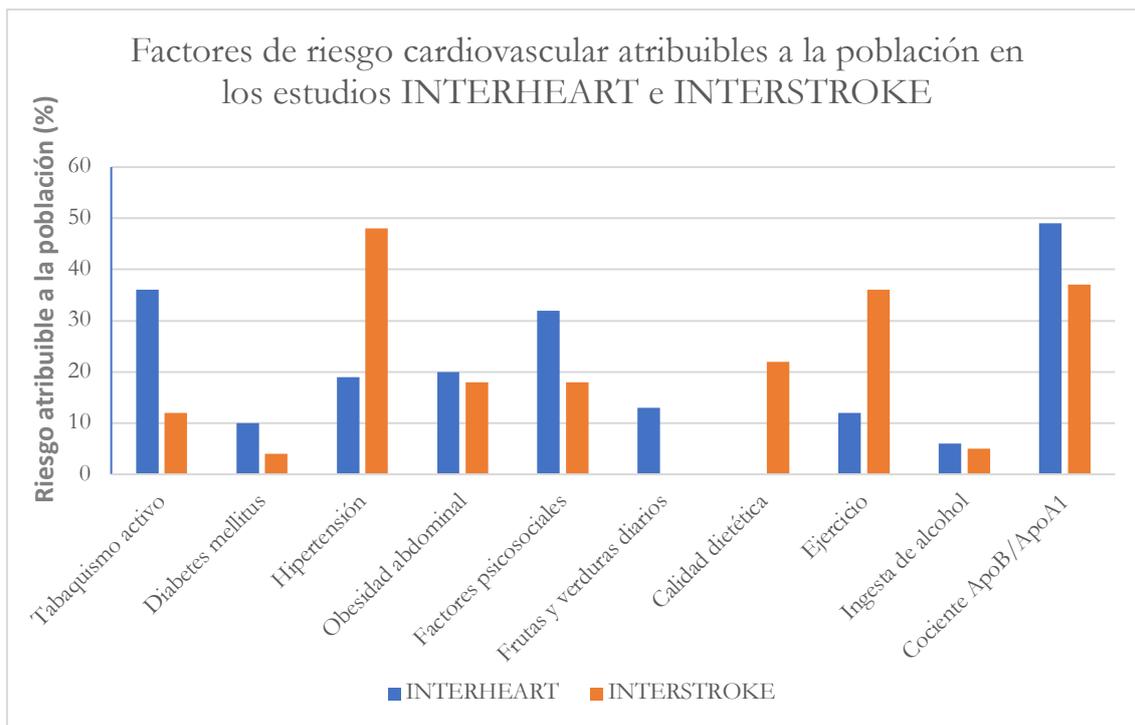


Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular atribuibles a la población en los estudios INTERHEART e INTERSTROKE. Factores de riesgo de **INTERHEART**: tabaquismo actual (atctivo frente a nunca); diabetes mellitus (sí frente a no); hipertensión (antecedentes autodeclarados de hipertensión); obesidad abdominal (tercil más alto frente al más bajo);factores psicosociales (un índice dependiente del modelo que combina la exposición positiva a la depresión, el estrés percibido en casa o en el trabajo [estrés general], el bajo nivel de control y los acontecimientos vitales importantes, todo ello referenciado frente a la no exposición para los 5 factores); frutas y verduras diarias (frente a falta de consumo diario); ejercicio (práctica regular de ejercicio moderado [caminar, montar en bicicleta o trabajar en el jardín] o extenuante [footing, fútbol y natación vigorosa] durante 4 horas o más a la semana); ingesta de alcohol (consumo 3 veces o más a la semana frente a menos); y ratio ApoB/ApoA1 (quintil más alto frente a quintil más bajo). Factores de riesgo **INTERSTROKE**: tabaquismo actual (frente a ex tabaquismo o no tabaquismo); diabetes mellitus (sí frente a no); hipertensión (antecedentes de hipertensión declarados por el paciente o presión arterial de 140/90 mm Hg); factores psicosociales (medidas combinadas de estrés en el hogar y en el trabajo, acontecimientos vitales y depresión); calidad de la dieta (puntuación modificada del **Alternative Healthy Eating Index [AHEI]**: tercil más alto frente al más bajo); ejercicio (físicamente activo frente a otro); consumo de alcohol (consumo elevado o episódico frente a nunca bebedor o ex bebedor); y cociente ApoB/ApoA1 (tercil más alto frente al más bajo). Apo, apolipoproteína.

Modificado de: Teo, K.K.; Rafiq, T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology* **2021**, *37*, 733–743, doi:10.1016/j.cjca.2021.02.009.

Dado que las ECV son el grupo de patologías que más contribuyen a la carga de mortalidad global, no sorprende que los principales factores de riesgo para estas enfermedades sean también los que más repercuten en la salud en general. De esta manera, un estudio realizado por la GBD en 2015 reveló que el tabaquismo, la HTA, la glucemia elevada en ayunas y el índice de masa corporal son los factores que más contribuyen a la carga de morbilidad a nivel mundial (8).

1.1.3 IMPACTO DE LA COVID-19 EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La nueva enfermedad por coronavirus (COVID-19) causada por el Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) comenzó a finales de 2019. Inicialmente se objetivó que el COVID-19 afectaba fundamentalmente a los pulmones, causando neumonitis intersticial y síndrome de distrés respiratorio agudo, entre otras afecciones. Posteriormente se comprobó que podía afectar a múltiples órganos, incluyendo el sistema cardiovascular, de manera que los pacientes con CVD tuvieron un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones mientras estuvieron infectados. El COVID-19 puede desencadenar enfermedades cardiovasculares agudas (ECVA) como el IAM o el ictus, y sus implicaciones a largo plazo en la salud cardiovascular todavía están siendo estudiadas. Aunque las hospitalizaciones por ECV disminuyeron durante la pandemia COVID-19, probablemente de manera secundaria a los confinamientos y otras medidas restrictivas y de distanciamiento interpersonal, existe una preocupación creciente por la posibilidad de que no se hayan detectado ECVA durante este periodo, y que la prevención y manejo de enfermedades crónicas y la atención preventiva se hayan retrasado o aplazado. Las consecuencias directas e indirectas para la salud pública de la pandemia por COVID-19 pueden haber provocado un aumento de la carga de ECV en la población de manera global (9).

1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS

Las ECV pueden manifestarse de manera aguda, por lo que su manejo siempre ha supuesto un desafío para los profesionales sanitarios y sobre todo para aquellos que trabajan en el entorno prehospitalario, debido a la escasez de recursos y de tiempo de los que disponen

para prestar asistencia a estos pacientes. En estas situaciones, es fundamental identificar rápida y eficazmente aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de deterioro para poder actuar de manera acorde a su gravedad, activando protocolos específicos y decidiendo el recurso más adecuado para cada situación (10,11).

La evidencia disponible sobre la epidemiología y la prevalencia de las ECV en los servicios de Urgencias Hospitalarios y Emergencias es escasa y heterogénea, lo que puede ser debido en parte a la gran variabilidad en las características y prestaciones ofrecidas por los diferentes sistemas sanitarios (12). A pesar de ello, la mayoría de los estudios disponibles coinciden en que las ECV son la principal causa de atención tanto por los Servicios de Urgencias Hospitalarios como por los de Emergencias Prehospitalarios. Un estudio realizado en los servicios de emergencias noruegos reveló que la causa más frecuente de asistencia por parte de los Servicios de Emergencias Prehospitalarios (SEMP) fueron problemas cardiovasculares, seguidos de síncope/coma, enfermedades respiratorias y problemas neurológicos; siendo además el dolor torácico el síntoma más frecuente referido por los pacientes demandantes de atención (13). Los resultados de este estudio coinciden con otro estudio realizado en Canadá, donde las ECV fueron el diagnóstico más frecuente realizado por los profesionales de los servicios de Emergencias en pacientes mayores de 65 años (14). Un estudio más reciente realizado en la India reveló que los síntomas más frecuentemente referidos por los pacientes atendidos por los servicios de emergencias fueron neurológicos, aunque posteriormente, el diagnóstico más frecuente realizado a estos pacientes en los servicios de Urgencias hospitalarios fueron enfermedades cardiovasculares (12). La evidencia disponible en España está en línea con estos datos, de manera que la patología cardiovascular ha demostrado ser también uno de los motivos más frecuentes de atención por parte de los SEMP (15). Concretamente, en la comunidad autónoma de Castilla y León fueron la segunda

causa más frecuente de asistencia tras las enfermedades del sistema nervioso en el año 2018(16).

Las ECV también estuvieron entre las patologías más frecuentes atendidas en los servicios de urgencias en Estados Unidos, siendo el dolor torácico el motivo de consulta más frecuente tras el dolor abdominal(17). En España, un estudio llevado a cabo en el servicio de Urgencias de un hospital de la Región de Murcia reveló que el 5,8% de los pacientes atendidos en un año acudieron por procesos cardiovasculares, siendo los más frecuentes dentro de la patología médica y teniendo un alto porcentaje de ingresos y fallecimientos en urgencias. Los grupos sindrómicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial y sus complicaciones, seguidos de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (18).

1.2 SERVICIOS DE EMERGENCIAS PREHOSPITALARIOS EN CASTILLA Y LEÓN

La comunidad autónoma de Castilla y León es un territorio de gran extensión (94224 Km²), con una de las densidades de población más bajas de España (25 habitantes/Km²) (19), donde el 35,9% de la población vive en municipios rurales, la mayoría de ellos de menos de 5000 habitantes (87,8%) y con una proporción de habitantes jóvenes cada vez menor (20). Estudios realizados en servicios de emergencias de territorios con características similares han demostrado que la carga de la atención prehospitalaria para la salud pública es mucho mayor en territorios con amplia dispersión demográfica, orografía complicada y largos trayectos entre el punto de atención y los hospitales de referencia, independientemente de la capacidad económica y la disponibilidad de recursos de dichos territorios (21,22).

A pesar de la centralización progresiva de los sistemas sanitarios europeos (23,24) no ha disminuido la importancia de los SEMP, cuya actuación ha demostrado disminuir la morbimortalidad en pacientes con patología grave (25). En este contexto, existe un interés creciente en el desarrollo de recursos, técnicas y herramientas que permitan acortar los tiempos de actuación y facilitar la labor de los SEMP, especialmente en territorios con la orografía, extensión y dispersión demográfica de Castilla y León.

1.3 BIOMARCADORES

1.3.1 DEFINICIÓN Y DESARROLLO HISTÓRICO

Dada la importancia y el impacto global de las ECV, especialmente en los SEMP, es importante tener herramientas efectivas para su cribado y para establecer su diagnóstico y su pronóstico, función para la cual los biomarcadores están teniendo un papel cada vez más importante. El término “biomarcador” es un acrónimo de “marcador biológico” y se refiere a un amplio conjunto de signos médicos, entendidos como indicadores objetivos del estado de salud del paciente percibidos desde fuera del mismo, que pueden ser medidos de manera reproducible y precisa. Se diferencian del término “síntomas” en que estos son indicadores de salud que son percibidos subjetivamente por los propios pacientes.

Existen numerosas definiciones de biomarcador en la literatura: El “National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group” definió en 1988 a los biomarcadores como “una característica que es medida objetivamente y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas” (26). Posteriormente, Aaronson et al. definieron a los biomarcadores como “observaciones biológicas que sustituyen e idealmente predicen un parámetro clínico relevante o un resultado intermedio que es más difícil de objetivar” (27). Más tarde, la

Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó una definición más amplia de biomarcador, que tiene en cuenta no sólo el impacto y el resultado de las enfermedades, sino también los efectos de los tratamientos, las intervenciones e incluso la exposición ambiental involuntaria, como a sustancias químicas o nutrientes. En su informe sobre la validez de los biomarcadores en la evaluación de los riesgos medioambientales, la OMS postula que una verdadera definición de biomarcador incluye "casi cualquier medición que refleje una interacción entre un sistema biológico y un peligro potencial, que puede ser químico, físico o biológico. La respuesta medida puede ser funcional y fisiológica, bioquímica a nivel celular o una interacción molecular" (28).

Por lo tanto, los biomarcadores pueden ser desde constantes vitales como la frecuencia cardíaca o la presión arterial, pasando por determinaciones bioquímicas básicas, hasta pruebas de imagen complejas o pruebas de laboratorio en sangre u otros tejidos. Además, los cambios en los biomarcadores pueden indicar procesos tanto fisiológicos como patológicos, así como respuestas a terapias. Actualmente existe un gran interés por identificar biomarcadores que permitan ayudar a identificar de manera eficaz a aquellos pacientes que estén en mayor riesgo de sufrir un desenlace adverso de su enfermedad (p.ej. ingreso hospitalario o muerte) o que se beneficiarían de la utilización de los recursos más costosos (p.ej. tratamientos caros o procedimientos invasivos) (29,30)

Los biomarcadores se pueden dividir en varios subtipos según sus aplicaciones (diagnóstico, de seguimiento, farmacodinámicos, predictivos, pronósticos, de seguridad o de susceptibilidad) aunque un mismo biomarcador puede tener diferentes usos y, por lo tanto, pertenecer más de una categoría (31).

1.3.2 BIOMARCADORES EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los biomarcadores más utilizados clásicamente en pacientes con ECV son biomarcadores circulantes, es decir, que pueden ser identificados en una muestra de sangre. La banda miocárdica de la creatin-kinasa (CK-MB) es una de las isoenzimas de la creatin-kinasa (CK), y fue uno de los primeros biomarcadores utilizados para detectar y monitorizar lesiones cardíacas en la década de los años 80. La CK-MB es un enzima intracelular que existe tanto en el miocardio como en el músculo esquelético. Cuando existe daño miocárdico como isquemia o necrosis, sus niveles en sangres se elevan hasta hacerse detectables, de manera que cuando superan el percentil 99 indican claramente un origen cardíaco más que muscular, siendo su principal indicación el diagnóstico de IAM. La CK-MB solía solicitarse junto con la aspartato transaminasa (AST), que fue el primer biomarcador utilizado para el diagnóstico de IAM, y la isoenzima cardiospecífica de la lactato deshidrogenasa (LDH-1) (32). Sin embargo, la baja especificidad de todos estos biomarcadores y su alta tasa de falsos positivos han hecho que caigan en desuso y hayan sido casi completamente reemplazadas por biomarcadores cardíacos más específicos, como las troponinas cardíacas (cTn).

1.3.3 TROPONINAS CARDIACAS

Las cTn, también llamadas complejo de troponinas, son un conjunto de proteínas con un papel clave en el proceso de contracción y relajación de los miocardiocitos, así como en la regulación de las concentraciones del calcio intracelular durante este proceso. Este complejo consta de 3 subunidades, la troponina C (TnC), responsable de su unión con el calcio, la troponina I (TnI), que inhibe la actividad ATPasa del complejo de actomiosina, y la troponina T, que interactúa con la tropomiosina. La troponina C se expresa tanto en el músculo

cardiaco como en las fibras musculares lentas (tipo I), mientras que las isoformas de la TnT y la TnI únicamente se expresan en el corazón (33).

Los niveles séricos de TnT y TnI son los biomarcadores más relevantes en el diagnóstico precoz del infarto de miocardio. En los últimos años, la capacidad de detección y cuantificación del daño miocárdico ha mejorado gracias a los avances tecnológicos, de manera que actualmente es posible realizar determinaciones de troponinas cardíacas con métodos de alta sensibilidad (hs-Tnc), capaces de detectar niveles de cTn en sujetos aparentemente sanos, y que han demostrado aumentar la precisión diagnóstica del IAM en el momento de la presentación en comparación con la determinación convencional de troponina (34,35).

La determinación de un biomarcador de daño cardíaco, preferiblemente una hs-Tnc, es obligatoria en todos los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). Según las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología, la elevación dinámica de cTn por encima del percentil 99 de individuos sanos indica infarto de miocardio en pacientes con presentación clínica compatible con isquemia miocárdica. Sin embargo, en muchas otras cardiopatías también se produce daño miocárdico y, por tanto, elevación de los niveles séricos de troponinas cardíacas, como la IC, las taquiarritmias, la miocarditis, las emergencias hipertensivas, el síndrome de *tako-tsubo* o las valvulopatías cardíacas, así como en otras ECV como la disección aórtica o la embolia pulmonar. Además, las troponinas cardíacas no son específicas de las ECV, ya que también pueden estar elevadas en otras entidades como la sepsis, el síndrome de distrés respiratorio agudo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el fracaso renal o la diabetes, así como en pacientes en tratamiento como quimioterapia o en el contexto de intoxicaciones (30,34,36).

1.3.4 PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS ATRIALES

Los péptidos natriuréticos (NPs) son un grupo de hormonas peptídicas secretadas por los cardiomiocitos y que son responsables de un amplio espectro de funciones en el sistema cardiovascular, entre ellas el incremento de diuresis y natriuresis, y vasodilatación y antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que hace que tengan un papel relevante en la regulación de la presión arterial y la volemia. Además, tienen efectos metabólicos, incrementando la lipólisis, la pérdida de peso y la sensibilidad a la insulina (37).

El sistema de NPs incluye tres hormonas principales: el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP). Tanto el ANP como el BNP son producidos principalmente en el corazón, mientras que el CNP se produce también en tejidos periféricos y en el sistema nervioso central. Ante procesos patológicos, la secreción de ANP y BNP se desencadena principalmente por estimulación neurohormonal de receptores específicos y, sobre todo, por estiramiento y estrés del músculo cardíaco, circunstancia que se produce ante las sobrecargas de presión o volumen ventriculares que se producen, por ejemplo, en el IAM y la IC. De esta manera, la liberación de NPs produce relajación del miocardio, inhibiendo la retención hídrica, la vasoconstricción y el efecto anti-diurético del sistema renina-angiotensina aldosterona (37,38).

Los NPs son sintetizados en forma de preprohormonas (preproANP y preproBNP) que posteriormente son transformadas en prohormonas (proANP y proBNP) y, por último, en las fracciones biológicamente activas (ANP y BNP), con la escisión en el proceso de sus fragmentos N-terminales (NT-proANP y NT-proBNP). Tanto las fracciones biológicamente activas como los fragmentos N-terminales pueden ser detectados en plasma, con vidas

medias de 5 y 20 minutos para el ANP y el BNP y de entre 60 y 120 minutos para el NT-proANP y NT-proBNP, respectivamente. Actualmente existe escasa evidencia sobre el uso del ANP y sus derivados proteolíticos como biomarcadores, por lo que únicamente el BNP y el NT-proBNP son utilizados en la práctica clínica habitual (39).

La principal indicación de los NPs es el diagnóstico de IC tanto aguda como crónica, siendo la prueba diagnóstica inicial recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con síntomas compatibles, siendo también útiles en la estratificación de riesgo y monitorización de estos pacientes, guiando la indicación de pruebas complementarias posteriores. De esta manera, niveles de NT proBNP o de BNP superiores a 125 pg/ml y 35 pg/ml son altamente indicativos de IC, aunque estos niveles varían con la edad y no establecen un diagnóstico definitivo por sí mismos (40).

Por otro lado, los NPs también han demostrado ser útiles en la detección de patologías como la FA (41,42), el síndrome de Takotsubo (43) o la cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas (44). Además, también se ha utilizado con éxito en el diagnóstico diferencial del síncope (45), ayudando a identificar aquellos de origen cardiogénico, así como en la estratificación de riesgo del IAM, cuya extensión se correlaciona con los niveles de NPs (46,47).

1.4 BIOMARCADORES Y EARLY WARNING SCORES PARA ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES AGUDAS EN ATENCIÓN PREHOSPITALARIA

Las ECVA son la causa más frecuente de asistencia por parte de los SEMP (48), constituyendo además la causa más frecuente de ingreso hospitalario en la población mayor de 65 años (49). Dada la presentación aguda de estas patologías, su gran impacto en la morbi-

mortalidad de la población y la necesidad de los SEMP de evaluarlas de manera rápida y efectiva, cada vez existe un mayor interés por el desarrollo y la implantación de nuevos avances tecnológicos que permitan ayudar a los profesionales en el manejo de estos pacientes.

Hasta hace pocos años el uso de las troponinas cardiacas y NPs era casi exclusivamente hospitalario. No obstante, el desarrollo de dispositivos de point-of-care testing (POCT), ha permitido realizar determinaciones rápidas y fiables de estos biomarcadores en el punto de atención a partir de muestras de sangre venosa, arterial y capilar (50–52), así como en saliva (53); por lo que recientemente se están comenzando a realizar estudios sobre la utilización de estos biomarcadores a nivel prehospitalario. En el caso de las troponinas, la evidencia se centra casi exclusivamente en su capacidad a la hora de evaluar al paciente con síndrome coronario agudo (SCA) (54), ya sea de manera aislada o formando parte de escalas de riesgo como la HEART (55–57). Esto permite a los profesionales que trabajan en los SEMP detectar a los pacientes con mayor riesgo de eventos adversos graves y necesidad de reperfusión, optimizando el manejo del dolor torácico y ayudando en el proceso de toma de decisiones (58).

En cuanto a la utilización del BNP determinado en el punto de atención (POC-BNP), la evidencia generada al respecto es algo más escasa, habiendo demostrado ser útil filiendo el origen de la disnea aguda (59), guiando el manejo de la ICA (60) o prediciendo mortalidad en el ictus isquémico agudo (61).

A pesar del gran desarrollo tecnológico que ha experimentado la atención prehospitalaria, todavía menos del 5% de los SEMP disponen de dispositivos capaces de realizar mediciones de biomarcadores en sangre en el POC (62,63). Por otro lado, hasta el momento hay muy poca evidencia disponible sobre la capacidad de los las cTn y los NPs para diagnosticar,

estratificar riesgo y predecir mortalidad a corto plazo aparte del dolor torácico y la ICA, respectivamente, y menos aún en el entorno prehospitalario.

Aunque estos biomarcadores se pueden utilizar en ocasiones como prueba complementaria independiente dependiendo del contexto clínico, también se pueden utilizar como parte de escalas predictivas de riesgo, denominadas Early Warning Scores (EWS). Estos EWS en su mayoría están basados en constantes vitales y biomarcadores, y han demostrado ser útiles en el manejo y evaluación de pacientes con patología aguda, pudiendo mejorar el manejo de los pacientes desde el entorno hospitalario hasta su llegada a los servicios de Urgencias, permitiendo un mejor manejo hospitalario (10,64). Sin embargo, la mayoría de los EWS que se utilizan para estratificar el riesgo en ECVA precisan de biomarcadores específicos (ej. Creatinina, bilirrubina) o pruebas complementarias como la ecocardiografía que muchas veces no están disponibles o no se pueden realizar en el punto de atención. Además, muchos de ellos están diseñados para su aplicación en el entorno hospitalario, por lo que su aplicabilidad en el entorno prehospitalario no está demostrada. Por otro lado, todos los EWS existentes están elaborados para evaluar problemas concretos como el dolor torácico o el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), de manera que actualmente no existe ningún EWS capaz de predecir mortalidad en pacientes atendidos por cualquier causa de ECVA (65,66).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Los biomarcadores séricos y las escalas de alerta tempranas son herramientas ampliamente utilizadas en centros hospitalarios de todo el mundo para estratificar el riesgo de pacientes con patologías agudas. Estos biomarcadores y escalas de alerta temprana, obtenidos y analizados en el entorno prehospitalario, podrían ayudar a predecir mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares agudas y ayudar a los profesionales de los servicios de emergencias a detectar casos potencialmente graves y optimizar el manejo de estos.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

En este trabajo se pretende demostrar la utilidad de la cTnT y el NT-proBNP, así como de la escala de alerta temprana mSOFA para predecir mortalidad precoz en pacientes atendidos en el entorno prehospitalario con ECVA.

En función de la hipótesis de trabajo expuesta y la línea común de investigación de las tres publicaciones originales que integran este trabajo se propusieron los siguientes objetivos principales:

1. Determinar la capacidad pronóstica de la troponina cardiaca en el punto de atención prehospitalario para identificar el riesgo de deterioro precoz durante el ingreso hospitalario, incluida la mortalidad en los 28 días siguientes al evento índice.
2. Analizar la implicación del sexo, la edad y la patología en el rendimiento de la troponina cardiaca prehospitalaria.
3. Evaluar la capacidad del NT-proBNP prehospitalario para predecir mortalidad intrahospitalaria por todas las causas de enfermedad cardiovascular aguda a los 2 y a los 28 días tras el evento índice.
4. Determinar la capacidad pronóstica del NT-proBNP prehospitalario según grupos diagnósticos: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.
5. Evaluar la habilidad predictiva del mSOFA prehospitalario para estimar mortalidad a los 2 y a los 90 días tras el evento índice para todas las causas de ECVA.

6. Comparar la capacidad pronóstica del mSOFA con otros cuatro EWS: TIMI risk index (TIMI), modified shock index (MSI), Cardiac Arrest Risk Triage (CART) y National Early Warning Score 2 (NEWS2).
7. Analizar la capacidad pronóstica del mSOFA en cuatro grupos diagnósticos prehospitalarios: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.

MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADO

4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADO

En este apartado se incluyen las reproducciones exactas de los artículos científicos que forman parte de esta Tesis Doctoral:

1. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Castro-Portillo E**, Delgado-Benito JF, Del Pozo Vegas C, Ortega Rabbione G, Martín-Herrero F, Martín-Conty JL, López-Izquierdo R. Prehospital troponin as a predictor of early clinical deterioration. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51: e13591. doi: 10.1111/eci.13591
2. **Castro-Portillo E**, López-Izquierdo R, Sanz-García A, Ortega GJ, Delgado-Benito JF, Castro Villamor MA, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Martín-Rodríguez F. Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2022; 364: 126-132. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.025.
3. **Castro Portillo E**, López-Izquierdo R, Castro Villamor MA, Sanz-García A, Martín-Conty JL, Polonio-López B, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Durantez-Fernández C, Conty-Serrano R, Martín-Rodríguez F. Modified Sequential Organ Failure Assessment Score vs. Early Warning Scores in Prehospital Care to Predict Major Adverse Cardiac Events in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10: 88. doi: 10.3390/jcdd10020088.

4.1 ARTÍCULO 1

Prehospital troponin as a predictor of early clinical deterioration

Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, **Castro-Portillo E**, Delgado-Benito JF, Del Pozo Vegas C, Ortega Rabbione G, Martín-Herrero F, Martín-Conty JL, López-Izquierdo R. Prehospital troponin as a predictor of early clinical deterioration. *Eur J Clin Invest.* 2021 ;51:e13591. doi: 10.1111/eci.13591

Abstract

Background and Objectives:

Elevated Troponin T (cTnT) values are associated with comorbidities and early mortality, both in cardiovascular and non-cardiovascular diseases. The objective of this study is to evaluate the prognostic accuracy of the sole utilization of prehospital point-of-care cardiac troponin T to identify the risk of early in-hospital deterioration, including mortality within twenty-eight days.

Methods:

We conducted a prospective, multicentric, controlled, ambulance-based, observational study in adults with acute diseases transferred with high-priority by ambulance to emergency departments, between January 1 and September 30, 2020. Patients with hospital diagnosis of acute coronary syndrome were excluded. The discriminative power of the predictive cTnT was assessed through a discrimination model trained using a derivation cohort and evaluated by the area under the curve of the receiver operating characteristic on a validation cohort.

Results

A total of 848 patients were included in our study. The median age was 68 years (25th-75th percentile: 50-81 years), 385 (45.4%) were women. The mortality rate within twenty-eight days was 12.4% (156 cases). The predictive ability of cTnT to predict mortality presented an

area under the curve of 0.903 (95% CI: 0.85-0.954; $p < 0.001$). Risk stratification was performed, resulting in three categories with the following optimal cTnT cutoff points: high-risk greater than or equal to 100, intermediate-risk 40-100, and low-risk less than 40 ng/L. In the high-risk group, the mortality rate was 61.7%, on the contrary, the low-risk group presented a mortality of 2.3%.

Conclusions

The implementation of a routine determination of cTnT on the ambulance in patients transferred with high-priority to the emergency department can help to stratify the risk of these patients and to detect unknown early clinical deterioration.

Keywords

Ambulance; Biomarkers; Clinical Prediction Rule; Medical Decision-Making; Prehospital Emergency Care

DOI: 10.1111/eci.13591

4.2 ARTÍCULO 2

Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease

Castro-Portillo E, López-Izquierdo R, Sanz-García A, Ortega GJ, Delgado-Benito JF, Castro Villamor MA, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Martín-Rodríguez F. Role of prehospital point-of-care N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute life-threatening cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2022 1; 364:126-132. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.025.

Abstract

Introduction: The evidence about the use of natriuretic peptides (NP) to predict mortality in the pre-hospital setting is limited. The main objective of this study is to assess the ability of point-of-care testing (POCT) N-terminal portion of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) to predict 2-day in-hospital mortality of acute cardiovascular diseases (ACVD).

Methods: We conducted a multicentric, prospective, observational study in adults with ACVD transferred by ambulance to emergency departments (ED). The primary outcome was 2-day in-hospital mortality. The discrimination capacity of the NT-proBNP was performed through a prediction model trained using a derivation cohort and evaluated by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic on a validation cohort.

Results: A total of 1006 patients were recruited. The median age was 75 (IQR 63–84) years and 421 (41.85%) were females. The 2-day in-hospital mortality was 5.8% (58 cases). The predictive validity of NT-proBNP, for 2-day mortality reached the following AUC: 0.823 (95%CI: 0.758–0.889, $p < 0.001$), and the optimal specificity and sensitivity were 73.1 and 82.7. Predictive power of NT-proBNP obtained an AUC 0.549 (95%CI: 0.432–0.865, $p < 0.001$) for acute heart failure, AUC 0.893 (95%CI: 0.617–0.97, $p < 0.001$) for ischemic heart

disease, AUC 0.714 (95%CI: 0.55–0.87, $p = 0.0069$) for arrhythmia and AUC 0.927 (95%CI: 0.877–0.978, $p < 0.001$) for syncope.

Conclusion: POCT NT-proBNP has proven to be a strong predictor of early mortality in ACVD, showing an excellent predictive capacity in cases of syncope. However, this biomarker does not appear to be useful for predicting outcome in patients with acute heart failure.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.06.025

4.3 ARTÍCULO 3

Modified sequential organ failure assessment score vs early warning scores in prehospital care to predict mayor adverse cardiac events in acute cardiovascular disease

Castro Portillo E, López-Izquierdo R, Castro Villamor MA, Sanz-García A, Martín-Conty JL, Polonio-López B, Sánchez-Soberón I, Del Pozo Vegas C, Durantez-Fernández C, Conty-Serrano R, Martín-Rodríguez F. Modified Sequential Organ Failure Assessment Score vs. Early Warning Scores in Prehospital Care to Predict Major Adverse Cardiac Events in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 17; 10:88. doi: 10.3390/jcdd10020088.

Abstract

The Modified Sequential Organ Failure Assessment (mSOFA) is an Early Warning Score (EWS) that has proven to be useful in identifying patients at high risk of mortality in prehospital care. The main objective of this study was to evaluate the predictive validity of prehospital mSOFA to estimate 2-, and 90-day mortality (all-cause) in patients with acute cardiovascular diseases (ACVD), and to be compared to other four widely used EWS. We conducted a prospective, observational, multicentric, ambulance-based study in adults with suspected ACVD transferred by ambulance to Emergency Departments (ED). The primary outcome was mortality for 2-, and 90-day (all-cause in-, and out-hospital). The discriminative power of the predictive variable was assessed and evaluated by the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC). A total of 1540 patients accomplished the inclusion criteria. The 2-, and 90-day mortality rate were 5.3%, and 12.7%, respectively. mSOFA showed the highest AUC of all the evaluated scores for both 2-, and 90-day mortality, AUC=0.943 (0.917-0.968) and AUC=0.874 (0.847-0.902), respectively. mSOFA is a quick and easy-to-use EWS with an excellent ability to predict mortality at both 2 and 90

days in patients treated for ACVD, which has proved to be superior to the other EWS evaluated in this study.

Keywords:

Biomarker; Early warning score; Mayor adverse cardiac event; Prehospital care; Shor-term mortality

DOI: 10.3390/jcdd10020088

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Nuestros resultados aportan que la determinación prehospitalaria de algunos de los biomarcadores séricos más utilizados a nivel hospitalario, como son las troponinas cardíacas y el NT-proBNP, así como la utilización en el punto de atención de escalas de estratificación de riesgo como el mSOFA, son capaces de predecir de manera fiable la mortalidad en pacientes atendidos por ECVA a nivel extrahospitalario.

En primer lugar, nos centramos en el estudio de la cTnT, biomarcador clásicamente utilizado en el entorno hospitalario para el diagnóstico y estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) (67–72). Desde hace años su aplicación ha dejado de estar limitada a esta patología, ya que se ha observado que el incremento de los niveles séricos de cTnT obtenidos a nivel hospitalario se relacionan con un incremento de la mortalidad, morbilidad y la probabilidad de aparición de eventos adversos graves, tanto en enfermedades cardiovasculares como en no cardiovasculares (73–77). Recientemente se han publicado estudios que demuestran también su utilidad para el diagnóstico de pacientes con dolor torácico y SCA a nivel prehospitalario (70,78). Sin embargo, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existe ningún estudio que evalúe la influencia de la troponina prehospitalaria en la detección de mortalidad precoz en pacientes sin síndrome coronario agudo. Nuestro estudio es el primero en demostrar la gran utilidad que puede tener la cTnT prehospitalaria determinada en el punto de atención para predecir la mortalidad a corto plazo entre los pacientes atendidos por el SEM por patologías de cualquier causa, excluyendo a los pacientes atendidos por SCA.

También objetivamos que la mortalidad de los pacientes analizados fue mayor entre la población más anciana. De forma paradójica, se observa que los valores de troponinas eran

mayores en los grupos de población más joven (18-49 años), que presentaron también una menor mortalidad. Esto podría ser debido en gran medida al hecho de que los grupos de población con una edad más avanzada presentan más comorbilidades y además poseen una menor reserva funcional, y por tanto una menor capacidad de adaptación ante patologías agudas (79,80), lo que hace que a pesar de unos niveles menores de troponinemia y, por tanto, menor sufrimiento miocárdico, presentan una mayor mortalidad.

Otro resultado interesante fue que la mortalidad analizada se asoció de forma significativa con un aumento de los niveles de troponina, lo que nos lleva a pensar en que los pacientes que fallecieron tuvieron un sufrimiento miocárdico lo que genera en sí mismo una disfunción cardíaca y una disminución de la supervivencia, independientemente de la causa del fallecimiento (81).

En cuanto al análisis por grupos diagnósticos, los niveles de troponinas fueron más altos en los pacientes con enfermedades cardiovasculares agudas (excluyendo SCA), lo que puede ser esperable. Sin embargo, llama la atención que los pacientes con mayor tasa de mortalidad fueron aquellos incluidos en el grupo diagnóstico de patologías infecciosas, aunque seguidos del grupo de enfermedades cardiovasculares. Estos resultados están en línea con la evidencia previa ya que, aunque no existe ningún estudio de características similares realizadas en el entorno prehospitalario, las patologías cardiovasculares e infecciosas suelen estar entre las causas más frecuentes de mortalidad a corto plazo en los servicios de urgencias (82,83).

En último lugar, realizamos una estratificación del riesgo de mortalidad de los pacientes basándonos en los niveles de troponinas séricas, de manera que niveles de cTnT superiores a 100 ng/L permitieron identificar a pacientes de alto riesgo, con tasas de mortalidad muy elevadas y por tanto siendo susceptibles de vigilancia estrecha, pudiendo precisar un manejo

diagnóstico y terapéutico más agresivo. Por otro lado, aquellos pacientes con cTnT inferior a 40 ng/L presentaron una muy baja mortalidad, pudiendo descartarse isquemia aguda en el momento de la atención y, por tanto, plantearse en estos casos un manejo más conservador. Por lo tanto, la cTnT puede ser utilizada en el entorno prehospitalario para estratificar el riesgo de mortalidad de pacientes atendidos por cualquier causa, permitiendo a los profesionales de los SEMP sospechar patología grave y potencialmente mortal y pudiendo de esta manera influir y ayudar en la toma de decisiones.

Dada la gran utilidad para estratificar el riesgo de los pacientes con patología aguda demostrada por la cTnT, en nuestro segundo estudio nos centramos en otro de los biomarcadores cardiovasculares más ampliamente utilizados, el NT-proBNP, que demostró también una excelente capacidad para predecir mortalidad a corto plazo en el entorno prehospitalario (AUC de 0,823 y 0,820, para predecir mortalidad a los 2 y 28 días del evento índice, respectivamente), aunque en esta ocasión lo analizamos únicamente en pacientes atendidos con sospecha de ECVA.

El NT-proBNP ha sido clásicamente utilizado en la evaluación de los pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca tanto de manera ambulatoria como en el ámbito hospitalario, donde, junto con el BNP, es uno de los biomarcadores de recomendados en las principales guías de práctica clínica a nivel internacional en el diagnóstico, estratificación de riesgo y seguimiento de esta patología (38,40,84). Sin embargo, su papel a la hora de estratificar el riesgo en la presentación aguda de esta enfermedad no está tan claro ya que, aunque existen varios estudios que abogan por la utilidad de los NP para establecer el pronóstico de la ICA (84,85), la mayor parte de las escalas pronósticas que se han desarrollado en los últimos años no incluyen a estos biomarcadores (86,87), existiendo incluso evidencia que desaconseja el uso de mediciones aisladas de para estratificar el riesgo de esta patología (88). Los resultados de

nuestro trabajo concuerdan con los de estos últimos estudios, ya que el NT-proBNP POCT no ha mostrado una buena capacidad predictiva cuando se utiliza de forma aislada, por lo que parece que este biomarcador debe ser utilizado de manera conjunta con otros datos clínicos y analíticos dentro de escalas de riesgo para que pueda utilizarse de forma fiable para predecir el pronóstico de la ICA.

Al realizar el análisis por grupos diagnósticos, objetivamos que el NT-proBNP tiene una muy buena capacidad para predecir mortalidad en los otros tres grupos diagnósticos, (CI, FA y síncope), resultados que están en línea con la evidencia previa (41,42,46,47,89). Estos resultados son especialmente llamativos en el grupo diagnóstico de pacientes con síncope, en el que el NT-proBNP en el punto de atención mostró una excelente capacidad predictiva, con AUC = 0,927 y 0,823 a los 2 y 28 días del evento índice; respectivamente. La capacidad de los NP para predecir mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y para orientar el diagnóstico etiológico en pacientes con síncope ya había sido demostrada(45,89), pero únicamente en pacientes evaluados a nivel hospitalario, ya sea en los servicios de urgencias o en plantas de hospitalización, nunca a nivel prehospitalario. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los de Du Fay De Lavallaz et al. en 2019(45), en el que el NT-proBNP tuvo un AUC de 0,78 para predecir la mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados por síncope de todas las causas, cifra ligeramente inferior a la obtenida en nuestro estudio a 28 días. Estos datos sugieren que los pacientes con sospecha de síncope que presentan niveles elevados de NT-proBNP deberían ser sometidos a una vigilancia continua durante su estancia en urgencias y quizás a una investigación más exhaustiva para descartar una causa cardiovascular y potencialmente letal del síncope. Sería necesario realizar más estudios enfocados en establecer el papel diagnóstico y pronóstico de los NP en el síncope de origen cardiovascular, así como integrarlos en escalas de riesgo y algoritmos diagnósticos que puedan ayudar a los profesionales en el manejo de esta patología.

La relevancia del papel pronóstico para mortalidad y eventos adversos cardiovasculares mayores ya ha sido ampliamente demostrada en pacientes con dolor torácico y síndrome coronario agudo (90,91). Nuestros resultados están en línea con esta evidencia, ya que la capacidad del NT-proBNP para predecir mortalidad en pacientes con CI fue considerablemente buena ($AUC > 0,893$ y $> 0,885$ a los 2 y 28 días, respectivamente). La explicación más probable para la elevación de NP en situaciones de isquemia miocárdica sea porque de manera secundaria se produzca una disfunción sistólica transitoria del ventrículo izquierdo, provocando estrés miocárdico y por tanto la activación de la transcripción del gen del BNP, por lo que, a mayor carga isquémica, mayor volumen miocárdico afectado y mayor elevación de los péptidos natriuréticos(90). Por lo tanto, en los pacientes con diagnóstico de CI por cualquier causa y elevación del NT-proBNP, puede ser necesario un seguimiento más estrecho y un tratamiento más intensivo, ya que presentan un alto riesgo de mortalidad precoz.

En cuanto al último grupo diagnóstico, que engloba a los pacientes con diagnóstico de arritmia, objetivamos que la capacidad predictiva del NT-proBNP fue aceptable ($AUC > 0,714$ y $>0,703$ a los 2 y 28 días, respectivamente), aunque significativamente peor que en el grupo de CI y síncope. La contrastación de nuestros resultados con la evidencia previa es complicada, ya que en nuestro estudio incluimos a todos los pacientes con diagnóstico de arritmia de cualquier origen en este grupo, mientras que la mayor parte de los estudios previos se centran en analizar el papel de los NP en pacientes con taquiarritmias supraventriculares, concretamente en la FA. A pesar de ello, los resultados de los estudios más recientes coinciden con los nuestros habiendo demostrado que niveles elevados de NP en pacientes con FA aumentan el riesgo de mortalidad por cualquier causa, así como de desarrollar IC, ictus y eventos cardiovasculares adversos mayores (92,93). Sería interesante realizar más

estudios que se enfocasen en determinar si el NT-proBNP en el punto de atención podría ser útil para predecir mortalidad en arritmias distintas de la FA, especialmente en bradicardias o arritmias de origen ventricular.

Por lo tanto, tanto la cTnT como el NT-proBNP prehospitalarios pueden ser recursos que aporten información crítica para el personal sanitario que trabaja fuera del hospital, sobre todo en situaciones como la evaluación de pacientes con dolor torácico, palpitaciones, disnea o síncope agudos, en las que se habitualmente se trabaja contra reloj, bajo presión y con escasos recursos, teniendo que tomar decisiones rápidas a pesar de la incertidumbre. La posibilidad de estratificar el riesgo de los pacientes con un recurso rápido, fiable y fácil de interpretar permitiría a los profesionales de los SEM sospechar diagnósticos potencialmente letales y optimizar el manejo estos pacientes, permitiendo utilizar los recursos más adecuados para cada situación.

Una vez demostrada la utilidad de estos biomarcadores para predecir mortalidad de manera aislada, realizamos un estudio para intentar determinar la capacidad predictiva de una escala pronóstica de reciente aparición como el mSOFA, contrastándola con otras cuatro escalas cuyo uso estuviese ampliamente establecido, como han sido en este caso NEWS2, CART, MSI y TIMI. Concretamente, evaluamos la capacidad del mSOFA para predecir la mortalidad a los 2 días por cualquier causa en pacientes tratados con ACVD en atención prehospitalaria, demostrando una excelente capacidad para predecir la mortalidad a los 2 días (AUC = 0,94), y una capacidad satisfactoria para reconocer a los pacientes con alto riesgo de mortalidad a los 90 días (AUC = 0,87); siendo esta además superior a la del resto de escalas de riesgo analizadas.

El mSOFA es una escala rápida y sencilla de interpretar, diseñada originalmente para ser utilizada como una alternativa al SOFA y habiendo demostrado una correlación similar a este score con el riesgo de ingreso en UCI y mortalidad (94,95). Existen varias versiones de esta escala aplicables a nivel ambulatorio, pero todas ellas precisan de determinaciones de plaquetas y bilirrubina para su cálculo (96,97), parámetros analíticos técnicamente imposibles de calcular en el punto de atención o durante el traslado del paciente, lo que hace que no puedan ser utilizadas por los SEM. Por este motivo, en nuestro estudio utilizamos una versión del mSOFA diferente, adaptada para su uso en el entorno prehospitalario(94). Esta versión ha demostrado una gran capacidad predictiva para mortalidad y se compone de SaFi en lugar de PaFi (cociente presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado); presión arterial media (exclusivamente, sin tener en cuenta el uso de fármacos vasoactivos); GCS y creatinina, e incluye también niveles séricos de lactato para evaluar la función metabólica-oxidativa.

Este mSOFA fue desarrollado en el estudio de Martín-Rodríguez et al. que, hasta donde sabemos, es el único que ha aplicado el mSOFA en la asistencia prehospitalaria, con un AUC para la mortalidad objetivo a los 2 días de 0,94, cifra similar a la obtenida en nuestro estudio(94). Nuestro trabajo se centró en pacientes atendidos por ACVD, mientras que la investigación original incluía a pacientes con cualquier enfermedad aguda.

Al comparar nuestro estudio con otros de características similares, comprobamos que nuestros resultados concuerdan la evidencia previa. Ejemplos de esto son el estudio de Ebrahimian A. et al. (98), que evaluó la capacidad de otra versión del mSOFA (calculado a partir de la SaFi, presencia o ausencia de ictericia, presión arterial media, uso de vasoactivos, GCS y niveles de creatinina sérica) para predecir la mortalidad por todas las causas en urgencias en pacientes trasladados por causas no traumáticas, obteniendo un AUC de 0,923;

o el de Grissom C. et al. (97) que obtuvo un AUC de 0,84 para la mortalidad por todas las causas a los 30 días, aunque el AUC para predecir la mortalidad a los 3 días fue inferior (0,79).

Por otro lado, objetivamos que el rendimiento del mSOFA fue aceptable en todos los rangos de edad, sexo y grupos patológicos. Sin embargo, al descartar la influencia de posibles factores de confusión, detectamos que su rendimiento a los 90 días disminuyó en los pacientes mayores de 90 años. Esto es algo esperado ya que estos pacientes, al tener una esperanza de vida más corta, pueden haber fallecido debido a otros procesos intercurrentes no evaluables por el mSOFA durante el seguimiento. Además, el rendimiento del mSOFA también fue inferior en pacientes atendidos por causas pertenecientes al grupo diagnóstico de arritmias, que incluye patologías que a priori pueden ser más leves, pudiendo por tanto haber fallecido por otras causas.

Objetivamos también que el rendimiento del resto de EWS estudiados fue aceptable. Sin embargo, la capacidad predictiva del mSOFA fue superior a todos ellos, con mejor AUC, curvas de calibración y curvas de decisión clínica tanto a los 2 como a los 90 días. Una vez más, la comparación de nuestros datos con la evidencia previa fue difícil, ya que, aunque estos EWS son ahora parte de la práctica clínica rutinaria en muchos SEM, la gran mayoría han sido desarrollados y contrastados en el entorno hospitalario (64,99), por lo que hay pocos estudios que evalúen su aplicación prehospitalaria y, por tanto, no todos están validados para este uso (100). Además, muchos de los EWS se han desarrollado e implementado para la evaluación de una patología o grupo de patologías específicas (TIMI para pacientes con IAMCEST y sin IAMCEST (101,102) o CART para predecir la parada cardiorrespiratoria(103), por lo que nunca se ha estudiado su aplicación a todas las causas de ACVD.

Uno de los pocos trabajos que ha analizado la capacidad pronóstica de los EWS a nivel prehospitalario ha sido el de Guan G. et al. (104), llevado a cabo en Australia, que estudió la capacidad de varias escalas de alerta temprana para predecir un resultado compuesto de ingreso en la UCI y mortalidad a los 3 y 30 días en pacientes atendidos por patologías de cualquier causa, siendo aplicadas tanto en el ámbito hospitalario como prehospitalario. Ese estudio concluyó que el rendimiento de estas escalas era inferior en el entorno ambulatorio, con puntos de corte más altos y, por tanto, peor capacidad predictiva. Sin embargo, nosotros analizamos algunos EWS contemplados en este estudio, como el NEWS2, obteniendo datos prehospitalarios significativamente mejores (AUC de 0,84 y 0,75 a los 3 y 30 días, frente a 0,89 y 0,83 a los 2 y 90 días en nuestro estudio). Esta diferencia entre los resultados de nuestros estudios resulta interesante, ya que podría ser explicada por el hecho de que, en la mayoría de los sistemas de sanitarios, las emergencias prehospitalarias son atendidas por técnicos de emergencias o paramédicos (104–106). Estos profesionales, tras la estabilización inicial, trasladan a los pacientes a urgencias hospitalarias independientemente del diagnóstico o la gravedad, incluyendo por tanto a pacientes más leves y, por tanto, con mejor pronóstico. Sin embargo, en España los equipos de SVA cuentan con un médico, un enfermero y dos técnicos de emergencias, mejorando la capacidad de decisión en el punto de atención; siendo el médico el que decide si el paciente es dado de alta in situ o trasladado a urgencias (ya sea en SVB o en el SVA). Esto probablemente se traduzca en una mayor proporción de casos trasladados a urgencias en condiciones de mayor gravedad y con peor pronóstico, ya que los casos más leves pueden ser dados de alta al no precisar ser trasladados al hospital.

A parte del mSOFA, el NEWS original y el NEWS2 actualizado (2017), son dos de los scores más ampliamente utilizados tanto en los servicios de urgencias como en los de emergencias, habiendo demostrado ser herramientas muy útiles para la evaluación de riesgo en pacientes atendidos el entorno prehospitalario, siendo su uso rutinario y estandarizado en países como

el Reino Unido y llegando incluso a ser avalados por el Royal College of Physicians (107). En nuestro estudio, NEWS2 resultó ser la puntuación con mejor capacidad pronóstica después de mSOFA para todos los grupos de ACVD, edad y sexo. Una reciente revisión sistemática de Burgos-Esteban et al. (108) analizó el rendimiento de varios EWS en el entorno extrahospitalario, obteniendo resultados para NEWS similares a los nuestros y a otros estudios similares, con AUC superior a 0,85 en la detección del riesgo de deterioro clínico a corto plazo (mortalidad a 1 día) (109,110).

En definitiva, tanto las determinaciones prehospitalarias de troponinas y péptidos natriuréticos como la aplicación de la escala mSOFA en el punto de atención, son herramientas excelentes a la hora de determinar el riesgo de mortalidad precoz de los pacientes con ECVA. En las últimas décadas estamos asistiendo a importantes avances tecnológicos que han supuesto un cambio de paradigma en la atención prehospitalaria, de manera que los profesionales que trabajamos fuera del hospital cada vez contamos con más recursos para el manejo de pacientes con patología aguda, como ecógrafos y dispositivos de POCT. La combinación de mediciones obtenibles con estos dispositivos junto con constantes vitales básicas permite el diseño de escalas multiparamétricas que pueden estratificar el riesgo de complicaciones graves, permitiendo desarrollar una medicina personalizada en la que los pacientes reciben los recursos más adecuados según sus necesidades.

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, los extractores de datos no estaban cegados. Para minimizar este sesgo, los casos de mortalidad se comprobaron dos veces, de manera que un investigador asociado de cada hospital registró la muerte dentro del periodo de seguimiento y, posteriormente, el investigador principal confirmó el resultado.

En segundo lugar, la muestra se reclutó por criterio de oportunidad, por lo que pudimos haber incurrido en un sesgo de selección. Para lograr la máxima representatividad se recogieron casos sin interrupción las 24 horas del día, todos los días de la semana y de forma continua, tanto en zonas rurales como urbanas, durante todo el periodo de estudio.

En tercer lugar, nuestro análisis no tuvo en cuenta la pandemia de SARS-CoV-2, que puede haber influido en los datos tanto directa como indirectamente. Se puede observar cómo en nuestro primer estudio la tasa de mortalidad por patología infecciosa es superior al resto de grupos de patologías, aunque esto es un reflejo de la situación real vivida durante esos años.

En cuarto lugar, aunque el número de casos que hemos recogido es suficiente para que nuestro análisis global obtenga resultados sólidos, puede ser necesaria una muestra mayor para el análisis por grupos patológicos.

En quinto lugar, el diagnóstico prehospitalario de ECVA puede no coincidir con el realizado en el hospital, ya que en el medio prehospitalario suele haber menos tiempo, menos recursos y menos información disponible para evaluar a los pacientes. Por ello, se decidió clasificar a los pacientes en cuatro grupos diagnósticos (CI, ICA, síncope y arritmia).

En sexto lugar, en la actualidad no existe un patrón de referencia para el EWS con el que comparar el mSOFA, por lo que se decidió utilizar NEWS, MSI, TIMI y CART, ya que estas puntuaciones se utilizan ampliamente en los SUH y los SEM, aunque se trata de una decisión parcial y subjetiva.

Por último, la muestra para la realización de estos estudios está constituida por casos de pacientes evaluados por el personal de las Unidades Móviles de Emergencias (UME) y en los que se ha decidido su traslado a su hospital de referencia, ya sea por parte de la propia UME o en SVB. Por tanto, se trata de casos en los que se asume cierta gravedad y, por lo tanto, peor pronóstico. Sería interesante realizar estudios similares en servicios de urgencias de atención primaria (SUAP), con pacientes con patología *a priori* más leve, para comprobar si nuestros resultados son extrapolables a este entorno.

Sería también interesante realizar futuros estudios con muestras más amplias, en diferentes servicios de emergencias y en diferentes países, con el objetivo de generalizar los resultados y comprobar la concordancia entre los diagnósticos pre y hospitalarios y poder evitar falsos positivos y negativos.

En vista de los resultados obtenidos, podrían realizarse estudios en los que se aplicasen estos biomarcadores y la escala mSOFA en patologías cardiovasculares concretas, contrastándose la sospecha diagnóstica de los profesionales de emergencias con el realizado por los profesionales de urgencias hospitalarias y cardiólogos, de manera que se pudiese probar su capacidad pronóstica e incluso diagnóstica en grupos patológicos específicos, con la intención de integrarlos en protocolos específicos y elaborar recomendaciones asistenciales.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Las troponinas cardíacas determinadas en el punto de atención son un excelente predictor de mortalidad intrahospitalaria a los 28 días del evento índice en pacientes atendidos por patologías agudas de cualquier causa.
2. El rendimiento de las troponinas cardíacas no se vio afectado por el sexo, la edad o el diagnóstico de los pacientes, aunque se objetivaron niveles más elevados en pacientes de entre 18 y 49 años, así como en aquellos con diagnóstico de enfermedad cardiovascular aguda.
3. El NT-proBNP prehospitalario presentó una muy buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria por enfermedad cardiovascular aguda a los 2 y a los 28 días del evento índice.
4. El NT-proBNP demostró ser útil para predecir mortalidad en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica y arritmias, pero sobre todo en los pacientes con sospecha de síncope. Sin embargo, este biomarcador no parece ser útil para predecir el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda.
5. El mSOFA es una escala pronóstica con una excelente capacidad para predecir la mortalidad tanto a los 2 como a los 90 días en pacientes atendidos por enfermedades cardiovasculares agudas en el entorno prehospitalario.
6. Aunque el TIMI Risk Index (TIMI), el Modified Shock Index (MSI), el Cardiac Arrest Risk Triage (CART) y el National Early Warning Score 2 (NEWS2) demostraron una capacidad aceptable para predecir mortalidad a los 2 y a los 90 días en pacientes con enfermedades cardiovasculares agudas, la escala mSOFA fue superior a todos ellos.

7. El mSOFA tuvo una muy buena capacidad para predecir mortalidad en los 4 grupos diagnósticos de enfermedades cardiovasculares agudos estudiados: insuficiencia cardiaca aguda, cardiopatía isquémica, arritmia y síncope.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Entered March 5, 2023.
2. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2980–1.
3. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm JD, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: The epidemiology and risk factors. *Circ Res*. 2017;121(6):677–94.
4. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(25):2361–71.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* [Internet]. 2004 Sep;364(9438):937–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604170189>
6. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet* [Internet]. 2016 Aug;388(10046):761–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616305062>
7. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733–43.
8. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Carter A, Casey DC, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1459–544.
9. Estruch R, Ruilope LM, Cosentino F. The year in cardiovascular medicine 2020: epidemiology and prevention. *Eur Heart J*. 2021;42(8):813–21.
10. Downey CL, Tahir W, Randell R, Brown JM, Jayne DG. Strengths and limitations of early warning scores: A systematic review and narrative synthesis. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2017 Nov;76:106–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020748917302109>
11. Galvagno SM, Sikorski RA, Floccare DJ, Rock P, Mazzeffi MA, DuBose JJ, et al. Prehospital Point of Care Testing for the Early Detection of Shock and Prediction of Lifesaving Interventions. *Shock*. 2020;54(6):710–6.
12. Wijesekera O, Reed A, Chastain PS, Biggs S, Clark EG, Kole T, et al. Epidemiology of Emergency Medical Services (EMS) Utilization in Four Indian Emergency Departments. *Prehosp Disaster Med*. 2016;31(6):675–9.
13. Zakariassen E, Burman RA, Hunskaar S. The epidemiology of medical emergency contacts outside hospitals in Norway - a prospective population based study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18(1):1–9.

14. Goldstein J, Jensen JL, Carter AJE, Travers AH, Rockwood K. The epidemiology of prehospital emergency responses for older adults in a provincial EMS system. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2015;17(5):491–6.
15. Rodríguez AP, Burusco S, Senosiáin M V. Prevalence of processes and pathologies dealt with by the prehospital emergency medical services in Spain. *An Sist Sanit Navar*. 2010;33(SUPP1):37–46.
16. <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-cifras/memorias/memorias-actividad-emergencias-sanitarias.ficheros/2310865-MEMORIA%202018%20GES.pdf> .Entered August 3, 2023.
17. Khojah I, Li S, Luo Q, Davis G, Galarraga JE, Granovsky M, et al. The relative contribution of provider and ED-level factors to variation among the top 15 reasons for ED admission. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(9):1291–7.
18. M. E. Guirao Mirete JFFP. Incidencia y distribución temporal de los procesos cardiovasculares en urgencias de un hospital general durante un año. *Emergencias*. 2001;8–13.
19. Ministerio de Asuntos Económicos y transformación digital. Datos de registro de Entidades Locales [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://ssweb.seap.minhap.es/REL/frontend/inicio/provincias/7>
20. Ministerio de Agricultura Pesca y Alimentación. Demografía de la población rural en 2020 [Internet]. [cited 2022 Sep 10]. Available from: https://www.mapa.gob.es/es/ministerio/servicios/analisis-y-prospectiva/ayp_demografiaenlapoblacionrural2020_tcm30-583987.pdf
21. Waller AE, Baker SP, Szocka A. Childhood injury deaths: National analysis and geographic variations. *Am J Public Health*. 1989;79(3):310–5.
22. Jarman MP, Castillo RC, Carlini AR, Kodadek LM, Haider AH. Rural risk: Geographic disparities in trauma mortality. *Surgery (United States)*. 2016;160(6):1551–9.
23. Mills EHA, Aasbjerg K, Hansen SM, Ringgren KB, Dahl M, Rasmussen BS, et al. Prehospital time and mortality in patients requiring a highest priority emergency medical response: A Danish registry-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(11).
24. Christiansen T. Ten years of structural reforms in Danish healthcare. *Health Policy* [Internet]. 2012 Jul;106(2):114–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521580>
25. Sasser SM, Varghese M, Joshipura M, Kellermann A. Preventing death and disability through the timely provision of prehospital trauma care. *Bull World Health Organ*. 2006;84(7):507.
26. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 Mar;69(3):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240971>
27. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol* [Internet]. 2017 Mar 17;76:9.23.1-9.23.17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28306150>
28. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles. 1993. Retrieved from <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>.

29. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–6.
30. Omran F, Kyrou I, Osman F, Lim VG, Randeve HS, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10).
31. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213–21.
32. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(10).
33. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447–65.
34. Glarner N, Lopez-Ayala P, Cakal H, Grossenbacher M, Miró Ò. Applying High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2021;78(18):e147. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.060>
35. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica High-sensitivity Cardiac Troponin: From Theory to Clinical Practice. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2013;66(9):687–91. Available from: <https://www.revespcardiol.org/en-troponina-cardiaca-ultrasensible-teoria-practica-articulo-S0300893213002297>
36. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(6):544.e1-544.e73.
37. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2020;17(11):698–717. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
38. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715–31.
39. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides (NY) [Internet]*. 2019;111(February 2018):18–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
41. Tsioufis C, Konstantinidis D, Nikolakopoulos I, Vemmou E, Kalos T, Georgiopoulos G, et al. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension. *Curr Med Chem [Internet]*. 2019 Apr 22;26(5):888–97. Available from: <http://www.eurekaselect.com/156258/article>
42. Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis GA, Siasos G, Vogiatzi G, Theofilis P, et al. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Curr Med Chem [Internet]*. 2019 Apr 22;26(5):873–87. Available from: <http://www.eurekaselect.com/155295/article>
43. Dagnat C, Von Hunolstein JJ, Matsushita K, Thebaud L, Greciano S, Tuzin N, et al. Value of Cardiac Biomarkers in the Early Diagnosis of Takotsubo Syndrome. *J Clin Med*. 2020;9(9):2985.

44. Lu X, Zhao Y, Chen C, Han C, Xue L, Xing D, et al. BNP as a marker for early prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Oncol Lett*. 2019;18(5):4992–5001.
45. Du Fay De Lavallaz J, Badertscher P, Nestelberger T, Zimmermann T, Miró Ò, Salgado E, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins for Diagnosis and Risk-Stratification of Syncope. *Circulation*. 2019;139(21):2403–18.
46. Moltrasio M, Cosentino N, De Metrio M, Rubino M, Cabiati A, Milazzo V, et al. Brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine [Internet]*. 2016 Nov;17(11):803–9. Available from: <http://journals.lww.com/01244665-201611000-00005>
47. Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, et al. Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: Relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol [Internet]*. 2011;147(1):118–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.537>
48. von Vopelius-Feldt J, Morris RW, Bengler J. The effect of prehospital critical care on survival following out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. *Resuscitation [Internet]*. 2020;146(April):178–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.08.008>
49. Miró Ò, Hazlitt M, Escalada X, Llorens P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, et al. Effects of the intensity of prehospital treatment on short-term outcomes in patients with acute heart failure: the SEMICA-2 study. *Clinical Research in Cardiology [Internet]*. 2018;107(4):347–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1190-2>
50. Summers SM, Long B, April MD, Koyfman A, Hunter CJ. High sensitivity troponin: The Sisyphean pursuit of zero percent miss rate for acute coronary syndrome in the ED. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2018 Jun;36(6):1088–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29695327>
51. Tsui AKY, Lyon ME, van Diepen S, Goudreau BL, Thomas D, Higgins T, et al. Analytical Concordance of Diverse Point-of-Care and Central Laboratory Troponin I Assays. *J Appl Lab Med [Internet]*. 2019 Mar;3(5):764–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31639752>
52. Pickering JW, Young JM, George PM, Watson AS, Aldous SJ, Troughton RW, et al. Validity of a Novel Point-of-Care Troponin Assay for Single-Test Rule-Out of Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol [Internet]*. 2018 Nov 1;3(11):1108–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347004>
53. Westreich R, Tsaban G, Neumann Y, Abu Salman A, Braver O, Braiman D, et al. Development of saliva-based cardiac troponin I point-of-care test using alpha-amylase depletion: a feasibility study. *Coron Artery Dis [Internet]*. 2023 Jun 5; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37335230>
54. Cooper JG, Ferguson J, Donaldson LA, Black KMM, Horrill JL, Davidson EM, et al. Could High-Sensitivity Cardiac Troponin Testing Rule Out Acute Myocardial Infarction in the Prehospital Setting? *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2021;78(23):2392–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.004>
55. Cooper JG, Ferguson J, Donaldson LA, Black KMM, Livock KJ, Horrill JL, et al. Performance of a prehospital HEART score in patients with possible myocardial infarction: a prospective evaluation. *Emerg Med J [Internet]*. 2023 Jul;40(7):474–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37268413>

56. Tolsma RT, Fokkert MJ, Van Dongen DN, Badings EA, Van Der Sluis A, Slingerland RJ, et al. Referral decisions based on a pre-hospital HEART score in suspected non-ST-elevation acute coronary syndrome: final results of the Famous Triage study. Available from:
<https://academic.oup.com/ehjacc/article/11/2/160/6439204>
57. Wibring K, Lingman M, Herlitz J, Ashfaq A, Bång A. Development of a prehospital prediction model for risk stratification of patients with chest pain. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2022;51:26–31. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.079>
58. Dawson LP, Nehme E, Nehme Z, Zomer E, Bloom J, Cox S, et al. Chest Pain Management Using Prehospital Point-of-Care Troponin and Paramedic Risk Assessment. *JAMA Intern Med*. 2023;183(3):203–11.
59. Teboul A, Gaffinel A, Meune C, Greffet A, Sauval P, Carli P. Management of acute dyspnoea: Use and feasibility of brain natriuretic peptide (BNP) assay in the prehospital setting. *Resuscitation*. 2004;61(1):91–6.
60. Morbach C, Buck T, Rost C, Peter S, Günther S, Störk S, et al. Point-of-care B-type natriuretic peptide and portable echocardiography for assessment of patients with suspected heart failure in primary care: rationale and design of the three-part Handheld-BNP program and results of the training study. *Clinical Research in Cardiology* [Internet]. 2018;107(2):95–107. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1181-3>
61. Ajdinjak EH, Lemen PK. Prognostic Value of a Single Prehospital Measurement of N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Troponin T after Acute Ischaemic Stroke. 2012;768–76.
62. Alawieh H, Chemaly T El, Alam S, Khraiche M. Towards point-of-care heart failure diagnostic platforms: Bnp and nt-probnp biosensors. *Sensors (Switzerland)*. 2019;19(22):1–25.
63. Sarangadharan I, Wang SL, Tai TY, Pulikkathodi AK, Hsu CP, Chiang HHK, et al. Risk stratification of heart failure from one drop of blood using hand-held biosensor for BNP detection. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2018;107(February):259–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.02.036>
64. Nannan Panday RS, Minderhoud TC, Alam N, Nanayakkara PWB. Prognostic value of early warning scores in the emergency department (ED) and acute medical unit (AMU): A narrative review. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017 Nov;45:20–31. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620517303758>
65. Stopyra JP, Snavely AC, Ashburn NP, O’Neill J, Paradee BE, Hehl B, et al. Performance of Prehospital Use of Chest Pain Risk Stratification Tools: The RESCUE Study. *Prehospital Emergency Care* [Internet]. 2022 Feb 17;1–6. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10903127.2022.2036883>
66. Wibring K, Lingman M, Herlitz J, Ashfaq A, Bång A. Development of a prehospital prediction model for risk stratification of patients with chest pain. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2022;51:26–31. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.09.079>
67. Burgstaller JM, Held U, Gravestock I, Klauser BS, Gort LM, Melzer L, et al. Impact of the Introduction of High-Sensitive Troponin Assay in the Emergency

- Department: A Retrospective Study. *Am J Med* [Internet]. 2020 Aug;133(8):976–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31987803>
68. Andruchow JE, Boyne T, Innes G, Vatanpour S, Seiden-Long I, Wang D, et al. Low High-Sensitivity Troponin Thresholds Identify Low-Risk Patients With Chest Pain Unlikely to Benefit From Further Risk Stratification. *CJC Open* [Internet]. 2019 Nov;1(6):289–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159123>
69. Body R, Almashali M, Morris N, Moss P, Jarman H, Appelboam A, et al. Diagnostic accuracy of the T-MACS decision aid with a contemporary point-of-care troponin assay. *Heart* [Internet]. 2019 May;105(10):768–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636217>
70. Alghamdi A, Alotaibi A, Alharbi M, Reynard C, Body R. Diagnostic Performance of Prehospital Point-of-Care Troponin Tests to Rule Out Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Prehosp Disaster Med* [Internet]. 2020 Oct 9;35(5):567–73. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1049023X20000850/type/journal_article
71. Chew DP, Lambrakis K, Blyth A, Seshadri A, Edmonds MJR, Briffa T, et al. A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT). *Circulation* [Internet]. 2019 Nov 5;140(19):1543–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31478763>
72. Doucette RS, Dibble E, Arora NS, Somand DM, Kronick S, Kerr E, et al. Emergency Department Clinician Perceptions of Implementing High-Sensitivity Troponin T Assay in an Academic Hospital Emergency Department. *Am J Med* [Internet]. 2020 Sep;133(9):e483–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32165187>
73. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jan 8;73(1):1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621937>
74. Waxman DA, Hecht S, Schappert J, Husk G. A model for troponin I as a quantitative predictor of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Nov 7;48(9):1755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084245>
75. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Prognostic Value of Troponins in Patients With or Without Coronary Heart Disease: Is it Dependent on Structure and Biology? *Heart Lung Circ* [Internet]. 2020 Mar;29(3):324–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31786115>
76. Árnadóttir Á, Vestergaard KR, Pallisgaard J, Sölétormos G, Steffensen R, Goetze JP, et al. High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 May 15;259:186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477263>
77. Árnadóttir Á, Falk Klein C, Iversen K. Head-to-head comparison of cardiac troponin T and troponin I in patients without acute coronary syndrome: a

- systematic review. *Biomarkers* [Internet]. 2017 Dec;22(8):701–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28545334>
78. Stopyra JP, Snaveley AC, Scheidler JF, Smith LM, Nelson RD, Winslow JE, et al. Point-of-Care Troponin Testing during Ambulance Transport to Detect Acute Myocardial Infarction. *Prehospital emergency care* [Internet]. 2020;24(6):751–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31985326>
 79. Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Jan 15;275:13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352705>
 80. Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019 Jan 15;275:13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30352705>
 81. Kaura A, Panoulas V, Glampson B, Davies J, Mulla A, Woods K, et al. Association of troponin level and age with mortality in 250 000 patients: Cohort study across five UK acute care centres. *The BMJ*. 2019;367.
 82. Yuan XL, Du XY, Ding N. A retrospective analysis of mortality in a Beijing hospital Emergency Department. *Ann Ital Chir* [Internet]. 2022;93:453–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36155930>
 83. Stefanovski PH, Vladimir Radkov R, Lyubomir Ilkov T, Pencho Tonchev T, Yoana Mladenova T, Vihar Manchev K, et al. Analysis of mortality in the emergency department at a university hospital in Pleven. *Journal of International Medical Research*. 2017;45(5):1553–61.
 84. Aimo A, Januzzi JL, Mueller C, Mirò O, Pascual Figal DA, Jacob J, et al. Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;293(2019):137–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.005>
 85. Martín Sánchez FJ, Covarrubias M, Terán C, Llorens P, Herrero P, Jacob J, et al. El papel pronóstico del NT-proBNP en el anciano con insuficiencia cardiaca aguda en urgencias. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2013 Jul;48(4):155–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X13000103>
 86. Lee DS, Lee JS, Schull MJ, Borgundvaag B, Edmonds ML, Ivankovic M, et al. Prospective Validation of the Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade for Acute Heart Failure: The ACUTE Study. *Circulation*. 2019;139(9):1146–56.
 87. Jacob J, Miró Ò, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Gil V, Tost J, et al. Predicción de la mortalidad a muy corto plazo de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica agudizada: escala EAHFE-3D. *Med Intensiva* [Internet]. 2016 Aug;40(6):348–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569115001734>
 88. Omar HR, Guglin M. A single BNP measurement in acute heart failure does not reflect the degree of congestion. *J Crit Care* [Internet]. 2016;33(2016):262–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.02.023>

89. Pfister R, Hagemeister J, Esser S, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP for diagnostic and prognostic evaluation in patients hospitalized for syncope. *Int J Cardiol*. 2012;155(2):268–72.
90. Haaf P, Reichlin T, Corson N, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, et al. B-type natriuretic peptide in the early diagnosis and risk stratification of acute chest pain. *American Journal of Medicine* [Internet]. 2011;124(5):444–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.11.012>
91. Kotecha D, Flather MD, Atar D, Collins P, Pepper J, Jenkins E, et al. B-type natriuretic peptide trumps other prognostic markers in patients assessed for coronary disease. *BMC Med*. 2019;17(1):1–11.
92. Hamatani Y, Iguchi M, Ueno K, Aono Y, Esato M, Tsuji H, et al. Prognostic significance of natriuretic peptide levels in atrial fibrillation without heart failure. *Heart*. 2021;107(9):705–12.
93. Du H, Yang L, Zhang H, Zhang X, Shao H. Association of natriuretic peptide and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;48(2):161–9.
94. Martín-Rodríguez F, Sanz-García A, del Pozo Vegas C, Ortega GJ, Castro Villamor MA, López-Izquierdo R. Time for a prehospital-modified sequential organ failure assessment score: An ambulance–Based cohort study. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Nov 1;49:331–7.
95. Baradari AG, Sharifi H, Firouzian A, Daneshiyan M, Aarabi M, Talebiyan Kiakolaye Y, et al. Comparison of Proposed Modified and Original Sequential Organ Failure Assessment Scores in Predicting ICU Mortality: A Prospective, Observational, Follow-Up Study. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016.
96. Rahmatinejad Z, Reihani H, Tohidinezhad F, Rahmatinejad F, Peyravi S, Pourmand A, et al. Predictive performance of the SOFA and mSOFA scoring systems for predicting in-hospital mortality in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2019;37(7):1237–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.09.011>
97. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified Sequential Organ Failure Assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep*. 2010;4(4):277–84.
98. Ebrahimian A, Shahcheragh SMT, Fakhr-Movahedi A. Comparing the Ability and Accuracy of mSOFA, qSOFA, and qSOFA-65 in Predicting the Status of Nontraumatic Patients Referred to a Hospital Emergency Department: A Prospective Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine* [Internet]. 2020; Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
99. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation* [Internet]. 2021;161:1–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33773824>
100. Martín-Rodríguez F, Castro-Villamor MÁ, Del Pozo Vegas C, Martín-Conty JL, Mayo-Iscar A, Delgado Benito JF, et al. Analysis of the early warning score to detect critical or high-risk patients in the prehospital setting. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2019 Jun;14(4):581–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30627928>

101. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *JAMA*. 2000;284(7):835.
102. Çınar T, Karabağ Y, Burak C, Tanik VO, Yesin M, Çağdaş M, et al. A simple score for the prediction of stent thrombosis in patients with ST elevation myocardial infarction: TIMI risk index. *J Cardiovasc Thorac Res* [Internet]. 2019 Aug 7 [cited 2021 May 16];11(3):182–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31579457/>
103. Hall JB, Edelson DP. Derivation of a cardiac arrest prediction model using ward vital signs. 2013;40(7):2102–8.
104. Guan G, Lee CMY, Begg S, Crombie A, Mnatzaganian G. The use of early warning system scores in prehospital and emergency department settings to predict clinical deterioration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2022;17(3 March):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265559>
105. Lane DJ, Wunsch H, Saskin R, Cheskes S, Lin S, Morrison LJ, et al. Assessing Severity of Illness in Patients Transported to Hospital by Paramedics: External Validation of 3 Prognostic Scores. *Prehospital Emergency Care* [Internet]. 2020;24(2):273–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/10903127.2019.1632998>
106. National Association of State EMS Officials. 2020 National emergency medical services assessment. Accessed July 11 2023. 2020 National Emergency Medical Services Assessment. 2020;
107. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the Assessment of Acute-Illness Severity in the NHS; RCP Press: London, UK, 2017.
108. Burgos-Esteban A, Gea-Caballero V, Marín-Maicas P, Santillán-García A, Cerdón-Hurtado M de V, Marqués-Sule E, et al. Effectiveness of Early Warning Scores for Early Severity Assessment in Outpatient Emergency Care: A Systematic Review. *Front Public Health* [Internet]. 2022;10(July):894906. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35910902><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC9330632>
109. Endo T, Endo T, Yoshida T, Shinozaki T, Motohashi T, Hsu HC, et al. Efficacy of prehospital National Early Warning Score to predict outpatient disposition at an emergency department of a Japanese tertiary hospital: A retrospective study. *BMJ Open*. 2020;10(6):1–7.
110. Vihonen H, Lääperi M, Kuisma M, Pirneskoski J, Nurmi J. Glucose as an additional parameter to National Early Warning Score (NEWS) in prehospital setting enhances identification of patients at risk of death: an observational cohort study. *Emergency Medicine Journal* [Internet]. 2020 Feb 19;37(5):emermed-2018-208309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075850>

ANEXOS

8. ANEXOS

- CEIM

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA VELA, Director Gerente del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

CERTIFICA:

Que esta Dirección ha conocido la propuesta para que se realice el estudio (Tesis Doctoral) titulado: **“Papel de biomarcadores y escalas pronósticas en la atención prehospitalaria de la insuficiencia cardiaca aguda”**; Protocolo versión 1.0, de 4 de mayo de 2021; HIP/CI versión 1.0, 29 de octubre de 2020; **Ref. CEIm: 21-PI105**, cuyo Investigador Principal en el Hospital Universitario Río Hortega es **D. Enrique Castro Portillo**, y considera:

Que acepta la realización de dicho Proyecto en este Centro.

Lo que firma en Valladolid, a 27 de Septiembre de 2021.

Fdo. D. José Miguel García Vela
Director Gerente
Hospital Universitario Río Hortega

