

Rafael Rubio Díaz<sup>1</sup>  
Elena de Rafael González<sup>2</sup>  
Esther Martín Torres<sup>2</sup>  
Elena Valera Núñez<sup>2</sup>  
Aurora María López Martos<sup>2</sup>  
David Melguizo Melguizo<sup>2</sup>  
María Piedad Picazo Perea<sup>2</sup>  
Pedro Jesús López García<sup>2</sup>  
Patricia Fuentes Bullejos<sup>2</sup>  
Matilde Chafer Rudilla<sup>2</sup>  
Julián Fabián Carretero  
Gómez<sup>2</sup>  
María Carmen Lorenzo  
Lozano<sup>2</sup>  
Agustín Julián-Jiménez<sup>1,3</sup>

## Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo del receptor soluble activador del plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) en los pacientes atendidos en urgencias por infección

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.

<sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.

<sup>3</sup>Universidad de Castilla La Mancha

### Article history

Received: 29 July 2021; Revision Requested: 21 September 2021; Revision Received: 28 October 2021; Accepted: 30 October 2021; Published: 3 December 2021

## RESUMEN

**Objetivos.** Analizar y comparar el poder predictivo de mortalidad a 30 días de varios biomarcadores (proteína C reactiva, procalcitonina, lactato y suPAR) en los pacientes que acuden al servicio de urgencias (SU) por un episodio de infección. Y, secundariamente, si estos mejoran la capacidad pronóstica de los criterios de sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica-SRIS- y del *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* -qSOFA-).

**Métodos.** Estudio observacional, prospectivo y analítico. Se incluyó consecutivamente a pacientes atendidos en un SU por un proceso infeccioso. Se analizaron 32 variables independientes (epidemiológicas, de comorbilidad, funcionales, clínicas y analíticas) que pudieran influir en la mortalidad a corto plazo (30 días).

**Resultados.** Se incluyó a 347 pacientes, de los que 54 (15,6%) habían fallecido a los 30 días tras su consulta en el SU. El suPAR es el biomarcador que consigue la mayor área bajo la curva (ABC)-ROC para predecir mortalidad a los 30 días de 0,836 [IC 95%: 0,765-0,907;  $p < 0,001$ ] y el punto de corte elegido con mayor capacidad predictiva es 10 ng/ml, que ofrece una sensibilidad 70%, especificidad de 86%. La escala qSOFA  $\geq 2$  consigue ABC-ROC de 0,707 [IC 95%: 0,621-0,793;  $p < 0,001$ ] con sensibilidad de 53% y especificidad de 89%. El modelo combinado (suPAR  $> 10$  ng/ml con qSOFA  $\geq 2$ ) mejora el ABC-ROC a 0,853 [IC 95%: 0,790-0,916;  $p < 0,001$ ] y ofrece el mejor rendimiento pronóstico con una sensibilidad de 39%, especificidad del 97% y un valor predictivo negativo de 90%.

**Conclusiones.** En los pacientes que acuden al SU por un episodio de infección, suPAR presenta una capacidad pronóstica de mortalidad a los 30 días superior al resto de biomarcadores, la qSOFA obtiene mayor rendimiento que los criterios de SRIS, y el modelo combinado qSOFA  $\geq 2$  con suPAR  $> 10$  ng/mL mejora el poder predictivo de qSOFA.

**Palabras clave:** Biomarcadores. Servicio de Urgencias. Pronóstico. Mortalidad. Procalcitonina. Lactato. Proteína C reactiva. Receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa

## Prognostic power of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for short-term mortality in patients seen in Emergency Departments due to infections

## ABSTRACT

**Objectives.** To analyse and compare 30-day mortality prognostic power of several biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin, lactate and suPAR) in patients seen in emergency departments (ED) due to infections. Secondly, if these could improve the accuracy of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA).

**Methods.** A prospective, observational and analytical study was carried out on patients who were treated in an ED of one of the eight participating hospitals. An assessment was made of 32 independent variables that could influence mortality at 30 days. They covered epidemiological, comorbidity, functional, clinical and analytical factors.

**Results.** The study included 347 consecutive patients, 54 (15.6%) of whom died within 30 days of visiting the ED. suPAR has got the best biomarker area under the curve (AUC)-ROC to predict mortality at 30 days of 0.836 (95% CI: 0.765-0.907;  $P < .001$ ) with a cut-off  $> 10$  ng/mL who had a sensitivity of 70% and a specificity of 86%. The score qSOFA  $\geq 2$  had AUC-ROC of

Correspondencia:  
Dr. Agustín Julián-Jiménez, MD, PhD.  
Servicio de Urgencias-Coordinador de Docencia, Formación, Investigación y Calidad.  
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España.  
Avda. de Barber nº 30. C.P.: 45.004.  
Teléfono: +34925269200-ext 48560. - FAX: +34925269372  
E-mail: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es)

0.707 (95% CI: 0.621-0.793;  $P < .001$ ) with sensitivity of 53% and a specificity of 89%. The mixed model (suPAR > 10 ng/mL plus qSOFA  $\geq 2$ ) has improved the AUC-ROC to 0.853 [95% CI: 0.790-0.916;  $P < .001$ ] with the best prognostic performance: sensitivity of 39% and a specificity of 97% with a negative predictive value of 90%.

**Conclusions.** suPAR showed better performance for 30-day mortality prognostic power from several biomarkers in the patients seen in ED due to infections. Score qSOFA has better performance than SRIS and the mixed model (qSOFA  $\geq 2$  plus suPAR > 10 ng/mL) increased the ability of qSOFA.

**Keywords:** Biomarkers. Emergency Department. Elderly. Prognosis. Mortality. Procalcitonin. Lactate. C-reactive protein. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)

## INTRODUCCIÓN

La atención de pacientes con sospecha o confirmación de un proceso infeccioso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles se ha incrementado significativamente en los últimos años hasta suponer alrededor del 15% de las atenciones diarias [1,2]. Además, la gravedad de su presentación clínica (aquellos que cumplen criterios de sepsis, pacientes con comorbilidad relevante, neutropénicos, ancianos, ante la sospecha de bacteriemia, es decir, lo que hoy en día se conoce como infección grave) y la mortalidad registrada a corto plazo (30 días) también han sufrido un incremento en la última década [1,2]. Incluso, durante el último año donde los SUH se han visto impactados por la pandemia de COVID-19, tanto estos pacientes como los atendidos por infección bacteriana han aumentado su tasa de ingresos, la necesidad de cuidados intensivos y la mortalidad a corto plazo [3].

En este escenario, el paciente con sospecha o confirmación de infección grave en el SUH y, más concretamente, el que cumple criterios definitorios de sepsis, se convierte en un reto diagnóstico de primer orden. La incidencia de este proceso en dichos servicios se pueden estimar con fiabilidad, aunque depende de los registros de cada centro, región o país [2,4,5]. En estos pacientes será clave establecer un diagnóstico precoz e implementar un tratamiento inmediato adecuado (antimicrobiano y de soporte). Estas actuaciones tendrán implicaciones directas en el pronóstico de este tipo de pacientes [4,5].

Por otro lado, encontrar la definición de sepsis que se adapte a los objetivos de diagnóstico y pronóstico útiles en el SUH continúa siendo un problema recurrente y controvertido. Desde hace años, diferentes grupos de trabajo y sociedades han intentado buscar una definición que consiga una sensibilidad y especificidad óptimas que permita al clínico establecer una rápida actuación [6]. Las primeras definiciones (Sepsis-1 y Sepsis-2) condicionaban el diagnóstico a la presencia de una respuesta fisiológica ante distintas agresiones (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica- SRIS-) y la sospecha o presencia demostrada de una infección [7]. Estas definiciones se confirmaron como bastante sensibles pero poco específicas, lo que originó la necesidad de la aparición del consenso Sepsis-3 [8], en el que se estipulaba el daño orgánico como eje central

de la nueva definición de sepsis y, por tanto, la probabilidad de que el paciente fuera a fallecer [8,9].

En el SUH resulta imprescindible la sospecha y diagnóstico de la infección grave o sepsis, pero también es necesario estimar el pronóstico del paciente. Por ello, distintos autores y Sociedades creen necesario mejorar la definición de sepsis (y llegar a la Sepsis-4) de forma que contenga variables fácilmente obtenibles en los SUH, entre ellos los biomarcadores (BM), para que ésta sea capaz de diagnosticar precozmente al paciente con sepsis y estratificar su riesgo de muerte o gravedad al mismo tiempo [2,6,10].

Aunque han sido múltiples los BM estudiados en los SUH y su utilidad de forma individual o combinada entre ellos o con otras variables (lo que se conoce como la sinergia de los BM), hoy en día se recomienda la utilización conjunta de los conocidos como BM de diagnóstico de infección bacteriana, bacteriemia y sepsis (a la cabeza la procalcitonina) y aquellos que consiguen el mejor rendimiento pronóstico (entre otros lactato y suPAR) [11,12].

La procalcitonina (PCT) se sintetiza en situaciones de infección bacteriana y sepsis y sus concentraciones tienen relación con la carga bacteriana y/o la concentración de endotoxina, la existencia de bacteriemia y el pronóstico de mortalidad [12-15]. El lactato es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular y sus valores  $>2$  mmol/l constituyen un poderoso factor independiente de mortalidad [12,16]. Asimismo, distintos estudios han evaluado el papel del receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR) en el diagnóstico de sepsis y pronóstico de mortalidad, reingreso y tiempo de estancia hospitalaria [17,18].

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la interleucina (IL)-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. Por ello, aunque muy utilizada en los SUH, plantea limitaciones en su capacidad diagnóstica y pronóstica [2,12].

Desde 1991, se conoce que suPAR participa en una gama de funciones efectoras inmunológicas que incluyen la adhesión celular, migración, quimiotaxis, proteólisis, activación inmune, remodelación tisular, invasión y transducción de señales [19-24]. Cuando un patógeno invade el torrente sanguíneo, estas funciones efectoras se activan y la concentración sérica de suPAR refleja la gravedad de la infección. Esta molécula presenta una importante estabilidad *in vitro* en suero y plasma con poca variabilidad de sus concentraciones en un individuo a lo largo del día [23,24]. Cada vez son más los estudios que confirman la capacidad pronóstica de reingreso, gravedad y mortalidad de todo tipo de pacientes atendidos en los SUH [17-19,25], pero aún son pocos los específicos de pacientes atendidos por infección [25].

El objetivo de este estudio fue analizar la utilidad y capacidad de varios BM (PCR, PCT, suPAR y lactato) para pronosticar mortalidad a corto plazo (30 días) en los pacientes que acuden

al SUH por un episodio de infección. Y, secundariamente, comprobar si estos podrían mejorar la capacidad pronóstica de los criterios clásicos de sepsis (SRIS) [7] y del qSOFA (*quick Sepsis Related Organ Failure Assessment*) [8].

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño y sitio del estudio.** Estudio observacional, prospectivo y analítico de pacientes adultos ( $\geq 18$  años) diagnosticados de un proceso infeccioso en un SUH. Se realizó seguimiento de los pacientes durante 30 días.

El estudio fue elaborado en un hospital universitario de tercer nivel de 786 camas perteneciente al Servicio de Salud de Castilla La Mancha.

**Periodos de estudio y población incluida.** Desde octubre de 2019 hasta septiembre de 2020 se incluyeron mediante un muestreo por oportunidad (cuando los investigadores estuvieron de guardia) a los pacientes con 18 o más años que fueron diagnosticados por la sospecha clínica y/o confirmación posterior de un proceso infeccioso en el SUH y en los que, por sus características epidemiológicas y de posible gravedad clínica, los médicos responsables indicaron la obtención de muestras analíticas para realizar hemograma, bioquímica y distintos BM (PCR, PCT, lactato y suPAR), así como hemocultivos (HC) para descartar bacteriemia. Se excluyeron los pacientes de pediatría y obstetricia-ginecología.

**Variables recogidas.** Como variable dependiente se consideró la mortalidad cruda a los 30 días. Como variables independientes se recogieron aquellas que se consideraron interesantes y que pudieran influir en el pronóstico y evolución del paciente durante los 30 días posteriores a la visita al SUH. Todas ellas se muestran en la tabla 1:

a) Demográficas-epidemiológicas: edad, sexo, institucionalización, toma de antibióticos en las 72 horas previas, ingreso en el último mes, de comorbilidad (índice de Charson [26] y dicotomizado  $\geq 3$ ).

b) Clínicas: temperatura en grados centígrados (C) y dicotomizada  $>38,3^{\circ}\text{C}$  y  $<35^{\circ}\text{C}$ , alteración de la consciencia definida con  $\leq 14$  puntos en la escala del coma de Glasgow, existencia de náuseas/vómitos, escalofríos/tiritona, presión arterial sistólica (PAS) y PAS  $<90$  mmHg, criterios de sepsis y las variables que los definen según la conferencia de expertos de sepsis de 2001 [7], definición de sepsis según un qSOFA  $\geq 2$  y de shock séptico y las variables que la constituyen según la tercera conferencia de consenso de sepsis (Sepsis-3) [8].

c) De evolución y destino: tiempo en días desde el inicio de la clínica referido por el paciente, estancia hospitalaria en días, destino inicial de los pacientes, reconsulta/readmisión en 30 días tras el alta desde el SUH.

d) De Microbiología y laboratorio de bioquímica: la existencia de bacteriemia verdadera, insuficiencia renal si creatinina  $>2$  mg/dl, el recuento de leucocitos (así como la existencia de leucocitosis  $>12.000/\text{mm}^3$  o leucopenia  $<4.000/\text{mm}^3$  o una proporción de cayados o bandas  $>10\%$ ), recuento de plaquetas

(y trombopenia  $<150.000/\text{mm}^3$ ) y determinaciones de los BM incluidos (PCR en mg/L, PCT en ng/ml, lactato sérico en mmol/L y suPAR en ng/ml) y distintas dicotomizaciones de los mismos (Tabla 1) utilizadas y seleccionadas según las publicaciones previas del grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) [2,3,10,13,15].

**Definiciones, técnicas y métodos establecidos para las muestras.** La extracción de los hemocultivos (HC) se realizó por la técnica estándar por venopunción cutánea. En cada paciente se realizaron dos extracciones separadas entre sí en el tiempo (y asegurando que los sitios de venopunción eran diferentes). En el caso de sospecha de endocarditis se obtuvieron 3 parejas de HC. Por cada extracción (HC) se inocularon 2 botellas (BD BACTEC®): una con medios para aerobiosis y otra para anaerobiosis. El tiempo de incubación de los HC fue de 5-7 días (excepto en los casos de sospecha de endocarditis donde se prolongó hasta 30 días). Se adoptó como definición de bacteriemia verdadera (o significativa) la utilizada en un reciente estudio del grupo INFURG-SEMES [15].

Para los BM se adoptaron como valores de referencia los de nuestro laboratorio. Así, para la PCR el rango de referencia era de 0-8 mg/L con el método de determinación por inmunoanálisis enzimático cuantitativo (Slides VITROS CRP® de OrthoClinical Diagnostics®) con una sensibilidad de 2,7 mg/L. Para la PCT se utilizaron como valores de referencia los menores de 0,5 ng/ml con inmunoanálisis cuantitativo de electroquimioluminiscencia (ELECSYS-BRAHMS PCT®, de Roche Diagnostics®), con una sensibilidad de 0,02 ng/ml. Para el lactato en sangre total se consideraron dentro del rango de referencia concentraciones de 5-20 mg/dL (0,5-2,2 mmol/L) con determinación por amperometría (GEM5000 de Werfen®) con una sensibilidad de 0,3 mmol/L. Para suPAR se adoptaron como valores de referencia concentraciones por debajo de 3,5 ng/mL en las mujeres y de 3 ng/mL en hombres utilizando el método suPARnostic® Quick Triage test de acuerdo con las instrucciones del fabricante (ViroGates A/S, Birkerød, Danmark) con un límite de detección de 2 ng/mL. En este método los resultados se obtienen en un rango entre 2-15 ng/ml. Si los resultados exceden este rango se asignarán a valores  $< 2$  ng/ml o  $> 15$  ng/ml, siendo retirados de la muestra al no poder ser precisados ni validados, tal y como indica el fabricante.

**Análisis estadístico.** Para el análisis de la asociación entre la mortalidad y las variables independientes se utilizaron medias y sus desviaciones estándar (DE) para variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Se utilizaron las pruebas de Ji al cuadrado o exacta de Fisher, la t de Student y la U de Mann-Whitney, según fueran aplicables, para investigar la relación entre mortalidad y las variables independientes (y aquellas que se dicotomizaron). Se consideró como significativo un valor de  $p < 0,05$  y todos los contrastes fueron bilaterales.

Se realizó un análisis descriptivo (números absolutos y porcentajes) de ambos grupos de pacientes (fallecidos o no a los 30 días) en relación con el foco/diagnóstico clínico realizado en el SUH.

Tabla 1	Características clínico-epidemiológicas, de comorbilidad, de evolución y analíticas estudiadas en la primera valoración del paciente en el SUH (análisis univariable)				
	Total n=347 (%)	Valores perdidos n (%)	Supervivientes a 30 días n= 293 (84,4%)	Fallecidos a 30 días n= 54 (15,6%)	Valor p
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS-EPIDEMIOLÓGICOS</b>					
Edad (años), media (DE)	66,84 (20,23)	0 (0,0)	64,57 (20,32)	79,15 (14,62)	<0,001
Edad >65 años	206 (59,4)	0 (0,0)	161 (54,9)	45 (83,3)	<0,001
Género masculino	186 (53,6)	0 (0,0)	158 (53,9)	28 (51,9)	0,447
Institucionalizado	40 (11,5)	0 (0,0)	28 (9,6)	12 (22,2)	0,011
Toma de AB en 72 horas previas	134 (38,6)	26 (7,5)	115 (39,2)	19 (35,2)	0,288
Ingreso en el último mes previo	32 (9,2)	0 (0,0)	27 (9,2)	5 (9,3)	0,578
<b>COMORBILIDADES</b>					
Índice de Charlson a [media (DE)]	2,76 (2,49)	0 (0,0)	2,61 (2,48)	3,56 (2,45)	0,010
Índice de Charlson ≥ 3	155 (44,7)	0 (0,0)	120 (41,0)	35 (64,8)	0,001
<b>DATOS CLÍNICOS Y DE GRAVEDAD</b>					
Temperatura en grados centígrados [media (DE)]	37,78 (0,98)	0 (0,0)	37,80 (0,96)	37,66 (1,08)	0,344
Temperatura > 38,3°C	95 (27,4)	0 (0,0)	81 (27,6)	14 (25,9)	0,469
Temperatura < 35°C	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (1,9)	0,287
FC en lpm [media (DE)]	98,04 (23,65)	1 (0,3)	97,18 (23,54)	102,67 (23,88)	0,118
FC > 90 lpm	237 (68,3)	1 (0,3)	197 (67,2)	40 (74,1)	0,047
FR en rpm [media (DE)]	21,33 (13,09)	3 (0,9)	21,11 (11,81)	22,48 (18,66)	0,046
FR ≥22 rpm	137 (39,8)	3 (0,9)	113 (38,8)	24 (45,3)	0,232
Alteración de la consciencia ECG ≤ 14	69 (19,9)	2 (0,6)	41 (14,0)	28 (51,9)	<0,001
PAS en mmHg [media (DE)]	122,46 (26,15)	0 (0,0)	125,33 (24,60)	106 (28,95)	0,077
PAS < 100 mmHg	70 (20,2)	0 (0,0)	44 (15,0)	26 (48,1)	<0,001
Criterios de sepsis (SRIS ≥ 2)	227 (65,8)	2 (0,6)	187 (64,0)	40 (75,5)	0,070
qSOFA ≥ 2	61 (17,8)	4 (1,2)	33 (11,4)	28 (52,8)	<0,001
Criterios Shock séptico (Sepsis-3)	32 (9,2)	0 (0,0)	14 (4,8)	18 (33,3)	<0,001
Náuseas/vómitos	83 (23,9)	5 (1,4)	70 (23,9)	13 (24,1)	0,784
Escalofríos/Tiritona	160 (46,1)	0 (0,0)	137 (46,8)	23 (42,6)	0,340
<b>DATOS DE EVOLUCIÓN Y DESTINO</b>					
Días desde inicio de la clínica [media (DE)]	3,71 (4,51)	10 (2,8)	3,61 (4,45)	4,29 (4,86)	0,318
Destino inicial de los pacientes		0 (0,0)			<0,001
Alta	92 (26,5)	0 (0,0)	91 (31,1)	1 (1,9)	
Observación (máx. 24 horas)	36 (10,4)	0 (0,0)	34 (11,6)	2 (3,7)	
Unidad corta estancia	18 (5,2)	0 (0,0)	17 (5,8)	1 (1,9)	
Planta de hospitalización convencional	179 (52,5)	0 (0,0)	143 (48,6)	37 (68,6)	
Unidad de Cuidados Intensivos	22 (6,3)	0 (0,0)	9 (3,1)	13 (24,1)	
Estancia hospitalaria en días [media (DE)]	6,15 (7,60)	0 (0,0)	5,62 (7,55)	9,02 (7,31)	0,002
Reconsulta/readmisión tras el alta desde Urgencias	61 (17,6)	2 (0,6)	48 (16,4)	13 (24,1)	0,028

Tabla 1	Características clínico-epidemiológicas, de comorbilidad, de evolución y analíticas estudiadas en la primera valoración del paciente en el SUH (análisis univariable) (cont.)				
	Total n=347 (%)	Valores perdidos n (%)	Supervivientes a 30 días n= 293 (84,4%)	Fallecidos a 30 días n= 54 (15,6%)	Valor p
<b>HALLAZGOS ANALÍTICOS Y MICROBIOLÓGICOS</b>					
Bacteriemia verdadera n (%)	52 (15,0)	0 (0,0)	31 (10,6)	21 (38,9)	<0,001
Creatinina $\geq 2$ mg/dl n (%)	39 (11,2)	0 (0,0)	26 (8,9)	13 (24,1)	0,003
Leucocitos por $\text{mm}^3$ [media (DE)]	15.206 (12.347)	0 (0,0)	14.807 (12.467)	17.370 (11.541)	0,143
Leucocitosis $> 12.000/\text{mm}^3$	197 (56,8)	0 (0,0)	158 (53,9)	39 (72,2)	0,009
Leucocitos $< 4.000/\text{mm}^3$	12 (3,5)	0 (0,0)	10 (3,4)	2 (3,7)	0,582
Cayados (bandas) $> 10\%$	46 (13,3)	10 (2,9)	38 (13,0)	8 (14,8)	0,354
Plaquetas por $\text{mm}^3$ [media (DE)]	222.300 (102.799)	0 (0,0)	221.570 (103.827)	226.260 (97.864)	0,759
Trombopenia $< 150.000/\text{mm}^3$	67 (19,3)	0 (0,0)	53 (18,1)	14 (25,9)	0,126
Lactato sérico en mmol/l [(media (DE)]	1,94 (1,15)	0 (0,0)	1,75 (0,85)	3,05 (1,82)	<0,001
Lactato $\geq 2$ mmol/L, n (%)	112 (32,3)	31 (8,9)	81 (27,6)	31 (57,4)	<0,001
Lactato $\geq 4$ mmol/L, n (%)	16 (4,6)	31 (8,9)	5 (1,7)	11 (20,4)	<0,001
Proteína C reactiva en mg/L [media (DE)]	27,20 (42,98)	0 (0,0)	24,54 (39,73)	41,61 (55,78)	0,007
Proteína C reactiva $\geq 9$ mg/l	215 (62,0)	0 (0,0)	168 (57,3)	47 (87,0)	<0,001
Proteína C reactiva $\geq 21$ mg/l	113 (32,6)	0 (0,0)	83 (28,3)	30 (55,6)	<0,001
Procalcitonina en ng/ml [media (DE)]	2,25 (7,84)	0 (0,0)	1,36 (4,24)	7,09 (16,56)	<0,001
Procalcitonina $\geq 0,5$ ng/ml, n (%)	99 (28,5)	0 (0,0)	63 (21,5)	36 (66,7)	<0,001
Procalcitonina $\geq 1$ ng/ml, n (%)	76 (21,9)	0 (0,0)	46 (15,7)	30 (55,6)	<0,001
Procalcitonina $\geq 10$ ng/ml, n (%)	24 (6,9)	0 (0,0)	13 (4,4)	11 (20,4)	<0,001
suPAR en ng/ml [media (DE)]	7,21 (3,94)	0 (0,0)	6,34 (3,20)	11,94 (4,21)	<0,001
suPAR $< 4$ ng/ml, n (%)	74 (21,3)	0 (0,0)	71 (24,2)	3 (5,6)	<0,001
suPAR 4-6 ng/ml, n (%)	95 (27,4)	0 (0,0)	90 (30,7)	5 (9,3)	<0,001
suPAR $> 6$ ng/ml, n (%)	178 (51,3)	0 (0,0)	132 (45,1)	46 (85,2)	<0,001
suPAR $> 10$ ng/ml, n (%)	78 (22,5)	0 (0,0)	40 (13,7)	38 (70,4)	<0,001

SUH: servicio de urgencias hospitalario; DE: desviación estándar; n: número de casos; AB: antibióticos; C: centígrados; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; máx: máximo; ECG: escala del coma de Glasgow; PAS: presión arterial sistólica; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; qSOFA: quick Sepsis-related Organ Failure Assessment; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa.

<sup>a</sup>Índice de Charlson: ponderado por la edad [26]

Criterios de sepsis (SRIS  $\geq 2$ ) según conferencia de Consenso de 2001 [7]

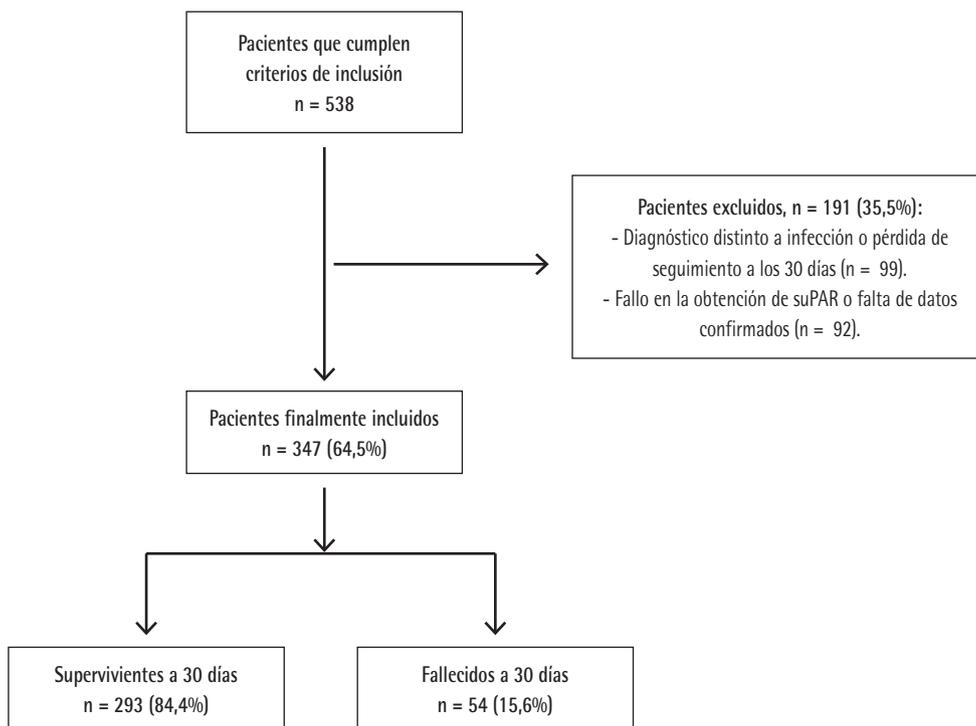
Criterios de sepsis (qSOFA  $\geq 2$ ) según la tercera conferencia de consenso (Sepsis-3) [8]

La eficacia para la predicción de mortalidad a los 30 días de los distintos BM y criterios de definición de sepsis se estudió mediante el análisis de las curvas *receiver operating characteristic* (ROC) con el IC 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC y se comparó frente al valor neutro (0,5). Los errores estándar de las ABC se calcularon por métodos no paramétricos.

Para completar el estudio de la capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días se elaboró una nueva variable (predictor cuantitativo que se diseñó con un modelo de ajuste

por regresión logística) resultante de la asociación del mejor resultado encontrado con un BM (en este caso de suPAR  $> 10$  ng/ml) y el qSOFA  $\geq 2$ . Las probabilidades así calculadas fueron sometidas a un análisis de curvas ROC y a los mismos procedimientos que los marcadores individuales. Posteriormente, se validó internamente el resultado obtenido mediante un análisis de remuestreo (*bootstrapping*) con 1.000 remuestreos y se calculó el ABC-COR y su IC 95%.

Se determinaron los puntos de corte (PC) en los valores de los



**Figura 1** | Diagrama de flujo de la inclusión de casos

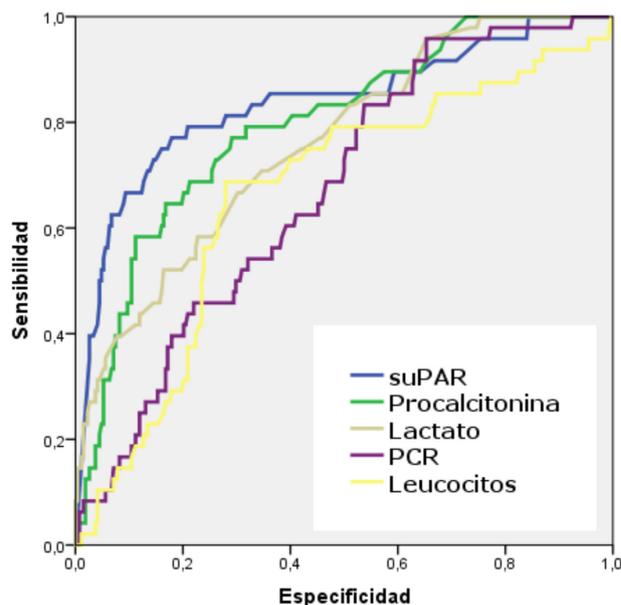
Tabla 2   Posibles focos/diagnóstico clínico en el servicio de urgencias basado en la existencia de mortalidad o no a los 30 días.			
Foco/diagnóstico clínico	Total N = 347 n (%)	Supervivientes a 30 días n= 293 (84,4%)	Fallecidos a 30 días n= 54 (15,6%)
Infección respiratoria	163 (47,0)	139 (47,4)	24 (44,4)
Infección del tracto Urinario	98 (28,2)	80 (27,3)	18 (33,3)
Infección abdominal	34 (9,8)	28 (9,6)	6 (11,1)
Fiebre de origen desconocido	19 (5,5)	18 (6,1)	1 (1,9)
Infección de piel y partes blandas	14 (4,0)	10 (3,4)	4 (7,4)
Infección del sistema nervioso central	2 (0,6)	2 (0,7)	0 (0,0)
Otros focos <sup>a</sup>	17 (4,9)	16 (5,4)	1 (1,9)

<sup>a</sup>Otorrinolaringológico, sospecha de endocarditis, infección de dispositivos vasculares, etc.

BM con mayor capacidad diagnóstica que maximizaba la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y falsos positivos mediante el índice de Youden. Se halló la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), el coeficiente de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-) para cada resultado estudiado, así como sus IC 95% por métodos binomiales exactos y por el de Taylor para los CP.

El análisis estadístico se realizó con los programas IBM-SPSS® Statistics 22 para Windows y STATA 12.0

Consideraciones éticas. El estudio ha seguido todos los protocolos y normas de nuestro centro e internacionales (Declaración de Helsinki) para la utilización de los datos de los pacientes que se codificaron para asegurar la confidencialidad de los mismos. Se revisó la historia clínica informatizada y de



	ABC-ROC (IC 95%)	Valor de p
suPAR (ng/ml)	0,836 (0,765-0,907)	< 0,001
Procalcitonina (ng/ml)	0,795 (0,728-0,862)	< 0,001
Lactato (mmol/L)	0,760 (0,689-0,832)	< 0,001
PCR (mg/L)	0,671 (0,597-0,746)	< 0,001
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	0,662 (0,577-0,747)	< 0,001

**Figura 2** Capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días de los biomarcadores en pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección

El valor de p indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

ABC-ROC: área bajo la curva receiver operating characteristic; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa

atención primaria cuando se requirió. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Toledo (nº: 564/2020). Se informó oralmente y por escrito al paciente o sus familiares y se solicitó consentimiento informado previo a la inclusión. El estudio no supuso ninguna intervención terapéutica ni tuvo ninguna implicación clínica.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron en el SUH a 89.759 pacientes de los que se seleccionaron por oportunidad 538 que cumplían con los criterios de inclusión inicialmente. De estos, se excluyeron 191 (35,5%) por perderse en el seguimiento de 30 días o bien por cambiar o añadir otro diagnóstico distinto a un proceso infeccioso, o bien, por no obtenerse adecuadamente y de forma validada el resultado de suPAR. Finalmente, se incluyeron 347 pacientes que a los 30 días mantuvieron como diagnóstico el proceso infeccioso que se había sospechado en el SUH al inicio (Figura 1). De éstos, 56 pacientes (15,6%) fallecieron durante los 30 días posteriores a su consulta en el SUH. La edad media fue 66,8 años (DE: 20,30), el 53,6% eran varones.

Las características demográficas, epidemiológicas, de comorbilidad, datos clínicos (signos y síntomas) y de gravedad, de destino y evolución durante 30 días, así como las pruebas analíticas y microbiológicas se muestran en la Tabla 1. Se encontraron diferencias significativas al comparar los pacientes que fallecieron con el resto en las siguientes variables: edad, estar

institucionalizado, índice de Charlson, frecuencia cardiaca (FC) >90 lpm, frecuencia respiratoria (FR), alteración del nivel de consciencia, PAS <100 mmHg, qSOFA  $\geq 2$ , criterios de shock séptico (sepsis-3), confirmación de bacteriemia verdadera, creatinina  $\geq 2$  mg/dl, leucocitosis >12.000/mm<sup>3</sup>, lactacidemia (y dicotomizado para  $\geq 2$  y  $\geq 4$  mmol/L), PCR (y dicotomizado para  $\geq 9$  y  $\geq 21$  mg/L), PCT (y dicotomizado para  $\geq 0,5$ ,  $\geq 1$  y  $\geq 10$  ng/ml) y suPAR (y dicotomizado para <4, >6 y >10 ng/ml).

El posible foco u origen clínico de presunción en el SUH en relación a los pacientes fallecidos y supervivientes a los 30 días se muestra en la Tabla 2.

En la Figura 2 se describen los valores de ABC-COR del recuento de leucocitos y los BM estudiados (PCR, PCT, lactato y suPAR) para la capacidad de predicción de mortalidad a los 30 días de los pacientes atendidos en el SUH por un proceso infeccioso. Los mejores resultados por orden de rendimiento los obtienen suPAR, PCT y lactato. El ABC-COR que consigue suPAR es de 0,836 (IC 95%: 0,765-0,907) y el PC elegido con mayor capacidad predictiva es  $\geq 10$  ng/ml que consigue una S del 70%, E de 86% y un VPN del 94%. En la Tabla 3 se pueden consultar todos los valores de rendimiento diagnóstico de los PC elegidos para suPAR, así como para el lactato, la PCT, el qSOFA y el modelo de combinación (qSOFA  $\geq 2$  con suPAR >10 ng/ml).

En la Figura 3 se describen los valores de ABC-COR de los criterios de sepsis clásicos (sepsis-1: SRIS  $\geq 2$  criterios) y del tercer consenso (sepsis-3) para la capacidad de predicción de mortalidad a los 30 días. Los criterios clásicos (SRIS  $\geq 2$ ) no consiguen

Tabla 3 Puntos de corte y rendimiento para la predicción de mortalidad a los 30 días						
	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	CP+ (IC 95%)	CP- (IC 95%)
Lactato $\geq$ 2 mmol/L	65 (51-78)	70 (64-75)	28 (20-37)	92 (87-95)	2,14 (1,62-2,82)	0,51 (0,34-0,75)
Lactato $\geq$ 4 mmol/L	23 (13-38)	98 (95-99)	69 (42-89)	88 (83-91)	12,28 (4,47-33,78)	0,79 (0,67-0,92)
PCT $\geq$ 0,5 ng/m	67 (52-79)	78 (73-83)	36 (27-47)	93 (89-96)	3,10 (2,32-4,14)	0,42 (0,29-0,62)
PCT $\geq$ 1 ng/ml	56 (41-69)	84 (80-88)	39 (29-51)	91 (87-94)	3,54 (2,48-5,06)	0,53 (0,39-0,71)
PCT $\geq$ 10 ng/m	20 (11-34)	96 (92-98)	46 (26-67)	87 (82-90)	4,59 (2,17-9,71)	0,83 (0,73-0,96)
suPAR > 6 ng/ml	85 (72-93)	56 (49-61)	26 (20-33)	95 (91-98)	1,89 (1,60-2,24)	0,27 (0,14-0,52)
suPAR > 8 ng/ml	80 (66-89)	75 (69-80)	37 (28-46)	95 (91-97)	3,15 (2,48-4,00)	0,27 (0,16-0,46)
suPAR > 10 ng/ml	70 (56-82)	86 (82-90)	49 (37-60)	94 (90-96)	5,15 (3,68-7,21)	0,34 (0,23-0,52)
suPAR > 12 ng/ml	52 (38-65)	95 (92-97)	65 (49-79)	91 (88-94)	10,13 (5,81-17,66)	0,51 (0,38-0,67)
qSOFA $\geq$ 2	53 (39-66)	89 (84-92)	46 (33-59)	91 (87-94)	4,64 (3,08-6,99)	0,53 (0,40-0,71)
suPAR > 10 ng/ml + qSOFA $\geq$ 2	39 (26-53)	97 (95-99)	78 (57-91)	90 (86-93)	18,99 (8,04-44,86)	0,62 (0,50-0,77)

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa; PCT: procalcitonina; qSOFA: *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA  $\geq$  2 criterios de sepsis según la tercera conferencia de consenso de sepsis [8]).

un rendimiento predictivo. Por su parte, qSOFA  $\geq$ 2 consigue un buen rendimiento con un ABC-COR de 0,707 (IC 95%: 0,621-0,793) y una S de 53%, E de 89% y VPN de 91% (Tabla 3).

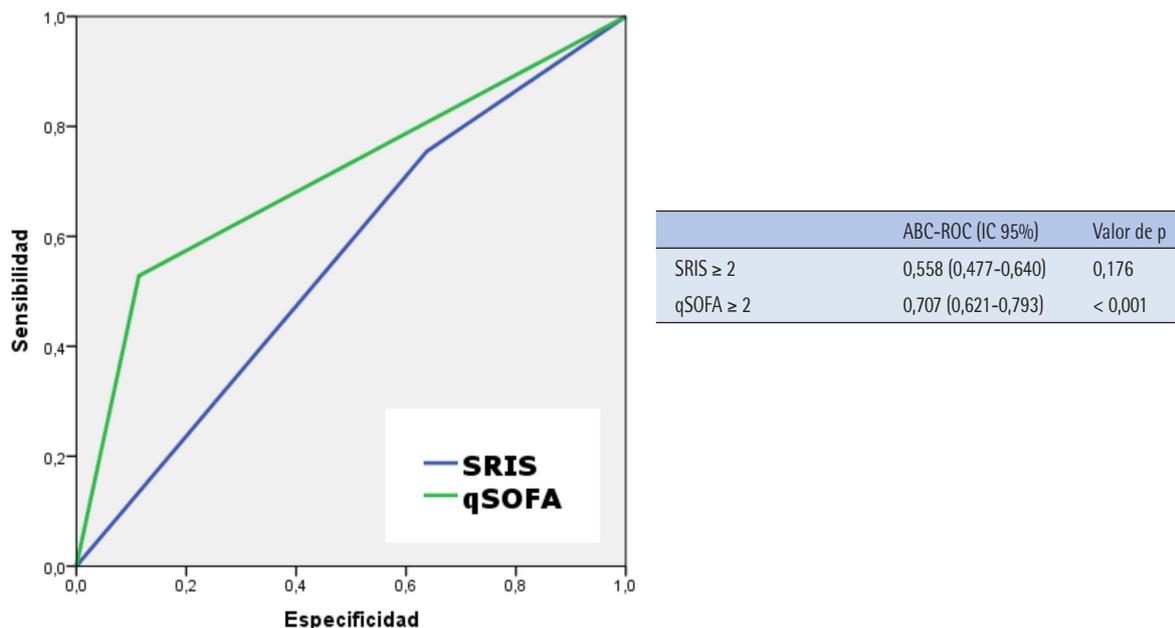
Finalmente, en la Figura 4 se muestra el rendimiento predictivo de mortalidad a los 30 días del nuevo predictor, modelo combinado qSOFA  $\geq$ 2 con suPAR  $\geq$ 10 ng/ml, en pacientes atendidos en el SUH por un proceso infeccioso, que mejora el conseguido de forma individual tanto por suPAR como por el qSOFA en solitario. Este nuevo modelo ofrece el mejor rendimiento predictivo de mortalidad superior al conseguido por cualquier PC de los BM estudiados y por los criterios de sepsis-1 y sepsis-3. Así, consigue un ABC-COR de 0,853 (IC 95%: 0,790-0,916,  $p < 0,001$ ), con una baja sensibilidad (39%), pero una muy elevada especificidad (97%) con un VPN del 90%. La validación interna, mediante la técnica del remuestreo (*bootstrapping*) de este nuevo modelo fue de 0,834 (IC 95%: 0,774-0,894).

En la Tabla 3 se encuentran todos los resultados de rendimiento pronóstico de mortalidad de los PC de los BM estudiados y los criterios de sepsis.

En la Tabla 4 se muestran distintos resultados en relación con la evolución, destino y pronóstico de los pacientes según tres grupos de pacientes elaborados según las concentraciones de suPAR obtenidas: bajo riesgo (<4 ng/ml), moderado riesgo (4-6 ng/ml) y alto riesgo (>6 ng/ml).

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio nos permiten confirmar la gran capacidad predictiva de riesgo de mortalidad que ofrecen algunos BM para los pacientes atendidos en los SUH por procesos infecciosos [2,3,12-15]. En concreto, suPAR [16-25], que se presenta como el BM que obtiene el mejor rendimiento pronóstico de mortalidad a corto plazo (30 días) de forma individual. Este hecho ya había sido señalado por otros autores para los pacientes adultos [17,18], aunque con menor rendimiento para los mayores de 75 años en los que el punto de corte debería ser revisado al alza [10,17,21,23]. Asimismo, muestra la superioridad del qSOFA  $\geq$ 2 (sepsis-3) frente a los criterios clásicos de sepsis-1 (SRIS  $\geq$ 2) para predecir el falleci-



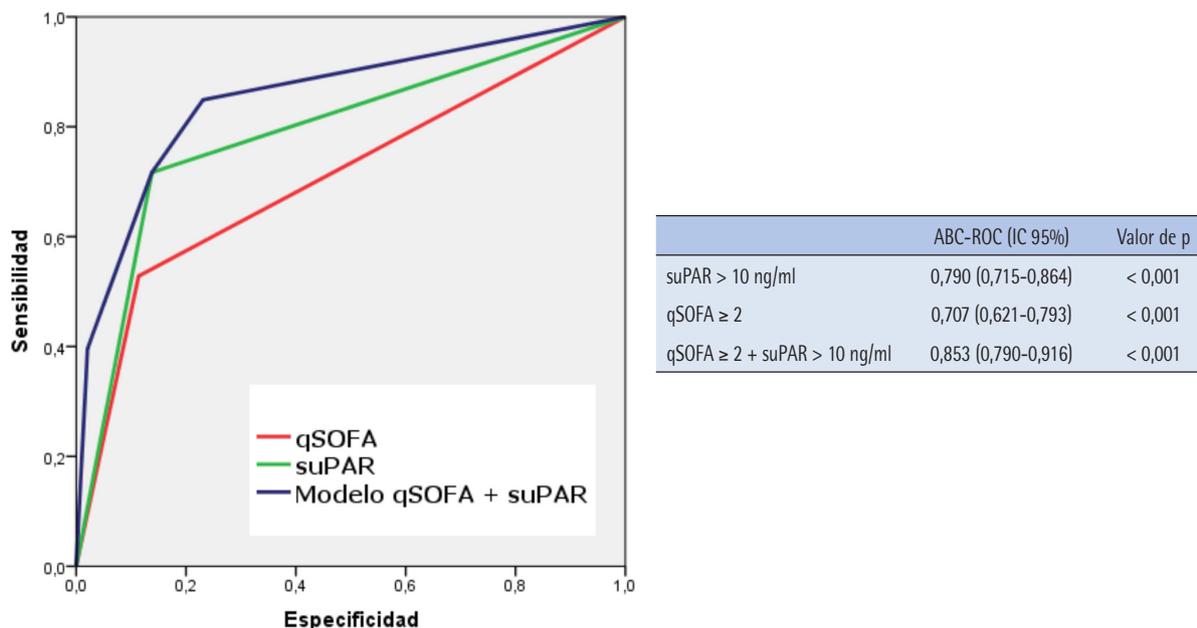
**Figura 3** Capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días de los criterios de definición de sepsis clásicos (SRIS  $\geq 2$ ) y del tercer consenso (qSOFA  $\geq 2$ ) en pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección

El valor de p indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

ABC-ROC: área bajo la curva receiver operating characteristic; IC 95%: intervalo de confianza del 95%;

qSOFA: quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA  $\geq 2$ ), criterios de sepsis según la tercera conferencia de consenso de sepsis; Singer et al.[8];

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ( $\geq 2$  criterios de sepsis según la conferencia de consenso de 2001; Levy et al. [7]).



**Figura 4** Capacidad predictiva de mortalidad a los 30 días del modelo combinado qSOFA  $\geq 2$  y suPAR > 10 en pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección.

El valor de p indica el riesgo de error tipo I en el contraste de la hipótesis nula de que el ABC-ROC es igual a 0,5.

ABC-ROC: área bajo la curva receiver operating characteristic; IC 95%: intervalo de confianza del 95%;

suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (punto de corte > 10 ng/ml);

qSOFA: quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA 2 criterios de sepsis según la tercera conferencia de consenso de sepsis; Singer et al. [8]).

Tabla 4	Resultados de evolución y pronóstico de grupos de pacientes según concentraciones de suPAR establecidas				
	Todos n=347 (%)	suPAR <4 ng/ml n= 74 (%)	suPAR 4-6 ng/ml n= 95 (%)	suPAR >6 ng/ml n = 178 (%)	suPAR >10 ng/ml n = 78 (%)
Días de hospitalización: Media (DE)	6,15 (7,60)	0,74 (1,85)	2,80 (2,56)	10,19 (8,57)	12,54 (14,56)
Alta directa desde Urgencias	92 (26,5%)	50 (67,6%)	26 (27,4%)	16 (9,0%)	2 (2,6%)
Observación	36 (10,4%)	13 (17,6%)	20 (21,1%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)
Unidad de corta estancia	18 (5,2%)	2 (2,7%)	11 (11,6%)	5 (2,8%)	1 (1,3%)
Hospitalización	179 (52,5%)	8 (10,8%)	37 (39,0%)	134 (75,5%)	56 (71,7%)
Unidad de cuidados intensivos	22 (6,3%)	1 (1,4%)	1 (1,1%)	20 (11,2%)	19 (24,4%)
Mortalidad 30 días	54 (15,6%)	3 (4,1%)	5 (5,3%)	46 (25,8%)	38 (48,7%)
Confirmación bacteriemia	52 (15%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	50 (28,1%)	37 (47,4%)
Reconsulta en 30 días tras ser dado de alta desde la primera visita	61 (17,6%)	4 (5,4%)	19 (20,0%)	38 (21,3%)	2 (2,6%)

DE: desviación estándar; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa

miento a los 30 días, lo que ya se ha comunicado anteriormente en distintas ocasiones para los pacientes adultos valorados en los SUH [27-29].

Por ello, según los resultados de nuestro estudio, podemos señalar que tras la primera valoración realizada a los pacientes adultos con infección en el SUH, suPAR y el qSOFA  $\geq 2$ , respectivamente, son factores independientes relacionados significativamente y con una mayor capacidad pronóstica de mortalidad a corto plazo (30 días). Además, estos dos factores combinados (qSOFA  $\geq 2$  + suPAR >10 ng/ml) consiguen el mejor rendimiento pronóstico, por lo que su valoración urgente puede convertirse en una eficaz herramienta de ayuda para orientar las decisiones adecuadas que debe tomar el clínico, como son decidir el alta o ingreso, la obtención de muestras microbiológicas (especialmente los hemocultivos) o la administración inmediata de la terapia antimicrobiana adecuada. Acertar en estas actuaciones urgentes iniciales, sobre todo en los pacientes más graves y vulnerables, será determinante para la evolución del enfermo y su pronóstico vital [4,30,31]. Las diferencias entre las ABC-ROC del modelo combinado (qSOFA  $\geq 2$  + suPAR >10 ng/ml) y las de las dos variables de forma individual, respectivamente, resultan significativas. Además, el aumento de especificidad del modelo (97%), frente al obtenido por qSOFA  $\geq 2$  (89%) y suPAR >10 ng/ml (86%), resulta interesante ya que los criterios definitivos de sepsis han sido cuestionados, precisamente, por su baja especificidad [2,6].

En relación con el BM suPAR, es conocida su capacidad para pronosticar el reingreso, evaluar la gravedad y predecir mortalidad (intra-hospitalaria, a 30 días y a 90 días) y su gran rendimiento como herramienta de ayuda en el triaje y clasificación de los pacientes en los SUH [17,19,22,25], incluso en pacientes con COVID-19 [3,18]. Así, por ejemplo Kumar et al [25] recomiendan que los pacientes con concentraciones mayores a 5,5 ng/ml de suPAR en el triaje se queden ingresados en el hospital y realizar una reevaluación a los tres días. En este sen-

tido se han publicado algoritmos de decisión de alta o ingreso que son recomendados y ya utilizados por distintos autores en la práctica clínica en otros países [32,33], que proponen un PC <3-4 ng/ml para decidir el alta del paciente con seguridad, un intervalo de concentración entre 4-6 ng/ml que recomendaría que el paciente fuera reevaluado y se mantuviera en observación del SUH, y el PC >6 ng/ml donde el paciente precisaría ingresar en el hospital. Por su parte, cuando las concentraciones de suPAR son >10-12 ng/ml el paciente sería candidato a una vigilancia más intensiva dentro del hospital [23,24,32,33]. Estas recomendaciones se asemejan a las que podríamos efectuar con nuestros resultados, donde, por ejemplo, la mortalidad a 30 días encontrada es del 4,1%, 5,3%, 25,8% y 48,7% según las concentraciones de suPAR <4 ng/ml, de 4-6 ng/ml, >6 ng/ml y >10 ng/ml, respectivamente. Aunque, como ya se ha publicado, en pacientes ancianos y con gran comorbilidad estos PC podrían ser algo superiores como ocurre con el sexo mujer [10,17,21,23,33]. El rendimiento pronóstico de suPAR de mortalidad a los 30 días obtenido en nuestro estudio con un ABC-ROC de 0,836 (IC 95%: 0,765-0,907) es similar al publicado por autores que utilizan este BM habitualmente en su SUH como herramienta de triaje con un ABC de 0,84 (IC 95%: 0,81-0,86) [17]. Por todo lo dicho anteriormente y valorando que la estancia media de los pacientes también se relaciona con las concentraciones de suPAR obtenidas en el SUH (0,74 días si <4 ng/ml, 2,80 días de 4 a 6 ng/ml, 10,19 días si >6 ng/ml y 12,54 días si >10 ng/ml), así como con la necesidad de ingreso en medicina intensiva que se cifra en 24,4% de los pacientes con suPAR > 10 ng/ml, no solo las concentraciones de suPAR van a pronosticar la mortalidad, también pueden resultar útiles para valorar el ingreso en UCI y planificar el lugar idóneo de ingreso [23,24,32,33].

Por su parte, cabe decir que la PCT, aunque con mayor capacidad que la PCR y el recuento de leucocitos (y muy parecida a la del lactato), aun encontrándose diferencias signifi-

cativas en el estudio univariable, es claramente inferior para el pronóstico de mortalidad que suPAR [2,17,34]. Sin embargo, como es superior a este para detectar infección bacteriana grave y bacteriemia, las últimas revisiones y documentos de consenso recomiendan su utilización conjunta, lo que se ha llamado "sinergia de los BM" [2,6,12]. Así, como hemos encontrado nosotros en nuestra muestra, una PCT  $\geq 0,5$  ng/ml indicaría una mayor probabilidad de fallecimiento a los 30 días, de infección bacteriana, de existencia de bacteriemia y, por todo ello, la necesidad de ingreso, al menos en observación del SUH para adecuar y mejorar el tratamiento de los pacientes con infección grave [12,13,15,35].

En cualquier caso, la recomendación de utilizar los BM combinados entre sí (uno con capacidad diagnóstica y otro pronóstica) o con escalas de riesgo o criterios de sepsis (por ejemplo del SRIS o qSOFA) cada vez es más generalizada debido a la disponibilidad de estos en los SUH [2,3,24,34-36].

En relación con el resto de los BM comparados en nuestro estudio, el lactato está incluido en las recomendaciones de valoración de todos los pacientes con sepsis en los SUH [2,4,8]. Un lactato sérico  $>2$  mmol/l en el SUH se asociaba con un riesgo relativo de mortalidad a los 30 días de 1,7-2,6 por lo que precisará ver su evolución tras las medidas tomadas en el SUH y, cuando se confirme un valor  $\geq 4$  mmol/l de lactato sérico, el paciente debería ser ingresado [12]. Del mismo modo ocurre en los ancianos atendidos en el SUH por un proceso infeccioso (más del 35% de las atenciones) [1,2] donde un lactato  $>4$  mmol/l (con OR 21,14; IC 95%: 8,94-49,97,  $p=0,001$ ) es el factor que con más peso predice mortalidad, sin necesitar de ser ajustado por la edad [37].

Por otra parte, nuestros resultados confirman que, para los enfermos atendidos por infección en el SUH, tal y como se ha publicado recientemente, los criterios de sepsis clásicos (SRIS  $\geq 2$ ) son insuficientes y menos válidos que un qSOFA  $\geq 2$  para valorar el pronóstico de estos [5,27]. La S del 53% y la E del 89% del qSOFA en nuestro estudio son similares a las publicadas recientemente, en las que se ha vuelto a constatar las limitaciones y el margen de mejora que tienen estos criterios para la estratificación del riesgo y pronóstico en los pacientes atendidos en los SUH [5,27,29,38,39].

Nuestro estudio tiene distintas limitaciones. Las principales son, por una parte, el carácter unicéntrico del estudio y, por otra, el haber reclutado los casos por oportunidad (cuando los investigadores estaban de guardia). Por ello, existe la posibilidad de un sesgo de selección al depender la inclusión de los pacientes de la presencia de uno de los investigadores, aunque esta fuera consecutiva durante esos periodos de tiempo, y el que finalmente el 35,5% de los pacientes incluidos fueran excluidos en los 30 días de seguimiento.

Por otro lado, no se han analizado las características de los pacientes y las diferencias en la mortalidad entre distintos tipos de infección (bacteriana o viral), ya que no era el objetivo del estudio, asumiendo la heterogeneidad de alguno de ellos, como el respiratorio, donde se incluyen infecciones víricas y bacterianas (y mixtas) que podrían explicar las diferencias en-

contradas entre ellos. En este sentido la mortalidad global de los pacientes de nuestro estudio es algo superior a la objetivada en otros (posiblemente en relación a la mayor edad de los pacientes y el tipo de foco predominante, en nuestro caso neumonías) [37,40].

Finalmente, como el modelo mixto ha sido generado a partir de los datos de los 347 pacientes del estudio, es necesario que se validen sus resultados con una serie externa.

A pesar de estas limitaciones, creemos que el estudio es un reflejo de la realidad clínica de nuestros SUH y el reflejo del papel que, en un futuro, pueden jugar algunos de los nuevos BM como suPAR. Así, junto a la PCT o el lactado, creemos que puede ser de ayuda y muy rentable al analizar coste-beneficio si tenemos en cuenta que una visita al SUH se valora en 240€, una estancia en observación más de 300€ y un día de ingreso en más de 400€. Además, su coste de 18€, es "asumible" si lo comparamos con el de otros BM que se solicitan a la mayoría de los enfermos con el perfil de nuestra muestra (3€ el lactato, 4-5€ la PCR, 10€ la PCT, precios comunicados por nuestro centro). A nuestro juicio, este coste no debería ser un obstáculo para su disponibilidad razonada en los SUH.

Como conclusiones de este estudio podemos señalar que para predecir mortalidad a los 30 días en los pacientes que acuden al SUH por un episodio de infección, suPAR presenta una capacidad pronóstica superior a otros BM, la escala qSOFA obtiene mayor rendimiento que los criterios de SRIS, y el modelo combinado qSOFA  $\geq 2$  con suPAR  $>10$  ng/ml mejora el poder predictivo conseguido de forma individual por qSOFA, consiguiendo una E del 97% y un VPN del 90%. Futuros estudios multicéntricos de validación externa del modelo son necesarios.

## AGRADECIMIENTOS

Los reactivos para medir suPAR fueron cedidos por ViroGates.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Roche, Thermo Scientific Biomarkers, B.R.A.H.M.S. AG, ViroGates y Biomerieux.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM. Estudio IN-FURG-SEMES: Epidemiología de las Infecciones en los Servicios de

- Urgencias Hospitalarios y evolución en la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.
- Julián-Jiménez A, Supino M, López Tapia JD, Ulloa González C, Vargas Téllez LE, Juan González del Castillo, et al, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Puntos clave y controversias sobre la sepsis en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para Latinoamérica. *Emergencias*. 2019;31:123-135. PMID: 30963741
  - Julián-Jiménez A, García DE, González del Castillo J, Guimarães HP, García-Lamberechts EJ, Menéndez E, et al, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Puntos clave sobre la COVID-19 en los servicios de urgencias: propuestas de mejora para su atención en Latinoamérica. *Emergencias*. 2021;33:42-58. PMID: 33496399
  - Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
  - Candel FJ, Borges Sa M, Belda S, Bou G, Del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:298-315. PMID: 29938972
  - Julián-Jiménez A, Supino M, Loro Chero L, en nombre del Grupo de Trabajo Latinoamericano para la mejora de la atención del paciente con Infección en Urgencias (GT-LATINFURG). Hacia la definición de Sepsis-4: poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el tratamiento de la sepsis en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2020;154:147-8. doi: 10.1016/j.medcli.2019.02.015.
  - Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250-6. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
  - Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
  - Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for sepsis: Fort he Third International Consensus Definitions for sepsis and Septic Shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
  - Julián-Jiménez A, Yañez MC, González del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordóñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo de los biomarcadores en los ancianos atendidos en Urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37:11-8. doi: 10.1016/j.eimc.2017.11.017.
  - Vincent JL, Bogossian E, Menozzi M. The Future of Biomarkers. *Crit Care Clin*. 2020;36:177-87. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.014.
  - Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-190. doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.005.
  - Rubio Díaz R, Nieto Rojas I, Julián-Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias: seis años después. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39:102-10. doi: 10.1016/j.eimc.2020.04.006.
  - Julián-Jiménez A, Zafar Iqbal-Mirza S, De Rafael González E, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en los pacientes atendidos por infección en el servicio de urgencias. *Emergencias* 2020;32:81-89. PMID: 32125106
  - Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Navarro Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zárate M, et al. Validación del modelo predictivo de bacteriemia (5MPB-Toledo) en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021. doi: 10.1016/j.eimc.2020.12.007
  - Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med*. 2010;17:260-8. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00681.x.
  - Hartmann Rasmussen LJ, Ladelund S, Huneck Haupt T, Ellekilde G, Hjelm Poulsen J, Iversen K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J*. 2016;33:769-75. doi: 10.1136/emmermed-2015-205444
  - Stauning MA, Altintas I, Kallemose T, Eugen-Olsen J, Lindstrøm MB, Hartmann Rasmussen LJ, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a decision marker for early discharge of patients with COVID-19 symptoms in the emergency department. *J Emerg Med*. 2021. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.03.012.
  - Schultz M, Rasmussen LJH, Høi-Hansen T, Kjølner E, Jensen BN, Lind MN, et al. Early Discharge from the Emergency Department Based on Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels: A TRIAGE III Substudy. *Dis Markers*. 2019;34:03549. doi: 10.1155/2019/3403549
  - Ploug M, Eriksen J, Plesner T, Hansen NE, Danø K. A soluble form of the glycolipid- anchored receptor for urokinase-type plasminogen activator is secreted from peripheral blood leukocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Biochem*. 1992;208:397-404. doi: 10.1111/j.1432-1033.1992.tb17200.x.
  - Enocsson H, Wirestam L, Dahle C, Padyukov L, Jönsen A, Urowitz MB, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels predict damage accrual in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. *J*. 2020;106:102340. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102340.
  - Schultz M, Rasmussen LJH, Andersen MH, Stefansson JS, Falkentoft AC, Alstrup M, et al. Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: a cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26:69. doi: 10.1186/s13049-018-0539-5.
  - Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde GE, Eugen-Olsen J, Andersen O. Combining National Early Warning Score With Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based

- Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018;46:1961-1968. doi: 10.1097/CCM.0000000000003441.
24. Ni W, Han Y, Zhao J, Cui J, Wang K, Wang R, et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39481. doi: 10.1038/srep39481.
  25. Kumar P, Kakar A, Gogia A, Waziri N. Evaluation of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) quick test for triage in the emergency department. *J Family Med Prim Care.* 2019;8:3871-5. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_116\_19.
  26. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40:373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
  27. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognosis Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317:301-8. doi: 10.1001/jama.2016.20329.
  28. González J, Clemente C, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. New sepsis criteria: Do they replace or complement what is known in the approach to the infectious patient? *Rev Esp Quimioter.* 2017;30 Suppl 1:48-51. PMID: 28882016
  29. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AF, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest.* 2017;151:586-96. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.057.
  30. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31:173-80. doi: 10.1016/j.eimc.2012.01.025.
  31. Leey-Echavarría C, Zorrilla-Riveiro J, Arnau A, Jaén-Martínez L, Lladó-Ortiz D, Gene E. Predicción de ingreso hospitalario en los pacientes con bajo nivel de prioridad de triaje atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2020;32:395-402. PMID: 33275359
  32. Nayak RK, Allingstrup M, Phanareth K, Kofoed-Enevoldsen A. suPAR as a biomarker for risk of readmission and mortality in the acute medical setting. *Dan Med J.* 2015;62(10):A5146. PMID: 26441392
  33. Huneck Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Hedegaard Klausen H, Wandall Thorball C, Eugen-Olsen J, et al. Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observational study. *Crit Care.* 2012; 16:R130. doi: 10.1186/cc11434.
  34. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med.* 2012;10:2. doi: 10.1186/1741-7015-10-2.
  35. Freund Y, Philippon AL. Pacientes infectados en el servicio de urgencias: ¿qué debemos detectar? *Emergencias.* 2020;32:75-6. PMID: 32125103
  36. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1418-28. doi: 10.1007/s00134-012-2613-1.
  37. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Arranz-Nieto MJ, González Martínez F, Piñera Salmerón P, et al. Factores pronósticos a corto plazo en los pacientes ancianos atendidos en urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:214-9. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.016.
  38. Carbó M, Fresco L, Osorio G, Monclús E, Ortega M. Factores predictivos de mortalidad en los pacientes con sepsis y un valor indicador "Quick Sequential Organ Failure Assessment" (qSOFA) de 2 o 3 puntos atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2020;32:169-76. PMID: 32395924
  39. González del Castillo J, Julián-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, Navarro-Bustos C, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017; 36:2361-9. doi: 10.1007/s10096-017-3068-7.
  40. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Rubio Díaz R, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Utilidad del modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en el paciente con neumonía adquirida en la comunidad en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter* 2021;34(4): 376-382. doi:10.37201/req/043.2021