

Valor pronóstico de la forma soluble del receptor activador de plasminógeno de uroquinasa (suPAR) en la predicción de eventos adversos a los 30 días en los servicios de urgencias hospitalarios

Value of soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in predicting adverse events at 30 days in hospital emergency departments

Silvia Álvarez-Kailis, Esther Paniagua-Arribas, Beatriz Paderne-Díaz, Gema Gómez-García, David Varillas-Delgado, Rosario Padilla-Berdugo

La forma soluble del receptor activador de plasminógeno tipo uroquinasa (suPAR) es una parte de la cascada de señales del activador de plasminógeno de uroquinasa que influye en el desarrollo, presencia y gravedad de múltiples enfermedades¹. Es también un biomarcador pronóstico de mortalidad en numerosas enfermedades² y en pacientes hospitalizados con sospecha de infección³, infarto de miocardio⁴, bacteriemia⁵, pancreatitis⁶, dolor torácico⁷ o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁸. En los últimos años se evalúa su utilidad en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) para la reducción de los tiempos de estancia, predicción de eventos adversos y mejora de la estratificación de riesgo en triaje⁹⁻¹¹.

Con el objetivo de evaluar la capacidad predictiva de suPAR de eventos adversos y su posible recomendación en la toma de decisiones clínicas elaboramos un estudio de cohortes prospectivo unicéntrico que incluyó 205 pacientes seleccionados aleatoriamente de forma no consecutiva que acudieron al SUH de

atención de pacientes adultos por mareo, síncope, deterioro general, dolor torácico, fiebre, disnea o dolor abdominal con necesidad de análisis clínicos y con un seguimiento posterior de 30 días. Tres muestras se extraviaron y 1 paciente rehusó la firma del consentimiento. El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario de Móstoles (nº de registro 2019/028) y los pacientes fueron atendidos según los criterios habituales. Las mediciones de las concentraciones de suPAR se incorporaron a la base de datos tras el periodo de reclutamiento. Se definieron las siguientes variables: 1) evento adverso grave (pacientes que murieron o ingresaron en la unidad de cuidados intensivos –UCI– durante el seguimiento; 2) evento adverso leve (pacientes que ingresaron en su primera visita o reingresaron tras el alta –revisita a urgencias o reingreso en planta de hospitalización–), y 3) alta sin evento adverso (pacientes dados de alta sin reingresos ni fallecimientos durante el seguimiento). Se calcularon los puntos de corte de los valores de suPAR y el área bajo la curva (ABC) que mejor discriminaban su presencia o ausencia y se construyeron las tablas 2 x 2 para el cálculo de sensibilidad (Se), especificidad (Es), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de probabilidades

positivas (RP+) y razón de probabilidades negativas (RP–), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

De los 201 pacientes incluidos, la edad media fue de 56 años (DE 20). Los motivos de consulta más frecuentes fueron el dolor abdominal (66, 30,8%), disnea (33, 16,4%), malestar general (32, 15,9%), dolor torácico (22, 10,9%), fiebre (21, 10,4%) y mareo (19, 9,5%). El 6% restante presentaron síncope y deterioro inespecífico. Ciento seis pacientes fueron dados de alta sin eventos posteriores (52,7%); 91 (45,3%) tuvieron eventos adversos leves y 11 (5,5%) eventos adversos graves.

En la predicción de altas sin eventos posteriores, suPAR mostró un ABC = 0,70 (0,63-0,78; $p < 0,001$) (Figura 1A), con Se 0,90 (0,67-1,00), Es 0,68 (0,31-0,85), VPP 58,4% (34,5%-75,3%), VPN 87,4% (78,3%-98,5%), RP+ 2,20 (1,62-3,17) y RP– 0,17 (0,03-0,29) en el punto de corte 2,65 ng/ml.

Para eventos leves, el ABC fue de 0,71 (0,64-0,78; $p < 0,001$) (Figura

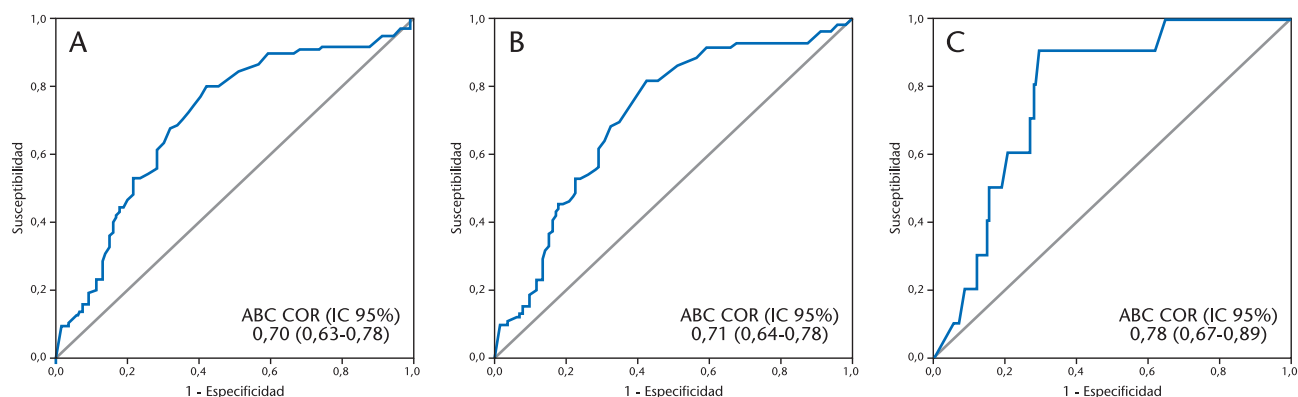


Figura 1. Curva de la característica operativa del receptor (COR) de los valores de suPAR en relación con A) altas sin eventos B) eventos adversos leves y C) eventos adversos graves. ABC: área bajo la curva IC 95%.

1B), Se 0,91 (0,83-0,95), Es 0,59 (0,31-0,70), VPP 56,1% (41,6%-68,4%), VPN 84,9% (76,9%-96,5%), RP+ 2,29 (1,63-3,25) y RP- 0,14 (0,04-0,25) en el punto de corte 2,85 ng/ml. En la predicción de eventos graves, el AUC fue de 0,78 (IC 95% 0,67-0,89; $p = 0,003$) (Figura 1C) con Se de 0,90 (0,81-0,96), Es 0,31 (0,13-0,48), VPP 55,7% (39,8%-70,7%), VPN 92,3% (86,3%-98,2%), LR+ 1,95 (1,18-2,52) y LR- 0,38 (0,18-0,51) en el punto de corte 4,99 ng/ml (Tabla 1).

En nuestro estudio, suPAR identificó a pacientes de bajo riesgo de eventos adversos con una capacidad discriminativa moderada en nuestra muestra (< 4,95 ng/ml bajo riesgo de evento grave, < 2,85 ng/ml bajo riesgo de evento leve, < 2,65 ng/ml bajo riesgo de cualquier evento adverso). Sería deseable una Se y VPN más altos, como sucede con los dímeros D en el tromboembolismo pulmonar, por ejemplo¹², para que fuera considerado una buena herramienta para el descarte (*rule-out*) o cribado de bajo riesgo. Su rendimiento para la predicción de ingresos, reingresos y mortalidad es muy bajo con un alto porcentaje de falsos positivos. Numerosos estudios de cohortes realizados hasta la fecha han encontrado una fuerte asociación de las concentraciones de suPAR con el pronóstico del paciente en los SUH^{10,11,13}, pero pocos han evaluado a suPAR como herramienta válida y práctica para la toma de decisiones clínicas.

En el ensayo clínico más grande y único realizado en 2018, Schultzs *et al.*¹⁴ determinaron que no existen diferencias significativas en el número de altas, ingresos, reingresos o mortalidad a 30 días con el uso de suPAR

con respecto al grupo control y solo un leve aumento de altas en menos de 24 horas en un análisis *post hoc*¹⁵. Además, los médicos que tomaron decisiones conociendo las concentraciones de suPAR y su significado teórico (tasas de letalidad por cuartiles) declararon que suPAR influyó en su decisión solo en un 20% de los casos, lo que supone un sesgo en la valoración del efecto de la intervención y además no se refleja en el estudio el tipo de motivo de consulta, al ser una población no seleccionada. Nuestro punto de corte para pacientes de bajo riesgo de presencia de cualquier evento adverso (2,65 ng/ml) es similar al encontrado por el laboratorio fabricante del reactivo en la población sana. El resto de los estudios, de poblaciones similares, difieren en su mayoría en la enorme variabilidad en los puntos de corte y rangos intercuartil^{9-11,13}, lo que puede ser reflejo del tipo de enfermedad analizada y el hecho de que suPAR es un biomarcador inespecífico de inflamación crónica y aguda, por lo que tiene menor capacidad de detectar enfermedades agudas en paciente con enfermedades crónicas.

El estudio presenta algunas limitaciones como la ausencia del cálculo de tamaño muestral, un sesgo no intencionado de selección con escasez de representatividad de enfermedades y un porcentaje de ingresos de la población estudiada mayor del 40% (alta probabilidad pretest de ingreso), que altera el valor del VPP y VPN. No se ha comparado la validez de suPAR con la del criterio clínico ni con otros biomarcadores utilizados en la actualidad. Dado que es un estudio de pacientes seleccionados por motivos de consulta, serían necesarios estudios seleccionados por diag-

nósticos tras la valoración urgente, que incluyeran escenarios de incertidumbre en los que los *urgenciólogos* suelen tener dudas sobre el destino final del paciente y hallar puntos de corte en función de edad y tipo de enfermedad crónica de base (inflamatoria o no).

En conclusión, suPAR tiene una capacidad moderada en la predicción precoz de eventos adversos en los pacientes que acuden a urgencias, por lo que no puede recomendarse su uso rutinario como herramienta aislada. La combinación de suPAR, otros biomarcadores, el crite-

Tabla 1. Puntos de corte suPAR y rendimiento para la predicción de eventos adversos a los 30 días

Altas sin eventos < 2,65 ng/ml	Valor	[IC 95%]
Altas sin eventos < 2,65 ng/ml		
Se	0,9	[0,67-1,00]
Es	0,68	[0,31-0,85]
VPP	58,4%	[34,5-75,3]
VPN	87,4%	[78,3-98,5]
RP+	2,2	[1,62-3,17]
RP-	0,17	[0,03-0,29]
Eventos leves < 2,85 ng/ml		
Se	0,91	[0,83-0,95]
Es	0,59	[0,31-0,70]
VPP	56,1%	[41,6-68,4]
VPN	84,9%	[76,9-96,5]
RP+	2,29	[1,63-3,25]
RP-	0,14	[0,04-0,25]
Eventos graves < 4,95 ng/ml		
Se	0,9	[0,81-0,96]
Es	0,31	[0,13-0,48]
VPP	55,7%	[39,8-70,7]
VPN	92,3%	[86,3-98,2]
RP+	1,95	[1,18-2,52]
RP-	0,38	[0,18-0,51]

Se: sensibilidad; Es: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RP: razón de probabilidades (*likelihood ratio*); IC 95%: intervalo de confianza 95%.

rio clínico y escenarios concretos de incertidumbre podrían aumentar el grado de recomendación de su uso en los SUH.

Bibliografía

- 1 Haupt TH, Kallelose T, Ladelund S, Rasmussen LJ, Thorball CW, Andersen O, et al. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark Insights*. 2014;9:91-100.
- 2 Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, Ladelund S, Hansen TW, Langkilde A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268:296-308.
- 3 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.
- 4 Lyngbæk S, Marott JL, Møller DV, Christiansen M, Iversen KK, Clemmensen PM, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:1756-63.
- 5 Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, et al. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2011;270:32-40.
- 6 Lipinski M, Rydzewska-Rosolowska A, Rydzewski A, Cicha M, Rydzewska G. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with acute pancreatitis (AP) - Progress in prediction of AP severity. *Pancreatol*. 2017;17:24-9.
- 7 Lyngbæk S, Andersson C, Marott JL, Møller DV, Christiansen M, Iversen KK, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem*. 2013;59:1621-9.
- 8 Raggam RB, Wagner J, Prüller F, Grisold A, Leitner E, Zollner-Schwetz I, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med*. 2014;276:651-8.
- 9 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.
- 10 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:A5146.
- 11 Haupt TH, Petersen J, Ellekilde G, Klausen HH, Thorball CW, Eugen-Olsen J, et al. Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observational study. *Crit Care*. 2012;16:R130.
- 12 Lekerika N, Arana-Arri E, García Montero A, García L, Gómez A, Carreras M. Probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar: beneficio diagnóstico de las escalas de predicción y de los dímeros D. *Emergencias*. 2014;26:243-50.
- 13 Rasmussen LJ, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde G, Poulsen JH, Iversen K, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. *Emerg Med J*. 2016;33:769-75.
- 14 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.
- 15 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;2019:3403549.

Filiación de los autores: Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España. Universidad Francisco de Vitoria, Facultad de Medicina, Madrid, España.

Correo electrónico: silviakailis@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, la no existencia de financiación externa y el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS La empresa Virogates facilitó gratuitamente los reactivos para la determinación de suPAR. El estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitario de Móstoles (nº de registro 2019/028).

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

Editor responsable: Pere Llorens Soriano.

Correspondencia: Silvia Álvarez Kailis. C/Santa Saturnina, 13, 1º A. 28019 Madrid, España.