

Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias

PABLO HERRERO PUENTE¹, DANIEL FERNÁNDEZ GARCÍA¹, JOSE JUAN GIL ROMÁN¹,
BELÉN PRIETO GARCÍA², JOAQUÍN VÁZQUEZ ÁLVAREZ¹, DIEGO MIGUEL FERNÁNDEZ²,
RICHARD HOUGHTON³

¹Área de Urgencias, Grupo de Investigación en Urgencias y Emergencias, ²Servicio de Bioquímica Clínica, Área de Gestión Clínica del Laboratorio de Medicina, ³Servicio de Atención Médica Urgente (SAMU), Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

CORRESPONDENCIA:

Pablo Herrero Puente
Área de Urgencias
Hospital Universitario
Central de Asturias
Celestino Vilamil, s/n
33006 Oviedo, España
E-mail:
pabloherrero@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN:

28-8-2011

FECHA DE ACEPTACIÓN:

15-1-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Objetivos: La adrenomedulina (ADM) es un biomarcador cuyos niveles han demostrado tener valor pronóstico en diferentes patologías, particularmente en aquellas de etiología infecciosa. Los niveles de la región medial de la proADM (RMproADM) son un reflejo de los de la ADM y tienen una mayor estabilidad plasmática. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los niveles de RMproADM y la gravedad de pacientes con disnea de origen respiratorio.

Método: Estudio piloto, analítico, observacional, prospectivo y sin intervención de pacientes con disnea de origen respiratorio atendidos en un servicio de urgencias hospitalario (SUH). Se recogieron variables sociodemográficas, nivel de prioridad según el Sistema de *Triage* de Manchester (STM) y variables relacionadas con su patología durante su asistencia en el SUH, incluidas las determinaciones analíticas. Se reservó parte del plasma para la posterior determinación de la RMproADM. Se hizo un seguimiento para ver el diagnóstico de alta, reingreso y fallecimiento en los 7 días tras la asistencia en el SUH. Como variables para medir la gravedad del proceso se utilizó el nivel de prioridad asignado por el STM.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes [edad 69 (22) años y 52% hombres]. Veintiocho pacientes (56%) ingresaron y 17 (34%) tenían una prioridad 2 en el *triage*. Los ingresados tenían una forma de presentación que los situaba en un nivel de gravedad superior a los que se iban de alta, mientras que no había diferencias en la mayoría de los parámetros medidos en el caso de la prioridad 2 del *triage* comparados con las prioridades 3 y 4. Los niveles de RM-proADM eran mayores en los pacientes ingresados [1,19 nmol (0,48) vs 0,75 (0,36); p = 0,001] y en los de prioridad 2 [1,27 (0,56) vs 0,87 (0,37); p = 0,004]. En ambos casos se controló la influencia de la edad superior a 70 años donde se observó que se comportaba como un factor de confusión al producir cambios en la OR ajustada superiores al 20%.

Conclusión: Existe una relación entre los niveles de RM-proADM y la gravedad de la patología respiratoria general, aunque influida por la edad. Al tratarse de un estudio piloto con una muestra pequeña hay que hacer una interpretación cauta de los resultados. [Emergencias 2012;24:357-365]

Palabras clave: Adrenomedulina. Disnea. Servicio de Urgencias.

Introducción

La adrenomedulina (ADM) es un péptido que inicialmente se aisló en las células procedentes de feocromocitoma humano¹. Se distribuye en diver-

sos tejidos (corteza suprarrenal, riñón, pulmón, corazón, etc.)² e incrementa su expresión en respuesta a situaciones de estrés celular. Por esto juega un papel frente al daño y es por tanto un marcador de enfermedad³. Sus niveles se elevan en

diversas patologías como en la hipertensión arterial⁴, el infarto agudo de miocardio⁵, la insuficiencia cardiaca (IC)⁶, la insuficiencia renal⁷, la diabetes mellitus (DM)⁸ y en infecciones⁹. Es poco estable en plasma por su corta vida media y su rápida unión a receptores, lo que dificulta su determinación¹⁰. Los niveles de ADM se pueden medir de forma indirecta mediante la determinación de la región medial de la proadrenomedulina (RMproADM) que es una molécula más estable y cuyos niveles son reflejo en el plasma de los de ADM¹¹. Un aspecto importante si se tiene en cuenta y que limita la utilización de la RMproADM como biomarcador es que sus niveles varían con la edad¹¹, factor que resulta importante al tener en cuenta que un porcentaje importante de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son de edad avanzada¹².

En relación a las infecciones, hay estudios que demuestran el valor pronóstico de la RMproADM en pacientes con sepsis, superior al de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) y a un nivel similar a las escalas clínicas¹³. En la neumonía adquirida en la comunidad es donde más evidencia hay de la utilidad pronóstica de este biomarcador^{14,15}. En esta patología, la RMproADM predijo la severidad y las complicaciones con precisión pronóstica similar a la del Índice de Severidad de Neumonía (PSI)¹⁶.

Varios trabajos recientes han estudiado la importancia de este biomarcador en pacientes que consultaban en el SUH por disnea. Potocki *et al*¹⁷ estudiaron la utilidad pronóstica de la determinación de la RMproADM en pacientes con disnea aguda de diferentes etiologías que acudieron a un SUH. Los autores demostraron que su determinación, de forma aislada o en combinación con la medición de los péptidos natriuréticos, tenía valor pronóstico. Más recientemente han sido publicados los resultados del estudio BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*) que muestran la capacidad pronóstica de la determinación de la RMproADM en la insuficiencia cardiaca aguda (ICA)¹⁸. En este trabajo había un gran número de pacientes con otras etiologías de la disnea diferentes a la IC, básicamente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, bronquitis o neumonía. Dentro de este grupo de patologías la RM-proADM mostró una mayor capacidad predictiva de mortalidad a los 90 días que otros biomarcadores, donde estaba incluida la PCT.

Todos lo publicado sobre la RM-proADM está realizado fuera de España, y hay algún aspecto que no está claramente definido, como es el pronóstico a corto plazo y la correlación entre los niveles del biomarcador y la gravedad de la presentación del

cuadro respiratorio. La hipótesis planteada en este estudio es que los niveles elevados de RM-proADM en pacientes con agudizaciones respiratorias se correlaciona con la gravedad del cuadro. Los objetivos de este trabajo son estudiar la capacidad de la RM-proADM como marcador de gravedad en pacientes con agudización respiratoria atendidos en urgencias, e investigar si existe correlación con el nivel de prioridad otorgado al paciente por el Sistema de *Triaje* de Manchester (STM).

Método

Estudio piloto, analítico, observacional, prospectivo y sin intervención, de pacientes admitidos en el SUH del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) entre noviembre de 2008 y enero de 2009. Se seleccionaron 50 pacientes consecutivos mayores de 14 años, con disnea sugestiva de origen respiratorio y al que hubiese que hacerle una extracción de sangre como estudio analítico dentro de su asistencia habitual. Se excluyeron pacientes con disnea de origen cardiológico que cumplieren los criterios de Framingham¹⁹. Se informó a los participantes del protocolo y se les solicitó el consentimiento para su participación, la congelación del plasma extraído y su seguimiento. Los datos se manejaron con confidencialidad y sólo por el equipo investigador. El resto de la muestra de plasma, una vez hecha la determinación de la RM-proADM, fue destruida. Este estudio no supuso ninguna intervención terapéutica más allá de lo habitual en el manejo del paciente y no tuvo implicaciones clínicas.

Se recogieron los datos durante su asistencia inicial y posteriormente se hizo el seguimiento consultando la historia clínica y mediante contacto telefónico, para las variables de fallecimiento y reingreso, a los 7 días del episodio en el SUH.

Las variables estudiadas fueron: fecha de admisión, edad, sexo, si el paciente estaba institucionalizado, nivel de prioridad según el STM²⁰ (niveles de prioridad de mayor a menor gravedad: prioridad de 1 a 5), comorbilidad (hipertensión arterial, DM, dislipemia, enfermedad neoplásica, IC, enfermedad renal, hepatopatía y enfermedad cerebrovascular), manifestaciones clínicas (alteración del nivel de conciencia, temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria, saturación arterial de oxígeno y presión arterial), datos analíticos (hemograma, urea, creatinina y glucosa) y hallazgos radiológicos, que eran interpretados por el *urgenciólogo* y el radiólogo de guardia. Se recogieron datos sobre el destino del paciente, el servicio de ingreso,

el diagnóstico provisional en urgencias y el definitivo tras el ingreso. En el caso de los pacientes que fueron dados de alta, el diagnóstico se estableció entre el *urgenciólogo* responsable del paciente y otro de los médicos del servicio. Cuando el paciente ingresaba, el diagnóstico fue el del alta hospitalaria dado por el médico especialista responsable del paciente durante el ingreso. En aquellos pacientes que recibieron el alta desde el SUH, el diagnóstico provisional se consideró también el definitivo.

Al tratarse de pacientes con distintas patologías que comparten el mismo síntoma guía, 'disnea', no disponíamos de un sistema de uso habitual que determinase su gravedad. Para medirla, usamos dos variables. La primera era el hecho de que el paciente ingresase en el hospital (variable 'Ingreso'). La gravedad del paciente condiciona en la mayoría de las ocasiones el ingreso hospitalario. En la mayoría de los pacientes el ingreso se decidió entre el *urgenciólogo* previa consulta con el neumólogo de guardia que iba a ser el servicio de ingreso, salvo en el caso del paciente que ingresó en la UVI. El otro aspecto relacionado también con la gravedad era la clasificación según el sistema de *triaje* utilizado. Aunque lo que determina el *triaje* es una prioridad en la atención, en el caso de la disnea hay una correlación entre gravedad y prioridad.

La concentración de RM-proADM se determinó en muestras de plasma-EDTA, mediante tecnología TRACE, en un analizador automatizado Kryptor (Kryptor, B.R.A.H.M.S., Hennigsdorf, Alemania). Las muestras de sangre fueron procesadas en la hora siguiente a su extracción para separar el plasma, hacer alicuotas y congelarlas inmediatamente a -40°C . Estas condiciones de conservación que se mantuvieron hasta su procesamiento. Los reactivos del presente estudio fueron suministrados por *Brahms Diagnostics*.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS. Al tratarse de una muestra pequeña se hizo un análisis de Kolmogorov-Smirnov sin corrección de Lilliefors para comprobar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas. En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar y rango, y las cualitativas como frecuencia y porcentaje. Para el análisis bivalente se utilizó, para comparar proporciones, la ji al cuadrado y el estadístico exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas la t-Student y el ANOVA para la comparación de más de 2 grupos, y se usó como contraste *post hoc* el test de Bonferroni. Para medir la correlación entre variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para controlar los posibles factores de confusión se utilizó un análisis estratificado y un análisis por regresión logística, con las variables 'ingreso' y 'prioridad', como variables dependientes. En el caso de la prioridad se compararon los pacientes con prioridades de mayor gravedad (prioridades 1 y 2) con el resto. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes (Tabla 1). La edad media era de 69 años (22), con un 52% de hom-

Tabla 1. Características basales de la población del estudio

Variables	n (%)
Características sociodemográficas	
Sexo masculino	26 (52)
Edad (años cumplidos) [media (DE)]	69 (22)
Institucionalizado	2 (4)
Prioridad de la asistencia según triaje	
Prioridad 2 o naranja	17 (34)
Prioridad 3 o amarillo	22 (44)
Prioridad 4 o verde	9 (18)
Antecedentes personales	
Hipertensión arterial	18 (36)
Diabetes Mellitus	6 (12)
Dislipemia	4 (8)
Enfermedad neoplásica	6 (12)
Enfermedad renal crónica	5 (10)
Enfermedad hepática	7 (14)
Enfermedad cerebrovascular	6 (12)
Insuficiencia cardíaca crónica	11 (22)
Forma de presentación	
Alteración del nivel de conciencia	7 (14)
Derrame pleural	9 (18)
Infiltrado en la radiología	18 (36)
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto) [media (DE)]	88 (16)
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)]	21 (8)
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	134 (22)
Saturación de oxígeno (%) [media (DE)]	92 (8)
Urea (mg/dl) [media (DE)]	47 (24)
Creatinina (mg/dl) [media (DE)]	1,05 (0,35)
Sodio (mEq/L) [media (DE)]	135 (5)
Glucemia (mg/dl) [media (DE)]	128 (37)
Hematocrito (%) [media (DE)]	39 (6)
Diagnóstico provisional en urgencias	
Infección respiratoria/Bronquitis	19 (38)
Neumonía	17 (34)
Exacerbación Asma	4 (8)
Exacerbación EPOC	8 (16)
Otros	2 (4)
Estancia en unidad de observación	17 (34)
Ingreso	28 (56)
Planta convencional	27 (54)
UVI	1 (2)
Diagnóstico de alta (de los 28 ingresados)	
Neumonía	11 (39,3)
Infección respiratoria/Bronquitis	8 (28,6)
Exacerbación EPOC	6 (21,4)
Otros	3 (10,8)

DE: Desviación estándar; UVI: unidad de vigilancia intensiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

bres. El valor medio de la RM-proADM fue de 1 nmol/L (0,48), con un rango entre 0,23 y 2,69 nmol/L. El diagnóstico más frecuente fue la infección respiratoria/bronquitis (38%), seguido por la neumonía (34%). Veintiocho pacientes (56%) precisaron ingreso hospitalario y uno de ellos lo hizo en la unidad de vigilancia intensiva (UVI). Tenían una prioridad 2 en el *triaje* 17 (34%). El 39,3% de los ingresados tuvieron un diagnóstico al alta de neumonía. Hubo un reingreso a los 7 días y un fallecimiento durante el ingreso con el diagnóstico provisional de neumonía.

Las diferencias observadas entre los pacientes que requirieron ingreso hospitalario frente a los dados de alta están en la Tabla 2. Los ingresados tenían una edad mayor (76 vs 60 años; $p = 0,023$). El 32,1% de ellos tenía derrame pleural, mientras que ninguno de los dados de alta lo presentaba ($p = 0,003$), y el 50% de los ingresados tenía infiltrado pulmonar, frente al 18,2% de los dados de alta ($p = 0,02$). Los que ingresaron tenían parámetros en la forma de presentación que los situaba en un perfil de mayor gravedad: la saturación de oxígeno era menor, tenían mayor

temperatura, mayores frecuencias cardíaca y respiratoria y valores plasmáticos más altos de urea y más bajos de sodio.

En la comparación de los pacientes con prioridad 2 frente a los de prioridad 3-4 (Tabla 3) aparecen sólo diferencias significativas en la frecuencia respiratoria, que es mayor en los de prioridad 2 y en la saturación arterial de oxígeno que es menor en los de esta prioridad.

Las concentraciones plasmáticas de RM-proADM fueron mayores en pacientes que ingresaron [(1,19 (0,48) nmol/L vs 0,75 (0,36) nmol/L en los de alta ($p = 0,001$)] (Figura 1). Al comparar la RM-proADM con el *triaje* (Figura 2), había valores mayores en los de prioridad 2 [1,27 (0,56) nmol/L] que en los de prioridad 3 y 4 [0,87 nmol/L (0,37), $p < 0,004$]. Había diferencias no significativas, en función del diagnóstico: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada fue de 1,18 (0,43) nmol/L, en la neumonía de 1,04 (0,57) nmol/L, en la infección respiratoria/bronquitis de 0,99 (0,39) nmol/L y en la agudización asmática de 0,58 (0,40) nmol/L.

La edad mostró una correlación significativa con los niveles de RM-proADM y con gravedad.

Tabla 2. Características diferenciales entre los pacientes que ingresan y los que son dados de alta directamente desde urgencias

Variable	Ingreso N = 28	Alta N = 22	p	OR (IC95%)
Características sociodemográficas				
Sexo masculino [n (%)]	15 (53,6)	11 (50)	0,802	1,15 (0,38-3,53)
Edad (años cumplidos) [media (DE)]	76 (15)	60 (26)	0,023	
Edad \geq 70 años [n (%)]	20 (71,4)	9 (40,9)	0,028	3,81 (1,13-12,90)
Institucionalizado [n (%)]	1 (3,6)	1 (4,5)	0,856	0,77 (0,05-13,1)
Prioridad de la asistencia				
Prioridad 2 o naranja [n (%)]	15 (53,6)	2 (9,1)	< 0,0001 ^a	
Prioridad 3 o amarillo [n (%)]	12 (42,9)	10 (35,7)		
Prioridad 4 o verde [n (%)]	0 (0)	9 (40,9)		
Antecedentes personales				
Hipertensión arterial [n (%)]	14 (50)	4 (18,2)	0,02	4,58 (1,22-17,22)
Diabetes mellitus [n (%)]	3 (10,7)	3 (13,6)	0,74	0,75 (0,14-4,16)
Dislipemia [n (%)]	2 (7,1)	2 (9,1)	0,79	0,76 (0,10-5,90)
Enfermedad neoplásica [n (%)]	5 (17,9)	1 (4,5)	0,15	4,54 (0,49-42,31)
Enfermedad renal crónica [n (%)]	4 (14,3)	1 (4,5)	0,26	3,48 (0,36-33,73)
Enfermedad hepática [n (%)]	5 (17,9)	2 (9,1)	0,38	2,16 (0,37-12,44)
Enfermedad cerebrovascular [n (%)]	4 (14,3)	2 (9,1)	0,58	1,65 (0,27-10,02)
Insuficiencia cardíaca crónica [n (%)]	9 (32,1)	2 (9,1)	0,05	4,75 (0,90-25,04)
Forma de presentación				
Alteración del nivel de conciencia [n (%)]	7 (25)	0 (0)	0,01	
Alteración radiológica [n (%)]	25 (89,3)	11 (50)	0,002	8,33 (1,94-35,90)
Derrame pleural [n (%)]	9 (32,1)	0 (0)	0,003	
Infiltrado en la radiología [n (%)]	14 (50)	4 (18,2)	0,02	4,50 (1,21-16,72)
Temperatura (°C) [media (DE)]	37,3 (0,6)	36,7 (0,6)	0,001	
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto) [media (DE)]	93 (14)	81 (16)	0,012	
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)]	23 (8)	19 (8)	0,044	
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	137 (25)	130 (18)	0,315	
Saturación de oxígeno [media (DE)]	88 (9)	96 (2)	< 0,001	
Urea (mg/dl) [media (DE)]	56 (27)	36 (15)	0,005	
Creatinina (mg/dl) [media (DE)]	1,10 (0,35)	0,98 (0,34)	0,26	
Sodio (mEq/L) [media (DE)]	134 (5,8)	137,1 (2,3)	0,015	
Glucemia (mg/dl) [media (DE)]	139,3 (38,5)	114,7 (30,8)	0,021	
Diagnóstico provisional en urgencias				
Neumonía/Resto de diagnósticos [n (%)]	13 (46,4)	4 (18,2)	0,036	3,90 (1,05-14,51)

DE: Desviación estándar.

Tabla 3. Comparación entre los pacientes en función de la prioridad categorizada en dos grupos

Variable	Prioridad 2 N = 17	Prioridad 3 o 4 N = 31	p	OR (IC95%)
Características sociodemográficas				
Sexo masculino [n (%)]	8 (47,1)	16 (51,6)	0,76	0,83 (0,26-2,72)
Edad (años cumplidos) [media (DE)]	74,12 (17,7)	66,19 (23,4)	0,23	
Edad ≥ 70 años [n (%)]	12 (70,6)	17 (54,8)	0,29	1,98 (0,56-6,97)
Antecedentes personales				
Hipertensión arterial [n (%)]	8 (47,1)	10 (32,3)	0,31	1,87 (0,55-6,29)
Diabetes mellitus [n (%)]	1 (5,9)	5 (16,1)	0,31	0,33 (0,04-3,04)
Dislipemia [n (%)]	1 (5,9)	3 (9,7)	0,65	0,58 (0,10-6,09)
Enfermedad neoplásica [n (%)]	2 (11,8)	4 (12,9)	0,91	0,90 (0,15-5,51)
Enfermedad renal crónica [n (%)]	2 (11,8)	3 (9,7)	0,82	1,24 (0,19-8,27)
Enfermedad hepática [n (%)]	4 (23,5)	3 (9,7)	0,19	2,87 (0,56-14,73)
Enfermedad cerebrovascular [n (%)]	2 (11,8)	4 (12,9)	0,91	0,90 (0,15-5,51)
Insuficiencia cardiaca crónica [n (%)]				
Forma de presentación del cuadro				
Alteración del nivel de conciencia [n (%)]	3 (17,6)	4 (12,9)	0,48	1,45 (0,28-7,38)
Alteración radiológica [n (%)]	12 (70,6)	22 (71)	0,61	0,98 (0,27-3,60)
Derrame pleural [n (%)]	4 (23,5)	5 (16,1)	0,40	1,60 (0,37-6,99)
Infiltrado en la radiología [n (%)]	7 (41,2)	10 (32,3)	0,54	1,47 (0,43-5,00)
Temperatura (°C) [media (DE)]	37,1 (0,7)	37,0 (0,7)	0,44	
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) [media (DE)]	93 (17)	85 (15)	0,07	
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) [media (DE)]	26 (9)	19 (7)	0,001	
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	135 (22)	133 (22)	0,72	
Saturación de oxígeno [media (DE)]	85 (9)	95 (2)	< 0,001	
Urea (mg/dl) [media (DE)]	53,1 (22)	44,0 (25,0)	0,22	
Creatinina (mg/dl) [media (DE)]	1,14 (0,35)	1,00 (0,34)	0,18	
Sodio (mEq/L) [media (DE)]	136 (5,0)	135 (4,8)	0,51	
Glucemia (mg/dl) [media (DE)]	129 (24,2)	128 (43,0)	0,98	
Resolución y diagnóstico provisional en urgencias				
Ingreso [n (%)]	15 (88,2)	12 (38,7)	0,001	11,88 (2,30-61,40)
Neumonía/Resto de diagnósticos [n (%)]	6 (35,3)	10 (32,3)	0,83	1,14 (0,33-3,99)

Los pacientes que ingresaban eran de mayor edad, al igual que los que tenían prioridades más altas en el triaje [prioridad 2, 74 (18) años, prioridad 3, 80 (9) años y prioridad 4, 33 (10); $p < 0,0001$]. En la comparación de RM-proADM y edad, la correlación fue positiva y significativa (R de Pearson 0,578; $p < 0,0001$). Tomando como punto de corte la edad de 70 años, los niveles de RM-proADM

fueron superiores en los pacientes mayores de 70 años (1,21 vs 0,71; $p < 0,0001$). El 63,2% de pacientes menores de 70 años se fueron de alta, frente al 31% de los mayores de 70 años.

Se controló la edad, con el punto de corte de los 70 años, mediante un análisis por regresión logística en el que se introdujeron junto a ella, los valores de RM-proADM como variable indepen-

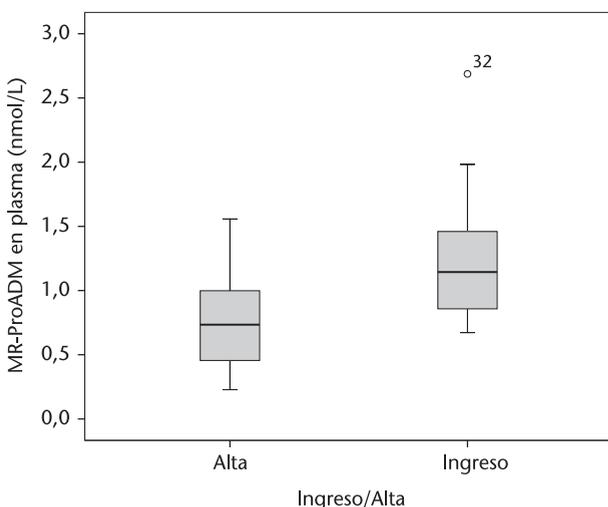


Figura 1. Relación entre los niveles de MR-proADM y el ingreso o el alta del paciente ($p < 0,001$).

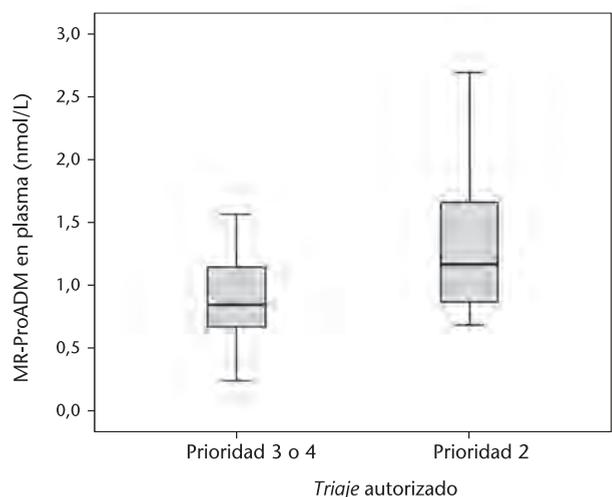


Figura 2. Relación entre los niveles de MR-proADM y la prioridad de asistencia ($p = 0,004$).

Tabla 4. Resultados del análisis por regresión logística para controlar la edad como factor de confusión con la variable 'ingreso' como dependiente

		B	E.T.	p	OR; IC95%
Paso 1	RM-proADM	2,790	1,185	0,019	16,27 (1,59- 166,11)
	Edad 70	0,247	0,771	0,748	1,28 (0,28-5,80)
Paso 2	RM-proADM	2,977	1,049	0,005	19,63 (2,51- 153,41)

La variable Edad 70 se codificó como 1 si edad \geq 70 años y 0 si $<$ 70. El porcentaje de cambio en la OR ajustada frente a la cruda es de 21%. RM-proADM: región medial de la proadrenomedalina.

diente, el ingreso y la prioridad de *triaje* como variables dependientes (Tablas 4 y 5). La edad, con este punto de corte, no tiene asociación significativa pero su inclusión sí que produjo, en ambos casos, un cambio en la OR ajustada superior al 20%, por lo que debe ser considerada como factor de confusión.

Discusión

Recientemente están apareciendo biomarcadores que ayudan al clínico a tomar decisiones y a identificar individuos con mayor gravedad de su patología y por lo tanto con peor pronóstico a corto plazo. Esto en el ámbito de los SUH cobra una importancia especial por el escaso tiempo que el médico tiene para tomar decisiones. Hay que tener en cuenta que estos marcadores no pueden sustituir a los hallazgos clínicos, aunque son herramientas de ayuda porque aportan información importante. Trabajos recientes como es el estudio BACH¹⁸ han demostrado la capacidad pronóstica de una nueva molécula que es la RM-proADM. Aunque dicho estudio está dirigido a pacientes con ICA, al incorporar a pacientes que acuden con disnea a los servicios de urgencias de varios hospitales, incluyeron un número importante de individuos con patología respiratoria, aunque ese no era su objetivo principal. Con vistas a ver cómo se podía comportar este marcador en nuestra práctica habitual y si identificaba a pacientes con mayor gravedad en este grupo de patología respiratoria, se diseñó este estudio piloto, como antesala a la realización de uno de más entidad con una inclusión multicéntrica. Es el primero que se realiza en SUH españoles que relaciona los niveles del biomarcador RM-pro-

ADM con la patología respiratoria general y con su gravedad, y aporta información relevante en la práctica clínica habitual, ya que incluye pacientes con un mayor espectro de gravedad, de leves a muy graves. Es importante saber que se trata de un estudio piloto dirigido a explorar la importancia de este marcador para el diseño posterior de un trabajo multicéntrico de mayor entidad. Al tratarse de un estudio unicéntrico y con una muestra pequeña, tiene una serie de limitaciones que se comentan al final de esta discusión.

Los pacientes con EPOC y asma agudizada están poco representados en los trabajos ya publicados. En el caso del estudio de Christ-Crain *et al*¹³ realizado en pacientes con sepsis, dentro de las etiologías respiratorias había pacientes con agudización de EPOC y de asma, pero no realizaban un análisis diferenciado de los niveles de RM-proADM en ellos, entre otras cosas por el escaso número de pacientes (14 con EPOC agudizada y 3 con agudización asmática), aparte que eran pacientes con un alto nivel de gravedad y estaban excluidos los más leves. Un estudio más reciente que reviste especial interés fue publicado por Stolz *et al*²¹, que recogieron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo sobre pacientes atendidos en un SUH por exacerbación de EPOC. En 167 pacientes pudieron demostrar el valor independiente de la concentración de MR-proADM, medida al ingreso, como predictor de supervivencia en un seguimiento a 2 años. Por último, en el estudio BACH¹⁸ aquellos pacientes con EPOC que fallecían a los 30 o a los 90 días tenían valores más elevados de RM-proADM, aunque esto no era el objetivo primario del estudio. Nuestro trabajo muestra que la RM-proADM identifica a un paciente con mayor gravedad y que precisa un

Tabla 5. Resultados del análisis por regresión logística para controlar la edad como factor de confusión con la variable 'Prioridad' como dependiente

		B	E.T.	p	OR; IC95%
Paso 1	RM-proADM	2,309	0,964	0,017	10,06 (1,52-66,53)
	Edad 70	-0,381	0,800	0,634	0,68 (0,14-3,28)
Paso 2	RM-proADM	2,090	0,830	0,012	8,09 (1,59-41,18)

La variable Edad 70 se codificó como 1 si edad \geq 70 años y 0 si $<$ 70. El porcentaje de cambio en la OR ajustada frente a la cruda es de 21%. RM-proADM: región medial de la proadrenomedalina.

abordaje más intensivo y precoz. Al contrario que los estudios comentados, el objetivo primario se relaciona con la patología respiratoria y el seguimiento, aunque probablemente corto, sí que da idea de cómo la actuación sobre el paciente en el SUH puede influir en su evolución final.

La gravedad de la presentación de la patología que originó la consulta en urgencias se midió por dos variables, el hecho de que el médico responsable del paciente junto con el neumólogo de guardia decidiesen el ingreso y el que el paciente tuviese un nivel de prioridad 2 según el *triaje*. En primer lugar se hizo una comparación entre los dos grupos de pacientes (ingresados y dados de alta directamente tras la primera asistencia) y se vio que realmente los que ingresaban tenían valores en las determinaciones analíticas que los situaba en un mayor nivel de gravedad (menor saturación de oxígeno y de natremia, valores más elevados de urea, etc.), mientras que no había casi diferencias en los antecedentes personales salvo en la edad y en la presencia de hipertensión arterial. En el grupo que ingresaba los niveles de RM-proADM eran también más elevados con diferencias estadísticamente significativas. Por lo tanto, existe una relación entre RM-proADM y la gravedad medida por la variable 'ingreso'. Esta relación hace suponer que este biomarcador ayuda en la estratificación pronóstica de los pacientes con disnea de origen respiratorio, e identifica a un grupo de mayor gravedad, no sólo en patologías concretas como neumonía^{14,15} o sepsis¹³, donde ya ha sido establecida su importancia, si no también en el resto patologías que tienen en la disnea su principal motivo de consulta en los SUH.

En cuanto a la segunda variable que relacionamos con la gravedad del cuadro respiratorio, que es tener una prioridad 2 según el STM, no hemos encontrado ninguna publicación sobre la validez de este sistema de *triaje* para determinar la gravedad en pacientes con el síntoma guía 'disnea'. Sí que hay alguna publicación en la que este nivel de *triaje* se asocia con ingreso y mortalidad²², con lo que puede ser una buena herramienta para identificar a pacientes con mayor gravedad. En la comparación entre los dos grupos había muy pocas diferencias en cuanto a la forma de presentación, aspecto que no ocurría con la otra variable. Sin embargo, los niveles de RM-proADM eran significativamente más elevados en los pacientes con prioridad 2. Cuando analizamos más a fondo esta relación de los niveles del biomarcador y la prioridad vemos que hay una relación entre ellos. Sin embargo discrimina mejor entre los pacientes más leves (prioridad 4) y los otros dos grupos aislados

(prioridad 2 y 3). Las posibles razones de esta falta de diferencias en estos pacientes con prioridades 2 y 3 pueden deberse a que son individuos, en muchas ocasiones, muy similares en cuanto a la forma de presentación y también a la escasa muestra de la que disponemos. Estos datos apoyan la validez de esta escala de *triaje* en la clasificación de los pacientes con disnea de origen respiratorio, por lo menos a la hora de diferenciar los más graves de los más leves, aspecto que hasta ahora no estaba publicado.

La asociación entre distintas variables clínicas, demográficas y analíticas y las concentraciones de RM-proADM ha sido recientemente estudiada por otros autores, que destacan el efecto que ejercen sobre este marcador la edad y la función renal²³. La edad es una variable importante en la medicina de urgencias, ya que el porcentaje de pacientes de edades elevadas atendidos es cada vez mayor y porque se relaciona con la gravedad de la presentación de muchas patologías. Por eso controlamos su efecto en la relación entre RM-proADM y las dos variables de gravedad. En ambos casos la edad, con el punto de corte en 70 años, es un factor de confusión en esta relación, que en el caso del ingreso hospitalario producía un cambio en la OR superior al 20%. Esto hace que tengamos que considerar la edad avanzada, como un factor importante a la hora de interpretar los niveles de RM-proADM en patología respiratoria en urgencias. Debe remarcar que los biomarcadores son ayuda pero no sustituyen a una valoración global del paciente y de su patología. Sin embargo, lo que pasa con la edad no pasa con otras patologías que también influyen en los niveles de RM-proADM como son la hipertensión arterial o la IC.

Son varias las limitaciones del estudio, aunque creemos que no condicionan su validez interna. La primera es que es un estudio piloto unicéntrico, realizado con una muestra pequeña, que puede influir en la significación estadística de algunas de las diferencias, y que también hace que condicione la generalización de sus resultados. Al incluir en el estudio todos los individuos con disnea de origen respiratorio, que excluye la de origen cardiológico, nos encontramos con una variedad de entidades que no disponen de índices pronósticos comunes, y otras escalas de gravedad como son el SOFA o el APACHE no son de uso habitual en nuestro servicio por lo que no se consideraron. Ante esto, se optó, como ya se ha comentado, por dos variables que diferenciasen entre los pacientes en función de su gravedad: el ingreso hospitalario, y la prioridad asignada por el sistema *triaje*. Con respecto al primer

criterio, los que ingresaban tenían más edad, factor incluido en las escalas pronósticas en patología respiratoria de origen infeccioso como la neumonía¹⁶, pero también tenían una menor saturación arterial de oxígeno y de sodio, factores relacionados con un peor pronóstico en muchas patologías^{24,25}, y con frecuencias respiratorias y cardíacas más altas. En los ingresados el porcentaje de pacientes con infiltrados pulmonares y derrame pleural en la radiografía y con alteración del nivel de conciencia era también mayor. Todo ello hace que se pueda considerar que estos pacientes tienen mayor gravedad de la patología que presentaban y que por lo tanto, esta variable se pueda usar como un índice válido de gravedad. No obstante esto supone una limitación dentro de este estudio. Otra es que no se han analizado otros biomarcadores cuyo uso se está generalizando en la práctica clínica habitual como son la proteína C reactiva y la procalcitonina, que se ha visto que se correlacionan con el pronóstico en pacientes con neumonía y con sepsis²⁶, pero que no está definida su importancia en la patología respiratoria no infecciosa. Y tampoco se han analizado otras variables importantes en los pacientes ancianos como es la dependencia funcional, que en la neumonía es un factor de riesgo²⁷. Y por último el seguimiento fue corto, solo 7 días, en el que se produjo únicamente un fallecimiento y un ingreso. Es importante determinar la capacidad pronóstica de este marcador a los 7 días, porque es un tiempo aceptable en el que sí que influye la actuación que se tuvo en el SUH, pero quizás también sería interesante como con la evolución a los 30 días de la atención.

En conclusión, al tratarse de un estudio piloto con una muestra pequeña hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados. No obstante, se observa una relación entre la severidad de la patología respiratoria y los niveles de RM-proADM. Son necesarios estudios con muestras mayores, una adecuada representación de las distintas causas de disnea y de pacientes de edades avanzadas, y en los que también se valoren otras variables clínicas y analíticas para confirmar los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

Bibliografía

- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, et al. Adrenomedullin, a novel hypotensive peptide isolated from human phaeochromocytoma. *Biochem Biophys Res Comm.* 1993;192:553-60.
- Asada Y, Hara S, Marutsuka K, Kitamura K, Tsuji T, Sakata J, et al. Novel distribution of adrenomedullin-immunoreactive cells in human tissues. *Histochem Cell Biol.* 1999;112:185-91.
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev.* 2000;21:138-67.
- Kato J, Kitamura K, Matsui E, Tanaka M, Ishizaka Y, Kita T, et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential and malignant hypertension. *Hypertens Res.* 1999;22:61-5.
- Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, et al. Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131:676-80.
- Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnet JC. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation.* 1995;92:286-9.
- Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:677-89.
- Türk HM, Buyukberber S, Sevine A, Ak G, Ates M, Sari R, et al. Relationship between plasma adrenomedullin levels and metabolic control, risk factors and diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:864-7.
- Ehrlenz K, Koch B, Preuss P, Simon B, Koop I, Lang RE. High levels of circulating adrenomedullin in severe illness: correlation with C-reactive protein and evidence against the adrenal medulla as site of origin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1997;105:156-62.
- Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004;25:1369-72.
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;51:1823-9.
- Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. *Emergencias.* 2011;23:59-64.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9:R816-824.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2006;10:R96.
- Huang DT, Kellum JA, Struck J, Rosengart MR. Midregional Proadrenomedullin as a Prognostic Tool in Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2009;136:823-31.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
- Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG, Bergmann A, Noevanu M, et al. Midregional pro-Adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care.* 2009;13:R122.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock F, Landsberg JW, Ponikowski P. Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea. Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2062-76.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1974;285:1441-6.
- Grupo español de *Triaje* de Manchester. (Consultado 31 Julio 2011). Disponible en URL: www.triajemanchester.com
- Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Müller C, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest.* 2008;134:263-72.
- Van del Wulp I, Schrijvers AJ, Van Stel HF. Predicting admission and mortality with the Emergency Severity Index and the Manchester Triage System: a retrospective observational study. *Emerg Med J.* 2009;26:506-9.
- Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Distribution and Correlates of Midregional Proadrenomedullin in the General Population. *Clin Chem.* 2009;55:1593-5.
- Llorens P, Murcia J, Laghazoufi F, Martínez-Belouqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones? *Emergencias.* 2009;21:247-54.
- Chua M, Hoyle GE, Soiza RL. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;45:253-8.
- Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Míguez R, Salcedo Martínez R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias.* 2009;21:23-7.
- Cabré M, Serra-Prat M, Force LI, Palomera E, Pallarés R. Functional status as a risk factor for mortality in very elderly patients with pneumonia. *Med Clin (Barc).* 2008;131:167-70.

Midregional proadrenomedullin plasma concentration in emergency patients with dyspnea due to respiratory disease: a pilot study

Herrero Puente P, Fernández García D, Gil Román JJ, Prieto García B, Vázquez Álvarez J, Miguel Fernández D, Houghton R

Background and objective: Adrenomedullin (ADM) is a prognostic biomarker that has proven useful in various diseases, particularly infections. The midregional proADM (MR-proADM) plasma concentration reflects the ADM level and is a more stable measure. This study aimed to explore the relationship between MR-proADM and severity of disease in patients with dyspnea due to respiratory disease.

Patients and methods: Prospective, observational (no intervention), analytical pilot study in hospital emergency department patients with shortness of breath caused by respiratory disease. We recorded sociodemographic data, priority according to the Manchester triage system (MTS), and clinical data (including laboratory findings) collected in the emergency department. A plasma sample was reserved for later determination of MR-proADM concentration. The patients were followed for 7 days after the emergency department visit in order to record the discharge diagnosis, readmission, or exitus. The assigned MTS priority level was used as a measure of severity.

Results: Fifty patients with a mean (SD) age of 69 (22) years were studied; 52% were men. Twenty-eight patients (56%) were admitted and 17 (34%) were assigned an MTS priority level of 2. The initial clinical picture indicated greater severity of disease in admitted patients than in discharged patients; the number of variables studied did not differ between patients assigned a priority level of 2 and those assigned a level of 3 or 4. MR-proADM plasma concentrations were higher in admitted patients (1.19 [0.48] nmol/L vs 0.75 [0.36] nmol/L in discharged patients; $P=.001$) and in patients assigned a priority level of 2 (1.27 [0.56] nmol/L vs 0.87 [0.37] nmol/L in those assigned lower priority; $P=.004$). When we controlled for the influence of age over 70 years, we found it to be a confounding factor that led to changes of more than 20% in the odds ratio.

Conclusion: Given that this was a small pilot study, the results must be interpreted cautiously. We detected a relationship between MR-proADM plasma concentration and severity of respiratory disease, with age proving to be a confounding factor. [Emergencias 2012;24:357-365]

Key words: Adrenomedullin. Dyspnea. Emergency health services.