



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE BIOLOGÍA

Región Media de la Pro-adrenomedulina
como Biomarcador Pronóstico de
Mortalidad en Pacientes Sometidos a Ventilación No
Invasiva en Urgencias

D. Manuel Piñero Zapata
2014

UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE BIOLOGÍA
Doctorado en Ciencias Forenses



TESIS DOCTORAL

**REGIÓN MEDIA DE LA PRO-ADRENOMEDULINA
COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE
MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A
VENTILACIÓN NO INVASIVA EN URGENCIAS**

**(Estudio realizado en el Servicio de Urgencias del
Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia)**

D. Manuel Piñero Zapata

Murcia - 2014

Dirección de la Tesis:

Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado

Dr. D. César Cinesi Gómez

UNIVERSIDAD DE MURCIA



DON AURELIO LUNA MALDONADO, CON D.N.I. NÚM. 6.935.215-W, DOCTOR EN MEDICINA, CATEDRÁTICO DE MEDICINA LEGAL Y FORENSE DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Y

DON CÉSAR CINESI GÓMEZ, CON D.N.I. NÚM. 1.189.118-H, DOCTOR EN MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES

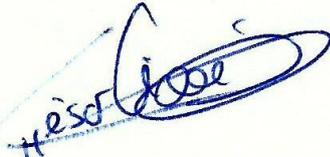
CERTIFICAN:

Que D. MANUEL PIÑERO ZAPATA con DNI nº 22.477.977-P, Graduado en Enfermería y Máster Universitario en Ciencias Forenses, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada **“REGIÓN MEDIA DE LA PRO-ADRENOMEDULINA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A VENTILACIÓN NO INVASIVA EN URGENCIAS”**, y una vez revisada, consideramos que reúne los requisitos exigidos encontrándola conforme para su lectura.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Murcia, a treinta de noviembre de dos mil catorce.



Prof. Dr. D. Aurelio Luna Maldonado



Dr. D. César Cinesi Gómez

Nothing happens unless first a dream.-
Carl Sandburg

A Eva, mi mujer,
Inconmensurable en su bondad,
Inestimable en su incondicional apoyo,
Fundamental, al fin, en esta odisea académica.

-Juan Piñero Buitrago (mi padre), *In Memoriam*-

AGRADECIMIENTOS

Es para mí un honor haber podido contar durante la realización del presente trabajo con la inestimable colaboración de las siguientes personas a las que quiero dejarles constancia de mi gratitud y en su homenaje quedarán para siempre grabados sus nombres en esta bandeja que constituye mi tesis doctoral.

Al Profesor Dr. D. Aurelio Luna Maldonado, Catedrático de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Murcia, antiguo conocido, habitual ya en la dirección de mis trabajos y al que, desde siempre, he tenido en gran estima y admiración; por su incondicional ayuda, dirección y apoyo durante la realización de la presente tesis así como la aportación de los reactivos necesarios para la determinación del péptido MR-proAdrenomedulina; todo lo cual ha sido de todo punto imprescindible y ha hecho posible llevarla a feliz término.

Al Dr. D. César Cinesi Gómez, sublime Urgenciólogo del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, compañero y gran amigo, mi *alter ego* en el devenir profesional diario y al que profeso una gran admiración profesional; por sus ideas, aportaciones científicas, colaboración y co-dirección de la tesis.

Al Dr. D. Pascual Piñera Salmerón, Facultativo Jefe del Servicio de Urgencias del H.G.U.R.S., por su apoyo y permiso para realizar el estudio en el mencionado servicio.

Al Dr. D. Francisco Valeriano Avilés Plaza y a la Dra. D^a. Miriam Martínez Villanueva, ambos Facultativos Especialistas en Análisis Clínicos del Laboratorio de Bioquímica del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia por el análisis de las muestras de sangre para la determinación del marcador peptídico MR-proAdrenomedulina.

Al Dr. D. José Antonio Noguera Velasco, Facultativo Especialista en Análisis Clínicos, Jefe del Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca por permitir que las determinaciones del péptido MR-proAdrenomedulina fuesen realizadas en su Servicio.

A D. Juan José Ferrer Pérez, Enfermero Supervisor del Servicio de Urgencias del H.G.U.R.S., compañero y amigo, por su permanente e incondicional disponibilidad.

Al personal de enfermería, técnico y auxiliar del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia que ha intervenido en el procesado y custodia de las muestras de sangre.

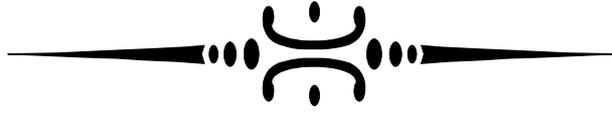
A aquellos compañeros médicos y enfermeros del Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia que con su profesionalidad y sentido de equipo han querido colaborar día tras día en la selección de los casos objeto del presente estudio así como en la extracción de las muestras, objeto fundamental sin el que no hubiese sido posible llevarlo a cabo.

ÍNDICE

CERTIFICADO	v
DEDICATORIA	vii
AGRADECIMIENTOS.....	ix
ÍNDICE	1
RESUMEN	7
PALABRAS CLAVE	8
ABSTRACT	9
KEYWORDS	10
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA.....	13
1.1.1. Síndromes de Hipoventilación	21
1.1.2. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.....	25
1.1.3. Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico (E.A.P.)	29
1.2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA	32
1.2.1. Ventilación Mecánica No Invasiva en la E.P.O.C.	36
1.2.2. Ventilación Mecánica No Invasiva en el E.A.P.	36
1.2.3. Ventilación Mecánica No Invasiva en los Trastornos Respiratorios del Sueño..	37
1.3. MARCADORES PARACLÍNICOS DE LA DISNEA EN EL ESTUDIO.	38
1.3.1. Ácido Láctico	40
1.3.2. Amino-Terminal Propéptido Natriurético Cerebral (NT-proBNP)	44
1.3.3. Procalcitonina.....	50
1.3.4. Región Media de la Proadrenomedulina (MR-proADM)	54
1.4. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.....	62
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	67
3. MATERIAL Y MÉTODOS	71
3.1. AUTORIZACIONES PARA EL ESTUDIO.....	71
3.2. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD	71
3.3. FECHA DE INICIO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	72
3.4. SELECCIÓN DE CASOS	73
3.4.1. Población de Estudio.....	73

3.4.2.	Criterios de Inclusión/Exclusión/Retirada.....	73
3.4.3.	Tamaño Muestral.....	74
3.5.	MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	74
3.6.	MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.....	75
3.7.	MÉTODOS DE LABORATORIO	77
3.7.1.	Determinación de la MR-proADM.....	77
3.8.	VARIABLES DEL ESTUDIO	86
3.8.1.	Definición de las Variables.....	87
3.9.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
3.10.	PROCESAMIENTO DE DATOS Y TEXTO	91
3.11.	MÉTODO ESTADÍSTICO	92
3.12.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	94
3.13.	CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO.....	96
3.14.	HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	97
4.	RESULTADOS.....	101
4.1.	EDAD Y SEXO	101
4.2.	ANTECEDENTES PERSONALES	102
4.3.	VARIABLES CLÍNICAS.....	103
4.4.	DIAGNÓSTICO, DESTINO, DÍAS DE ESTANCIA Y <i>EXITUS LETALIS</i>	104
4.4.1.	Diagnóstico.....	104
4.4.2.	Destino	105
4.4.3.	Días de Estancia.....	105
4.4.4.	<i>Exitus Letalis</i>	106
4.5.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES.....	108
4.5.1.	Relación entre las Variables Independientes y los “Días de Estancia”	109
4.5.2.	Relación entre la “MR-proADRENOMEDULINA” y los “Días de Estancia”	111
4.5.3.	Relación entre las Variables Indptes. y la “Mortalidad Intrahospitalaria”	112
4.5.4.	Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad Intrahospitalaria”	118
4.5.5.	Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 30 Días”	118
4.5.6.	Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 30 Días”	122
4.5.7.	Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 60 Días”	123
4.5.8.	Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 60 Días”	128
4.5.9.	Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 90 Días”	129
4.5.10.	Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 90 Días”	134
5.	DISCUSIÓN.....	139

5.1.	EDAD Y SEXO	139
5.2.	ANTECEDENTES PERSONALES	140
5.3.	VARIABLES CLÍNICAS.....	145
5.4.	DIAGNÓSTICO, DESTINO, DÍAS DE ESTANCIA Y <i>EXITUS LETALIS</i>	149
5.6.	RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA MORTALIDAD	154
5.6.1.	Relación Entre la Edad > 75 Años y la Mortalidad.....	155
5.6.2.	Relación entre el diagnóstico de Sepsis y la Mortalidad.....	155
5.6.3.	Relación entre el uso de VMNI domiciliaria y la Mortalidad	156
5.6.4.	Relación Entre la Creatinina > 1,5 mg/dL y la Mortalidad	157
5.6.5.	Relación Entre el Ácido Láctico > 2 mmol/L y la Mortalidad.....	158
5.6.6.	Relación Entre la ProCalcitonina > 2 ng/mL y la Mortalidad.....	159
5.6.7.	Relación Entre el NT-proBNP > 5.180 pg/mL y la Mortalidad.....	161
5.6.8.	Relación Entre la MR-proADM y la Mortalidad	162
5.7.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	165
6.	CONCLUSIONES	171
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	175



RESUMEN
Y ABSTRACT



RESUMEN

TÍTULO: Región Media de la pro-Adrenomedulina como biomarcador pronóstico de mortalidad en pacientes sometidos a ventilación no invasiva en urgencias.

La disnea aguda es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios. En las situaciones de mayor gravedad que provocan disnea tales como el edema agudo de pulmón o la insuficiencia respiratoria hipercápnica, e incluso la sepsis grave, entre otras, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es el procedimiento terapéutico de elección para el manejo de los pacientes que padecen disnea en el servicio de urgencias. El diagnóstico temprano y la precoz intervención es determinante para obtener buenos resultados. El uso de biomarcadores es cada vez más apreciado para la precisión del diagnóstico y el manejo más adecuado de los pacientes críticos. La región media del péptido proadrenomedulina (MR-proADM) es un biomarcador de omnipresente distribución tisular en el cuerpo humano con niveles aumentados en el curso de algunas patologías de gran importancia para el compromiso vital y cuyo curso clínico va frecuentemente asociado a la disnea.

El objetivo principal de nuestro estudio fue establecer la asociación existente entre los niveles plasmáticos del péptido MR-proAdrenomedulina y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes sometidos a VMNI por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada con independencia de la patología de origen.

El estudio se realizó sobre una cohorte de 191 pacientes seleccionados por ser tratados con VMNI por disnea aguda o crónica agudizada de cualquier etiología, excepto quirúrgica o neuromuscular, en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia entre noviembre de 2012 y diciembre de 2013.

La mediana de edad de nuestros pacientes estuvo en 79 años con un 61,78% de mayores de 75. El antecedente con mayor presencia fue el Hipertensión Arterial con un 86,9%; y el tabaquismo estuvo presente en el 85,4% de los varones frente al 16,5% de las mujeres. Los diagnósticos de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” y de “Insuficiencia Respiratoria” fueron los más frecuentes con diferencia sobre los demás y distribuidos casi

a la par. La mortalidad en el servicio de urgencias fue del 3,1% y la total fue del 28,3% con un 16,8% de mortalidad intrahospitalaria, destacando la mortalidad en la “Sepsis” con un 83,3%. El porcentaje de mortalidad encontrada fue del 16,8% para la intrahospitalaria, del 22% a los 30 días desde su ingreso, del 25,7% a los 60 días y del 28,3% a los 90. La MR-proAdrenomedulina presentó una mediana de 0,57 nmol/L (0,29-3,19 nmol/L) y no se encontró correlación de ésta con los días de estancia hospitalaria ni tampoco con la mortalidad de los pacientes en ninguno de los segmentos de seguimiento (intrahospitalaria, 30, 60 y 90 días).

En conclusión y a pesar de no haber encontrado relación alguna entre la MR-proADM y la Mortalidad Intrahospitalaria de los pacientes de nuestro estudio, sí hemos encontrado que la “Edad > 75 años”, la “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y la “Creatinina > 1,5 mg/dL” han sido las variables que han presentado mayor capacidad de predicción para la “Mortalidad Intrahospitalaria”; y para la “Mortalidad a 30 días” fueron, el NT-proBNP > 3.120 pg/mL y el diagnóstico de “Sepsis”.

PALABRAS CLAVE

Proadrenomedulina, MR-proADM, Biomarcadores en disnea, Proadrenomedulina en la insuficiencia respiratoria aguda, Ventilación mecánica no invasiva, VMNI.

ABSTRACT

TITLE: Mid-regional pro-adrenomedullin as a mortality prognosis biomarker in patients treated with non-invasive ventilation in the emergencies department.

Acute dyspnoea is one of the most common causes for visits to emergency departments. In more serious situations that cause dyspnoea such as pulmonary oedema, hypercapnic respiratory failure, and severe sepsis, among others, non-invasive ventilation (NIV) is the therapeutic method of choice for the management of patients with dyspnoea in the emergency department. Early diagnosis and early intervention is crucial to obtain good results. The use of biomarkers is increasingly appreciated for accurate diagnosis and more suitable management of critically ill patients. The middle region of proadrenomedullin peptide (MR-proADM) is a ubiquitous biomarker tissue distribution in the human body with increased levels in the course of certain diseases of great importance for vital engagement and whose clinical course is often associated with dyspnoea.

The first aim of our study was to establish the association between plasma levels of MR-proADM and in-hospital mortality in patients undergoing NIV for acute respiratory failure regardless of source.

The study was conducted on a cohort of 191 patients selected to be treated with NIV for acute or exacerbated chronic dyspnoea from any cause, except surgical or neuromuscular, in the Emergency Department of the "Reina Sofia" University General Hospital in Murcia between November 2012 and December 2013.

The median age of patients was 79 years old with a 61.78% of over 75's. The greatest presence antecedent was the Hypertension with 86.9%; and smoking was present in 85.4% of men compared to 16.5% of women. Diagnostics "congestive heart failure" and "respiratory failure" were the most common by far over the other and distributed almost at par. Mortality in the ED was 3.1% and the total was 28.3% with 16.8% in-hospital mortality, highlighting mortality in "Sepsis" with 83.3%. The percentage of mortality was found for 16.8% in-hospital, 22% at 30 days from admission, 25.7% at 60

days and 28.3% at 90. Mid-regional pro-adrenomedullin presented a median of 0.57 nmol/L (from 0.29 to 3.19 nmol/L) and no correlation was found with this hospital stay nor the mortality of patients in any of the segments up (in-hospital, 30, 60 and 90 days).

In conclusion and despite not find any relationship between mid-regional pro-adrenomedullin and in-Hospital mortality of patients in our work, we did find that the "Age > 75 years old," the "ProCalcitonin > 2 ng/mL" and the "Creatinine > 1.5 mg/dL" variables have been made available to greater predictability for the "in-Hospital mortality"; and to the "mortality at 30 days" were, "NT-proBNP > 3,120 pg/mL" and the diagnosis of "sepsis".

KEYWORDS

Proadrenomedullin, MR-proADM, Biomarkers in dyspnoea, Proadrenomedullin in acute respiratory failure, Noninvasive ventilation, NIV.



INTRODUCCIÓN



1. **INTRODUCCIÓN**

La disnea aguda es, junto al dolor torácico agudo, una de las causas más frecuentes de demanda de atención en los servicios de urgencias hospitalarios³. Su fisiopatología es compleja con más de treinta enfermedades identificadas como causa etiológica de disnea aguda y en más de un tercio de los pacientes que consultan por este motivo es atribuible a dos o más enfermedades concurrentes⁶.

Como síntoma que es, se trata de una sensación subjetiva que los pacientes manifiestan como “sed de aire” y que aumenta su trabajo respiratorio, a veces hasta el fracaso muscular, instaurándose en corto espacio de tiempo y pudiendo aparecer en reposo, tras una leve o moderada actividad física, secundariamente a disfunciones orgánicas como corazón o pulmón, e incluso por ansiedad. No se considera patológica cuando es secundaria a ejercicio físico intenso en personas sanas o no acostumbradas al esfuerzo³.

1.1. **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA**

El aparato respiratorio comprende los pulmones, el sistema nervioso central (SNC), la pared torácica (con el diafragma y los músculos intercostales) y la circulación pulmonar. Los pulmones son los órganos encargados del intercambio de gases; aunque su principal función es permitir este intercambio, también

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE DISNEA AGUDA³

RESPIRATORIA

- Obstrucción de la vía aérea extratorácica: cuerpos extraños, edema de glotis.
- Obstrucción de la vía aérea intratorácica: asma bronquial, EPOC, inhalación de gases.
- Enfermedades parenquimatosas: atelectasia, neumonía.
- Enfermedad pulmonar vascular oclusiva: TEP.
- Síndrome del distrés respiratorio del adulto.
- Enfermedades de la pleura: derrame pleural, neumotórax.

CARDIOCIRCULATORIA

- Edema agudo de pulmón, anemia.

ACIDOSIS METABÓLICA

MECÁNICA

- Contusiones, fracturas costales, *volet* costal.

PSICÓGENA

- Síndrome de hiperventilación alveolar.

son importantes otras funciones para las que está diseñado, como la función metabólica de algunos compuestos, la función de filtro para algunos materiales no deseados de la circulación sanguínea así como la de reservorio de sangre. Las vías respiratorias constan de una serie de ramificaciones tubulares que progresivamente se van estrechando, acortando y multiplicándose a medida que profundizan en el pulmón y se alejan de la tráquea; ésta se divide en bronquios principales derecho e izquierdo, los cuales se dividen a su vez en bronquios lobulares para más adelante hacerlo en segmentarios, y así hasta llegar a los bronquiolos terminales. Todos estos bronquios constituyen las vías respiratorias de conducción y no poseen alvéolos. Son los bronquiolos terminales los que se dividen dando lugar a los bronquiolos respiratorios, de los que surgen algunos alvéolos, para llegar finalmente a los conductos alveolares, y estos sí se encuentran completamente tapizados por alvéolos. La parte pulmonar distal a un bronquiolo terminal forma una unidad anatómica denominada ácino que constituye la zona respiratoria. Cada uno de los alvéolos mide unos 0,2 mm de diámetro; de éstos alvéolos encontramos que hay unos 500 millones en el pulmón humano. Este inmenso número de unidades alveolares permite obtener un área de difusión prodigiosamente grande, entre 50 y 100 m² de superficie para un volumen aproximado de unos 4 litros tan sólo. Esta estructura es inherentemente inestable a causa de la tensión superficial del líquido que tapiza los alvéolos y cuyas fuerzas tienden a colapsarlos, aunque parte de las células que los revisten secretan una sustancia tensoactiva denominada surfactante que disminuye considerablemente esta tensión superficial aumentando su estabilidad; sin embargo, el colapso de las pequeñas vías respiratorias es siempre una potencial complicación que se observa frecuentemente en algunas patologías. Los alvéolos son más grandes en las partes superiores de los pulmones que en las partes inferiores debido al efecto de la gravedad. La pared alveolar entre dos alvéolos adyacentes está hecha de dos capas de epitelio alveolar cada una sobre una membrana basal distinta rodeando la red vascular capilar. Estos capilares se encuentran enclavados entre las fibras elásticas y colágenas y entre los músculos lisos y los nervios.

Los vasos sanguíneos pulmonares también están constituidos por ramificaciones de tubos que se inician en la arteria pulmonar y van multiplicándose hasta desarrollar los capilares alveolares para, de forma inversa, regresar a las venas pulmonares. El diámetro de los capilares es el suficiente para que pase un hematíe a través de su luz (entre 7 y 10

µm). Las longitudes de los segmentos son tan cortas que el denso retículo forma una lámina casi continua de sangre en la pared alveolar, lo que resulta muy eficaz para el intercambio de gases. Cuando la presión en los capilares aumenta hasta elevados niveles o cuando los alvéolos se encuentran hiperinsuflados y debido a la extrema delgadez de la membrana alvéolo-capilar, los capilares pueden verse lesionados produciéndose cambios estructurales en los mismos que pueden provocar la extravasación del plasma, e incluso de los hematíes, a los espacios alveolares. La totalidad del gasto cardíaco procedente del ventrículo derecho es recibido por la arteria pulmonar, sin embargo, el circuito pulmonar es de baja presión y su resistencia muy pequeña; se precisa sólo una presión de 20 cm H₂O para un flujo de 6 L/m. La sangre pasa sólo 0,75 seg. por el interior de los capilares pulmonares, tiempo más que suficiente para soltar el dióxido de carbono y cargar el oxígeno necesario equilibrando las presiones a ambos lados de la membrana.

El Sistema Nervioso Central (SNC) controla la actividad de los músculos de la pared costal que sirven de bomba para la respiración. La regulación de la respiración está dada por muchos factores, incluyendo los receptores químicos centrales, situados a nivel del bulbo raquídeo, en el sistema nervioso central, cerca de la salida de los nervios craneales noveno y décimo; los receptores químicos periféricos, los cuales están localizados en el glomus carotideo y cayado aórtico; y los propioceptores en las vías respiratorias (receptores de Hering-Breuer), pared torácica y diafragma. El proceso automático de la respiración se produce a expensas de impulsos provenientes del tronco encefálico, comprendido por grupos de neuronas localizadas en el bulbo raquídeo y en la protuberancia, concretamente se reconocen el centro respiratorio bulbar que involucraría al ritmo respiratorio, el centro apnéusico cuya función estaría relacionada con la regulación de la inspiración, y finalmente, el centro neumotáxico implicado en inhibirla al efecto de regular el volumen inspiratorio. Sin embargo, la corteza cerebral puede obviar la información de estos centros si se desea un proceso voluntario de la respiración. En el ciclo respiratorio, la inspiración es más corta que la espiración y generalmente se expresa en una proporción de 1:2 ó 1.5:2. La pequeña pausa que ocurre después de la inspiración forma parte de este ciclo.

Como estos componentes del aparato respiratorio actúan de forma concertada para lograr el intercambio gaseoso, el mal funcionamiento de uno de ellos, o de su

interrelación, puede dar lugar a alteraciones de la función. El pulmón es el órgano destinado al intercambio de gases.

Las principales funciones del aparato respiratorio son, la eliminación de la cantidad adecuada de CO₂ contenido en la sangre, producto de desecho metabólico, y que llega a los alvéolos pulmonares a través de la circulación pulmonar y el abastecimiento a esta misma sangre de la cantidad necesaria de O₂ para que pueda desarrollarse el metabolismo en condiciones fisiológicas allá donde sea necesario. Para que esto se realice de manera adecuada debe existir una **ventilación** que provea del necesario aporte de aire puro a los alvéolos dando lugar a dos subfunciones, la oxigenación que proporciona el O₂ y la ventilación propiamente dicha que retira el CO₂; pero además se precisa de la **perfusión**, esto es, la circulación sanguínea que fluye a través de los capilares pulmonares, tal como se ha expresado anteriormente; y finalmente, el tercer componente de la respiración responsable del intercambio es la **difusión**, mecanismo según el cual se produce el intercambio de oxígeno y de dióxido de carbono entre el aire y la sangre a través de la membrana alveolo-capilar de espesor inferior a 1 µm, de hecho, en algunas áreas puede estar en torno a 0,2-0,3 µm, de tal forma que una molécula de gas que pasa desde el alvéolo a la sangre debe atravesar las siguientes capas: una capa única de células epiteliales alveolares con su membrana basal, un espacio que contiene tejidos conectivos colágeno y elástico y las membranas basales así como las células endoteliales de los capilares. Esta membrana permeable es, en esencia, una barrera líquida. Ambos procesos de intercambio de O₂ y CO₂ se realizan mediante difusión pasiva a favor de un gradiente de presión, siguiendo una dirección desde la zona en la cual la presión parcial del gas es mayor hacia aquella en la que es de menor cuantía. La ley de Fick establece que la cantidad de gas que se desplaza a través de una lámina de tejido es proporcional al área de la misma, pero inversamente proporcional a su grosor. El alvéolo es una pequeña bomba que constantemente ingresa oxígeno y expelle dióxido de carbono por el fenómeno de difusión; para mantener la constancia de su composición gaseosa, se establecen dos sistemas de gradientes de presión: uno entre el oxígeno alveolar y el oxígeno venoso del capilar pulmonar y otro más pequeño entre el dióxido de carbono venoso y el alveolar. La permeabilidad de la membrana alveolar, cuando está disminuida, constituye un obstáculo sólo para el paso de oxígeno y no del CO₂; esto se debe a que el CO₂ es un gas muy soluble, 25 veces más que el oxígeno. Así, la

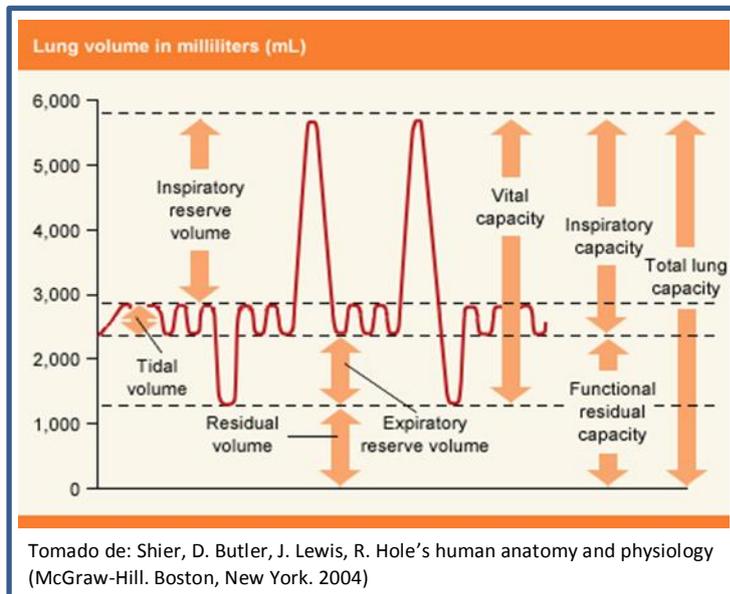
difusión depende de: la permeabilidad de la membrana, que permite el paso de partículas de gas, de la tensión o presión parcial del gas a cada lado de la membrana (gradiente) y de la solubilidad del gas a cada lado de la membrana. Pero, mientras que la captación de O_2 depende del gasto cardíaco y de la diferencia arterio-venosa pulmonar de oxígeno, la eliminación de CO_2 depende directamente de la ventilación alveolar. Se puede decir que la “oxigenación” va a estar determinada por la interacción cardiopulmonar, mientras que la “ventilación” es el resultado de la interacción “toraco-pulmonar”, es decir, la interacción entre las fuerzas de la caja torácica y las pulmonares que actúan como una “bomba neumática”, y todo ello, bajo el control de los centros respiratorios. De tal forma, la oxigenación es el mejor índice o parámetro de la función respiratoria; una PaO_2 normal indica que la oxigenación de la sangre se realiza eficientemente, pero la determinación más útil y la de valor práctico es la $PaCO_2$, que refleja directamente la eficacia de la ventilación alveolar.

Además del intercambio de gases, los pulmones tienen otra importante función, la metabólica según la cual, diversas sustancias vasoactivas son metabolizadas por ellos activándolas, como ocurre en el caso de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, o inactivándolas como algunas prostaglandinas e incluso la noradrenalina por recaptación. Asimismo, desempeñan un papel en el mecanismo de la coagulación sanguínea debido a que en ellos existe un gran número de mastocitos que contienen heparina. Además, pueden los pulmones secretar inmunoglobulinas en el moco bronquial y también tienen función de síntesis de algunos fosfolípidos así como de proteínas. Aunque no siempre alguna de estas funciones metabólicas es beneficiosa como ocurre con la liberación de proteasas de leucocitos en los pulmones, que causan la escisión del colágeno y la elastina, lo que puede producir un enfisema.

El número de respiraciones por minuto (frecuencia respiratoria) de un individuo normal en condiciones de reposo oscila entre las 12 y las 16; el volumen corriente que mueve con cada respiración está en torno a los 500 cc, aunque una parte de ese volumen (el 30% aproximadamente) no contribuye al intercambio gaseoso ya que permanece en el espacio muerto anatómico constituido por las vías respiratorias carentes de alvéolos y está reflejado por la morfología de los pulmones, pudiendo ser determinado mediante el método de Fowler; sin embargo, por el método de Bohr se puede medir el volumen

pulmonar que no elimina CO₂ y dado que es una medida funcional, a este volumen se le denomina espacio muerto fisiológico.

En las personas sanas, los volúmenes son casi iguales, sin embargo, en pacientes con neumopatías, el espacio muerto fisiológico puede ser considerablemente mayor por

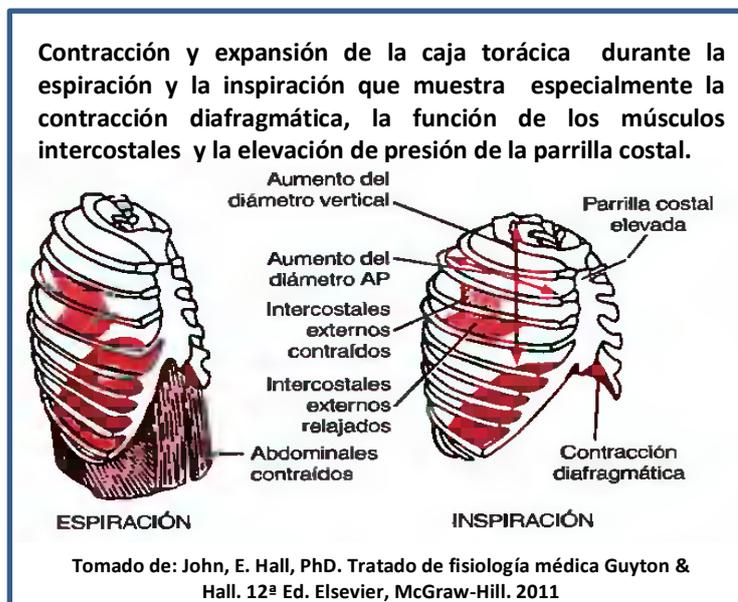


el desequilibrio entre el flujo sanguíneo y la ventilación en los pulmones. Los pulmones son estructuras elásticas que contienen fibras colágenas y elásticas, resistentes a la expansión. La distensibilidad se define como el cambio de volumen por unidad de cambio de presión a través del pulmón.

Para que el pulmón normal contenga aire tiene que estar distendido por una presión positiva interna, esto es, dentro de las vías respiratorias y espacios alveolares, o por una presión negativa externa, es decir, fuera del pulmón. La pared torácica es también una estructura elástica que se puede comprimir y expandir. Para que los pulmones y la pared torácica asuman un volumen distinto de su volumen de reposo, es decir, de su capacidad residual funcional (CRF), tienen que alterarse las presiones interna o externa; estas presiones pueden cambiarse, por ejemplo, con un ventilador mecánico que suministre una presión positiva a las vías respiratorias y alvéolos, o los músculos respiratorios pueden oponer una fuerza activa a la tendencia de los pulmones y de la pared torácica a volver a la CRF que representa el punto de equilibrio del sistema respiratorio, en el cual la presión elástica de la caja torácica y la presión elástica del tórax son iguales y de sentido opuesto y, como consecuencia, el tórax se encuentra en reposo. Durante la inspiración hasta volúmenes superiores a la CRF (distensibilidad o *compliance*), los músculos inspiratorios deben superar activamente la tendencia del aparato respiratorio a disminuir los volúmenes hasta la CRF, esto es, la elasticidad pulmonar. Los pulmones pueden expandirse y contraerse de dos maneras: 1) por el movimiento hacia abajo y hacia arriba del diafragma para alargar y acortar la cavidad torácica, y 2) por elevación y descenso de las costillas

para aumentar y disminuir el diámetro anteroposterior de la cavidad torácica. La respiración normal y tranquila se consigue por el primero de estos sistemas, es decir, por el movimiento del diafragma que se contrae durante la inspiración mientras que durante la espiración simplemente se relaja y es el retroceso elástico de los pulmones, de la pared torácica y de las estructuras abdominales el que comprime los pulmones. Durante la respiración enérgica, sin embargo, las fuerzas elásticas no tienen la potencia suficiente para provocar la espiración rápida necesiéndose de la intervención de los músculos abdominales que con su contracción activa empujan el contenido abdominal hacia arriba contra la superficie inferior del diafragma. El segundo método de expansión pulmonar consiste en elevar la caja torácica proyectando las costillas hacia adelante junto con el esternón y aumentando el diámetro anteroposterior del tórax en un 20 % más durante la espiración forzada que durante la inspiración. Los principales determinantes de la capacidad pulmonar son la rigidez pulmonar y la fuerza de los músculos respiratorios. Si los pulmones se hacen más rígidos, es decir, menos distensibles, disminuye la capacidad pulmonar. Si los músculos inspiratorios están significativamente debilitados son menos capaces de contrarrestar la retracción elástica de los pulmones y disminuye la capacidad pulmonar.

La pleura, por su parte mantiene una presión negativa de aproximadamente unos -5 cm de H₂O, que es la cantidad de aspiración necesaria para mantener los pulmones abiertos en su nivel de reposo. Después, durante la inspiración normal, la expansión de la caja torácica tracciona de los pulmones con más fuerza



todavía generando una presión aún más negativa hasta un valor medio de, aproximadamente, unos -7,5 cm H₂O entre ambas pleuras, parietal y visceral.

Los dos principales patrones de función ventilatoria anormal, según los valores pulmonares estáticos y la espirometría, son el restrictivo y el obstructivo⁷⁻¹³.

La Insuficiencia Respiratoria (IR) como fracaso respiratorio es la situación en la que los mecanismos fisiológicos pulmonares son incapaces de mantener la pO_2 arterial por encima de 60 mm de Hg. Se considera insuficiencia respiratoria cuando los valores, determinados en sangre arterial son: $pO_2 < 60$ mm Hg y/o $pCO_2 > 45$ mm Hg y $pH < 7,35$; o cuando la saturación de oxígeno, medida mediante pulsioximetría, está por debajo del 90%. Esta insuficiencia respiratoria puede clasificarse como “**aguda**” (IRA) cuando además de cumplir con los criterios antes mencionados, es de instauración reciente (fracaso respiratorio agudo), y como “**crónica**” (IRC) cuando la pO_2 es inferior a 50 mm Hg y es de larga evolución (fracaso respiratorio crónico); a su vez, La IRC también se puede clasificar según su etiopatogenia en: IR parcial que cursa con hipoxemia sin hipercapnia e IR global que cursa con hipoxemia e hipercapnia. También podemos encontrarla como “**crónica agudizada**” si el episodio es considerado como la descompensación de una insuficiencia de larga evolución. Durante el curso de una IRC pueden aparecer episodios de agudizaciones debidas a un empeoramiento del mecanismo que originó la IRC o a un nuevo mecanismo inducido por el factor desencadenante. Cuando una IR se prolonga en el tiempo, se desarrollan mecanismos de compensación para intentar evitar la hipoxia. Estos mecanismos son: a) aumento de la ventilación/minuto; b) aumento del contenido de hemoglobina en sangre para mejorar el aporte a los tejidos (poliglobulia); c) disminución de la afinidad del oxígeno por la hemoglobina y d) vasoconstricción pulmonar^{14,15}. Como quiera que muchos de estos pacientes tienen una disminución crónica de los niveles de PaO_2 así como un aumento de la $PaCO_2$, el diagnóstico de agudización se basa en el grado de cambio respecto al estado habitual. En lo que se refiere a la oxigenación, una disminución aguda de la PaO_2 desde la cifra habitual en torno a 10-15 mm Hg indica insuficiencia agudizada. Como la compensación renal de la hipercapnia crónica produce un ajuste del pH arterial a valores casi normales, el carácter agudo del aumento de la $PaCO_2$ se puede valorar por el pH a menos que exista una acidosis metabólica concomitante¹⁶. Existen varios mecanismos que pueden explicar la aparición de insuficiencia respiratoria crónica, a saber: hipoventilación, alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q), efecto *shunt* y disminución de la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2)¹⁷⁻¹⁹

1.1.1. Síndromes de Hipoventilación

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR PRIMARIA

Es un trastorno de causa desconocida, caracterizado por hipercapnia e hipoxemia crónica en ausencia de una alteración identificable, bien neuromuscular o bien de la mecánica ventilatoria. Típicamente se desarrolla de manera insidiosa. A medida que aumenta el grado de hipoventilación, el paciente desarrolla letargia, fatiga, somnolencia diurna y cefalea matutina; finalmente aparecen cianosis, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. La clave diagnóstica es la acidosis respiratoria crónica. A veces no se demuestra en un único análisis de sangre arterial, pero la presencia de concentraciones elevadas de HCO_3^- debe llamar la atención sobre el trastorno crónico subyacente. Durante el sueño se produce un deterioro adicional de la ventilación, con frecuentes episodios de apnea central. La mayoría de los pacientes, a pesar de su tratamiento con fármacos estimulantes de la respiración y al suplemento de oxígeno, requieren finalmente tratamiento con ventilación mecánica²⁰.

TRASTORNOS NEUROMUSCULARES RESPIRATORIOS

Diversos trastornos primarios de la médula espinal, nervios respiratorios periféricos y músculos respiratorios producen un síndrome de hipoventilación crónica que suele desarrollarse a lo largo de meses o años. En algunos de estos trastornos (como enfermedad de la motoneurona, miastenia gravis y distrofia muscular), la afectación de los músculos respiratorios es una manifestación tardía de una enfermedad más generalizada. En otros procesos, la afectación respiratoria puede ser una manifestación precoz e incluso aislada como en el caso del síndrome de postpoliomielitis, la miopatía asociada a la deficiencia de maltasa del adulto y la parálisis diafragmática idiopática. El tratamiento de la hipoventilación alveolar crónica por enfermedad neuromuscular implica, además del tratamiento de la enfermedad subyacente, la asistencia ventilatoria²⁰.

SÍNDROME DE OBESIDAD E HIPOVENTILACIÓN

Se define como hipoventilación alveolar crónica en personas muy obesas, y se considera que es una combinación de apnea obstructiva del sueño grave y de disfunción

torácica restrictiva²¹. En el Síndrome de Hipoventilación y Obesidad (SHO), la obesidad masiva representa una sobrecarga mecánica del aparato respiratorio debido a que, el peso sobreañadido a la caja torácica y el abdomen así como su aumento de volumen, reducen la distensibilidad de la pared torácica disminuyendo la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratoria, sobre todo en posición de decúbito, como consecuencia de la restricción impuesta a la expansión de la caja torácica y del diafragma. Aunque también presente, la caída en la distensibilidad pulmonar es menos importante y reconoce un doble mecanismo: aumento del volumen sanguíneo pulmonar y colapso alveolar como consecuencia del cierre de la pequeña vía aérea, en particular en las bases pulmonares²². En la mayoría de estos individuos obesos, el impulso central suele ser insuficiente para mantener una PCO_2 normal. Sin embargo, una pequeña proporción de ellos desarrolla hipercapnia e hipoxemia crónicas y finalmente policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha. El trastorno de los pacientes que también desarrollan somnolencia diurna se ha designado como *síndrome de Pickwick* en honor a Charles Dickens, el cual en su *The posthumous paper of the Pickwick Club* de 1836 presentó al obeso con problemas respiratorios, por antonomasia. En muchos casos desarrollan apnea del sueño y la mayoría de los pacientes tiene una reducción del impulso respiratorio central²⁰. La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), frecuentemente presentes en los pacientes obesos pueden potenciar o agravar la hipoventilación alveolar²³. El tejido adiposo tiene funciones inmunitarias y la obesidad se acompaña de un estado de inflamación sistémica²⁴.

Se ha comprobado que la administración de un estimulante respiratorio, tal como la progesterona, en pacientes con Síndrome de Hipoventilación y Obesidad (SHO), está acompañada de una normalización de la $PaCO_2$ ²⁵. La leptina, cuyos receptores se encuentran en el hipotálamo mayoritariamente, tiene una importante implicación en la regulación del peso corporal. Sus niveles plasmáticos se correlacionan con la masa adiposa y actúan activando receptores específicos que disminuyen el apetito e incrementan el gasto energético, pero, al parecer, también tienen una implicación en el control de la ventilación, de tal forma que niveles altos de esta hormona en el sujeto obeso estimularían los centros respiratorios, por lo que en teoría la hipoventilación en personas obesas no estaría justificada a no ser por el desarrollo de una resistencia a la

leptina²⁶. Estudios recientes llevados a cabo en ratas confirman que el déficit o la resistencia a la leptina puede desempeñar un papel importante en la alteración de la ventilación²⁵.

SÍNDROME DE APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO

Se define como el cese intermitente del flujo aéreo en la nariz y la boca durante el sueño. Se consideran importantes las apneas de más de 10 segundos de duración, pero en la mayoría de los casos suelen durar 20-30 segundos e incluso más²⁰. Fue descrito inicialmente en pacientes con síndrome de Pickwick, en la actualidad conocido como SHO y se caracteriza por la coexistencia de obesidad, somnolencia e hipercapnia²⁷. En la actualidad se sabe que el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) no está presente en todos los pacientes con SHO y, por otra parte, que sólo una minoría de pacientes con SAHS desarrolla hipercapnia diurna. Tanto estudios clásicos como recientes han demostrado la relación entre la presencia de hipercapnia en pacientes con SAHS estables y la coexistencia de obesidad mórbida o de EPOC. También se ha encontrado que los pacientes con SAHS que presentan insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, suelen ser más obesos y el consumo de alcohol y sedantes son variables predictoras de la misma²⁸⁻³⁰.

*"...Atada a la trasera de la carretela había una cesta de grandes dimensiones... y sobre ella sentábase un gordo y rubicundo mozalbeta, en estado de somnolencia... Despertó el obeso mancebo, abrió sus ojos, tragó el bocado de torta... José...; dichoso chico, ya se durmió."*²

-Los papeles póstumos del Club Pickwick-
(Charles Dickens, 1836).

En el SAHS también se ha encontrado evidencia de la relación con los niveles de leptina, demostrándose que la hipoxemia intermitente es un potente estimulante de la liberación de esta hormona independientemente del nivel de obesidad³¹.

SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La prevalencia del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) se estima que oscila entre el 7 y el 14% en adultos varones y entre el 2 y 7% en mujeres. Se caracteriza por la ausencia recurrente de la respiración por periodos de 10 segundos debido al colapso de la parte posterior de la faringe, estando presente, por lo general, el ronquido. Los predictores del SAOS son, la obesidad (cintura-cadera > 1 en adultos varones y > 0,85

en mujeres), el sexo masculino, la edad > 55 años, el índice de masa corporal > 30 kg/m², el ronquido, que aparece durante los episodios de apnea, y la hipertensión³².

El acontecimiento definitivo es la oclusión de la vía respiratoria superior a nivel de la orofaringe que resulta en una asfixia progresiva hasta que se produce el despertar para restablecer la permeabilidad de la vía respiratoria. Entonces el paciente vuelve a dormirse y se repite la secuencia de acontecimientos, a veces de 400 a 500 veces durante la noche. El colapso se produce por la generación de una presión subatmosférica crítica durante la inspiración, que excede la capacidad de dilatación de la vía respiratoria y de los músculos abductores para mantener su estabilidad. A menudo el alcohol es un cofactor importante ya que deprime selectivamente dichos músculos. La obesidad contribuye frecuentemente a la reducción del tamaño de las vías aéreas superiores aunque existen diversas alteraciones que pueden generar el cuadro. Aquí, también la leptina, como en los cuadros anteriormente descritos, tendría su importante papel, ya que los niveles altos de esta hormona van a favorecer la distribución centrípeta de la grasa corporal, una de cuyas características es el incremento del depósito de grasa en el cuello y en la región de la vía aérea, lo que favorecería la aparición de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño en los individuos obesos³³.

Los episodios recurrentes de asfixia nocturna e interrupciones del sueño dan origen a las complicaciones clínicas del síndrome, como alteraciones neuropsiquiátricas y del comportamiento, somnolencia diurna, alteraciones intelectuales, pérdida de memoria, cambios de personalidad e impotencia sexual. Asimismo se encuentran manifestaciones cardiorrespiratorias como disminución de la frecuencia cardíaca durante los episodios de apnea seguidos de taquicardia en incluso otras arritmias peligrosas; también se pueden encontrar, hipertensión arterial, isquemia miocárdica e infarto, ictus, insuficiencia ventricular izquierda y muerte prematura. Aunque en menor proporción, se desarrolla hipertensión pulmonar, insuficiencia ventricular derecha con *cor pulmonale*, policitemia, hipercapnia e hipoxemia crónicas. En el tratamiento del SAOS moderado o ligero pueden ser útiles las medidas higiénicas (adelgazamiento, abandono del alcohol, no dormir boca arriba); no está claro el beneficio de la oxigenoterapia nocturna. En la actualidad el tratamiento más importante lo constituye la ventilación mecánica no invasiva que evita la oclusión de las vías aéreas superiores^{20,34}.

APNEA CENTRAL DEL SUEÑO

El acontecimiento decisivo es la abolición transitoria del impulso ventilatorio central a los músculos respiratorios. La apnea resultante da origen a una secuencia de acontecimientos similar a los del SAOS. En el tratamiento de estos pacientes parece existir una buena respuesta a la ventilación mecánica no invasiva aunque no está claro el motivo por el que suprimen las apneas centrales²⁰.

1.1.2. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Las enfermedades obstructivas de la vía aérea constituyen la patología pulmonar más frecuentemente observada en la práctica ambulatoria. Incluyen asma, bronquitis obstructiva crónica y enfisema pulmonar³⁵.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una causa reconocida de importante morbilidad y mortalidad a lo largo de todo el mundo³⁶. Está constituida por dos entidades patológicas que son la bronquitis obstructiva crónica y el enfisema pulmonar. Es un problema respiratorio común que afecta a las vías respiratorias y se caracteriza por la limitación del flujo aéreo^{37,38} y está considerada como la tercera causa de muerte en los Estados Unidos de América y la cuarta a nivel mundial, generando una parte significativa de las consultas médicas. En el estudio IBERPOC se encontró un 9,1% de prevalencia global; en el estudio EPISCAN la prevalencia encontrada fue del 10,2% según criterios de *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, aunque, en general, los datos de morbilidad y prevalencia podrían estar infravalorados por el retraso en el diagnóstico, el cual llega cuando la enfermedad está evolucionada. Se presenta con mayor frecuencia en varones que en mujeres, hasta 3,5 veces siendo el perfil típico el correspondiente al varón mayor de 60 años y fumador de más de 30 paquetes por año³⁹.

El factor de riesgo más importante

Factores de riesgo en la EPOC por orden de importancia relativa

- EDAD
- IRRITANTES Y AGENTES NOCIVOS INHALADOS
 - Tabaquismo
 - Contaminación ambiental
- HERENCIA
 - Incidencia familiar
 - Deficiencia de α_1 -antitripsina
- Sexo
 - Masculino > Femenino
- NIVEL SOCIOECONÓMICO
- HIPERREACTIVIDAD DE LA VÍA AÉREA

en la EPOC es el humo del tabaco, y la cantidad y duración del hábito tabáquico contribuye a su gravedad^{40,41}. Sin embargo, se pueden encontrar, tras la anamnesis, otros factores de riesgo ambientales u ocupacionales tales como la exposición a polvos, orgánicos o inorgánicos, o a humos, ayudando a explicar el 20% de los casos de EPOC así como el 20% de los pacientes que mueren por esta enfermedad sin haber fumado nunca⁴⁰. El factor de riesgo genético propio del huésped mejor documentado es el déficit de alfa-1 antitripsina, aunque es muy poco habitual y sólo aparece en el 2% de los pacientes con EPOC. En el desarrollo y progresión de la enfermedad, intervienen toda una serie de procesos interrelacionados, de entre los que cabe destacar fenómenos de estrés oxidativo, de inflamación y reparación, de acción de las proteasas y la apoptosis³⁹.

Se define la EPOC según GOLD (un proyecto iniciado por el *National Heart Lung, and Blood Institute*) como una enfermedad prevenible y tratable, caracterizada por la limitación del flujo aéreo que es habitualmente progresiva y está asociada con una incrementada respuesta inflamatoria crónica en las vías aéreas y el pulmón a partículas nocivas o gases.

La limitación del flujo aéreo característica de la EPOC está causada por una mezcla de pequeñas vías aéreas enfermas como en la bronquiolitis obstructiva y destrucción del parénquima por la enfermedad enfisematosa, cuyas contribuciones relativas a la enfermedad varían de persona a persona. La inflamación crónica causa cambios estructurales y estrechamiento de las vías aéreas. La destrucción del parénquima pulmonar, también por procesos inflamatorios, conducen a la pérdida de unidades alveolares y disminuye la retracción elástica del pulmón; a su vez, estos cambios disminuyen la capacidad de mantener abiertas las vías aéreas durante la espiración. La espirometría está considerada como el procedimiento que mejor valora la limitación del flujo aéreo, ya que es la más ampliamente disponible y reproducible prueba de función pulmonar⁴². El diagnóstico de EPOC se puede sospechar en pacientes con factores de riesgo y que presenten síntomas compatibles, esto es, tos, expectoración o disnea con cierta asiduidad o permanencia y en los que no se encuentre otra explicación alternativa para estos síntomas de limitación del flujo aéreo; pero la confirmación del diagnóstico será mediante la prueba espirométrica en la que se debe hallar un cociente $FEV1/FVC \leq 70\%$ (Volumen expirado máximo en el primer segundo/Capacidad vital

forzada). Una vez establecido el diagnóstico, se puede valorar el grado de importancia en función del porcentaje que ocupa el valor de FEV₁, obtenido tras broncodilatación, con respecto a su valor de

referencia. Este valor también permite predecir el estado de salud, los recursos sanitarios, el desarrollo de agudizaciones y la mortalidad, aunque se

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA EPOC SEGÚN CRITERIOS GOLD	
(En presencia de un FEV ₁ /FVC ≤ 70 %)	
	FEV ₁ (teórico)
GOLD 1: LEVE	FEV ₁ ≥ 80 %
GOLD 2: MODERADA	50 % ≤ FEV ₁ < 80 %
GOLD 3: GRAVE	30 % ≤ FEV ₁ < 50 %
GOLD 4: MUY GRAVE	FEV ₁ < 30 %

sugiere añadir para esta última valoración el valor del índice de masa corporal (IMC) así como la escala de disnea del *Medical Research Council* (MRC). Es, por tanto, que la monitorización del valor absoluto del FEV₁ y el estudio de sus modificaciones con el paso del tiempo aportan información muy valiosa sobre el pronóstico de la enfermedad^{39,43}.

Atendiendo a la fisiopatología, la destrucción de las paredes alveolares, la fibrosis peribronquiolar y la hipersecreción de moco, tienen importantes repercusiones, produciéndose, disfunción ciliar, obstrucción al flujo aéreo con atrapamiento e hiperinsuflación (la mal denominada auto-PEEP), alteraciones en el intercambio gaseoso, hipertensión pulmonar y otros efectos sistémicos³⁹.

La agudización o exacerbación de la EPOC es un episodio de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias⁴⁴.

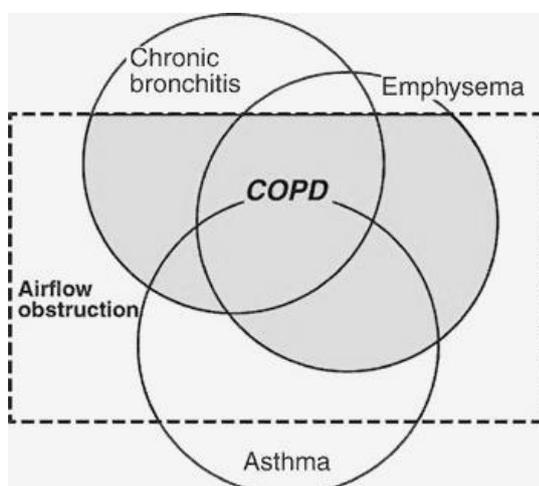
En las exacerbaciones leves de la EPOC, apenas se produce un incremento de la limitación al flujo aéreo; pero no ocurre igual en las exacerbaciones graves, las cuales se asocian a un importante deterioro del intercambio de gases debido a la fatiga muscular respiratoria y al mayor desequilibrio entre la relación ventilación/perfusión (V/Q). La fatiga muscular así como la hipoventilación alveolar pueden contribuir a la hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria desencadenando una situación grave de insuficiencia respiratoria con fatal desenlace. Asimismo, la hipoxia y la acidosis pueden inducir vasoconstricción pulmonar aumentando la postcarga del ventrículo derecho³⁹.

La **bronquitis crónica** se define como un síndrome clínicamente caracterizado por tos crónica productiva, que se produce casi todos los días o un período de no menos de 3 meses durante 2 años consecutivos en un paciente en el que se han descartado otras causas de tos crónica⁴⁵.

Debido a los agentes tóxicos se producen cambios inflamatorios de la vía aérea, hiperplasia de las células caliciformes y las glándulas secretoras de moco e hipersecreción mucosa crónica. Las alteraciones inicialmente se encuentran en las vías menores de 2 mm de diámetro, progresando hasta comprometer otras partes del árbol traqueobronquial. Las glándulas mucosas hipertrofiadas ocupan una mayor proporción de la pared bronquial, que está inflamada, edematosa y eventualmente fibrótica. Los bronquios normalmente estériles están infectados en forma crónica³⁵.

El **enfisema pulmonar** se define morfológicamente como la dilatación anormal permanente, y la destrucción de los conductos alveolares y las paredes de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales sin fibrosis evidente⁴⁶. Hay destrucción de los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares que confluyen para formar espacios enfisematosos³⁵. Sin embargo, muchos estudios han encontrado que el colágeno estaba incrementado en los pulmones de los pacientes con EPOC, indicando que la fibrosis puede ser un componente del enfisema⁴⁷.

El **asma**, según *The Global Initiative for Asthma*, se define como una alteración inflamatoria crónica en la cual muchas células y elementos celulares juegan un importante papel. La inflamación crónica está asociada a la respuesta de las vías respiratorias que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica



y tos, particularmente durante la noche o en la madrugada. Estos episodios se asocian habitualmente a una amplia, pero variable, obstrucción del flujo aéreo en el interior del pulmón que, a menudo, es reversible bien de forma espontánea o con tratamiento⁴⁸.

Primariamente se distinguían diferentes tipos de EPOC según que el

paciente padeciese bronquitis crónica, enfisema o asma, sin embargo, esta distinción no se considera en la actualidad pero sí sus interrelaciones con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

1.1.3. Edema Agudo de Pulmón Cardiogénico (E.A.P.)

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años y, a pesar de los avances médicos, continúa siendo el problema cardiovascular más costoso en los países occidentales además de estar asociado a un muy mal pronóstico^{49,50}.

El término *insuficiencia cardíaca* (IC) por lo general se usa como sinónimo de insuficiencia miocárdica, y con él se recalca el deterioro en el rendimiento del corazón como músculo y como bomba. El desequilibrio entre las demandas circulatorias y la reacción cardíaca prepara la etapa para el síndrome de IC. La sobrecarga de volumen puede tolerarse mejor que la de presión, existiendo mejor adaptación a las sobrecargas de aparición gradual que a las agudas, pudiendo precipitar el edema pulmonar que pone en peligro la vida. A pesar de los avances en su tratamiento, la insuficiencia cardíaca congestiva asociada a la función ventricular izquierda deprimida sigue estando asociada con una alta morbilidad y mortalidad debida al distrés respiratorio agudo. Precisamente, en el pronóstico de los pacientes ingresados en urgencias por insuficiencia cardíaca aguda, cobra importancia la determinación del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en la predicción de eventos adversos cuyos valores más elevados se asocian a una mayor tasa de muerte intrahospitalaria y a los 30 días^{51,52}.

Los pulmones sanos son, normalmente, lugares de filtración de fluido y solutos a través del endotelio de los capilares pulmonares. A diferencia de otros órganos, el filtrado en los pulmones, está limitado anatómicamente dentro de los espacios intersticiales adyacentes, a través de los cuales se mueve por un gradiente de presión intrínseco desde su lugar de formación hasta su sitio de extracción a través de los canales linfáticos pulmonares. La cantidad de fluido filtrado así como su contenido proteico dependen de la presión hidrostática transvascular, de las diferencias de presión oncótica y de la permeabilidad de la barrera endotelial al agua y a las proteínas. El drenaje linfático puede verse incrementado varias veces, lo que significa que el edema pulmonar se define como

un aumento en el contenido de agua extravascular de los pulmones que ocurre cuando la tasa de filtración de fluido excede la velocidad de eliminación linfática.

Se distinguen dos tipos principales de edema pulmonar; en primer lugar, el cardiogénico, que ocurre por un problema hidrostático el cual implica una elevación de la presión capilar pulmonar a causa de insuficiencia cardíaca izquierda; y en segundo lugar, el no cardiogénico, el cual, por lo general, ocurre por un aumento de la permeabilidad debida a lesión de las barreras epiteliales y endoteliales⁵³.

El edema de pulmón cardiogénico se define como el cuadro clínico secundario a una insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo, con el consiguiente aumento del contenido líquido en el intersticio y en el alvéolo pulmonares⁵⁴. Es una causa de insuficiencia respiratoria aguda potencialmente fatal. La presentación clínica se caracteriza por el incremento de la disnea asociada con la rápida acumulación de líquido en el intersticio pulmonar y en los espacios alveolares como resultado de las bruscas elevaciones de las presiones de llenado cardíaco. En los microvasos normales hay una filtración continua de una pequeña cantidad de líquido bajo en proteínas; en el edema pulmonar cardiogénico, el incremento en la filtración transcápilar se atribuye generalmente a la elevación de la presión capilar pulmonar, aunque la permeabilidad de la pared capilar también puede verse afectada. Algunos mecanismos de compensación, particularmente la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, tienen como resultado la taquicardia y también el aumento de las resistencias vasculares sistémicas, las cuales, pueden tener efectos deletéreos, ya que, la taquicardia, como bien es sabido, acorta la duración de la diástole perjudicando la capacidad del ventrículo izquierdo para su llenado, y asimismo, un elevado incremento de la resistencia vascular sistémica incrementa la demanda miocárdica de oxígeno; estos cambios pueden conducir a elevar, más aún, la presión diastólica final del ventrículo izquierdo con mayor formación de edema. A medida que el edema pulmonar va desarrollando la hipoxia, paralelamente se va empeorando la función miocárdica. El fallo cardíaco agudo es debido, frecuentemente, a la disfunción ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica, ya sea asociada o no a cardiopatía bien sea isquémica o valvular⁵⁵.

En el episodio de insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo, las presiones venosa y capilar pulmonares aumentan de forma abrupta hasta alcanzar cifras que exceden la presión osmótica del plasma, con la rápida acumulación consecuente de líquido de edema por la trasudación incrementada de líquido pobre en proteínas en los espacios intersticiales y los alvéolos dando lugar al EAP. El factor etiológico primario es un incremento agudo y rápido en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo así como en la presión de la aurícula izquierda. El edema pulmonar intersticial origina incremento en la frecuencia respiratoria y tiende a producir hiperventilación alveolar y alcalosis respiratoria. No obstante, cuando entra líquido a los alvéolos y a los bronquiolos, puede haber acidosis respiratoria debido a un incremento intolerable en el trabajo de la respiración. También suele haber hipoxemia por desequilibrio entre la ventilación y el flujo sanguíneo alveolar (*shunt*)^{56,57}.

Al considerar las etiologías del edema pulmonar cardiogénico, es útil distinguir las condiciones cardíacas crónicas que predisponen a los episodios de edema pulmonar de los factores desencadenantes que lo precipitan.

Entre las condiciones predisponentes al edema agudo de pulmón cardiogénico podemos encontrar las siguientes⁵⁸:

- Disfunción sistólica. Una disminuida contractilidad del ventrículo izquierdo tiene como resultado la reducción de la fracción de eyección, siendo la más común de las condiciones predisponentes para el EAP.
- Disfunción diastólica. Se refiere al incremento en la rigidez ventricular y al deterioro de la relajación que impide el llenado ventricular durante la diástole. Ello puede estar inducido por trastornos crónicos tales como hipertrofia ventricular de cualquier etiología o cardiomiopatías restrictivas, pero también como crisis hipertensivas, etc.
- Obstrucciones al flujo de eyección del ventrículo izquierdo que pueden ser el resultado de una estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica o hipertensión grave, por ejemplo.
- Estenosis mitral, como habitual resultado de una enfermedad reumática.
- Hipertensión renovascular. La enfermedad renovascular, particularmente la hipertensión crónica debida a estenosis de la arteria renal⁵⁹.

En presencia de disfunción sistólica o diastólica, otras enfermedades o condiciones fisiológicas pueden precipitar una descompensación hemodinámica y promover el desarrollo del EAP. Entre los factores precipitantes encontramos los siguientes⁶⁰:

- Crisis hipertensiva, en el contexto de pacientes que habitualmente presentan hipertensión arterial sistémica. Muchos de estos pacientes tienen conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero el exceso de postcarga, en lugar de, o además de la precarga, puede precipitar la descompensación hemodinámica en estos pacientes⁶¹.
- Síndrome coronario agudo, que puede alterar repentinamente la función sistólica o diastólica⁶².
- Regurgitación de las válvulas aórtica o mitral, cuya abrupta disfunción puede desencadenar un rápido incremento del volumen telediastólico así como de las presiones de llenado ventricular con la incapacidad del mismo para adaptarse.

El EAP cardiogénico es una entidad nosológica muy común en la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda. La principal prioridad en estos pacientes es lograr una adecuada oxigenación para prevenir el fallo orgánico múltiple. A pesar del tratamiento con vasodilatadores, diuréticos, morfina y oxígeno, un porcentaje de pacientes no son capaces de superar la dificultad respiratoria y son candidatos a la intubación orotraqueal con las consiguientes complicaciones y mortalidad. La ventilación mecánica no invasiva mejora rápidamente el colapso alveolar con una redistribución del líquido contenido en los alvéolos y la restauración del intercambio de gases, hasta tanto se consiga una mejoría inotrópica y sistémica, con una reducción significativa de la mortalidad^{63,64}.

1.2. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La ventilación mecánica puede definirse como el cambio cíclico de volumen alveolar producido en respuesta a un gradiente de presión generado por la acción de un ventilador mecánico externo. Aplicada a pacientes en insuficiencia respiratoria, persigue conseguir una ventilación suficiente para mantener un intercambio gaseoso adecuado a los requerimientos metabólicos del organismo, imposible de lograr con la ventilación fisiológica espontánea⁶⁵. La Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) se refiere a cualquier procedimiento de ventilación mecánica que no precise del establecimiento de

INDICACIONES DE LA VMNI

- Reagudización del EPOC.
- Edema pulmonar agudo.
- Crisis asmática moderada.
- *Weaning* de la ventilación mecánica convencional.
- Neumonía.
- Bronquiolitis aguda.
- Parálisis frénica postquirúrgica.
- Enfermedad intersticial pulmonar aguda.
- Hipoventilación alveolar secundaria a afectación SNC
- Cifoescoliosis.
- Malformación de la caja torácica.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- Síndrome de PIC.
- Fibrosis pulmonar.
- Postoperatorio de cirugía de tórax.
- Terapia paliativa en pacientes con indicación de IOT.

una vía endotraqueal y cuya aplicación se realiza a través de una interfase que habitualmente suele ser una máscara, aunque se dispone de diversos tipos de interfases que van desde las cánulas nasales utilizadas en pediatría hasta cascos o *helmet* para su uso en pacientes con alteraciones faciales.

Tiene sus orígenes en el siglo XIX con John Dalziel en 1838, pero su desarrollo fue a comienzos del siglo XX con la invención en 1928 por parte de Philip Drinker de lo que se denominó “pulmón de acero”, que fue el primer dispositivo de este tipo con suministro de energía eléctrica y que, en realidad, era una cámara de presión negativa que posteriormente fue modificada por Emerson, la cual fue muy utilizada en la epidemia de poliomielitis que invadió el norte de Europa, concretamente Copenhague en 1952, sin embargo tenían una complicación que hizo que su uso fuese prácticamente desechado, esto es, la alta incidencia de neumonitis química por aspiración gástrica⁶⁶. La aplicación de presión positiva en la vía aérea de forma no invasiva data de 1930, cuando Alvan Barach demostró que la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) era útil en el tratamiento del edema agudo de pulmón. Se trata de una modalidad de apoyo inicial a la ventilación

espontánea del paciente con insuficiencia respiratoria. La utilización de la ventilación no invasiva con presión positiva se ha ido extendiendo progresivamente desde su campo tradicional de aplicación, en enfermos con insuficiencia crónica, hasta la insuficiencia respiratoria aguda por cualquier causa. Las primeras experiencias sobre la aplicación de la VMNI con presión positiva en la insuficiencia respiratoria aguda aparecen publicadas

entre 1989 y 1990. Está perfectamente reconocida como una estrategia válida para evitar la intubación orotraqueal y sus complicaciones, por tanto, en pacientes seleccionados con fallo respiratorio, considerándose de primera elección en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a EPOC agudizada y en inmunocomprometidos, pero además se utiliza en pacientes con asma, neumonía y EAP. En este contexto de fallo respiratorio es donde diversos trabajos han demostrado la eficacia de este tratamiento tanto en la insuficiencia respiratoria parcial como en la acidosis hipoxémica-hipercápnica, y es en la agudización de la EPOC donde se ha recopilado una mayor evidencia científica sobre su eficacia demostrando reducir tanto la mortalidad como la necesidad de intubación orotraqueal y acortar la estancia hospitalaria. También ha demostrado su utilidad en pacientes con encefalopatía hipercápnica grave donde la acidosis respiratoria tiene un mayor impacto sobre el líquido cefalorraquídeo que la acidosis metabólica debido a la mayor difusión del CO₂ a través de la barrera hematoencefálica. La mayor evidencia científica se ha encontrado en la exacerbación de la EPOC y en el EAP, en tanto se considera débil para el SHO. Además se ha publicado que este tratamiento es altamente ventajoso en su relación coste/efectividad, disminuyendo la mortalidad en pacientes ingresados en salas de hospitalización convencional. En los últimos años han aparecido multitud de estudios que apoyan su aplicación precoz en pacientes adecuadamente seleccionados. Tras los documentos de consenso de 2001 de la *American Thoracic Society*, y en 2002 de la *British Thoracic Society* en que consideraban la VMNI como un elemento más en el manejo inicial de la IRA, tanto hipoxémica como hipercápnica, en sus diferentes modos ventilatorios, cada vez se encuentra más extendido su uso en los servicios de urgencias hospitalarios, en los equipos de emergencias, así como su aplicación domiciliaria en pacientes crónicos⁶⁵⁻⁷¹. También se ha publicado que el uso de la VMNI antes de la intubación se asocia de forma independiente con un menor



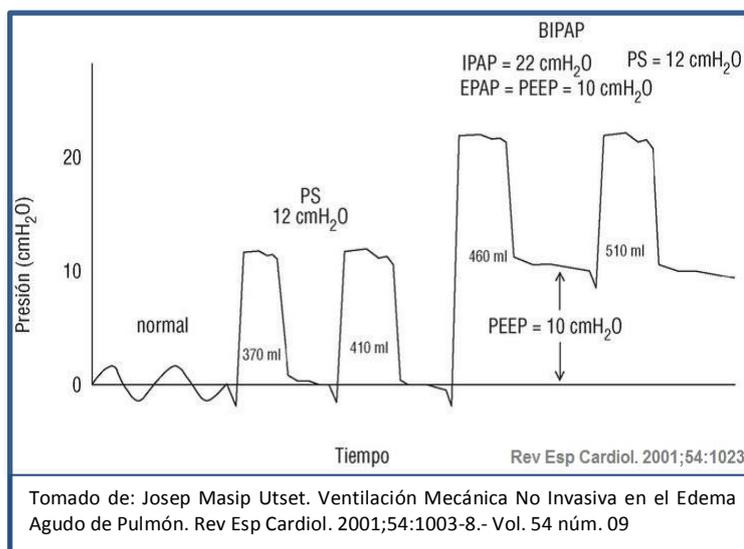
Paciente tratado con Ventilación Mecánica No Invasiva en Urgencias

riesgo de mortalidad de estos pacientes en la UCI⁷².

La insuficiencia respiratoria es la indicación primaria para el inicio de la ventilación mecánica. Es importante distinguir entre las diversas formas de insuficiencia respiratoria, ya que los objetivos terapéuticos de la ventilación mecánica difieren dependiendo de la forma presente⁷³.

Tanto en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) agudizada como en el edema agudo de pulmón (EAP), las evidencias en cuanto a su indicación son indiscutibles y existe cierta variabilidad en las conclusiones de los estudios para su utilización en la neumonía, el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y la insuficiencia respiratoria postextubación^{64,74}.

La VMNI es considerada a nivel de urgencias como una terapia de soporte hasta que se actúe y resuelva la etiología responsable de la IRA. El modo de ventilación comúnmente utilizado es la presión de soporte (VPS) con presión espiratoria continua (CPAP o PEEP), a veces



denominada BIPAP (*biphasic positive airway pressure*). Por un lado, permite la apertura y reclutamiento de unidades alveolares colapsadas con la consiguiente mejoría de la hipoxemia al aumentar la capacidad residual funcional (cociente de V/Q bajo o *shunt*); además la presión de soporte es el mecanismo por el cual se consigue aumentar la ventilación, favoreciendo de esta manera la eliminación del CO₂ alveolar, y finalmente facilita descanso a la musculatura respiratoria al borde del fracaso y cuya consecuencia, de producirse el fracaso muscular acabaría irremediablemente con la vida del paciente.

A nivel práctico podemos considerar tres escenarios clínicos: Insuficiencia respiratoria aguda hipercápica en presencia de resistencias pulmonares aumentadas,

elastancia toraco-pulmonar incrementada e insuficiencia respiratoria grave no hipercápnic⁶⁵.

1.2.1. Ventilación Mecánica No Invasiva en la E.P.O.C.

El uso de la VMNI, junto con el tratamiento médico convencional, ha demostrado ampliamente su capacidad para reducir la necesidad de intubación orotraqueal y la mortalidad al tiempo que disminuye el fracaso terapéutico en los pacientes con agudización de su EPOC^{75,76}.

Los ventiladores de presión positiva de dos niveles (BIPAP) introducidos a finales de la década de los 80, se han convertido en gran medida en los ventiladores más utilizados en la mayoría de las situaciones de fallo respiratorio hipercápnic como ocurre en la EPOC⁷⁷; además, este tipo de ventilación, tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de vida relatada con mejora de la disnea como principal determinante; induce mejoras en los gases arteriales y disminuye la somnolencia diurna junto con una reducción del número total de días de ingreso hospitalario⁷⁸. La VMNI domiciliaria ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de pacientes con fallo respiratorio hipercápnic crónico y ha demostrado que mejora el intercambio gaseoso debido al aumento de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono en pacientes con EPOC⁷⁹. Se ha publicado que en los pacientes, en los que pocos meses después del inicio de la VMNI, los gases en sangre arterial se normalizan, se mantienen así durante varios años y la PCO₂, unos pocos meses después de iniciarse el tratamiento, es un predictor del índice de hospitalizaciones y del deterioro respiratorio⁸⁰.

1.2.2. Ventilación Mecánica No Invasiva en el E.A.P.

En las últimas dos décadas, la ventilación no invasiva a presión positiva se ha convertido en una herramienta importante en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda, con una fuerte evidencia que apoya el uso de esta técnica para el tratamiento del EAP^{71,81,82}. Las guías para el tratamiento del Edema Agudo de Pulmón recomiendan formalmente el uso de la VMNI por su efectividad⁸³. Las revisiones sistemáticas de la literatura muestran que tanto la terapia a presión positiva continua CPAP como la BIPAP reducen la necesidad de intubación orotraqueal y la mortalidad⁸⁴. En

los pacientes con EAP, la escasa *compliance* pulmonar y la resistencia de la vía aérea incrementada, aumentan el trabajo respiratorio. Los músculos inspiratorios deben generar una mayor presión negativa pleural lo que provoca una elevación de la presión transmural y de la postcarga⁸⁵. La CPAP incrementa los mecanismos de reclutamiento de alvéolos atelectásicos, mejora la *compliance* pulmonar y reduce el trabajo respiratorio^{86,87}. Al mismo tiempo, la CPAP mejora la hemodinámica reduciendo la precarga y la postcarga⁸⁸. En general reduce el retorno venoso y redistribuye el líquido alveolar con el consiguiente incremento de la capacidad residual funcional y mejora de la hipoxemia. Tanto la modalidad de ventilación CPAP como VPS han demostrado su superioridad sobre el tratamiento convencional con oxígeno con respecto al intercambio de gases y los parámetros fisiológicos, aunque existen estudios y metaanálisis que encuentran una evidencia superior de la VPS o BIPAP sobre la CPAP en la mejoría de la insuficiencia respiratoria en el EAP⁸⁹⁻⁹².

1.2.3. Ventilación Mecánica No Invasiva en los Trastornos Respiratorios del Sueño

Los trastornos respiratorios del sueño comprenden un grupo de trastornos que incluyen el SAOS, la apnea central del sueño y la hipoventilación nocturna. Frecuentemente coexisten estos trastornos respiratorios con trastornos del sueño como el insomnio y el síndrome de piernas inquietas. La privación del sueño se ha demostrado que desempeña un papel en la patogénesis de los trastornos respiratorios del sueño. Estudios realizados en pacientes con SAOS, con o sin SHO, demuestran que el tratamiento con VMNI (CPAP y BIPAP) mejora los parámetros de sueño en pacientes con trastornos respiratorios del sueño⁹³ y optimiza los gases arteriales durante el día al restaurar parcialmente la quimiosensibilidad al CO₂⁹⁴. Por otra parte, el tratamiento con VMNI en estos pacientes corrige los niveles de leptina, de la que ya se habló en páginas anteriores, y que funciona como estimulante de los centros respiratorios aumentando la respuesta a la hipercapnia⁹⁴, postulándose que, al corregirse la hipoventilación, se reduciría la necesidad de altos niveles de leptina para luchar contra la mayor carga ventilatoria⁹⁵.

La insuficiencia respiratoria ejerce un efecto nocivo sobre el sueño con disminución del tiempo total de sueño así como una prolongada latencia; el sueño de los

pacientes con EPOC, con SHO o con SAOS es a menudo de mala calidad provocando somnolencia diurna y reduciendo sustancialmente su calidad de vida, lo que induce la prescripción de hipnóticos en porcentajes elevados. Los estudios demuestran que la VMNI no sólo mejora los gases arteriales nocturnos y diurnos en estos pacientes con normalización de la hipercapnia respirando aire ambiental durante el día, acompañado por una mejora considerable en la hipoxemia y una reducción significativa en el exceso de bases, sino que además mejora la arquitectura y la calidad del sueño⁹⁶⁻⁹⁹ cuando se usa crónicamente aportando quimiosensibilidad nuevamente al CO₂⁹⁹. La desaturación de oxihemoglobina arterial nocturna causada por trastornos respiratorios del sueño es uno de los factores que contribuye a la insuficiencia cardíaca, sobre todo porque se ha asociado con el exceso de mortalidad en pacientes con EPOC. Cheyne y Stokes fueron los primeros en observar la respiración periódica en pacientes con insuficiencia cardíaca (respiración de Cheyne-Stokes)⁵², además se ha documentado una disminución del gasto cardíaco durante el período de apnea en pacientes con SAOS¹⁰⁰ y un aumento del valor del NT-proBNP durante el sueño¹⁰¹.

1.3. MARCADORES PARACLÍNICOS DE LA DISNEA EN EL ESTUDIO.

La sociedad actual junto con la propia comunidad científica ayudada por los avances en el conocimiento científico y tecnológico, exigen con cada vez más ahínco la necesidad de establecer precozmente la intervención más apropiada y precisa para cada situación patológica en el ámbito de los pacientes con enfermedad crítica.

El diagnóstico temprano y la precoz intervención en estos pacientes se valora como el determinante principal para obtener buenos resultados como, por ejemplo, la administración temprana de antibióticos adecuados para la sepsis, la disminución del tiempo hasta la dilatación del balón en el síndrome coronario agudo, el rápido y agresivo inicio de la resucitación con fluidos en el shock, etc., que han demostrado mejorar los resultados en los pacientes con enfermedad crítica cobrando una importancia especial por el escaso tiempo que, en múltiples ocasiones, el clínico tiene para tomar decisiones. Hay que tener en cuenta que, si bien los biomarcadores no pueden sustituir a los hallazgos clínicos, son herramientas de ayuda porque aportan información importante y son un adminículo que sirve como determinante preciso para la toma de decisiones y el

Usos a los que debe servir un biomarcador según "The International Sepsis Forum Colloquium of Sepsis"¹

- **Cribado:** identificar a los pacientes en mayor riesgo de resultados adversos.
- **Diagnóstico:** establecer un diagnóstico y tomar decisiones de tratamiento más fiables, rápidas, o baratas.
- **Estratificación del riesgo:** identificar subgrupos de pacientes dentro de un grupo diagnóstico particular, que pueden experimentar un mayor beneficio o perjuicio de la intervención terapéutica.
- **Seguimiento:** medir la respuesta a la intervención para ajustar la dosis o la duración de tratamiento.
- **Criterio indirecto:** proporcionar una medida más sensible de las consecuencias del tratamiento.

inicio temprano de la intervención, el cual viene dado habitualmente en las guías para el manejo de una situación clínica y se establece por las cifras del biomarcador, o el resultado de la aplicación de la fórmula asociada de dos o más biomarcadores, que han demostrado ser más precisos para esa situación. Su uso está siendo cada vez más apreciado como accesorios esenciales para la precisión del diagnóstico, el establecimiento del tratamiento apropiado y el manejo más adecuado de los pacientes en situación de enfermedad crítica y, en la actualidad, su discusión es habitual que se encuentre presente en las más prestigiosas publicaciones científicas¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Un biomarcador se define como "una característica que es objetivamente medida y evaluada como indicador de un proceso biológico normal, un proceso patogénico, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica"¹ y cuyas características para ser considerado ideal deberían incluir una alta sensibilidad y especificidad para el estado patológico que está siendo evaluado, tener valor pronóstico, indicar la gravedad y el curso de la enfermedad y ser biológicamente verosímil. Asimismo, debería diferenciar las causas infecciosas de las que no lo son en los estados inflamatorios y predecir el inicio de los signos clínicos de fallo orgánico y shock. Es un recurso no invasivo y rápidamente disponible añadido al cuidado de los pacientes críticos y que debe seguir paralelamente a su evolución.

Para que su uso pueda generalizarse, antes debe soportar los ensayos de validación y cualificación, cuyos principios están bien establecidos en pruebas controladas aleatorias, que le atribuyan los estándares necesarios para calificar el estado de enfermedad que se pretende evaluar y, asimismo, sus resultados deberán ser publicados

y dados a conocer al objeto de que el clínico pueda interpretar sus valores correctamente e incorporarlo a su práctica rutinaria^{102,107}.

El futuro inmediato en el uso de los biomarcadores para el cuidado de los pacientes críticos implicará a aquellos cuyos resultados puedan ser usados para instaurar un tratamiento a medida¹⁰⁸.

Un enfoque realizado a través de un protocolo multimarcador mediante análisis rápidos y precisos puede ser útil a los facultativos de urgencias para identificar precozmente las diferentes causas de disnea logrando así mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la estratificación del riesgo¹⁰⁹.

Sin embargo, la combinación de biomarcadores para crear modelos de predicción con múltiples entradas de variables plantea algunos problemas específicos como la posibilidad de amplificar las inconsistencias del ensayo, de tal forma que los sesgos cometidos en este punto del estudio serán programados con los datos dentro del modelo y no podrán ser eliminados posteriormente mediante el análisis estadístico. Por lo tanto, cualquier clasificador derivado de múltiples variables tiene una mayor probabilidad de incluir un sesgo y, en consecuencia, tiene una mayor probabilidad de fracasar en un estudio de validación posterior¹¹⁰. La estrategia para combinar múltiples biomarcadores debe comenzar por valorar que cada biomarcador probado se comporte de forma independiente como un predictor de la enfermedad, para a continuación, probar diversos biomarcadores en el modelo y averiguar si su combinación proporciona la oportunidad de mejorar la sensibilidad y la especificidad. Por otra parte, la construcción de modelos de multimarcadores basados en la hipótesis del estudio tienden a incluir biomarcadores correlacionados, lo que a su vez puede reducir la capacidad de clasificación de tales modelos¹¹¹.

1.3.1. Ácido Láctico

El ácido láctico fue descrito por vez primera en 1.780 por el químico sueco Karl Wilhelm Scheele. Tradicionalmente los términos lactato y ácido láctico se han utilizado indistintamente. Es un ácido débil por lo que se disocia parcialmente en agua originando el ion lactato más un H⁺. El pKa del ácido láctico es mucho menor que el de las células y

que el del fluido del compartimento extracelular por lo que predominantemente se encuentra en estado ionizado.

La glucólisis es el primer paso en el metabolismo de la glucosa y su producto final

Condiciones que favorecen la conversión de piruvato a lactato

- Hipoperfusión sistémica que genera metabolismo anaerobio.
- Hipoperfusión regional y disfunción microcirculatoria.
- Glucólisis aeróbica incrementada con producción de piruvato que excede la capacidad de la piruvato deshidrogenasa. Esta condición puede darse como respuesta a la producción de citoquinas, niveles incrementados de catecolaminas circulantes, o acumulación de leucocitos en el lugar de la infección.
- Disfunción mitocondrial obviando la vía del ciclo de Krebs; puede darse en la sepsis y en la intoxicación por drogas.
- Disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa, esencial para la conversión de piruvato a acetil-CoA, escalón necesario para el metabolismo aerobio. Puede verse en el consumo de alcohol y en estados deficientes de cofactor (beriberi).

es el piruvato. Una vez se ha formado éste, puede seguir diversas rutas metabólicas, una de las cuales es la conversión en lactato por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa. La conversión de piruvato a lactato se ve favorecida durante la condición hipóxica de los tejidos, pero también en otras condiciones clínicamente relevantes que se exponen en el cuadro de la izquierda.

El ácido láctico es producto de la glucólisis aeróbica y de la glucólisis anaeróbica. La primera produce ácido láctico en tejidos bien oxigenados mediante la bomba $\text{ATPase-Na}^+-\text{K}^+$, bomba que es estimulada por múltiples respuestas a la agresión.

En condiciones anaeróbicas, se genera ácido láctico como consecuencia de la acumulación progresiva de piruvato por incremento de su síntesis y reducción de su degradación debida a la inhibición de su conversión a acetil-coenzima A y

posterior oxidación mitocondrial en el ciclo de Krebs.

La concentración arterial de lactato sérico refleja el equilibrio entre su producción y su consumo y, generalmente, ésta suele ser inferior a 2 mmol/L, otorgándose generalmente hasta este valor como normalidad entre instituciones. La producción diaria de lactato es de aproximadamente unos 1.400 mmol y, aunque todos los tejidos pueden generarlo, fisiológicamente su producción principal es debida al músculo esquelético (25%), la piel (25%), el cerebro (20%), el intestino grueso (10%) y las células rojas de la sangre (20%); pero en condiciones patológicas, la producción significativa en el paciente

crítico es generada a expensas de otros órganos que incluyen los pulmones, las células blancas de la sangre y los órganos viscerales.

Se metaboliza principalmente en el hígado (60%), los riñones (30%) y el corazón (10%), órganos consumidores de lactato junto con el músculo, el cual se comporta como consumidor neto en lugar de productor cuando el lactato se encuentra por encima de ciertos niveles, y puede ser excretado por el riñón cuando se supera el nivel de los 2 mmol/L, por lo que en estados fisiológicos esto no debe ocurrir.

Se deduce, por tanto, que los niveles elevados de este ion en sangre son debidos al exceso de producción y a la reducción en su aclaramiento; situaciones patológicas que sirven de base para su utilización como marcador biológico en pacientes con enfermedad crítica¹¹²⁻¹¹⁵.

La utilización que tanto el hígado como el riñón hacen del lactato para producir glucógeno y glucosa, y eliminarlo de la circulación, supone que la afectación de estos órganos, bien sea por enfermedad o por compromiso del flujo sanguíneo como ocurre en la vasoconstricción esplácnica, la cual puede durar muchas horas después de la corrección de las anomalías clínicas iniciales en el estado de shock, puede conducir a la elevación de los niveles de lactato en sangre¹¹⁶⁻¹¹⁹.

Por otra parte, si bien las diferencias arteriovenosas en lactato son generalmente pequeñas o próximas a cero, se ha encontrado que los pulmones pueden producir mayores cantidades de este ion en algunos pacientes con daño pulmonar como ocurre en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), por lo que estas diferencias arteriovenosas podrían verse incrementadas en los pacientes aquejados de lesión en los pulmones, complicación que puede aparecer secundariamente a la sepsis o al shock^{120,121}.

Las concentraciones de lactato mayores de 5 mmol/L en el momento del ingreso están relacionadas con un rango de mortalidad del 59 % a los 3 días y del 83 % a los 30, excediendo el 90 % en los pacientes con lactato mayor de 8 mmol/L. Es por ello que la patogénesis y el manejo de la acidosis láctica en los pacientes sea objeto de gran interés clínico^{74,122}. Sin embargo, cifras intermedias entre 2 y 4 mmol/L en el momento de la admisión en urgencias también han mostrado tasas de mortalidad significativamente más

altas en comparación con niveles más bajos^{123,124}. Nosotros mismos encontramos en otro estudio anterior, realizado sobre pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en tratamiento con benzodiazepinas, que los pacientes que accedieron al servicio de urgencias con un lactato mayor de 2 mmol/L, en un 35,9 % su supervivencia no superó los 30 días mientras que el porcentaje de similar evento para las cifras inferiores fue sólo del 15,2 %¹²⁵. Igualmente, un valor de lactato por encima de 2 mmol/L parece ser un factor pronóstico para mortalidad independientemente del fracaso orgánico y la hipotensión en pacientes con sepsis grave^{126,127}; es a esta entidad patológica, según la mayoría de los estudios publicados sobre el tema, a la que se asocia con mayor frecuencia la hiperlactatemia atribuida al aumento de la glucólisis en los estados sépticos, lo que incrementaría las concentraciones de piruvato por encima de la capacidad de su metabolismo oxidativo y conduciendo a altos niveles de lactato en sangre al mismo tiempo que la propia patología perjudica su aclaramiento¹²⁷; estos cambios ocurren bajo condiciones adecuadas de transporte de oxígeno y de una buena oxigenación en la mayoría de los tejidos¹²⁸. Con este ion se han obtenido, incluso, mejores resultados como predictor que con la proteína C-reactiva^{115,129}.

Cuando la presión arterial de oxígeno (PaO₂) desciende por debajo de un nivel crítico, comienza la glucólisis anaeróbica con la formación y liberación de cantidades apreciables de ácido láctico, aunque el nivel de PaO₂ en el cual comienza este proceso no se conoce con certeza. Como consecuencia de la liberación de grandes cantidades de ácido láctico se produce una acidosis metabólica¹³⁰. Sin embargo, existen investigaciones que afirman que los niveles de lactato aumentados en los pacientes con sepsis no se correlacionan necesariamente con la hipoxia¹³¹, la magnitud de la hipoperfusión o la gravedad del shock. Así, las catecolaminas que habitualmente se administran como inotrópicos para el tratamiento del shock, pueden aumentar la glucólisis y, por ende, los niveles de lactato sérico. Otra posible causa de los altos niveles de lactato en la sepsis se debe a la disminuida oxidación del lactato como resultado de la inhibición de la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa por las endotoxinas y citoquinas con la subsiguiente falta de disponibilidad de piruvato para la oxidación mitocondrial¹¹⁵. De tal forma, los mediadores de la sepsis, a su vez, pueden empeorar la hipoxia tisular mediante el aumento de la demanda de oxígeno celular, alterando de este modo la extracción de oxígeno y reduciendo la contractilidad miocárdica¹³². Además, tanto el lactato como el

piruvato son transportados a través de la membrana plasmática de las células incluyendo los eritrocitos; esta interacción con los eritrocitos podría afectar a las propiedades biofísicas de estas células y por lo tanto alterar las propiedades de flujo de la sangre al aumentar su viscosidad. Ambas moléculas, lactato y piruvato inducen acidosis, la cual puede afectar a la deformabilidad de los eritrocitos^{133,134}.

El nivel de lactato en sangre, es considerado como uno de los biomarcadores más útiles para la medición del riesgo en la hipoxia tisular o alteraciones de la perfusión y la microcirculación¹²³. Puede ser utilizado como un marcador precoz del fallo orgánico detectando el shock antes de que surjan cambios típicos en los signos vitales. La hiperlactatemia en el momento de la admisión en el servicio de urgencias ha demostrado ser un buen marcador pronóstico de mortalidad^{132,135-138} debiendo ser interpretada como marcador de enfermedad crítica y cuyo objetivo debe ser la instauración de una terapia agresiva con el objetivo de revertir la hipoperfusión tisular^{127,139,140}. En este sentido, la ventilación mecánica ha demostrado disminuir sustancialmente la gravedad de la hiperlactatemia en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, y cualquier efecto adverso circulatorio derivado de la VM no altera su beneficioso resultado¹⁴¹.

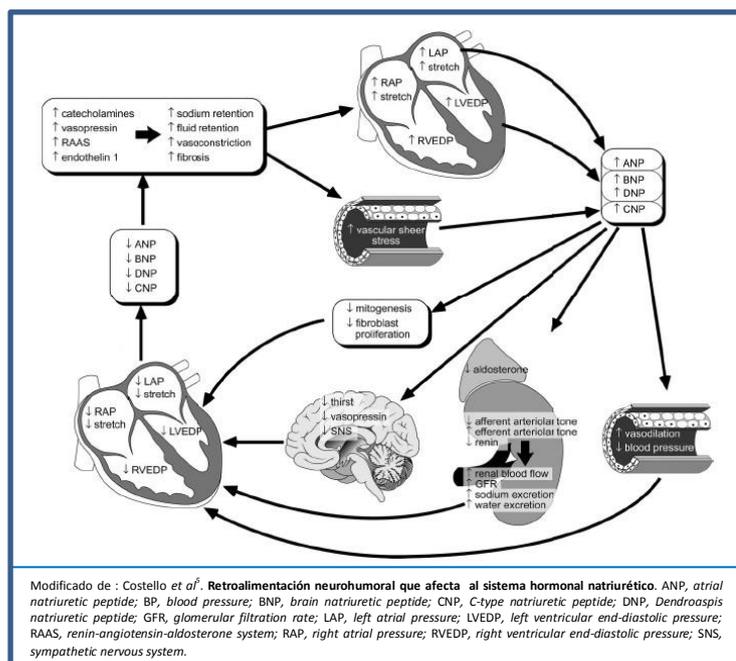
A pesar de todo, más relevante que el nivel de lactato en sangre en el momento de la admisión ha demostrado ser el “*lactime*”, o tiempo de duración de la hiperlactatemia, como valor pronóstico¹³². Cobra especial relevancia, a este respecto, la cuantificación del nivel de aclaramiento del lactato sérico, encontrándose, por ejemplo que la fracción de aclaramiento en las primeras 6 ó 24 horas es mejor predictor de mortalidad que el lactato inicial^{132,138,142}. En concordancia, McNelis *et al.* correlacionó la falta de normalización de los niveles de lactato con un 100 % de mortalidad en su estudio¹³¹.

1.3.2. Amino-Terminal Propéptido Natriurético Cerebral (NT-proBNP)

Uno de los factores implicados en la patogenia de la insuficiencia cardíaca son los denominados péptidos natriuréticos del tipo B; hormonas de naturaleza proteica segregadas por las células miocárdicas a expensas del estrés producido por sobrecarga de volumen o por el aumento de las presiones en el interior de las cavidades cardíacas¹⁴³.

El sistema hormonal natriurético está compuesto de varios péptidos relacionados estructuralmente y segregados principalmente en el miocardio, endotelio vascular y los riñones; tienen una influencia en la homeostasis tanto de volumen como del tono vascular mediante la unión a receptores específicos a lo largo de los sistemas cardiovascular y renal. Entre las diversas acciones biológicas de estos péptidos en los seres humanos, se incluyen la atenuación del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, la supresión de la producción de vasopresina, vasodilatación de las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria, así como promoción de la diuresis y la natriuresis⁵; esto ha hecho que, dentro de los factores neurohormonales, los péptidos natriuréticos se hayan perfilado como los mejores candidatos para establecer el perfil neuroendocrino de la insuficiencia cardíaca¹⁴⁴ en el concepto de que el corazón es un órgano endocrino secretor de hormonas al medio interno¹⁴⁵.

Los péptidos natriuréticos (PN) que se conocen son varios. El tipo A es el péptido natriurético auricular (ANP), producido y almacenado en las aurículas y posteriormente liberado en respuesta a pequeños estímulos, por lo que tiene escasa importancia en el estudio de la IC¹⁴⁶. El tipo B es el péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*) conocido como BNP e inicialmente identificado en el cerebro de porcino y



posteriormente aislado a nivel miocárdico, principalmente ventricular aunque también en aurícula; participa en el control de la presión arterial y en el equilibrio hidroelectrolítico protegiendo al sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen^{144,147}. El tipo C es el CNP (*C-natriuretic peptide*) se expresa en el cerebro pero fundamentalmente es producido por las células endoteliales aunque sus subtipos también se encuentran presentes en el corazón, pero en cantidades muy bajas y con escasa acción natriurética. Un cuarto PN es la urodilatadina, proANP formado en el riñón y que circula en escasos

niveles en el plasma. Hace poco más de una década se descubrió la presencia de un quinto miembro de la serie al que se denominó DNP (*dendroaspis natriuretic peptide*), originalmente aislado del veneno de serpiente “mamba verde”; se encuentra en el plasma y en las aurículas humanas. Finalmente, se han descrito otros tres nuevos PN que se han encontrado presentes en la víbora *Oxyuranos microlepidotus* a los que se ha denominado TNP-a, TNP-b y TNP-c¹⁴⁷.

El BNP, por tanto, es una hormona peptídica a la que se le atribuyen propiedades vasodilatadoras y diuréticas¹⁴⁵ que es sintetizada principalmente en los miocitos del ventrículo izquierdo como una preprohormona, el pre-proBNP, constituido por una cadena de 134 aminoácidos, la cual es fraccionada previamente a su secreción en un péptido señal sin acción biológica y en el proBNP, constituido por 108 aminoácidos. Este último vuelve a escindirse, una vez secretado, en la molécula activa BNP y en un péptido N-terminal, constituido por 76 aminoácidos, sin actividad biológica, el NT-proBNP^{144,148}.

Se denomina pues, NT-proBNP, al fragmento amino terminal de la molécula precursora del péptido natriurético cerebral o tipo B. Al ser una molécula biológicamente inactiva, no tiene mecanismos específicos de eliminación por lo que su vida media está en torno a los 60-120 minutos lo que la hace mucho más idónea para su determinación como biomarcador en la IC que el BNP cuya vida media es unas 15 veces menor, además de ser más estable en la muestra congelada. La molécula es liberada permanentemente por el corazón y puede ser detectada en plasma a muy bajas concentraciones en un nivel picomolar. El BNP es más estable que el ANP en el plasma y al igual que ocurre con el sistema hormonal del ANP, el NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP. Aunque el BNP fue descubierto originariamente en el cerebro, las concentraciones de péptido BNP y el ARNm son mayores en las aurículas y en los ventrículos^{146,149,150}.

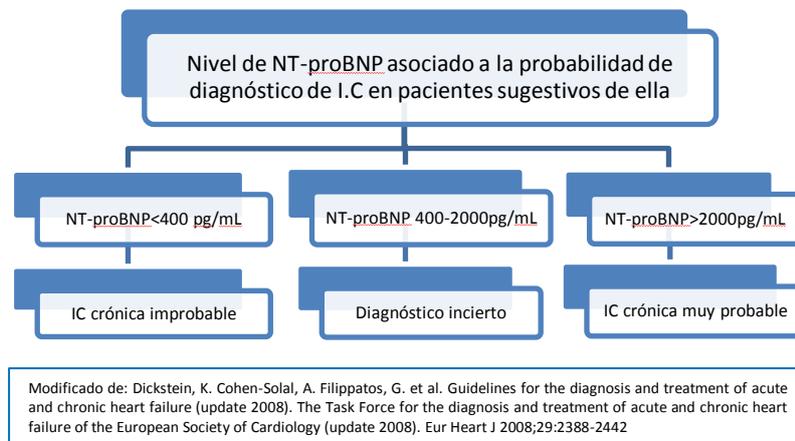
El estímulo principal para la secreción de los PNs del tipo B es la sobrecarga de volumen y/o presión intraventricular, lo que los hace más sensibles para detectar disfunción ventricular que otros PNs. Su principal acción fisiológica ocurre a nivel renal, en el sector glomerular y ductal, donde produce modulación neurohormonal de las acciones vasoconstrictoras y estimuladoras de la reabsorción de sodio y agua. Esta acción es mediada por la constricción a nivel glomerular de la arteriola eferente y la vasodilatación

de la aferente, aumentando por tanto el índice de filtración glomerular. A nivel del túbulo colector, disminuye la reabsorción de sodio y aumenta su excreción. Asimismo, inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona, la secreción endotelial de sustancias vasoconstrictoras y la actividad simpática, tanto sistémica como renal. El resultado final de dicha regulación neurohormonal conlleva un aumento de la natriuresis, diuresis y vasodilatación, con todo lo cual se obtiene una disminución de la precarga y de la postcarga cardíaca. Además, la disminución de la actividad simpática sistémica, asociada a un incremento del tono vagal genera un aumento del lusitropismo y una disminución del cronotropismo y del batmotropismo, con los consecuentes efectos beneficiosos a nivel cardiovascular. Como efecto adicional, presenta propiedades antifibróticas y antiproliferativas, lo cual evita la remodelación tanto cardíaca como vascular y la pérdida de masa contráctil¹⁴⁴.

Los valores aceptados como normales en la actualidad para el diagnóstico de IC establecen dos grupos de edad, los menores y los mayores de 75 años. Así, en el primer grupo se acepta como normal hasta un valor de 125 pg/mL mientras que en el grupo de los mayores de 75 lo es hasta los 450 pg/mL, lo que se justificaría por la fibrosis miocárdica o disfunción renal leve que comúnmente tienen las personas mayores. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los niveles de NT-proBNP no sólo se encuentran aumentados en la IC, sino que pueden presentar modificaciones dependientes de otras variables como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, función renal, isquemia miocárdica, miocarditis y situaciones que aumenten la presión intraventricular derecha como la hipertensión pulmonar, la disfunción ventricular derecha y el tromboembolismo pulmonar^{144,146,151,152}. Las mujeres y los pacientes con disfunción renal tienden a tener niveles más altos de NT-proBNP, mientras que los individuos obesos tienden a tenerlos más bajos. Además, en estudios llevados a cabo con pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, la edad avanzada, el sexo femenino y la disfunción renal se han correlacionado con las concentraciones más altas del péptido¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Por tanto, queda patente el papel del péptido NT-proBNP tanto en el diagnóstico de la IC como en su correlación con la gravedad del fallo cardíaco¹⁵⁶. Asimismo, cumple con una labor fundamental en el diagnóstico diferencial de la disnea de origen incierto en aquellos pacientes que consultan por este síntoma en el servicio de urgencias como ha

quedado demostrado por diversos estudios¹⁵⁷⁻¹⁶², haciendo improbable un diagnóstico de



IC como origen de la misma con cifras inferiores a las normales¹⁶³ y mejorando la precisión diagnóstica del 53% al 71% según Robaei *et al*¹⁶⁴. La sensibilidad de este test es muy elevada, con

valores predictivos significativos tanto positivos como negativos¹⁴⁴. Además, se correlaciona bien con la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) para la IC¹⁶⁵ y es útil su asociación con otros biomarcadores para la estratificación del riesgo, como la interleucina 6 (IL-6)¹⁶⁶, la proteína C reactiva¹⁶² o la cistatina C¹⁶⁷. Ampliando el objetivo de aplicaciones del NT-proBNP en la IC, el estudio REFER prevé utilizarlo en atención primaria como método de clasificación para indicar o descartar la realización de ecocardiografía diagnóstica¹⁶⁸ y Mevluet Koc *et al.*, aceptaron una cifra de 940 pg/mL como valor de corte del NT-proBNP para la predicción de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 30% con una sensibilidad y especificidad del 89,8% y 71,4% respectivamente¹⁶⁹. Para Sara Sabatasso *et al.*, también tiene propiedades diagnósticas en el entorno postmortem cuando la autopsia se ve limitada por la putrefacción¹⁷⁰.

En la EPOC, el descenso de la función pulmonar se relaciona con un mayor número de eventos cardiovasculares y muertes de causa cardíaca. La relación entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares, ligada a un componente inflamatorio sistémico, se ha detectado incluso en pacientes que presentan una obstrucción leve o moderada. Varios estudios han señalado que el incremento del NT-proBNP podría ser útil como marcador de la gravedad y como índice pronóstico de la EPOC y sus exacerbaciones y del *cor pulmonale* crónico^{145,171,172}. Budweiser *et al.* encontraron concentraciones del péptido en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica, confirmando también su asociación¹⁵¹ y para Nowak *et al.* y Christ-Crain *et al.* hubo asociación con la mortalidad,

tanto a corto como a largo plazo, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, comparando su exactitud pronóstica a la del PSI (*pneumonia severity index*)^{173,174}.

Las concentraciones de NT-proBNP se encuentran frecuentemente elevadas en pacientes con enfermedad crítica y la utilidad de este marcador para evaluar la hemodinámica cardíaca y el pronóstico ha sido estudiada en varios grupos de pacientes hospitalizados. Entre los pacientes ingresados en la UCI con estadios graves de sepsis, la gran mayoría han incrementado los niveles del péptido y una concentración >11.900 y >13.600 pg/mL se ha asociado con 2,8 y 3,9 veces respectivamente mayor riesgo de muerte intrahospitalaria. En el tromboembolismo de pulmón ha demostrado un valor predictivo negativo superior al 99% para la mortalidad en el hospital. Y en el síndrome coronario agudo, los niveles de NT-proBNP en el momento de la admisión, fueron capaces de predecir la mortalidad a corto plazo con un rango superior al 15% para cifras mayores de 1.358 pg/mL frente al 1,5% en las inferiores a 107 pg/mL siendo el área bajo la curva de este PN superior a la de la troponina I¹²³.

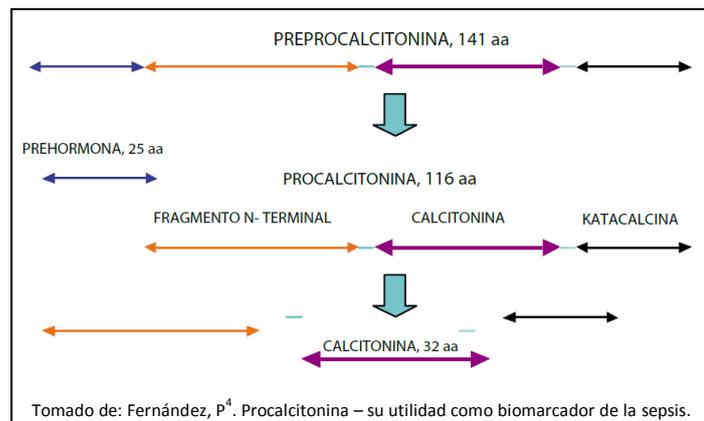
El poder como predictor independiente de mortalidad del NT-proBNP ha quedado demostrado ampliamente en múltiples estudios con cifras que oscilan en función del objetivo estudiado^{165,167,175-177}, e incluso asociándose a la mortalidad por cualquier causa¹⁶⁵ y en episodios combinados¹⁷⁸, o valorándose la asociación entre los cambios cuantitativos con la modificación del pronóstico¹⁵⁶, como por ejemplo, el porcentaje de aclaramiento durante el ingreso hospitalario como potencial riesgo de eventos, para lo que se propone un 30% de reducción como valor de precisión^{179,180}, pero también en el caso contrario, los pacientes con un incremento de sus cifras de NT-proBNP durante el ingreso hospitalario se relacionan significativamente con más rehospitalizaciones o muerte^{156,181,182}. Wei *et al*, encontraron que el punto de corte óptimo para predecir la mortalidad intrahospitalaria fue de 3.500 pg/mL con una sensibilidad del 73,7%, una especificidad del 67,9%, una precisión del 67,6 % y un valor predictivo negativo de 97,9% para una mortalidad dentro del hospital del 10,9% frente al 2,1% para aquellos cuyas cifras eran inferiores a la indicada¹⁸³.

El estudio PICASU-1⁵¹, un multicéntrico llevado a cabo en España, cuyo objetivo fue conocer la utilidad del NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que consultaron en un servicio de urgencias hospitalario para predecir la mortalidad y la

reconsulta a dicho servicio, demostró que el NT-proBNP es un buen marcador como predictor de mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días de la consulta en urgencias, obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0,71 para un valor de 5.180 pg/mL con una sensibilidad del 62%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo (VPP) del 15% y valor predictivo negativo (VPN) del 95%, la odds ratio fue de 2,60 (IC 95%, 1,39-4,85) otorgada a ese valor en el análisis multivariado.

1.3.3. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) deriva de la preprocalcitonina, un polipéptido compuesto por 141 aminoácidos. Con un peso molecular de 12.793 daltons, la estructura de la PCT, de 116 aa., está formada por una región aminoterminal de 57 aa. (N-PCT), una región media de 32 aa. la calcitonina (CT), y una región carboxiterminal de 21 aa. denominada katalcalcina o péptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). La PCT se fragmenta en N-PCT y en CT-CCP-I por acción de la prohormona convertasa. Este último conjugado se transforma en CCP-I libre mediante proteólisis y en CT, una hormona hipocalcemiante implicada en la homeostasis del calcio que se almacena dentro de la glándula tiroides para ser liberada en presencia de un estímulo y que se utiliza como marcador del cáncer



medular de tiroides donde concentraciones elevadas de CT y de PCT se encuentran en el plasma de los pacientes, algo que también ocurre en el proceso de algunas neoplasias pulmonares¹⁸⁴. La PCT no es vertida al torrente circulatorio debido a que se ha escindido^{4,185}, por lo que sus niveles plasmáticos en los individuos sanos son inferiores a 0,1 ng/mL o incluso indetectables salvo en los primeros días de vida¹⁸⁶.

En situación fisiológica, la PCT es sintetizada por las células C del tiroides, células parafoliculares que se encuentran localizadas entre los folículos tiroideos¹⁸⁴; sin embargo, se ha evidenciado un gran aumento de una PCT diferente, de 114 aa., que carece de actividad hormonal en pacientes que sufren de sepsis generalizada y cuya producción es

estimulada por toxinas bacterianas, por las moléculas proinflamatorias, como las citoquinas, en numerosos tejidos extratiroideos y también en diversas situaciones no infecciosas; pero son las endotoxinas bacterianas, principalmente los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas el mayor estímulo para su producción^{4,185}, aunque también los protozoos del género *Plasmodium*^{187,188}. Así, se han planteado como origen de síntesis extratiroidea de PCT, los macrófagos monocitos (especialmente del hígado como las células de Kuppfer) y células neuroendocrinas del pulmón, del intestino y del páncreas, adipocitos, etc.^{4,184,189}; pero tanto en el caso de los pulmones como en el de los leucocitos existe controversia debido a que, en el primero, se han hallado tasas elevadas de calcitonina en pacientes infectados sin afectación pulmonar, y en el segundo se ha demostrado que pacientes inmunodeprimidos con criterios de sepsis tienen tasas de PCT en sangre similares a los no inmunodeprimidos por lo que se piensa que la leucopenia no tiene influencia sobre la producción de PCT, hecho que también ocurre en la meningitis bacteriana en la que, si bien, las tasas plasmáticas de PCT son elevadas, no se encuentra esta alteración en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que indicaría que la PCT no es de origen leucocitario¹⁸⁴. En las situaciones extratiroideas planteadas, se observan tasas plasmáticas elevadas de PCT asociadas a valores normales de CT madura, esto parece indicar que las células que sintetizan la PCT en estos estados están desprovistas de la enzima proteolítica que conduce a la CT madura, de tal forma que al no escindir-se aquella puede ser detectada en el suero de los pacientes afectados¹⁹⁰.

La cinética de elevación de la PCT es muy rápida. Tras un estímulo infeccioso, puede ser detectada en el suero del paciente a las 2-3 horas, alcanzando el pico máximo entre 6-12 horas y se mantiene en meseta después de 24 horas permaneciendo elevados mientras no se resuelva el proceso infeccioso; en caso contrario, la vuelta de sus valores a la normalidad será hacia el tercer día. La PCT tiene una semivida de 24-30 horas y es una molécula de alta estabilidad sérica¹⁸⁵. Esta respuesta a la infección es considerablemente más precoz que la de la PCR, lo que hace la determinación de aquella más útil en la clínica^{191,192}.

Aunque la vía específica de eliminación aún no ha sido establecida, se sabe que la excreción a través de la vía renal es de escasa entidad, siendo su degradación mediante proteólisis probablemente, por lo que en los pacientes con insuficiencia renal, independientemente del grado, mantendría su utilidad diagnóstica¹⁹³.

La PCT tiene diversas funciones inmunológicas como la modulación de la respuesta inmune durante la sepsis, la infección y la inflamación. Entre esas funciones, que son funciones quimiotácticas, encontramos la modulación de la producción de óxido nítrico (NO) amplificando la expresión del gen que codifica para la NO sintasa inducible, lo que aumenta la producción de NO; por otra parte, modula la inducción de citoquinas y también interfiere con la unión al receptor de otras hormonas peptídicas involucradas en la modulación del líquido intravascular y el tono vascular (la calcitonina está genéticamente relacionada con el péptido adrenomedulina)^{194,195}. Dado que el NO actúa como un potente vasodilatador, reduce el estrés oxidativo y es responsable de la actividad citotóxica de los macrófagos, su síntesis puede tener algún papel beneficioso en la patogenia de la sepsis¹⁸⁵.

Se han informado varias causas de inflamación no bacteriana y disfunción orgánica que inducen la producción de PCT, a saber: tras los primeros días después de cirugía mayor, grandes traumatismos, quemaduras graves, shock cardiogénico, nacimiento, choque térmico, terapia inmune y, asimismo, algunas enfermedades inmunológicas como la enfermedad de Kawasaki o diferentes tipos de vasculitis, y también en síndromes paraneoplásicos^{191,196,197}. También se ha demostrado que los niveles de PCT pueden encontrarse elevados en pacientes con aterosclerosis avanzada¹⁹⁸ y que están asociados a componentes del síndrome metabólico como la obesidad y la resistencia a la insulina¹⁹⁹, de esta forma, estos datos apuntan y justifican la implicación de la PCT como predictor del síndrome coronario agudo y su mortalidad a corto y a largo plazo²⁰⁰. Por otra parte, se ha encontrado que los niveles de PCT plasmática se encuentran fuertemente asociados a la edad y el sexo con cifras medias aumentadas para personas de mayor edad y de sexo varón²⁰¹.

Sin embargo, es en la definición y categorización clínica de la sepsis donde la PCT ha manifestado su mejor excelencia habiendo demostrado una mayor precisión en comparación con otros parámetros para el diagnóstico de la misma, independientemente de la procedencia de la infección²⁰², y permitiendo el diagnóstico precoz y fiable de la sepsis en pacientes con shock indefinido²⁰³, proponiéndose, a pesar de sus limitaciones hasta el momento, como el mejor biomarcador para diferenciar entre las causas y la gravedad infecciosas y no infecciosas de la inflamación en pacientes con síndrome de

respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); así, en los pacientes con sepsis, sepsis grave o shock séptico, en comparación con pacientes infectados sin signos de inflamación sistémica o pacientes con inflamación

INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE LOS VALORES DE PROCALCITONINA	
VALORES	ORIGEN BACTERIANO
< 0,5 ng/mL	Probabilidad baja
0,5 – 2 ng/mL	Dudoso – Repetir a las 6 y 24 h.
> 2 ng/mL	Probabilidad muy alta

sistémica estéril, los niveles de PCT se elevan significativamente, habiendo encontrado en un meta-análisis que la odds ratio para niveles de PCT > 0,5 ng/mL fue de 15,7 en comparación con el 5,4 hallado para niveles de PCR¹⁹¹. Por su parte, Simon *et al.* también hallaron mayor sensibilidad y especificidad de la PCT sobre la PCR en la exactitud del diagnóstico entre los pacientes hospitalizados por sospecha de infecciones bacterianas en otro meta-análisis publicado²⁰⁴. El hallazgo de una PCT superior a 2 ng/mL sugiere una infección grave y/o bacteriana en lugar de una causa viral o enfermedad inflamatoria obligando a descartar sepsis; si es superior a 5 ng/mL indica que la probabilidad de sepsis y/o shock séptico es superior al 94 % y se asocia, sobre todo si es superior a 10 ng/mL, con una mayor tasa de bacteriemia y mortalidad¹⁹².

La necesidad de diagnosticar con precisión y estratificar el riesgo de los pacientes con disnea aguda en el servicio de urgencias precisa de herramientas de fácil y rápida disponibilidad. La PCT parece ser útil en este sentido al diferenciar con precisión las causas de infección bacteriana de las que no lo son como se demuestra en los diversos estudios publicados en los que, si bien la sensibilidad fue algo más variable (30-83 %), se le ha encontrado una alta especificidad (96-99 %) para un punto de corte superior a 2 ng/mL²⁰⁵⁻²⁰⁷ y preponderancia sobre otros índices como el APACHE-II o el CRB-65 para correlacionarla con el peor pronóstico²⁰⁸⁻²¹¹; aunque, a este respecto, se han publicado resultados que manifiestan dudas sobre la utilidad de la PCT al ingreso para estimar el pronóstico a corto plazo^{212,213}, por lo que se ha propuesto, como mejora en la capacidad del péptido para este objetivo, la realización de mediciones seriadas (24, 48 horas) tras el ingreso tomando como referencia la tendencia de ascenso o de descenso, la cual se correlaciona con mayor o menor mortalidad respectivamente²¹⁴⁻²¹⁶.

Otras publicaciones ponen de manifiesto la utilidad de la PCT para predecir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad entre los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad^{174,217,218}. También ha demostrado su alto valor de renta como apoyo en

las decisiones clínicas a la hora de adaptar la terapéutica con antibióticos, no sólo en la decisión de instauración sino también en su duración como terapia guiada, lo que ha dado lugar a una reducción de la exposición a estos fármacos entre el 20% y el 70% sin efectos negativos sobre el resultado económico o clínico como lo demuestra en pacientes con infecciones respiratorias agudas la revisión actual Cochrane^{191,219,220}; y, asimismo, variaciones al alza de la PCT después de la terapia con antibióticos son altamente predictivos de mortalidad hospitalaria y, al contrario, su normalización durante el tratamiento sugiere una buena respuesta²¹⁶.

Finalmente, la PCT ha demostrado ser muy útil para diferenciar las meningitis de etiología vírica de las producidas por bacterias, ya que el péptido sólo se haya elevado en la infección por estas últimas^{184,221}. También su determinación en el momento del ingreso es provechosa para predecir la gravedad y evolución de la pancreatitis^{222,223}.

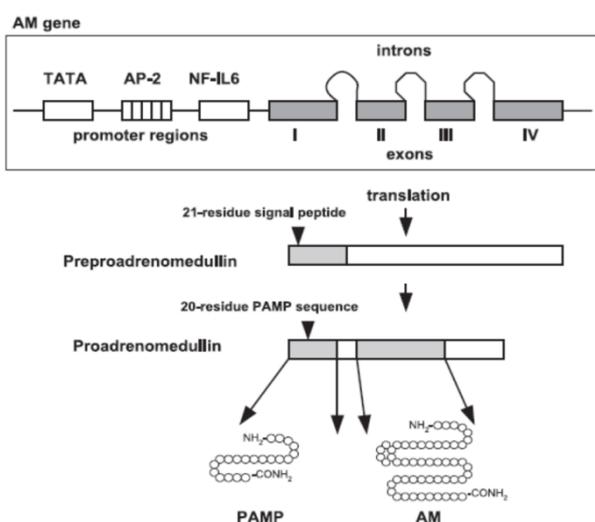
1.3.4. Región Media de la Proadrenomedulina (MR-proADM)

Kitamura *et al.* en 1.993 publicaron el descubrimiento de un nuevo péptido que ellos habían conseguido aislar en un tumor de la médula suprarrenal humana, el feocromocitoma, y en base a ello denominaron a esta hormona con el nombre de **Adrenomedulina** (ADM)²²⁴. Esta proteína estimulaba la producción de AMPc en las plaquetas humanas y ejercía una potente actividad hipotensora durante largo tiempo en las ratas²²⁵. En un principio se pensó que sólo las células tumorales eran responsables de su secreción, sin embargo, posteriormente otros estudios han ido revelando que se trata de una proteína ubicua en el cuerpo humano, encontrándose presente en concentraciones tisulares más elevadas en las glándulas suprarrenales, el hipotálamo y en la porción anterior de la hipófisis, pero también presente con altos niveles de expresión en los riñones, pulmones, estómago, intestino, esófago, páncreas, útero, vasculatura y corazón; también se ha detectado una tinción significativa de ADM en los macrófagos, conductos biliares, glándulas salivales, epidídimo, trompas de Falopio, glándulas mamarias, piel, glándulas sudoríparas, cartílagos y placenta²²⁶. Mediante inmunohistoquímica se ha encontrado en las células vasculares del músculo liso y células endoteliales. En las lesiones ateroscleróticas, el péptido está presente no sólo en estas células sino también en los macrófagos²²⁷. Esta casi omnipresente distribución tisular es

indicativa de las múltiples actividades biológicas de esta hormona con una considerable evidencia de su capacidad para actuar como mediador autocrino, paracrino y endocrino²²⁶.

La ADM es un péptido compuesto estructuralmente por 52 aminoácidos con un enlace intramolecular disulfuro entre los residuos 16 y 21 formando una estructura de anillo de 6 residuos con amidación carboxiterminal y que posee una característica clave, esto es, su homología con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y amilina, todos los cuales pertenecen a la misma familia; aunque esta homología es sólo ligera, todavía es suficiente para permitir una significativa reactividad cruzada con los receptores de estos otros péptidos. Estas características estructurales son esenciales para su actividad biológica.

El gen que codifica a la ADM, en un solo locus, se compone de 4 exones y 3



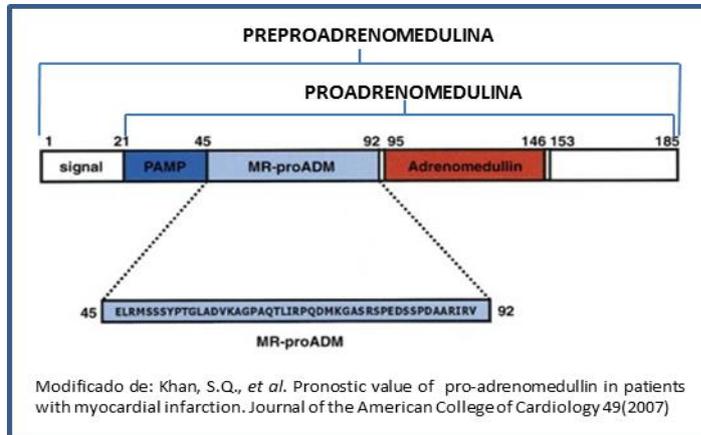
Tomado de : Bunton, D.C., Petrie, M.C., Hillier, C., Johnston, F. & McMurray, J.J.V. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & Therapeutics* **103**, 179-201 (2004).

intrones; este gen ha sido mapeado y localizado en el cromosoma 11 humano. El clon de ADN complementario codifica un precursor de 185 aminoácidos denominado **Preproadrenomedulina** (preproADM). El péptido señal amino-terminal de 21 residuos se escinde y entonces la preproADM se convierte en **Proadrenomedulina** (proADM), un péptido de 164 aminoácidos precursor

de la ADM madura (aminoácidos 95 a 146 de la preproADM), así como de otro péptido activo, el N-terminal proadrenomedulina (PAMP, que comprende los aminoácidos 22 a 41 de la preproADM). La forma biológicamente activa de ADM es procesada de forma simultánea junto a otra forma inmadura e inactiva, la ADM-Gly, que difiere de la forma madura sólo por una extensión de glicina y es producida por amidación enzimática^{225,226}.

La cuantificación fiable de la ADM es difícil de llevar a cabo en el plasma debido a que forma parcialmente un complejo con el factor H del complemento lo que le confiere una vida media plasmática de 22 minutos aproximadamente, por lo que se elimina rápidamente de la circulación variando en breve período sus valores²²⁸; además, la

interacción ADM-factor H, que es un inhibidor de la vía alternativa de activación del complemento, tiene varias implicaciones importantes, una de ellas consiste en que la proteína unida a este factor H no puede ser detectada por la mayoría de los ensayos por



lo que el total de ADM plasmática es probablemente mayor que el informado²²⁵. Sin embargo, una porción de la proteína originaria, cuyo peso molecular es de 5.115 Da, el denominado **Fragmento Regional Medio** del complejo peptídico de **Proadrenomedulina**

(**MR-proADM**), que comprende la secuencia aminoacídica que incluye desde el aa. 45 hasta el aa. 92 (ELRMSSSYPTGLADVKAGPAQTLIRPQDMKGASRSPEDSSPDAARIRV) de la preproADM, ha sido identificado presentándose como un analito más estable que la molécula activa con cuya síntesis está estequiométricamente relacionada y secretándose en cantidades equimolares a la ADM²²⁹, lo que permite su cuantificación de forma indirecta²³⁰.

La producción de ADM está regulada por el estrés oxidativo, por citoquinas proinflamatorias como el TNF y la IL-1, angiotensina II y endotelina-1. La hipoxia estimula la secreción de ADM. La hiperglucemia aumenta su expresión vascular a través de la proteína quinasa C, lo que puede contribuir a un elevado nivel plasmático de ADM en la diabetes mellitus. Ni la hipervolemia aguda ni la crónica por sobrecarga de sodio tienen ningún efecto sobre sus niveles en plasma. La aldosterona estimula la producción de ADM en las células musculares lisas vasculares humanas. En la médula suprarrenal, la ADM es co-secretada junto con las catecolaminas tras la estimulación colinérgica. En contraste con otros péptidos, la ADM no se almacena en los gránulos secretores, excepto en las células endocrinas pancreáticas, sino que más bien es liberada tras su síntesis²²⁵.

Tanto el metabolismo como el aclaramiento de la ADM son mecanismos que aún no se presentan del todo claros. Existen indicios que sugieren que puede tener una excreción renal a través de la filtración glomerular, sin embargo, otros hallazgos descartan esta teoría arguyendo que la excreción urinaria proviene de la producción

intrarrenal del péptido y no del filtrado de la circulación sistémica. El gradiente de concentración encontrado entre mediciones realizadas en ambos lados del corazón sugiere asimismo un metabolismo pulmonar. También la endopeptidasa neutra es un candidato potencial para el metabolismo de la ADM que comparte similitudes estructurales a los péptidos natriuréticos que sirven también como sustratos para esa enzima. De cualquier forma, la interpretación de estos hallazgos es complicada por el momento²²⁶.

La actividad biológica de la ADM es muy amplia encontrándose que a nivel del sistema cardiovascular, entre otros efectos, este péptido activa la óxido nítrico sintasa endotelial por, al menos, dos mecanismos; en el primero, la ADM eleva el nivel de calcio intracelular lo que incrementa la actividad de esa oxidoreductasa; y en el segundo mecanismo, la ADM activa el fosfatidilinositol 3-quinasa y la proteína quinasa B/Akt fosforilando la óxido nítrico sintasa e incrementando su actividad incluso a baja concentración de calcio; además, la ADM también puede reducir la producción de endotelina-1 por las células endoteliales y, por ende, su efecto vasoconstrictor. Todo ello implica una reducción de la resistencia vascular periférica disminuyendo la presión arterial sistémica, lo que suele conllevar un aumento del gasto cardíaco por reducción de la postcarga. Diversos estudios han demostrado que la ADM inhibe la síntesis proteica y la hipertrofia de los cardiomiocitos así como la proliferación de los fibroblastos y la producción de la matriz extracelular, pudiendo regular y remodelar la hipertrofia miocárdica en la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca de una manera paracrina/autocrina. Su actividad sobre el riñón incluye el aumento de la diuresis y de la excreción de sodio; este efecto está fuertemente relacionado con la vasodilatación renal que incrementa el flujo renal de sangre y el filtrado glomerular, pero también inhibe la reabsorción tubular de sodio; como también es generado el péptido en el glomérulo, en el túbulo distal y en el conducto colector medular, su actividad reguladora de la función renal se debe no sólo al péptido circulante sino también al producido localmente. La ADM aumenta el nivel de AMPc en las células mesangiales que conducen a su relajación y al aumento del coeficiente de filtración contribuyendo a un aumento de la tasa de filtración glomerular. A nivel del sistema nervioso central, la ADM y sus receptores se encuentran abundantemente expresados en el cerebro por lo que algunos de los efectos centrales del péptido, como el estímulo simpaticomimético, corresponden a sus actividades periféricas.

Muchos estudios abordan el efecto de la ADM en la glándula suprarrenal en la cual el péptido es producido en grandes cantidades; tanto la ADM como sus receptores son abundantes no sólo en la médula suprarrenal sino también en la corteza; la ADM inhibe la producción de aldosterona inducida por la angiotensina II, pero tiene sólo un efecto muy débil sobre la producción de catecolaminas. La ADM también se sintetiza en el páncreas y sus receptores se expresan en las células β productoras de insulina pero no en otro tipo de células del páncreas endocrino; su efecto endógeno inhibe la secreción de insulina. Recientes estudios sugieren que la ADM tiene un potente efecto anabólico sobre el tejido óseo. A nivel gastrointestinal, el ARNm de la ADM y la inmunorreactividad de la ADM se detectan en la mucosa gastrointestinal, especialmente en las células endocrinas gástricas; su efecto inhibe tanto la secreción basal de ácido clorhídrico como el estimulado por la gastrina. Sobre el sistema reproductivo, se sabe que la ADM es producida por el folículo ovárico y aumenta su nivel plasmático durante la fase folicular y disminuye durante la lútea del ciclo menstrual; además aparece en muchos tejidos fetales de forma temprana pudiendo participar en el crecimiento y en la embriogénesis; también puede contribuir a la hemodinámica materna y regular el desarrollo de la vasculogénesis de la placenta y la contractilidad uterina; pero también es producida por las células epiteliales de la glándula mamaria y se detecta en la leche materna pudiendo estar involucrada en la regulación del crecimiento y la maduración del recién nacido. En cuanto a la inmunidad y la inflamación, la ADM posee propiedades antimicrobianas contra Gram positivos y Gram negativos; es sintetizada por células epiteliales en la mucosa del tracto respiratorio, gastrointestinal y urinario, así como en la cavidad oral y en la piel, donde puede conferir una protección local antimicrobiana; el *Staphylococcus aureus* y otros patógenos de la piel estimulan la producción de ADM en las células epiteliales de la piel, mientras que el *Helicobacter pylori* lo hace en las células del epitelio gástrico; por otra parte, el gen de la ADM se expresa en los monocitos de la sangre periférica y es rápidamente regulada al alza durante su transformación a macrófagos; además la ADM ha demostrado inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias, pero también reduce la permeabilidad endotelial incrementada por especies reactivas del oxígeno, endotoxinas o citoquinas y así puede limitar la formación de exudado inflamatorio. Finalmente, la ADM está expresada en casi todas las células tumorales estudiadas, lo que sugiere que puede ser un factor de

crecimiento tumoral importante pudiendo promover la angiogénesis tumoral debido a sus propiedades²²⁵.

De forma general, los diversos efectos que, como vía neurohormonal compensatoria sobre los órganos diana, le confiere su amplia actividad biológica sugieren que la ADM actúa como un potente factor de protección para el organismo en situaciones de marcado estrés celular que van desde la mejora en la transferencia de oxígeno por medio de la circulación hasta la remodelación tisular pasando por la descarga del sistema cardiovascular, para lo cual utiliza mecanismos de diuresis y natriuresis, o la colaboración en la lucha contra la infección entre otros muchos.

La ADM circula en el plasma sanguíneo humano en muy pequeñas concentraciones, similares a las de otros péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular, por ejemplo, pudiendo ser cuantificada a un nivel picomolar²²⁶.

Diversos estudios han encontrado una correlación significativa en las cifras de este péptido con algunos factores como la edad, por ejemplo, Herrero Puente *et al.* publicaron hallazgos referentes a que los pacientes mayores de 70 años incluidos en su estudio tenían cifras de MR-proADM superiores al grupo de menor edad²³¹; estos hallazgos también se ven refrendados por otros estudios que incluyen además de la edad avanzada como factor de confusión, la función renal, la presencia de diabetes mellitus e incluso el índice de masa corporal (IMC)^{228,232,233}, por lo que deberían ser tenidas en cuenta estas variables e incluirlas en los análisis de regresión múltiple.

La relevancia de la ADM en la actualidad a nivel clínico se fundamenta en que los niveles plasmáticos de MR-proADM en los humanos, que como se ha dicho anteriormente sirve para la cuantificación indirecta del péptido activo, han demostrado estar aumentados en el curso de algunas patologías de gran importancia para el compromiso vital, donde se han asociado como uno de los muchos mecanismos contrarreguladores²³⁴; a saber: la sepsis, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca; y, por ende, es de gran utilidad en la estratificación del riesgo al haber sido capaz de predecir la mortalidad de los pacientes con estos procesos de enfermedad crítica²³⁵.

Así, se ha encontrado que en los pacientes con fallo cardíaco agudo las cifras de esta proteína en el plasma de los sobrevivientes al proceso fue menor en el ingreso hospitalario que las del grupo que no sobrevivió²²⁸; estas afirmaciones han sido demostradas en diversos estudios de gran trascendencia, como el estudio BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*) informando de un valor pronóstico incrementado tanto a corto como a largo plazo (30 y 90 días respectivamente)²³⁶⁻²³⁹, por lo que puede considerarse como un biomarcador potente e interesante de la predicción de eventos cardiovasculares, sobretodo aplicable a los sujetos más jóvenes²³². En este sentido, se han publicado estudios referidos al infarto agudo de miocardio en los que se pone de manifiesto el poder predictivo de la MR-proADM para el fallo cardíaco y la muerte; Khan *et al.* publicaron en su estudio LAMP (*Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide*) una mediana para los que fallecieron de 1,19 nmol/L con una OR de 4,22, y también mejoró el modelo predictivo cuando se asociaba al NT-proBNP como multimarcador²⁴⁰; y Dhillon *et al.*, en el estudio LAMP II referido a pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST hallaron que cifras del biomarcador, en el momento de la admisión, superiores a 1,11 nmol/L identificaban a las personas con mayor riesgo de muerte y apuntaban los beneficios de la revascularización para estos pacientes identificados²⁴¹; a conclusión parecida llegaron Tzikas *et al.* al proponer la reclasificación de los pacientes con dolor torácico agudo según sus niveles de MR-proADM para eventos cardiovasculares en los siguientes 6 meses desde el momento de la inscripción²⁴². También se ha demostrado su utilidad en un abanico amplio de posibilidades que va desde la predicción de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con *angor pectoris* estable²⁴³ pasando por la posibilidad de descartar, con un alto valor predictivo negativo, la hipertrofia ventricular izquierda²⁴⁴, e incluso, la capacidad de identificación de pacientes de la tercera edad, en una población de Atención Primaria de Salud, en riesgo de muerte de etiología cardiovascular o por cualquier causa²⁴⁵.

En el estudio de la sepsis, la cuantificación de la MR-proADM al ingreso permite estratificar a los pacientes con SRIS, sepsis, sepsis grave o shock séptico e incluso predecir el riesgo de muerte como biomarcador independiente para todos los casos con áreas bajo la curva de 0,81 como demostraron Christ-Crane *et al.*²⁴⁶, habiéndose mostrado superior respecto a la PCT tanto a corto como medio/largo plazo¹⁹² e incluso complementaria a esta última para mejorar sustancialmente el rendimiento diagnóstico de la sepsis²⁴⁷,

donde ambas han mostrado tanto una alta especificidad como un alto valor predictivo negativo²⁴⁸. Asimismo, otros estudios como los de Pezzilli *et al.* y Wang *et al.* también encontraron que los niveles de MR-proADM diferenciaban significativamente a los sobrevivientes de los que no lo lograron en el shock séptico^{249,250}.

La importancia de este ubicuo marcador peptídico alcanza también al pronóstico de los pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) con variada especificidad pero con alta sensibilidad y valor pronóstico negativo²⁵¹, mostrándose superior a corto y a largo plazo frente a otros marcadores como MR-proANP, PCR, PCT, copeptina, CT-proET-1 y CRB-65²⁵²⁻²⁵⁴, suponiéndose el biomarcador más fuertemente correlacionado con la predicción de mortalidad²⁵⁵, pero también útil como marcador de seguimiento de los efectos en los pacientes ingresados con infecciones de las vías respiratorias inferiores²⁵⁶, así como para confirmar la exacerbación de la EPOC²⁵⁷.

En un estudio publicado recientemente se ha afirmado que la cuantificación del péptido MR-proADM también puede ser de gran utilidad en la estratificación del riesgo de los pacientes con amiloidosis, de la cual dicen sus autores que no sólo puede reflejar disfunción cardíaca sino también la enfermedad sistémica generalizada²⁵⁸; y otra reciente publicación de Artunc *et al.* apunta también a su utilidad como predictor del riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis²⁵⁹.

Finalmente, Mihael Potocki *et al.* estudiaron la utilidad pronóstica de la determinación de la MR-proADM en pacientes con disnea aguda plurietiológica que consultaron por este motivo en el servicio de urgencias hospitalario y encontraron que, en el análisis de regresión lineal, este péptido se mantuvo como predictor de mortalidad por cualquier causa a 1 año con valores al ingreso significativamente superiores para los no sobrevivientes frente al de los sobrevivientes, siendo capaz de integrarse en un modelo junto con el NT-proBNP y la edad; además la combinación de los niveles de la MR-proADM junto con los del NT-proBNP puede estratificar mejor el riesgo de mortalidad por disnea aguda en tres grupos, un primer grupo de riesgo bajo (90% de supervivencia a 1 año), un segundo grupo de riesgo intermedio (72-80% de supervivencia a 1 año) y un tercer grupo de riesgo alto (52% de supervivencia a 1 año)²³⁵. Esta capacidad predictiva de la MR-proADM al mencionado período temporal también se ve confirmada por el estudio PRIDE (*Pro-BNP Investigation of Acute Dyspnoea in the Emergency Department*)

que le confiere una mayor potencia que al NT-proBNP y al MR-proANP²⁶⁰. Sin embargo, la utilidad de estos hallazgos, en lo que a biomarcadores en disnea se refiere, no está exenta de críticas que cuestionan su utilidad debido a la baja especificidad y pobres resultados²⁶¹.

1.4. PRONÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

La disnea aguda es plurietiológica³, e independientemente de su causa, se asocia con un mal pronóstico²⁶², siendo el fallo cardíaco y la enfermedad pulmonar inflamatoria, manifestadas como insuficiencia cardíaca congestiva (47,2%) y EPOC (39,0%) entre los mayores de 50 años, las principales entidades nosológicas desencadenantes de la misma²⁶³; además, en la práctica clínica, la incidencia de enfermedad pulmonar inflamatoria es una causa común de exacerbación del fallo cardíaco preexistente. Abidov *et al.* afirman que el síntoma de disnea implica, cuando está presente, que la probabilidad de muerte por causas cardíacas así como por cualquier otra causa se incrementa²⁶⁴. Esta amplia variedad etiológica hace que el pronóstico de la Insuficiencia Respiratoria Aguda (IRA) se vea supeditado al de la patología subyacente, que en un porcentaje nada despreciable, en torno a la tercera parte de los pacientes que consultan en un servicio de urgencias por ese motivo, no es única sino que son dos o más las enfermedades concurrentes⁶ y por tanto muy difícil de establecer, para esta entidad, globalmente. Ello es motivo que justifica la dificultad para encontrar estudios de investigación que traten el pronóstico de la IRA de forma general.

Iribarren *et al.* han publicado recientemente en un estudio de seguimiento realizado a pacientes que ingresaron en la unidad de medicina intensiva por IRA, un 25,3% de mortalidad intrahospitalaria, un 37,4% a los seis meses y un 45,5% al año; la mortalidad hospitalaria la asoció con APACHE II >18 puntos, con calidad de vida previa al ingreso >6 puntos en la escala CV PAEEC (calidad de vida valorada según la encuesta validada del Proyecto para el Análisis Epidemiológico del Enfermo Crítico) y con edad >70 años; mientras que la mortalidad a los seis meses y al año sólo la pudo asociar de forma independiente a la calidad de vida previa al ingreso²⁶⁵. Vitacca *et al.*, en un estudio de 1.996, encontraron un 20% de mortalidad en la UCI en pacientes a los que trataron con VMNI por EPOC e IRA, un 23% a los 3 meses y 30% al año²⁶⁶. Nuestro grupo publicó en un

estudio realizado a pacientes tratados con VMNI por IRA durante su ingreso hospitalario, que la mortalidad global encontrada fue del 20,6% a los 30 días desde su ingreso y la asociamos con las variables edad >75 años, diagnóstico de sepsis y bicarbonato <22 mmol/L¹²⁵.

Encuestas de pacientes de UCI han estimado la incidencia de IRA en 77,6 casos por cada 100.000 habitantes en la población mayor de 15 años en Suecia, Dinamarca e Islandia y de 88,6 casos por 100.000 habitantes en Berlín; con tasas de mortalidad hospitalaria entre los pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de IRA entre el 28 y el 58%. Otro estudio realizado en el hospital de la Universidad de Uppsala halló un 7% de mortalidad en pacientes que consultaron por disnea²⁶⁷. En EE.UU., en un amplio estudio que implicó a más de 64.000 casos de todo el territorio nacional durante 1.994, Carolyn E. Behrendt encontró que el 35,9% de los pacientes con IRA no sobrevivieron al alta hospitalaria, siendo del 31,4% a los 31 días y relacionándola con la edad, el fallo multiorgánico, el VIH, la hepatopatía crónica y el cáncer²⁶³. Y Stefan *et al.*, en una encuesta realizada entre 2001 y 2009 también en EE.UU., publicó que la mortalidad hospitalaria disminuyó durante el período del 27,6% al 20,6% a pesar del aumento de hospitalizaciones por IRA pero con un cambio significativo durante este tiempo hacia el uso de VMNI²⁶⁸.

Por otra parte, y debido a que el origen de la IRA puede sobrevenir por el fallo de órganos diferentes, lo más habitual es hallar biomarcadores que midan el pronóstico de la causa de forma individual, ya que, en realidad, se ven alterados con el daño orgánico que subyace; lo que convierte en muy interesante la búsqueda de marcadores paraclínicos que modifiquen su génesis en cualquier forma de IRA con independencia de su origen y que tengan como objetivo medir la importancia pronóstica concreta de la misma.

Es en esta tesitura donde la ADM y, por ende, la MR-proADM, ya que, por las características biológicas del fragmento peptídico tal como se explicó, se presenta como la forma ideal de cuantificación indirecta de la primera, parece que pudiese arrojar algo de luz sobre el planteamiento anterior; esto es debido a que, como se ha desarrollado más arriba en el presente capítulo, su génesis es ubicua en el organismo humano, alterándose la producción en órganos cuyo daño, en muchas ocasiones, está implicado etiológicamente en el desencadenamiento de IRA.



JUSTIFICACIÓN **Y OBJETIVOS**



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El planteamiento del presente trabajo se realiza a partir de la observación de que a los pacientes con disnea secundaria a patologías como la Infección Respiratoria, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica agudizada, el Edema Agudo de Pulmón, el Shock, etc., entidades patológicas con un nexo común, esto es, provocan o pueden provocar, directa o indirectamente Insuficiencia Respiratoria Aguda, se les aplica, en múltiples ocasiones, Ventilación Mecánica No Invasiva como un procedimiento terapéutico de soporte debido a la gravedad de su proceso.

Son cada vez más las unidades de VMNI creadas en los hospitales, bien a cargo de los servicios de urgencias, bien a cargo de las unidades de cuidados intensivos, bien a cargo de los servicios de neumología, que atienden de forma especializada a los pacientes con insuficiencia respiratoria grave tras ser ingresados, por lo que, en la práctica clínica, sería muy interesante contar, en el minuto cero de la atención en urgencias, con una herramienta estratificadora del riesgo de resultados adversos con independencia de la patología que originó la disnea y, por supuesto, este biomarcador debería reflejar su relevancia en el amplio espectro de enfermedades presentes en el cuadro para poder dotar al clínico de los adminículos necesarios en la toma de decisiones.

Asimismo, y desde una perspectiva forense, es igual de importante que esta herramienta, obtenida en el momento del ingreso del paciente en el servicio de urgencias, provea de datos objetivos que puedan, llegado el caso, venir en ayuda del patólogo forense al objeto de inferir conclusiones sobre algún determinado evento sobre el cual hubiera de pronunciarse pericialmente.

Como quiera que, en diversos estudios individualizados por patologías publicados acerca del biomarcador peptídico *Mid-Regional pro-Adrenomedullin* (MR-proADM), éste se ha encontrado elevado en la sangre de los pacientes aquejados de los cuadros antes mencionados y se ha postulado como predictor de mortalidad, nos formulamos la hipótesis que se expone a continuación.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- Los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada y que son tratados con Ventilación Mecánica No Invasiva tienen cifras más altas de MR-proADM en sangre y estas cifras se relacionan con una mayor mortalidad intrahospitalaria.

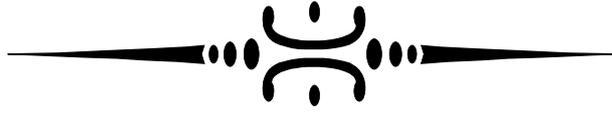
Es por ello que, para la comprobación de nuestra hipótesis siguiendo el método científico, nos planteamos los objetivos incluidos en el siguiente cuadro:

OBJETIVO PRINCIPAL

- Establecer la asociación existente entre los niveles plasmáticos del biomarcador MR-proADM y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes sometidos a VMNI por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada con independencia de la patología de origen.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Determinar la validez pronóstica individual de la MR-proADM y combinada con otros biomarcadores tales como NT-proBNP, ProCalcitonina, Ácido Láctico o Creatinina Sérica en la estratificación del riesgo.
- b) Correlacionar el grado de predicción pronóstica de la MR-proADM con el cuadro patológico generador de la insuficiencia respiratoria aguda.
- c) Averiguar el riesgo de mortalidad a 30, 60 y 90 días de los pacientes tratados con VMNI por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada de forma global y en función de la patología generadora.
- d) Relacionar en términos de morbilidad, las cifras del fragmento peptídico MR-proADM con los días de estancia intrahospitalaria durante el proceso.



MATERIAL
Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio analítico observacional prospectivo de cohortes llevado a cabo en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia bajo los auspicios de la Cátedra de Medicina Legal y Forense de la Facultad de Medicina de Murcia y cuyo formato ajustándose al diseño que en su día fue aprobado se expone a continuación en el presente capítulo.

La inclusión de los pacientes en el presente estudio no supuso para ellos ninguna intervención terapéutica extraordinaria que no fuese la que habitualmente se aplica en su tratamiento durante el ingreso, no teniendo, por tanto, ninguna implicación clínica ni riesgo añadido para los mismos.

3.1. AUTORIZACIONES PARA EL ESTUDIO

El presente estudio contó, para su realización en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, previa elaboración y presentación de la memoria correspondiente, con la aprobación y visto bueno del jefe del servicio de urgencias, del jefe del laboratorio de análisis clínicos, del presidente de la comisión de investigación, de la presidenta del comité ético de investigación clínica (CEIC) y de la dirección del hospital.

Asimismo, fue aprobado por la comisión académica del doctorado en Ciencias Forenses de la Universidad de Murcia.

3.2. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD

El estudio siguió en todo momento las leyes y regulaciones vigentes incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki, la política internacional sobre la realización de estudios clínicos recogida en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 2009) y las Recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica así como la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. El tratamiento, la comunicación y la

cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo.

Siguiendo el protocolo habitual se comunicó oralmente y por escrito al paciente o sus familiares toda la información pertinente acerca del estudio y se solicitó consentimiento informado por escrito a los mismos previamente a su inclusión en el estudio y consecuentemente se solicitó de ellos la autorización pertinente por escrito y firmada bien por los propios pacientes, bien por sus familiares.

Los sujetos participantes pudieron revocar su consentimiento en cualquier momento sin expresión de causa y sin que por ello se derivase para ellos responsabilidad ni perjuicio alguno.

La información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. La base de datos que generó el estudio no contenía identificación alguna ni del paciente ni del profesional.

El impreso con la información necesaria para la obtención del consentimiento de participación de los pacientes en el estudio, así como el impreso de autorización por parte de los mismos, se incluyen en los apartados 3.12. y 3.13. del presente capítulo.

3.3. FECHA DE INICIO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

La recogida de muestra se inició el día 15 de noviembre de 2012 otorgándose, por tanto, esta fecha como la de inicio del estudio, si bien los preliminares necesarios para el diseño, obtención de autorizaciones y puesta en marcha habían comenzado en septiembre del mismo año.

Se estuvieron integrando casos hasta el día 31 de diciembre de 2013 inclusive. Tras esta fecha se comenzó el proceso para la determinación de la MR-proADM y tras el mismo se trataron los datos obtenidos y se elaboró la memoria de resultados, dándose por concluido el estudio el día 30 de septiembre de 2014 por lo que su duración total fue de 22,5 meses.

3.4. SELECCIÓN DE CASOS

3.4.1. Población de Estudio

La población a la que se dirigió el presente estudio fue la de los pacientes residentes en el Área VII de Salud de la Región de Murcia que acudían al Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, hospital de referencia de la citada Área de Salud cuya población es de 250.000 habitantes, por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada y que en el mencionado servicio de urgencias precisaron la instauración de Ventilación Mecánica No Invasiva como procedimiento terapéutico para la resolución de su proceso médico.

3.4.2. Criterios de Inclusión/Exclusión/Retirada

Se incluyeron de forma dinámica y consecutiva todos los sujetos atendidos en Servicio de Urgencias mayores de 18 años que cumplieran con los criterios especificados en el párrafo anterior a partir de la fecha de inicio del estudio (15 de noviembre de 2012) y que prestaron su consentimiento informado para participar en el mismo hasta alcanzar el número de casos previsto más un 15 % para posibles pérdidas.

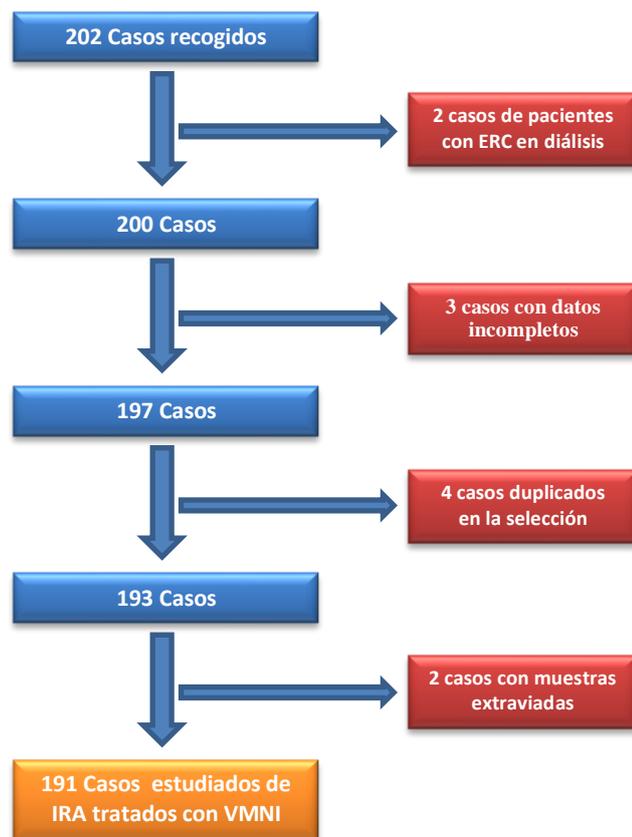
Se excluyeron del estudio, aunque hubiesen precisado VMNI para su tratamiento, los pacientes menores de edad, los que se encontraban en tratamiento de diálisis por enfermedad renal crónica y aquellos cuyo ingreso fue causado por patología quirúrgica, traumática o agresión brusca contra el parénquima pulmonar como ocurre, por ejemplo, en el caso del síndrome de inmersión, debido a que estas patologías pueden considerarse coyunturales y alejadas del curso de la medicina interna; asimismo fueron excluidos los pacientes que precisaron de VMNI por insuficiencia respiratoria secundaria a procesos neuromusculares avanzados como son las enfermedades desmielinizantes por tratarse de un problema mecánico extrapulmonar; y finalmente se excluyeron los pacientes que pudiesen encontrarse en estado agónico o pre-mórtem en el momento de la instauración del procedimiento terapéutico por cuestiones de bioética.

A pesar de que en el diseño del estudio se establecía como criterio de retirada la solicitud de los propios pacientes que manifestasen retirar su consentimiento tras la inclusión, no se dio esta circunstancia en ningún caso. Por otra parte, fueron retirados del

estudio los pacientes que no cumpliendo los criterios de inclusión/exclusión habían sido incluidos inicialmente o aquellos casos en los que se detectó algún error en la historia clínica o defecto en la muestra de suero congelado y custodiado en la seroteca del laboratorio.

3.4.3. Tamaño Muestral

Para el cálculo del tamaño muestral consideramos una potencia del 80% y un error tipo I del 0,05 y según la bibliografía consultada, asumiendo un punto de corte de 1,5 nmol/L para la MR-proADM así como una tasa de eventos en el grupo de control del 13% y un 30% en el grupo de casos se precisaba un tamaño muestral de 176 pacientes; teniéndose en cuenta un 15% de pérdidas por defectos en su inclusión o cualquier otra circunstancia que pudiera hacerlos impropios para el estudio, el tamaño muestral resultante sería de 202; por tanto, se incluyeron en el estudio los primeros 202 casos consecutivos que cumplían



con los requisitos especificados en el punto 3.4.2. a partir de la fecha de inicio del estudio. Finalmente, el número final de individuos analizado tras las pérdidas fue de 191 casos.

3.5. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Los datos se obtuvieron por diferentes medios. Los relativos a la anamnesis, mediante encuesta directa a los pacientes o a sus familiares durante el ingreso hospitalario; los datos analíticos fueron obtenidos de la historia clínica de los pacientes participantes, a donde habían sido trasladados tras su determinación, con excepción de la cifra de MR-proADM la cual se obtuvo al final de la recolección de casos cuando se

analizaron todas las muestras congeladas en una sola tanda; finalmente, los datos relativos a la supervivencia se consiguieron bien de los archivos informáticos de historias clínicas en aquellos casos en los que quedaron reflejados, bien directamente de sus familiares por encuesta telefónica en aquellos en los que no pudimos obtener el dato de otra forma. Los datos se recogieron en planilla manuscrita diseñada para tal fin, la cual se presenta al final de este capítulo en el apartado 3.14., identificando cada caso únicamente mediante un código (número arábigo) asignado por el investigador.

Al objeto de preservar el anonimato de los pacientes incluidos en el estudio, su nombre no aparecía en ningún documento del estudio ni asociado a ningún resultado quedando solamente el investigador como único conocedor de la asociación entre el código asignado y el número de historia del participante.

El contenido de estas fichas, fue posteriormente volcado a una hoja del programa informático "Excel" creada para tal efecto. Se destruyeron las fichas tras este proceso quedando solamente el archivo informático y su copia de seguridad con los datos obtenidos.

3.6. MÉTODO DE RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras biológicas utilizadas en el estudio consistieron en sangre arterial y venosa de los pacientes, las cuales fueron recogidas en los momentos previos a la instauración del tratamiento con VMNI una vez había sido decidido.

Para las diferentes determinaciones analíticas que se realizaron se obtuvieron las siguientes muestras:

- Una muestra de sangre arterial para gasometría obtenida por punción de la arteria radial en jeringa colectora de sangre arterial de la marca *BD Preset* de *Becton, Dickinson and Company* con 80 unidades internacionales de anticoagulante Ca^{2+} LH (heparina de litio) para 3 ml de sangre. De esta muestra se obtendrían los valores de pH para determinar el estado ácido-básico de la sangre arterial, presión parcial de Dióxido de Carbono (PaCO_2), Bicarbonato (HCO_3^-) y Ácido Láctico. No se tomó el valor de la presión parcial de O_2 puesto que en la inmensa mayoría de los casos los pacientes ya se estaban tratando previamente con oxigenoterapia en el

momento de la instauración de la VMNI por lo que este valor no reflejaría su estado basal.

- Una muestra de sangre venosa para hematimetría obtenida mediante punción directa en vaso venoso y contenida en tubo de vacío de la marca *BD Vacutainer* con 5.4 mg de sal tripotásica de etilendiaminotetraacético (K3-EDTA) como anticoagulante para 3 ml de muestra. De esta muestra se obtendrían los valores de Leucocitos, Hemoglobina y Plaquetas correspondientes a las series blanca, roja y azul respectivamente.
- Una muestra de sangre venosa para bioquímica sanguínea obtenida mediante la misma punción que la anterior y contenida en tubo de vacío de la marca *BD Vacutainer* con 68 unidades internacionales de anticoagulante heparina de litio (LH) para 4 ml de muestra. De ella se obtendrían los valores de Urea, Creatinina, Sodio, Potasio, Procalcitonina y Proteína Natriurética Tipo B (NT-proBNP).
- Una muestra de sangre venosa para estudio de coagulación obtenida mediante la misma punción que las dos anteriores y contenida en un tubo de vacío de la marca *Venosafe* conteniendo 0,109 Moles de citrato sódico como anticoagulante para 2,7 ml de muestra. De aquí se obtuvo la cifra de coagulación a través del tiempo de protrombina estandarizada en el *International Normalized Ratio* (INR).
- Una muestra de sangre venosa para la determinación de MR-proADM obtenida mediante la misma punción que en los tres casos anteriores y contenida en tubo de vacío de la marca *BD Vacutainer* con 5.4 mg de anticoagulante K3-EDTA para 3 ml de muestra.

Tras su extracción, las muestras de sangre fueron enviadas inmediatamente al laboratorio para su procesado y emisión de resultados. Sin embargo, en el caso del tubo para la determinación de MR-proADM, tras su centrifugación a 3.500 r.p.m. durante 10 minutos, fue separada la fracción plasmática contenida en él repartiéndola en alícuotas que fueron congeladas a -20 grados centígrados y se mantuvieron así hasta su posterior análisis cuando estuvieron reunidas la totalidad de las muestras.

Estas alícuotas fueron custodiadas en seroteca en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia hasta el momento de su análisis en que fueron trasladadas en estado de congelación al laboratorio de Análisis Clínicos del

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia para su proceso. Tras las determinaciones pertinentes fueron destruidas en su totalidad de acuerdo a las condiciones del consentimiento informado.

3.7. MÉTODOS DE LABORATORIO

El laboratorio encargado de procesar todas las muestras biológicas fue el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia excepto las muestras para MR-proADM que fueron procesadas en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Todas las determinaciones tanto gasométricas como iónicas, hematimétricas, bioquímicas y de coagulación salvo la MR-proADM se realizaron según las técnicas y protocolos habituales del laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia; en el caso de ésta última, la técnica analítica se dispuso expresamente *ad hoc* en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

3.7.1. Determinación de la MR-proADM

La concentración de MR-proADM se determinó en las muestras de plasma EDTA, que se habían mantenido congeladas hasta ese momento para tal fin.

El ensayo debe realizarse sólo con plasma EDTA debido a que se ha publicado que las concentraciones de MR-proADM en suero son menores (68,2 % de media) y también en plasma Citrato (68,6 % de media). La Heparina plasma también ha sido excluida debido a que los valores medios varían considerablemente de 40,4 % a 161,9 % en comparación con el EDTA plasma²⁶⁹.

El método analítico elegido para la cuantificación de la MR-proADM fue el ELISA, acrónimo del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas); para ello se empleó el *Human mid-regional proadrenomedullin, MR-ProADM ELISA Kit* de “SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.”, Shanghai, China; un *kit* creado sólo para investigación y cuyo desarrollo de la técnica se acompaña a continuación en el manual de instrucciones proporcionado por el citado laboratorio:



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102. Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tel: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com

Human mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) ELISA Kit 【Instruction】

【Sample Types Validated】

**Serum, blood plasma, Saliva, Urine, and
other related tissue Liquid.**

Please read this insert completely prior to using the product.

FOR RESEARCH USE ONLY. NOT FOR USE IN DIAGNOSTIC PROCEDURES.

Cat.No : YHB2021Hu

Please read the instruction carefully before using the product. This kit is used to assay Human mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) on the basis of the Biotin double antibody sandwich technology. This kit is intended for research purposes only and shall not be used for clinical diagnosis. Incorrect dilution can affect protein coating efficiency, which will lead to the inconsistency between the test results and expected results. Current improvements are made to avoid these problems.

【Application】

This kit is used to assay the mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) in the sample of Human serum, blood plasma and other related biological liquid.

【Principle】

This kit uses enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA) based on biotin double antibody sandwich technology to assay Human mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM). Add mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) to wells that are pre-coated with mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) monoclonal antibody and then incubate. After



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
 Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
 Tell: +086-21-61537010
 E-mail: sales@yh-biosearch.com

incubation, add anti MR-ProADM antibodies labeled with biotin to unite with streptavidin-HRP, which forms the immune complex. Remove unbound enzymes after incubation and washing, then add substrate A and B. The solution will turn blue and change to yellow with the effect of acid. The shades of solution and the concentration of Human mid-regional pro-adrenomedullin(MR-ProADM) are positively correlated.

【Materials supplied in the Test Kit】

Configuration	96 wells	48wells	Preservation
Instruction	1	1	
Seal plate membrane	2	2	
Hermetic bag	1	1	
Coated ELISA plate	12-well * 8 tubes	12-well * 4 tubes	2-8°C
Standard solution(2400NG/L)	0.5ml×1	0.5ml×1	2-8°C
Streptavidin-HRP	6ml×1	3ml×1	2-8°C
Stop Solution	6ml×1	3ml×1	2-8°C
chromogenic reagent A	6ml×1	3ml×1	2-8°C
chromogenic reagent B	6ml×1	3ml×1	2-8°C
Anti MR-ProADM antibodies labeled with biotin	1ml×1	1ml×1	2-8°C
Standard dilution	3ml×1	3ml×1	2-8°C
Washing concentrate	(20ml×30)×1	(20ml×20)×1	2-8°C

【Materials required but not provided】

- | | |
|--|---------------------------|
| a) 37°C incubator. | d) Standard ELISA reader. |
| b) Precision pipettes and disposable pipette tips. | e) Distilled water. |
| c) Disposable tubes. | f) Absorbent paper. |

【Important Notes】



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhu Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tell: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com

- a) Hold kit at room temperature for at least 30 minutes once removed from 2-8°C environment. Coated ELISA plates should be stored in sealed bag if not used after opening.
- b) When adding samples, sample injector must be used each time and should also be frequently checked for precision to avoid individual error.
- c) The operating instructions must be strictly followed and the reading of ELISA reader must be set as the standard for determining the experiment result.
- d) Pipette tips and seal plate membrane in hand should not be used more than once in order to avoid cross contamination.
- e) All samples, washing concentration, and all waste should be disposed as infective agents.
- f) Other reagents not needed shall be packed or covered. Reagents of different batches shall not be mixed and should be used before their respective validity dates.
- g) Substrate B is sensitive to light and therefore should not be over-exposed to light.

【Washing method】

- a) **Washing by hand:** Shake off liquids in the wells of the ELISA plate. Lay several bibulous papers on the test bed and pat the ELISA plate hard several times downward. Then inject at least 0.35ml of diluted washing concentrate and soak for 1-2 minutes. Repeat as needed.
- b) **Washing by automatic plate washer:** If an automatic plate washer is available, it should only be used in the test by those proficient with its function.



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tel: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com

【Precision】

Intra-assay Precision (Precision within an assay): 3 samples with low, middle and high level Human MR-ProADM were tested 20 times on one plate, respectively.

Inter-assay Precision (Precision between assays): 3 samples with low, middle and high level Human MR-ProADM were tested on 3 different plates, 8 replicates in each plate.

$CV(\%) = SD/mean \times 100$

Intra-Assay: $CV < 10\%$

Inter-Assay: $CV < 12\%$

【Specimen requirements】

- a) Samples containing NaN₃ shall not be tested as they inhibit the activity of Horse Radish Peroxidase (HRP).
- b) Upon sample collection, extraction should be carried out as soon as possible in accordance with related documents. After extraction, the experiment should be conducted immediately as well. Otherwise, the sample should be preserved at -20°C. Repeated freeze-thaw cycles should be avoided.
- c) Serum: Allow the serum to clot for 10-20 minutes at room temperature, then place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. If sediments have occurred during storage, centrifugation should be repeated.
- d) Blood plasma: In accordance with sample collection requirements, EDTA or sodium citrate should be used for anticoagulation. Add EDTA or sodium citrate and mix them for 10-20 minutes, then place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. If sediments have



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102. Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tell: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com

occurred during storage, centrifugation should be repeated.

e) Urine: Collect with sterile tube. Place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. If sediments have occurred during storage, centrifugation should be repeated.

When collecting pleuroperitoneal fluid and cerebrospinal fluid, please follow the procedures mentioned above.

f) Cell culture supernatant: Collect with sterile tubes when examining secrete components. Place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. When examining the components within the cell, use PBS (PH 7.2-7.4) to dilute cell suspension to cell concentration of approximately 1 million/ml. Degrade cells through repeated freeze-thaw cycles to release interior components. Place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. If sediments have occurred during storage, centrifugation should be repeated.

g) Tissue sample: Incise sample and weigh. Add a given amount of PBS (PH 7.4). Immediately freeze with liquid nitrogen for later use. Thaw sample and hold at 2-8°C. Add a given amount of PBS (PH 7.4), then homogenize the sample thoroughly by hand or with homogenizer. Place in centrifuge (at 2000-3000 RPM) for approximately 20 minutes. Collect the supernatants carefully. Aliquot and keep one for examination and freeze the others for later use.

【Assay procedure】

a) Dilution of standard solutions: (This kit provides one standard original concentration. Users may independently dilute in small tubes following the chart below:



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
 Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhu Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
 Tel: +086-21-61537010
 E-mail: sales@yh-biosearch.com

480ng/L	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluents
240ng/L	Standard No.4	120µl Standard No.5 + 120µl Standard diluents
120ng/L	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
60ng/L	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
30ng/L	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent



b) The number of stripes needed is determined by that of samples to be tested added by the standards. It is recommended that each standard solution and each blank well be arranged with multiple wells as much as possible.

c) Sample injection: 1) Blank well: no sample, anti MR-ProADM antibody labeled with biotin or streptavidin-HRP is added to comparison blank well; add chromogen solution A & B and stop solution, each other step operation is the same. 2) Standard solution well: Add 50µl standard and streptavidin-HRP 50µl (biotin antibodies have united in advance in the standard so no biotin antibodies are added). 3) Sample well to be tested: Add 40µl sample and then 10µl MR-ProADM antibodies, 50µl streptavidin-HRP. Then cover it with seal plate membrane. Shake gently to mix. Incubate at 37°C for 60 minutes.

d) Preparation of washing solution: Dilute the washing concentration (30X) with



SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tell: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com

distilled water for later use.

e) Washing: carefully remove the seal plate membrane, drain liquid and shake off the remainder. Fill each well with washing solution, let stand for 30 seconds, then drain. Repeat this procedure five times then blot the plate.

f) Color development: First add 50µl chromogen solution A to each well, and then add 50µl chromogen solution B to each well. Shake gently to mix. Incubate for 10 minutes at 37°C away from light for color development.

g) Stop: Add 50µl Stop Solution to each well to stop the reaction (color changes from blue to yellow immediately at that moment).

h) Assay: Take blank well as zero, measure the absorbance (OD) of each well one by one under 450 nm wavelength, which should be conducted within 10 minutes after having added stop solution.

i) According to standards concentrations and corresponding OD values, calculate the linear regression equation of the standard curve. Then according to the OD value of samples, calculate the concentration of the corresponding sample. Statistical software could also be employed.

【Summary】

Prepare reagents, samples and standards.



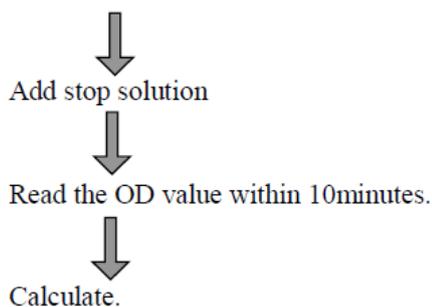
Add prepared samples and standards together with second antibody labeled with biotin and ELISA solutions. Allow reaction for 60 minutes at 37°C



Wash the plate five times. Add chromogen solution A and B. Incubate for 10 minutes at 37 °C for color development.

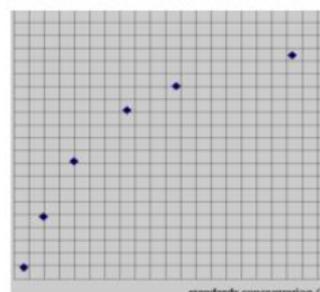


SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd.
Room 1102, Building 3, Lane 99 Jinhua Road, Pudong District, Shanghai, China.
<http://www.yh-biosearch.com>
Tel: +086-21-61537010
E-mail: sales@yh-biosearch.com



【Calculate】

Make concentration of standards the abscissa and OD value the ordinate. Draw the standard curve on the graph paper. According to the OD value of the sample, locate its corresponding concentration (which is the concentration of the sample); or calculate the linear regression equation of the standard curve according to



(The chart is for reference only)

the standard concentration and the OD value. Then substitute with the OD value of the sample to calculate its concentration.

Assay range : 0.02nmol/L→6nmol/L.

Sensitivity : 0.011nmol/L.

Package size : 96T per box.

validity&Storage : Six months(2-8°C)or Twelve months(-20°C)[see label on the outer box for the specific date].

3.8. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables que fueron recogidas durante la fase de obtención de los casos para su posterior análisis las agrupamos en cuatro categorías: variables sociodemográficas, variables de antecedente, variables clínicas y variables evolutivas; a continuación se exponen los mencionados grupos y se enumeran las variables incluidas en cada uno de ellos:

- Variables sociodemográficas:
 - Sexo.
 - Edad.
- Variables relativas a antecedentes personales:
 - Obesidad.
 - Hipertensión arterial (HTA).
 - Diabetes mellitus (DM).
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
 - Síndromes de Hipoventilación (incluye: hipoventilación alveolar primaria, síndrome de hipoventilación-obesidad, trastornos neuromusculares respiratorios, apnea central del sueño, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, síndrome de apnea obstructiva del sueño).
 - Cardiopatías.
 - Arritmias cardíacas crónicas.
 - Oxígeno domiciliario.
 - Ventilación no invasiva domiciliaria.
 - Tabaquismo (incluye fumador actual y exfumador).
 - Tratamiento crónico con benzodiazepinas.
 - Tratamiento actual con antibióticos.
- Variables clínicas:
 - Presión Arterial Media (PAM).
 - Frecuencia Cardíaca (F.C.)
 - Temperatura (T^a.)
 - pH en sangre.
 - Presión parcial de dióxido de carbono en sangre (PaCO₂).
 - Bicarbonato en sangre (HCO₃⁻).

- Ácido láctico en sangre.
- Leucocitos en sangre.
- Hemoglobina.
- Plaquetas.
- Urea sérica.
- Creatinina sérica.
- Sodio sérico.
- Potasio sérico.
- Péptido natriurético tipo B (NT-proBNP).
- Procalcitonina.
- Fragmento regional medio de la Proadrenomedulina (MR-proADM).
- Coagulación expresada como *International Normalized Ratio* (INR).
- Nivel de conciencia expresado por el Glasgow al ingreso.
- Variables evolutivas:
 - Días de estancia (durante el ingreso hospitalario).
 - Días de supervivencia (desde el ingreso hospitalario).
 - Diagnóstico de urgencias.
 - Destino desde urgencias:
 - Ingreso hospitalario en planta de enfermería.
 - Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
 - *Exitus letalis* en urgencias.
 - Alta domiciliaria.
 - *Exitus Letalis*:
 - Mortalidad intrahospitalaria sin límite de tiempo desde su ingreso.
 - Mortalidad a 30 días.
 - Mortalidad a 60 días.
 - Mortalidad a 90 días.

3.8.1. Definición de las Variables

La variable MR-proADM fue considerada como variable principal del estudio y se expresó en nmol/L. Se trató como una variable cuantitativa continua.

Se trataron como variables independientes en el análisis estadístico todas las variables clínicas así como las sociodemográficas y las relativas a los antecedentes.

Las variables de evolución “Días de estancia” y “*Exitus Letalis*”, fueron consideradas como variables dependientes; ésta última se desglosó en “Mortalidad intrahospitalaria” a la cual no se le impuso ningún límite de tiempo y “Mortalidad a 30 días”, “Mortalidad a 60 días” y “Mortalidad a 90 días”.

La variable “Días de estancia”, tratada como cuantitativa discreta, contabilizó los días desde su ingreso en urgencias hasta el Alta hospitalaria, siempre que no hubiese fallecido durante su estancia en el hospital en cuyo caso no se contabilizó esta variable por motivos obvios puesto que la variable se refería a una evolución no trunca. El ingreso en la unidad de hospitalización a domicilio como continuidad del ingreso hospitalario se contabilizó también en el total de la estancia.

La variable “Días de supervivencia” fue considerada también como cuantitativa discreta y sumó los días desde el ingreso en urgencias de los pacientes hasta la fecha del óbito en los casos en que se produjo este evento; en caso contrario la cifra de días alcanzó el máximo de observación del estudio, es decir 90 días.

La variable “destino” se refería al mismo desde urgencias y tomó los siguientes valores cualitativos: hospitalización, UCI, Alta domiciliaria y *exitus*.

La variable “sexo” fue considerada como cualitativa dicotómica tomando los valores “Hombre” y “Mujer”.

Las variables: “obesidad”, “HTA”, “DM”, “EPOC”, “síndromes de hipoventilación”, “cardiopatías”, “arritmias cardíacas crónicas” “oxígeno domiciliario”, “ventilación no invasiva domiciliaria”, “tabaquismo”, “tratamiento crónico con benzodiazepinas”, “tratamiento actual con antibióticos” (referido al tratamiento prescrito con anterioridad al ingreso en urgencias y mantenido hasta ese momento) y “*Exitus Letalis*” se trataron como variables cualitativas dicotómicas con los valores de entrada “SI” y “NO”.

El evento de *exitus letalis*, cuando no sobrevino durante un ingreso hospitalario en nuestro centro o no se pudo confirmar por la historia clínica, se estableció mediante llamada telefónica a sus familiares.

La variable “Obesidad” fue considerada positiva ateniéndonos a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud que atribuye la obesidad a partir del grado I para un IMC superior a 30 kg/m².

La variable “tabaquismo” incluía tanto el consumo actual de tabaco como el exfumador.

La variable “diagnóstico” se refirió al incluido como principal en el informe de Alta de urgencias fuese cual fuese su destino y se trató como cualitativa tomando las siguientes entradas: Insuficiencia Respiratoria, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Sepsis, Neumonía y Otros. En este punto conviene aclarar que Dentro de la variable Diagnóstico, el diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria” engloba a todos aquellos diagnósticos relacionados con enfermedad de las vías respiratorias bajas que al conllevarla implícitamente han precisado del soporte ventilatorio: Infección respiratoria, acidosis respiratoria, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria hipercápnica, insuficiencia respiratoria global y EPOC agudizado. Asimismo, el diagnóstico de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC)” incluye además la insuficiencia cardíaca, el síndrome coronario agudo con sus distintas acepciones (con y sin elevación del segmento S-T) y el edema agudo de pulmón. Finalmente, el diagnóstico denominado como “Otros” agrupa las demás entidades diagnósticas (Fracaso Renal, ACV, Somnolencia, Hemorragia Digestiva Baja, Obstrucción Bronquial e Insuficiencia Renal Aguda), que por su escasísimo número y no teniendo relación con las entidades principales, su valoración independiente no tendría interés.

Las variables incluidas dentro del grupo de clínicas (PAM, F.C., T^a., pH, PaCO₂, HCO₃⁻, Ácido Láctico, Leucocitos, Hemoglobina, Plaquetas, Urea, Creatinina, Sodio, Potasio, NT-proBNP, Procalcitonina, MR-proADM, INR y Glasgow) fueron consideradas como cuantitativas.

La variable Presión Arterial Media (PAM) se calculó a partir de la Tensión Arterial Sistólica (TAS) y de la Tensión Arterial Diastólica (TAD) según la siguiente fórmula:

$$PAM = \frac{(2 \times TAS) + TAD}{3}$$

A la variable cuantitativa Procalcitonina se le adjudicó, a efectos prácticos, el valor 0 ng/mL cuando el laboratorio informó una cantidad determinada de la proteína en suero < 0,05 ng/mL.

3.9. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las fuentes documentales y bases de datos bibliográficas exploradas fueron las digitales: *PubMed*, *ScienceDirect* y *Web of Knowledge* con el objetivo de extraer de ellas aquellos artículos científicos que tuvieran relación con nuestro estudio.

La búsqueda se ejecutó utilizando términos basados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y se incluyeron aquellos operadores booleanos propios de cada base de datos consultada. Se estableció, de forma general, como límite para la búsqueda de artículos científicos el margen de antigüedad de 10 años por considerar que los anteriores deberían estar incluidos y/o revisados en los más actuales, aunque este margen pudo relativizarse en función de la aportación de los trabajos.

Cuando se utilizaron otro tipo de fuentes de referencia tales como capítulos de libros, libros completos, tratados o enciclopedias que pudieran documentarnos acerca de materias como bioquímica, fisiopatología, anatomía, técnicas científicas, etc., no se estableció límite de antigüedad alguno para considerarlos un aporte básico y fundamental para la comprensión de nuestro trabajo.

Las palabras clave incluidas como descriptores en la búsqueda fueron: INV, INV and lactic acid, INV and NT-proBNP, INV and procalcitonin, INV and MR-proADM, lactic acid and respiratory failure, blood lactate and respiratory failure, lactic acid and mortality, NT-proBNP, NT-proBNP and respiratory failure, NT-proBNP and acute pulmonary oedema, NT-proBNP and mortality, procalcitonin, procalcitonin and sepsis, procalcitonin and respiratory failure, procalcitonin and mortality, proadrenomedullin, MR-proADM, MR-proADM and respiratory failure, MR-proADM and mortality, acute respiratory failure and prognosis or mortality.

Tras la búsqueda, los resultados obtenidos se sometieron a evaluación teniéndose en cuenta el título y resumen de cada uno de los documentos, y excluyendo aquellos que

no fuesen de interés o cuya calidad metodológica no fuese considerada suficiente para ser tenidos en cuenta.

La selección obtenida fue exportada digitalmente al recurso informático de gestión bibliográfica denominado *EndNote Web 3.5* donde fueron clasificadas y archivadas las referencias así como sus resúmenes o *abstracts*. Este recurso en línea, mediante su integración en el procesador de texto *Microsoft Word*, fue utilizado durante el desarrollo escrito de este trabajo a fin de incluir las diversas referencias en su lugar correspondiente en el texto y componer sobre la marcha el capítulo final de “Bibliografía” según estilo “Nature Medicine” en que se presenta.

Los artículos científicos obtenidos de la selección, también conocidos por el anglicismo *paper*, fueron descargados en formato PDF (formato de documento portátil o *portable document format*) para su lectura crítica según las premisas del programa CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*) y tras este proceso se seleccionaron aquellos documentos de calidad y de interés para documentar nuestro estudio o ser confrontados con nuestros hallazgos para su discusión en el capítulo correspondiente.

El número total de referencias bibliográficas utilizadas en el presente trabajo fue de 323.

3.10. PROCESAMIENTO DE DATOS Y TEXTO

Para la recogida de los datos se confeccionó una tabla con la hoja de cálculo “Excel” versión 2010 para Windows de la multinacional *Microsoft Corporation* sita en *Redmond (Washington)*, que luego sirvió como base de datos para su exportación al programa *Statistical Package for the Social Sciences* “IBM SPSS Statistics” versión 20 para Windows de la empresa estadounidense *International Business Machines Corp. de Armonk (New York)* con el que se realizaron los diversos procesos de análisis.

Los gráficos se confeccionaron con los mismos programas informáticos descritos en el párrafo anterior alternándolos según convenía para su mayor comprensión y estética.

El procesado y edición del texto se realizó utilizando el programa “Word” versión 2010 para Windows de la empresa *Microsoft Corporation* antes citada.

3.11. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico, como ya se ha mencionado, se realizó con el programa “IBM SPSS Statistics” v.20 para Windows.

Las variables cualitativas fueron analizadas mediante distribución de frecuencias con porcentajes y para las cuantitativas se calculó media, desviación típica, error típico, mediana, valor mínimo y máximo así como amplitud intercuartílica; estas cuatro últimas sobretodo si se trataba de describir variables sin distribución normal.

Para estimar la asociación entre variables cualitativas o categóricas se calculó la “ji-cuadrado” si el valor de la frecuencia esperada era superior a 5 en más del 75% de las asociaciones, o la “F” de Fisher cuando la escasez de datos así lo recomendaba y se averiguó el riesgo mediante tablas de contingencia. El riesgo relativo fue calculado para determinar el riesgo del evento “mortalidad” inducido por las variables asociadas a ella.

La normalidad en las variables cuantitativas se estableció mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov si había más de 50 unidades de análisis o la de Shapiro-Wilk si por el contrario eran menos de 50.

La comparación de medias se realizó mediante el uso del estadístico “t” de Student si las variables cuantitativas tenían una distribución normal, o la prueba de “U” de Mann-Whitney cuando la distribución era no paramétrica. Del mismo modo, para establecer la correlación entre variables cuantitativas fue la Correlación de Pearson en el caso de las normales la elegida y la Correlación de Spearman para el resto.

Para discriminar el poder de confusión de las variables en las que se encontró asociación con la mortalidad y de esta forma determinar cuáles de ellas se asociaban de forma independiente con las variables dependientes (mortalidad en sus distintos estratos temporales) se realizó una regresión de Cox utilizando en la selección de las variables independientes en la ecuación un procedimiento de “Introducir” en el que se habían incluido, inicialmente, aquellas cuyo valor de “p” fue menor de 0,1 y cuyas pérdidas de

datos de la variable fuesen menor del 10%. Con el objetivo de controlar posibles variables confusoras, también se introdujeron aquellas variables con $p < 0,05$ con respecto a la variable principal (cifra de MR-proADM) y además se introdujo la propia variable principal del estudio. Los puntos de corte para extraer la variable del modelo fueron los que se encontraron por encima de los expresados. Para controlar las posibles variables confusoras se utilizó el estadístico de Mantel y Haenszel.

La supervivencia se estimó por el método de Kaplan-Meier como probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo y el compromiso existente entre la sensibilidad y especificidad del biomarcador así como su punto de corte con mayor poder discriminativo para la mortalidad fue la propiedad reflejada por las curvas ROC, habiéndose calculado también sus valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN). También se calcularon las áreas bajo la curva cuando se trató de comparar el poder predictor entre marcadores estudiados.

El nivel de significación aceptado fue el estándar en investigación científica para un nivel de $p < 0,05$.

3.12. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“REGIÓN MEDIA DE LA PRO-ADRENOMEDULINA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A VENTILACIÓN NO INVASIVA EN URGENCIAS”

PROMOTOR: **Cátedra de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de Murcia.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: **D. Manuel Piñero Zapata**

CENTRO: **Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía.**

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El objetivo principal del estudio es: Establecer la utilidad del fragmento peptídico “región media de la pro-adrenomedulina” como predictor de gravedad en pacientes sometidos a VMNI por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada con independencia de la patología de origen.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional prospectivo de cohortes que se propone para llevar a cabo en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia bajo los auspicios de la Cátedra de Medicina Legal de la Facultad de Medicina de Murcia.

La duración estimada del estudio es de 1 año, con un inicio del estudio estimado en noviembre de 2012.

La recogida de datos, va a ser llevada a cabo por los Médicos de Urgencias del **Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.**

No conlleva riesgos añadidos para el paciente, puesto que, consiste en la extracción de sangre de una vía periférica o central ya canalizada y la medición de las siguientes variables a su llegada: la presión parcial de dióxido de carbono, los niveles de ácido láctico, los niveles de procalcitonina y de MR-pro-Adrenomedulina.

Para la medición de las moléculas mencionadas, se extraerá un tubo de su sangre (menos de 3 centímetros cúbicos, aprovechando el mismo acto de extracción de sangre que para las determinaciones que se le realizarán por protocolo) que se mantendrá congelado para su posterior estudio, sin que ello conlleve riesgo añadido alguno para usted.

Esta muestra de sangre no será utilizada para ningún otro propósito distinto al que aquí se plantea y para el que se le solicita su consentimiento.

Gracias a su colaboración en el presente estudio, la población, no sólo de la COMUNIDAD AUTÓNOMA, sino de todo el mundo, se podrá ver beneficiada y con ello, obtener mejoras que sin este estudio y su colaboración, no serían posibles.

No hay ningún inconveniente en la participación de mujeres en edad fértil, en relación con el embarazo o lactancia.

El tratamiento que va a recibir, no se va a ver modificado por su participación en el estudio.

El investigador responsable del estudio **D. Manuel Piñero Zapata**, DUE del Hospital General Universitario Reina Sofía, le podrá aportar más información, si lo desea.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al responsable del estudio.

Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el responsable del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

El acceso a su información personal quedará restringido al responsable del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, a los miembros CEIC del HGURS y personal autorizado, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis, si bien los responsables del estudio podrán seguir utilizando la información recogida sobre usted hasta ese momento, a no ser que usted se oponga expresamente.

Si usted es retirado del estudio, por alguno de los motivos expresados, su tratamiento no se verá afectado en modo alguno.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

En Murcia a de de 201....

EL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Fdo.: Manuel Piñero Zapata

Contacto:

Tel.: 630 18 48 00 y 968 35 90 00

Correo electrónico: manuelpinerozapata@gmail.com

3.13. CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Proyecto de Investigación:

CASO Nº:

“REGIÓN MEDIA DE LA PRO-ADRENOMEDULINA COMO BIOMARCADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES SOMETIDOS A VENTILACIÓN NO INVASIVA EN URGENCIAS”

Promotor: Cátedra de Medicina Legal y Forense de la Facultad de Medicina de Murcia.

Investigador Principal: D. MANUEL PIÑERO ZAPATA.

Yo (nombre y apellidos del paciente o familiar especificando el grado)

.....

Teléfono de contacto:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: (nombre del investigador)

.....

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En Murcia a de de 201....

FIRMA DEL PARTICIPANTE/FAMILIAR

FIRMA DEL INVESTIGADOR/COLABORADOR

3.14. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CASO Nº:

Fecha...../...../.....

(Nota: Envolver con un círculo la opción correcta en los ítems dicotómicos)

- Sexo: H M
- Edad: Años Peso: Kg Talla: cm
- HTA: SI NO DM: SI NO
- EPOC: SI NO Síndromes de Hipoventilación: SI NO
- Gravedad de la EPOC (FEV1):
- Cardiopatías: SI NO Arritmias cardíacas: SI NO
- Oxígeno domiciliario: SI NO VNI domiciliaria: SI NO
- Tabaquismo (incluye fumador actual y exfumador): SI NO
- Tratamiento crónico con benzodiazepinas: SI NO
- ¿Está tomando antibióticos actualmente? SI NO
- TAS: TAD: PAM: F.C.: Tª:
- FiO2: (nebulizaciones: 0,8)
- Arterial: pH: PaCO2: HCO₃⁻:
- Leuc. en sangre: Hemoglobina: Plaquetas:
- Urea: Creatinina:
- Na⁺: K⁺:
- NT-proBNP: Procalcitonina: Ác. Láct.:
- INR: Glasgow:
- Días de estancia (durante el ingreso hospitalario):
- Diagnóstico:
- Destino:
- Tto. al alta: O2 CPAP BIPAP
- Exitus Letalis: SI NO Fecha del óbito: / /
 - Exitus intrahospitalario: SI NO
 - Exitus a 30 días: SI NO
 - Exitus a 60 días: SI NO
 - Exitus a 90 días: SI NO

MR-proADM:



RESULTADOS



4. RESULTADOS

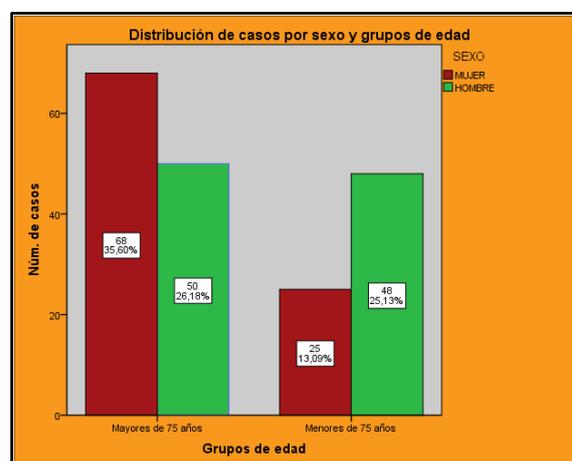
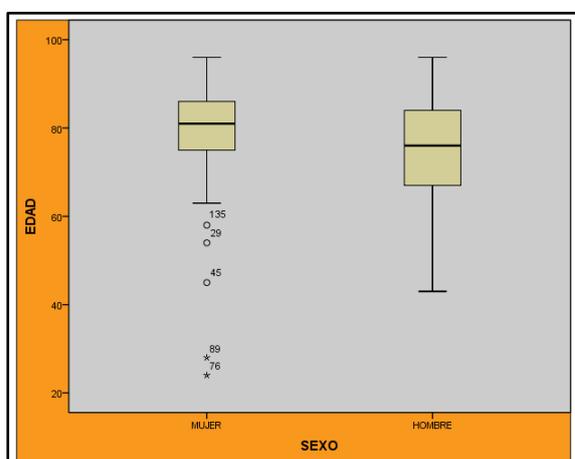
4.1. EDAD Y SEXO

La edad de los pacientes incluidos en el estudio no tuvo una distribución normal y estuvo comprendida entre los 24 y los 96 años con una mediana de 79 años, encontrándose el 61,78% por encima de los 75 años, de los cuales, el 57,6% eran mujeres y el 42,4% hombres.

Muestra total							
	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Ampl. Interc.	Media	Desv. típica
EDAD	191	79	24	96	15	76,69	±11,683

En cuanto al sexo, la muestra se distribuyó de manera bastante equilibrada con un 51,3% de varones y un 48,7% de mujeres aunque con una mediana de edad superior para las mujeres como se muestra en la siguiente tabla:

Varones							
	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Ampl. Interc.	Media	Desv. típica
EDAD	98	76	43	96	17	75,03	±11,188
Mujeres							
	N	Mediana	Mínimo	Máximo	Ampl. Interc.	Media	Desv. típica
EDAD	93	81	24	96	11	78,44	±11,996



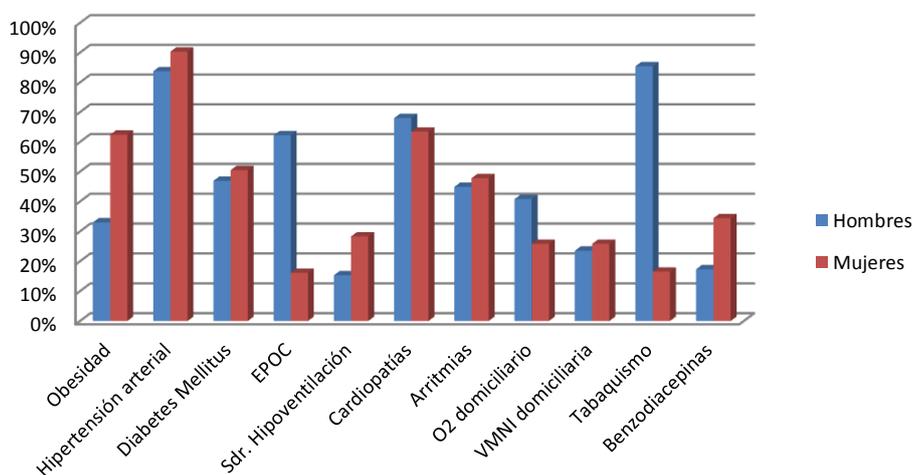
4.2. ANTECEDENTES PERSONALES

La siguiente tabla muestra los resultados del análisis descriptivo correspondiente a las variables estudiadas como antecedentes personales de los sujetos incluidos en el estudio. El porcentaje de valores perdidos que aparece se debió a que en algunos casos, debido al estado de consciencia, no se pudo encuestar al paciente ni tampoco a la familia por no encontrarse presente.

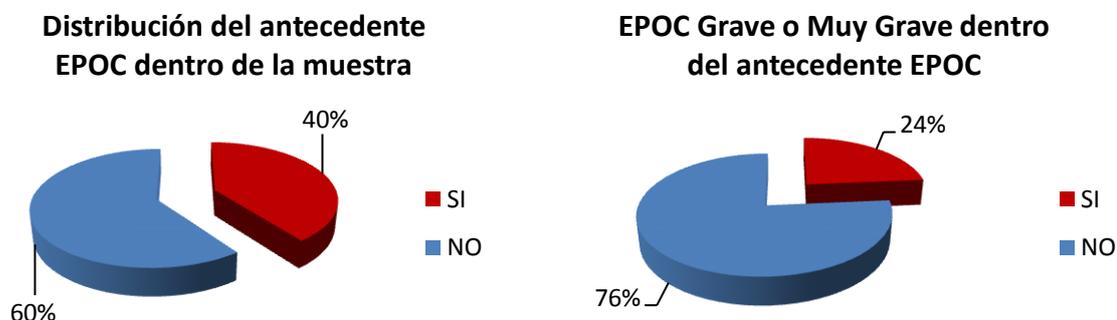
DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES							
	Totales			Varones		Mujeres	
	SI	NO	Perdidos	SI	NO	SI	NO
Obesidad	42,9%	47,6%	9,4%	33%	67%	62,4%	37,6%
Hipertensión arterial	86,9%	13,1%	0%	83,7%	16,3%	90,3%	9,7%
Diabetes Mellitus	48,7%	51,3%	0%	46,9%	53,1%	50,5%	49,5%
EPOC	39,8%	60,2%	0%	62,2%	37,8%	16,1%	83,9%
Sdr. Hipoventilación	21,5%	78%	0,5%	15,3%	84,7%	28,3%	71,7%
Cardiopatías	65,5%	34%	0,5%	68%	32%	63,4%	36,6%
Arritmias	46,1%	53,4%	0,5%	44,9%	55,1%	47,8%	52,2%
O ₂ Domiciliario	33,5%	66,5%	0%	40,8%	59,2%	25,8%	74,2%
VMNI Domiciliaria	24,6%	75,4%	0%	23,5%	76,5%	25,8%	74,2%
Tabaquismo*	50,8%	47,1%	2,1%	85,4%	14,6%	16,5%	83,5%
Benzodiacepinas	25,7%	74,3%	0%	17,3%	82,7%	34,4%	65,6%

(*) Engloba el hábito tabáquico en cualquier momento de su vida incluyendo la actualidad.

Antecedentes Personales por Sexo

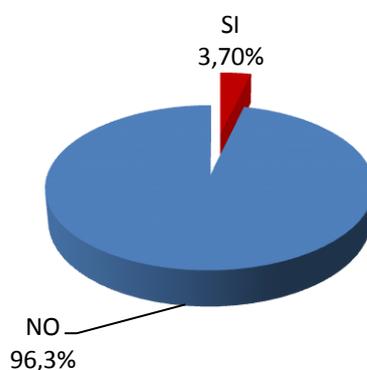


De los pacientes con antecedente de EPOC, un 23,6% tenían una FEV1 < 50% entrando en el grupo de los graves y muy graves; de ellos el 77,8% eran hombres y el resto, un 22,2% mujeres.



En cuanto a los pacientes en tratamiento con antibióticos en el momento de su ingreso en el servicio de urgencias, sólo 7 los tomaban, representado un 3,7% de la muestra total.

Pacientes que tomaban Antibióticos en el momento de su ingreso en urgencias



4.3. VARIABLES CLÍNICAS

Los valores correspondientes a las variables clínicas que dieron lugar durante la estancia en urgencias de los pacientes, objeto del presente estudio, a la terapia con VMNI por fallo respiratorio, procedimiento terapéutico que nos ha servido como discriminante para la obtención de los casos, se distribuyen según la tabla que se expone a continuación. De estas variables, "Frecuencia cardíaca", "pH", "Bicarbonato", "Leucocitos" y "Hemoglobina" presentaron una distribución normal en la prueba de Kolmogorov-Smirnov mientras que el resto no se comportaron paramétricamente:

VARIABLES CLÍNICAS								
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Err. típ.	Mediana	Amp Interc
GLASGOW	184	4	15	13,79	±2,225	0,164	15	1
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA (mmHG)	181	51	170	92	±18,692	1,418	92	22
FRECUENCIA CARDÍACA (lpm)	181	40	166	90	±21,462	1,569	89	31
TEMPERATURA (°C)	181	34,5	40,7	36,5	±0,783	0,058	36,5	0,8
pH	190	6,92	7,5	7,28	±0,099	0,007	7,29	0,13
PCO ₂ (mmHg)	191	25,9	184,32	64,93	±24,746	1,791	60,3	24,34
BICARBONATO (mmol/L)	191	12,74	50,44	25,44	±5,954	0,431	24,84	7,34
LEUCOCITOS EN SANGRE (/μl)	191	1.140	52.820	11.695	±5.391	390,102	10.810	6,048
HEMOGLOBINA (g/dL)	191	7	17,9	12,57	±2,137	0,155	12,6	3,1
PLAQUETAS (x1000)	191	73	812	258	±105,230	7,614	244	104
INR	191	1	7,26	1,55	±1,005	0,728	1,09	0,64
UREA (mg/dL)	191	12	229	65,62	±39,246	2,840	55	40
CREATININA (mg/dL)	191	0,4	5,4	1,48	±0,796	0,058	1,3	0,8
SODIO (mmol/L)	191	112	149	138	±5,890	0,426	139	7
POTASIO (mmol/L)	177	3	7,9	4,69	±0,824	0,062	4,6	1
ACIDO LÁCTICO (mmol/L)	182	0,3	12	2,3	±1,801	0,134	1,7	1,7
NT-proBNP (pg/mL)	189	16	44.561	5.553	±7.536	548	2.865	5.577
ProCALCITONINA (ng/mL)	188	0	102,2	1,9	±10,663	0,778	0,06	0,17
MR-proADRENOMEDULINA (nmol/L)	191	0,29	3,19	0,67	±0,370	0,267	0,57	0,22

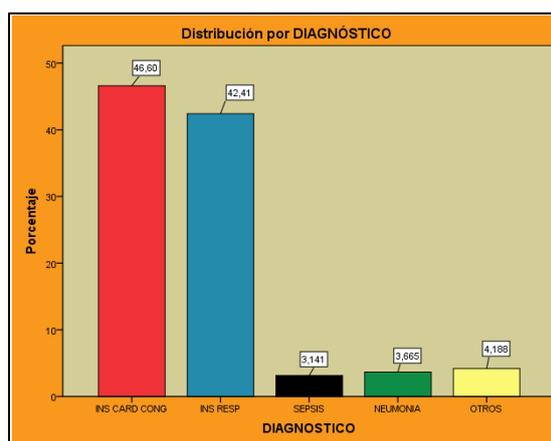
4.4. DIAGNÓSTICO, DESTINO, DÍAS DE ESTANCIA Y *EXITUS LETALIS*

Dentro de las variables evolutivas consideramos las variables “Diagnóstico” (al alta de urgencias) y “Destino” (al alta de urgencias) y las variables dependientes “Días de Estancia” (durante el ingreso hospitalario) y “*Exitus Letalis*”, las cuales se distribuyeron como se muestra a continuación.

4.4.1. Diagnóstico

La distribución de la variable “Diagnóstico” se muestra en la siguiente tabla y gráfico:

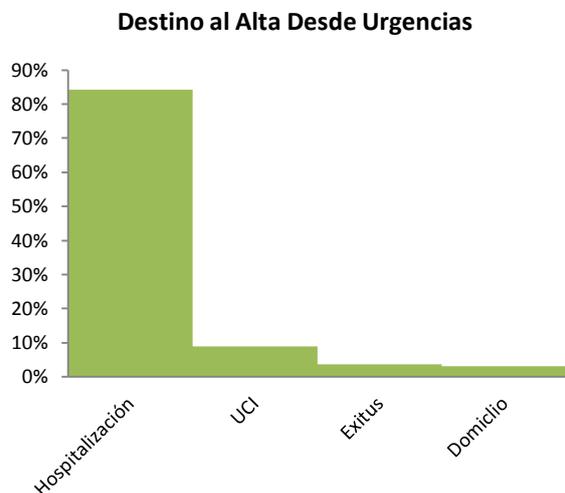
Distribución de la Variable DIAGNOSTICO		
	Nº Casos	Porcentaje
Insuf. Cardíaca Congest.	89	46,6%
Insuficiencia Respiratoria	81	42,4%
Sepsis	6	3,1%
Neumonía	7	3,7%
Otros	8	4,2%
Total	191	100%



4.4.2. Destino

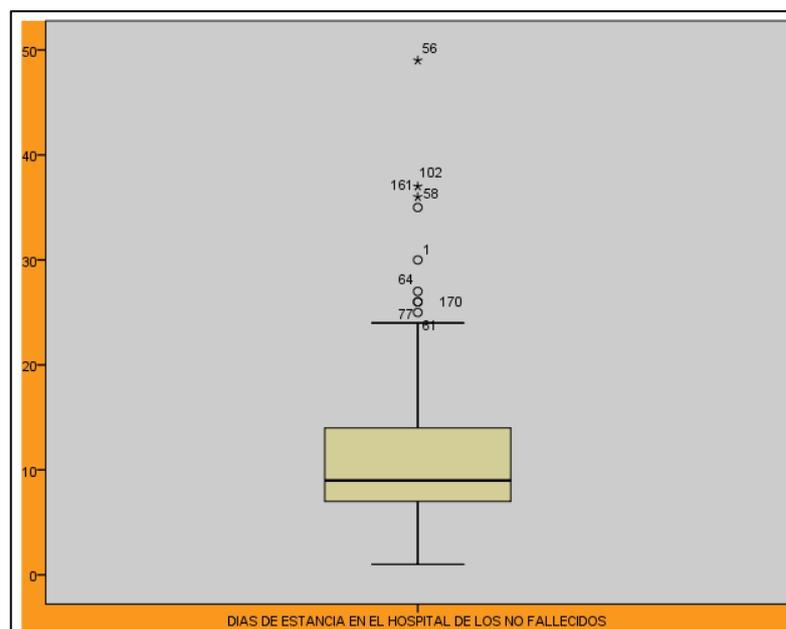
El destino de los pacientes cuando fueron dados de Alta en el servicio de urgencias muestra diferencias importantes entre los distintos ítems distribuyéndose la variable según la siguiente tabla:

DESTINO		
	Frecuencia	Porcentaje
HOSPITALIZACIÓN	161	84,3%
UCI	17	8,9%
EXITUS	7	3,7%
DOMICILIO	6	3,1%
Total	191	100%



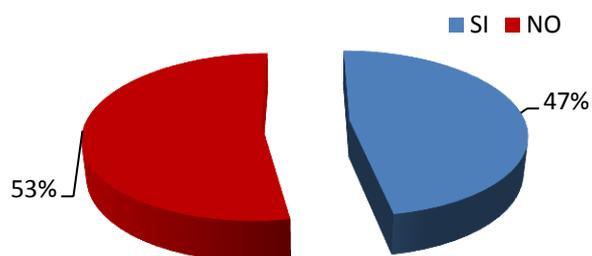
4.4.3. Días de Estancia

Los "Días de Estancia" de los pacientes ingresados en el hospital estuvieron entre 1 y 49 días, con una media de 10,88 y una desviación típica de $\pm 7,191$, el error estándar de la media fue 0,574 y la mediana fue de 9. Hay que tener en cuenta que el cálculo se realizó sobre 159, un 82,72% de los 191 casos estudiados, ya que no se valoraron los casos que se incluyen en la variable "Exitus Letalis" al objeto de no distorsionar los resultados, puesto que, obviamente, el proceso esperado estuvo truncado por la muerte sobrevenida.



De estos 159 casos, 84 (44%) estuvieron ingresados 9 días o menos (Estancia Normal) frente al resto, 75 casos (39,3%), cuyo tiempo de ingreso hospitalario fue superior a los 9 días (Estancia Prolongada). Esta categorización se estableció en función del percentil 50 obtenido en el análisis de la variable.

Estancia Hospitalaria menor o igual a 9 días



4.4.4. Exitus Letalis

La variable que describe la mortalidad encontrada durante el tiempo de seguimiento de los sujetos incluidos en el estudio se estratificó en "Mortalidad Total", "Mortalidad Intrahospitalaria", "Mortalidad a 30 Días" (desde la fecha del ingreso en el servicio de urgencias), "Mortalidad a 60 Días" y "Mortalidad a 90 Días", esta última, como es lógico, coincidiría con la mortalidad total observada.

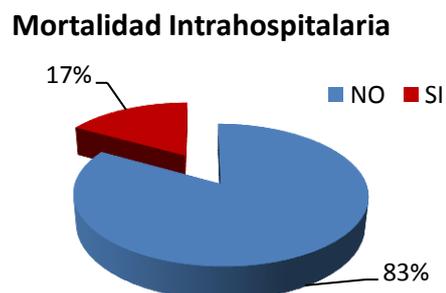
Las cifras correspondientes a la "Mortalidad Total" se exponen a continuación:

Mortalidad Total		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	54	28,3%
NO	137	71,7%
Total	191	100%



En la siguiente tabla y gráfico se muestra la distribución de la "Mortalidad Intrahospitalaria":

Mortalidad Intrahospitalaria		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	32	16,8%
NO	159	83,2%
Total	191	100%



Ahora se presentan los datos relativos a la **“Mortalidad a 30 días”** desde el momento del ingreso:

Mortalidad a 30 Días		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	42	22%
NO	149	78%
Total	191	100%



En la tabla que se muestra a continuación se incluye la distribución de la **“Mortalidad a 60 días”**:

Mortalidad a 60 Días		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	49	25,7%
NO	142	74,3%
Total	191	100%



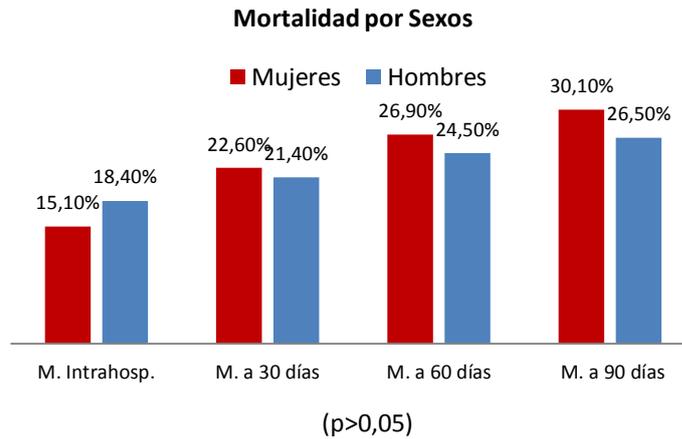
Finalmente se exponen los resultados relativos a la **“Mortalidad a 90 días”**, coincidentes con la total:

Mortalidad a 90 Días		
	Frecuencia	Porcentaje
SI	54	28,3%
NO	137	71,7%
Total	191	100%



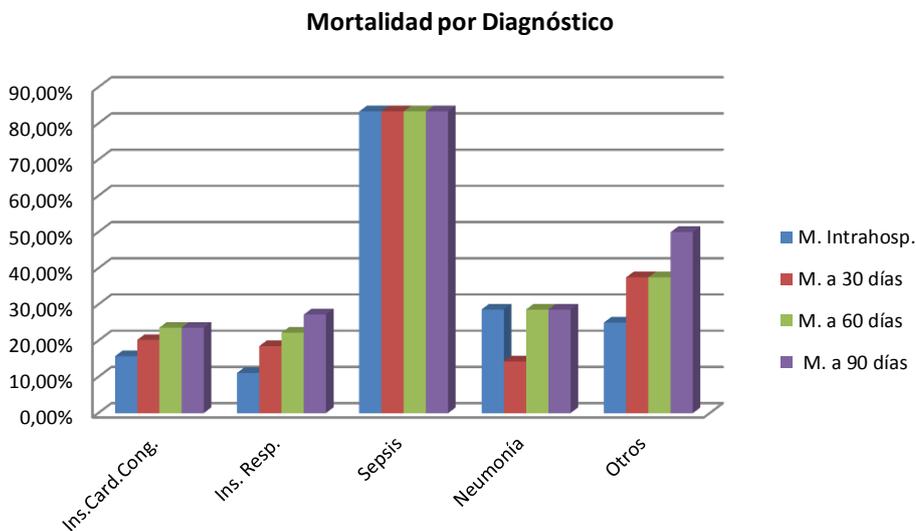
En las siguientes tablas y sus correspondientes gráficos se presenta la distribución de la mortalidad en función del Sexo y del Diagnóstico de los pacientes para cada uno de los segmentos de tiempo de seguimiento:

Distribución de la Mortalidad por Sexos y segmentos de tiempo de seguimiento												
	Mort. Intrahospitalaria			Mortalidad a 30 días			Mortalidad a 60 días			Mortalidad a 90 días		
	Rcto.	% en el sexo	% en el total	Rcto.	% en el sexo	% en el total	Rcto.	% en el sexo	% en el total	Rcto.	% en el sexo	% en el total
Mujeres	14	15,10%	43,8%	21	22,60%	50%	25	26,90%	51%	28	30,10%	51,9%
Hombres	18	18,40%	56,3%	21	21,40%	50%	24	24,50%	49%	26	26,50%	48,1%



Distribución de la Mortalidad por Diagnósticos y segmentos de tiempo de seguimiento

	Mort. Intrahospitalaria			Mortalidad a 30 días			Mortalidad a 60 días			Mortalidad a 90 días		
	Rcto.	% en el Dgstco.	% en el total	Rcto.	% en el Dgstco.	% en el total	Rcto.	% en el Dgstco.	% en el total	Rcto.	% en el Dgstco.	% en el total
I.C.C.	14	15,7%	43,8%	18	20,2%	42,9%	21	23,6%	42,9%	21	23,6%	38,9%
I.R.	9	11,1%	28,1%	15	18,5%	35,7%	18	22,2%	36,7%	22	27,2%	40,7%
Sepsis	5	83,3%	15,6%	5	83,3%	11,9%	5	83,3%	10,2%	5	83,3%	9,3%
Neumonía	2	28,6%	6,3%	1	14,3%	2,4%	2	28,6%	4,1%	2	28,6%	3,7%
Otros	2	25%	6,3%	3	37,5%	7,1%	3	37,5%	6,1%	4	50%	7,4%



4.5. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE VARIABLES

Una vez descritas las variables, tanto cuantitativas como cualitativas, incluidas en el estudio, y siguiendo un método de trabajo, se estudiaron todas las posibles relaciones entre los factores y las variables dependientes “**Días de Estancia**” y “**Mortalidad**” en sus diferentes estratos. En algunos casos y pensando en una mejora del modelo, se estudió la posible asociación de más de un factor en conjunto, lo que podría constituir un

multimarcador, frente a la variable dependiente; y, por supuesto, se estudiaron también las asociaciones de los diferentes estratos de algunas de las variables con las dependientes. A continuación se exponen los resultados de estos análisis y su significación estadística.

4.5.1. Relación entre las Variables Independientes y los “Días de Estancia”

La variable “Días de Estancia” la dividimos en dos categorías, “ ≤ 9 días” y “ > 9 días”, coincidiendo con la mediana obtenida de ella misma y al objeto de determinar si las distintas variables eran capaces de discriminar la morbilidad en función de la estancia hospitalaria, la cual catalogamos como “Estancia Normal” y “Estancia Prolongada” respectivamente.

Los resultados obtenidos arrojan que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre ninguna de las variables clínicas cuantitativas y la variable “Días de Estancia”.

En las dos tablas siguientes se muestran los resultados estadísticos de esta relación en función de que las variables fueran normales o no paramétricas.

Variables cuantitativas con distribución normal/Días de estancia

	Estancia Normal (≤ 9 días)				Estancia Prolongada (> 9 días)				Valor de p
	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	
Frec. Cardíaca	84	89	19,262	2,102	73	90	23,644	2,767	0,743
pH	83	7,30	0,090	0,010	85	7,27	0,107	0,123	0,095
Bicarbonato	84	25,82	6,013	0,656	75	26,34	6,069	0,701	0,592
Leucocitos	84	11268	3978,734	434,116	75	11433	4785,717	552,607	0,815
Hemoglobina	84	12,51	2,015	0,220	75	12,53	2,212	0,255	0,969

Variables cuantitativas no paramétricas/Días de estancia

	Estancia Normal (≤ 9 días)					Estancia Prolongada (> 9 días)					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Glasgow	81	15	5	15	2	73	15	4	15	1	0,347
PAM	84	93	51	155	24	73	93	53	170	22	0,755
Temperatura	82	36,4	34,5	38,5	0,7	69	36,5	35	40,7	1	0,327
PCO2	84	58,46	25,90	142,32	26,66	75	65,62	27,40	184,32	23,43	0,104
Plaquetas	84	245500	118000	812000	125000	75	236000	75000	455000	127000	0,348
Urea	84	53,5	12	143	45	75	55	19	208	38	0,511
Creatinina	84	1,2	0,5	3,2	0,9	75	1,4	0,4	5	0,55	0,664
Sodio	84	140	112	149	8	75	139	125	148	7	0,983
Potasio	78	4,5	3,3	7,3	1	71	4,62	3,3	6,9	0,8	0,305
INR	84	1,08	1	5,48	0,74	75	1,09	1	7,26	0,8	0,321
NT-proBNP	84	2593	16	44561	5303	73	2809	24	43410	4707	0,615
ProCalcitonina	83	0,05	0	3,81	0,16	73	0	0	58,4	0,11	0,894
Ácido Láctico	81	1,7	0,6	7,4	1,6	70	1,5	0,3	12	1,3	0,751

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al buscar la relación entre las variables categóricas del estudio y la variable “Días de Estancia” en su categoría “Estancia Prolongada” (> de 9 días). Los resultados del análisis se exponen en la siguiente tabla:

Variables Categóricas/ Estancia Prolongada

	n	Etiqueta	Rcto	%	Valor de P	Riesgo R.	I.C. 95%																																																																																																																																																																																																																																												
EDAD > 75 AÑOS	159	SI	41	45,6	0,641	0,925	0,665-1,285																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	34	49,3				SEXO	159	MUJER	41	51,9	0,235	1,221	0,876-1,701	HOMBRE	34	42,5	OBESIDAD	147	SI	35	49,3	0,815	1,041	0,745-1,454	NO	36	47,4	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	159	SI	65	47,4	0,862	1,044	0,639-1,705	NO	10	45,5	DIABETES MELLITUS	159	SI	38	48,7	0,701	1,067	0,768-1,482	NO	37	45,7	EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348	NO	46	47,9	FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7	0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521	NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS
SEXO	159	MUJER	41	51,9	0,235	1,221	0,876-1,701																																																																																																																																																																																																																																												
		HOMBRE	34	42,5				OBESIDAD	147	SI	35	49,3	0,815	1,041	0,745-1,454	NO	36	47,4	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	159	SI	65	47,4	0,862	1,044	0,639-1,705	NO	10	45,5	DIABETES MELLITUS	159	SI	38	48,7	0,701	1,067	0,768-1,482	NO	37	45,7	EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348	NO	46	47,9	FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521	NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193				
OBESIDAD	147	SI	35	49,3	0,815	1,041	0,745-1,454																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	36	47,4				HIPERTENSIÓN ARTERIAL	159	SI	65	47,4	0,862	1,044	0,639-1,705	NO	10	45,5	DIABETES MELLITUS	159	SI	38	48,7	0,701	1,067	0,768-1,482	NO	37	45,7	EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348	NO	46	47,9	FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193													
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	159	SI	65	47,4	0,862	1,044	0,639-1,705																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	10	45,5				DIABETES MELLITUS	159	SI	38	48,7	0,701	1,067	0,768-1,482	NO	37	45,7	EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348	NO	46	47,9	FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																								
DIABETES MELLITUS	159	SI	38	48,7	0,701	1,067	0,768-1,482																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	37	45,7				EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348	NO	46	47,9	FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																			
EPOC	159	SI	29	46	0,816	0,961	0,684-1,348																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	46	47,9				FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020	NO	12	41,4	SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																														
FEV1 < 50 %	68	SI	19	48,7	0,548	1,177	0,686-2,020																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	12	41,4				SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541	NO	56	46,3	CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																									
SDR. HIPOVENTILACIÓN	158	SI	18	48,6	0,801	1,051	0,717-1,541																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	56	46,3				CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046	NO	30	56,6	ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																				
CARDIOPATÍAS	158	SI	45	42,9	0,102	0,757	0,548-1,046																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	30	56,6				ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569	NO	39	44,8	O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																															
ARRITMIAS CARDÍACAS	158	SI	36	50,7	0,462	1,131	0,816-1,569																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	39	44,8				O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380	NO	50	47,9	VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																										
O₂ DOMICILIARIO	159	SI	25	46,3	0,874	0,972	0,685-1,380																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	50	47,9				VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635	NO	52	45,2	TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																					
VMNI DOMICILIARIA	159	SI	23	52,3	0,425	1,156	0,817-1,635																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	52	45,2				TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195	NO	37	50,7	TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																
TABAQUISMO	156	SI	36	43,4	0,361	0,856	0,613-1,195																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	37	50,7				TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391	NO	58	47,9	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																											
TOMA BENZODIACEPINAS	159	SI	17	44,7	0,731	0,933	0,626-1,391																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	58	47,9				HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250	NO	46	49,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																						
HEMOGLOBINA < 12 gr/L	159	SI	29	43,9	0,492	0,888	0,631-1,250																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	46	49,5				CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794	NO	41	42,3	Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																	
CREATININA > 1,5 mg/dL	159	SI	34	54,8	0,121	1,297	0,938-1,794																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	41	42,3				Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513	NO	55	46,6	Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																												
Bicarbonato < 22 mmol/L	159	SI	20	48,8	0,810	1,047	0,724-1,513																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	55	46,6				Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391	NO	44	46,8	NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																																							
Ácido Láctico > 2 mmol/L	151	SI	26	45,6	0,887	0,974	0,683-1,391																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	44	46,8				NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629	NO	50	44,6	ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																																																		
NT-proBNP > 5180 pg/mL	157	SI	23	41,1	0,462	1,145	0,805-1,629																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	50	44,6				ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256	NO	71	46,4	DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																																																													
ProCalcitonina > 2 ng/mL	156	SI	2	66,7	0,486	1,437	0,634-3,256																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	71	46,4				DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195	INS RESPIRAT	37	50,7			0,413	1,147	0,826-1,592	SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521			NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677	OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																																																																								
DIAGNÓSTICO	159	INS CARD CONG	32	43,2	0,355	0,855	0,611-1,195																																																																																																																																																																																																																																												
		INS RESPIRAT	37	50,7	0,413	1,147	0,826-1,592																																																																																																																																																																																																																																												
		SEPSIS	1	100	0,472	2,135	1,808-2,521																																																																																																																																																																																																																																												
		NEUMONÍA	3	60	0,667	1,283	0,615-2,677																																																																																																																																																																																																																																												
		OTROS	2	33,3	0,685	0,699	0,223-2,193																																																																																																																																																																																																																																												

Finalmente, no hemos encontrado correlación significativa alguna entre las variables cuantitativas de nuestro estudio y la variable cuantitativa sin categorizar “Días de Estancia”.

ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y “DÍAS DE ESTANCIA”

Al estratificar la base de datos en función del diagnóstico de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” al objeto de contrastar las variables independientes del estudio con los “Días de Estancia”, no encontramos ninguna estadísticamente significativa que presentase correlación con ésta ni tampoco diferencias entre la estancia normal y la prolongada.

Cuando esta estratificación fue en función del diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria”, la única variable que presentó diferencias estadísticamente significativas entre la estancia normal y la prolongada fue el “INR”, sin embargo, esta asociación no se mantuvo en el análisis multivariado. Asimismo, no hallamos correlación estadísticamente significativa en el análisis.

En el caso de la estratificación por diagnósticos de “Sepsis” y de “Neumonía”, la escasez de datos incapacitó el análisis por lo que no se pudo establecer dato estadístico alguno de interés para este apartado.

Al analizar las relaciones estratificadas por diagnóstico de “Otros” encontramos que la variable “Leucocitos” presentó diferencias significativas entre las opciones dicotómicas de la estancia categórica, pero como en ocasiones anteriores tampoco se mantuvo al exponerla a la regresión de Cox.

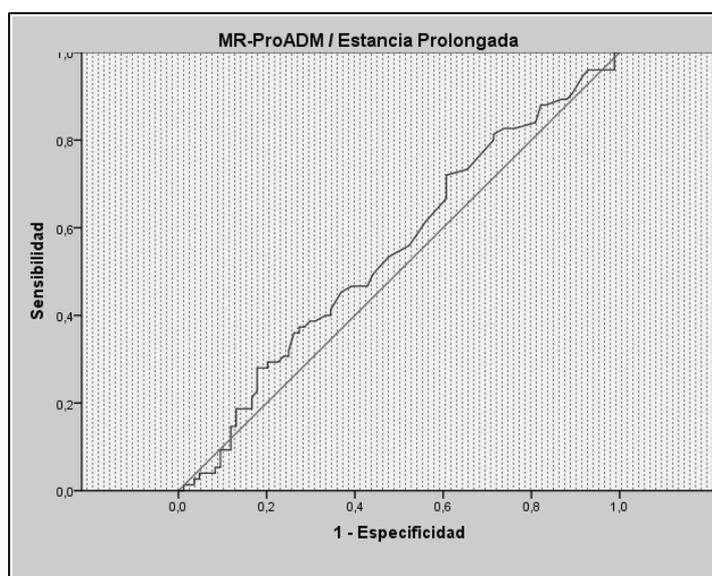
Finalmente, estratificamos el análisis en función del “Sexo” pero tampoco encontramos correlación ni diferencias significativas.

4.5.2. Relación entre la “MR-proADRENOMEDULINA” y los “Días de Estancia”

Al analizar la posible relación entre nuestra variable principal y la variable dependiente “Días de Estancia” no encontramos diferencias entre las cifras del biomarcador medidas en función de que la estancia hospitalaria fuese inferior o superior a los 9 días, es decir, estancia normal o prolongada, tal y como se desprende de la siguiente tabla:

	Estancia Normal (≤ 9 días)					Estancia Prolongada (>9 días)					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Int	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Int	
MR-proADM	84	0,56	0,29	3,08	0,31	75	0,58	0,29	2,35	0,24	0,300

El área bajo la curva (AUC), en la curva ROC, encontrada fue de 0,548 (p=0,301), lo que también nos indica la incapacidad de este biomarcador para discernir entre la Estancia Normal y la Estancia Prolongada.



Al aplicar el estadístico Rho de Spearman, no encontramos que ambas variables estuviesen correlacionadas. Tampoco hubo significación al estratificar la base de datos.

4.5.3. Relación entre las Variables Indptes. y la “Mortalidad Intrahospitalaria”

La variable “Mortalidad Intrahospitalaria” es una variable categórica dicotómica que tomó los valores “SI” y “NO”. En el valor positivo de esta variable se incluyen todos los “*exitus letalis*” acaecidos durante la estancia en el hospital desde el momento de su ingreso en urgencias y sin límite de tiempo; es preciso aclarar que no ocurrió ningún fallecimiento intrahospitalario posteriormente a los 90 días de seguimiento.

La distribución de las variables independientes en función de la “Mortalidad Intrahospitalaria” se muestra en las dos tablas que se presentan a continuación. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el “Bicarbonato”, “Creatinina Sérica”, “NT-proBNP”, “ProCalcitonina” y “Ácido Láctico”.

Variables cuantitativas con distribución normal/Mortalidad Intrahospitalaria

	Mortalidad Intrahospitalaria = SI				Mortalidad Intrahospitalaria = NO				Valor de p
	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	
Frec. Cardíaca	32	97	21,798	3,853	157	89,36	21,348	1,704	0,056
pH	32	7,27	0,103	0,018	158	7,28	0,099	0,008	0,369
Bicarbonato	32	22,32	4,485	0,793	158	26,06	6,026	0,478	0,001
Leucocitos	32	13429	8794,6	1554,5	159	11345	4364,57	346,13	0,2
Hemoglobina	32	12,82	2,316	0,410	159	12,52	2,103	0,167	0,476

Variables cuantitativas no paramétricas/Mortalidad Intrahospitalaria

	Mortalidad Intrahospitalaria = SI					Mortalidad Intrahospitalaria = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Glasgow	30	15	8	15	3	154	15	4	15	1	0,24
PAM	32	88	68	118	22	157	93	51	170	23	0,299
Temperatura	30	36,6	35	39	0,8	151	36,4	34,5	40,7	0,8	0,312
PCO2	32	50,5	30,42	126	24,05	159	61,12	25,9	184,32	26,1	0,121
Plaquetas	32	245000	73000	451000	78000	159	244000	75000	812000	114000	0,793
Urea	32	66	18	199	74	159	54	12	208	41	0,65
Creatinina	32	1,7	0,8	5,4	1,48	159	1,3	0,4	5	0,7	0,006
Sodio	32	138	121	147	9	159	139	112	149	7	0,246
Potasio	28	4,8	3	7,9	1,3	149	4,6	3,3	7,3	0,9	0,198
INR	32	1,23	1	4	0,44	159	1,09	1	7,26	0,77	0,328
NT-proBNP	32	5395	653	40402	9595	157	2714	16	44561	4860	0,003
ProCalcitonina	32	0,24	0	102,2	1,89	156	0	0	58,4	0,13	0,000
Ácido Láctico	31	2,5	0,7	11,5	2,2	151	1,6	0,3	12	1,3	0,012

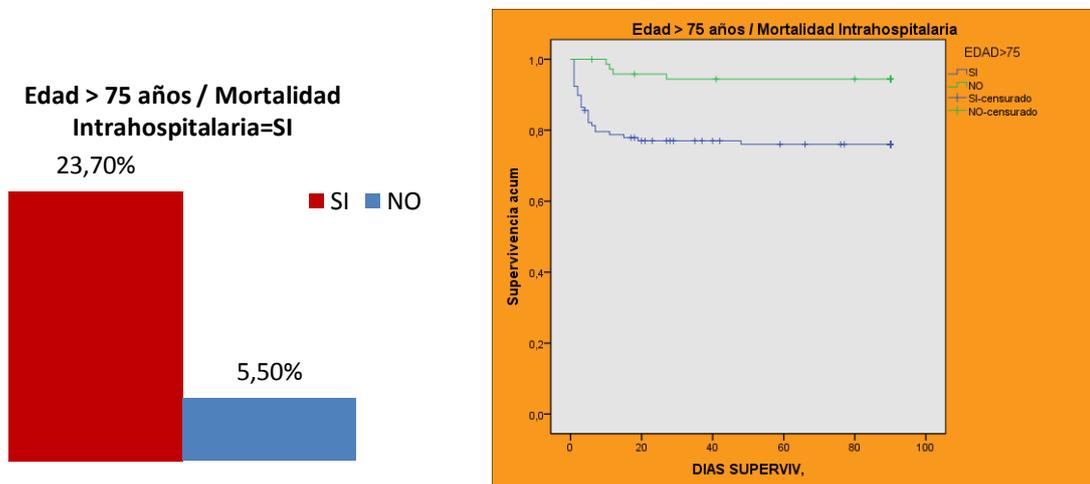
En la siguiente tabla se muestran los resultados de las Variables Categóricas:

Variables Categóricas/ Mortalidad Intrahospitalaria

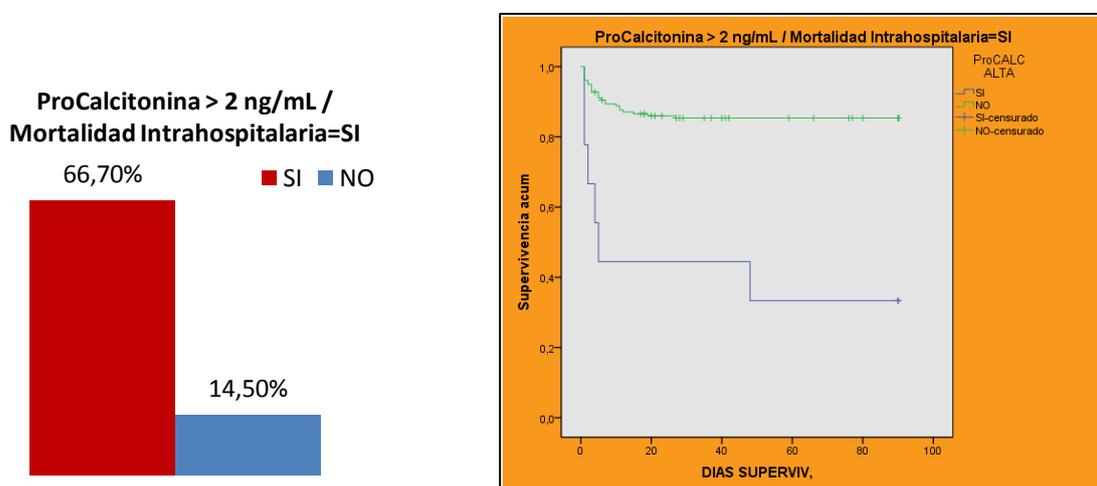
	n	Etiqueta	Rcto	%	Valor de P	Riesgo R.	I.C. 95%
EDAD > 75 AÑOS	191	SI	28	23,7	0,001	4,331	1,583-11,844
		NO	4	5,5			
SEXO	191	MUJER	14	15,1	0,540	0,820	0,433-1,552
		HOMBRE	18	18,4			
OBESIDAD	173	SI	11	13,4	0,573	0,814	0,397-1,669
		NO	15	16,5			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	29	17,5	0,774	1,456	0,479-4,426
		NO	3	12			
DIABETES MELLITUS	191	SI	15	16,1	0,822	0,930	0,493-1,752
		NO	17	17,3			
EPOC	191	SI	13	17,1	0,916	1,035	0,544-1,970
		NO	19	16,5			
FEV1 < 50 %	79	SI	6	13,3	0,861	0,907	0,302-2,724
		NO	5	14,7			
SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	4	9,8	0,171	0,519	0,193-1,396
		NO	28	18,8			
CARDIOPATÍAS	190	SI	20	16	0,667	0,867	0,452-1,660
		NO	12	18,5			
ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	17	19,3	0,397	1,314	0,698-2,474
		NO	15	14,7			
O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	10	15,6	0,767	0,902	0,455-1,788
		NO	22	17,3			
VMNI DOMICILIARIA	191	SI	3	6,4	0,028	0,317	0,101-0,993
		NO	29	20,1			
TABAQUISMO	187	SI	14	14,4	0,413	0,764	0,400-1,459
		NO	17	18,9			
TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	11	22,4	0,216	1,518	0,790-2,917
		NO	21	14,8			
HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	12	15,4	0,674	0,869	0,452-1,673
		NO	20	17,7			
CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,033	1,985	1,042-3,781
		NO	13	11,8			
Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	15	26,8	0,017	2,127	1,144-3,956
		NO	17	12,6			
Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	19	25	0,015	2,208	1,141-4,272
		NO	12	11,3			
NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	16	26,2	0,019	2,098	1,126-3,909
		NO	16	12,5			
ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,000	4,590	2,563-8,221
		NO	26	14,5			
DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	14	15,9	0,773	0,910	0,481-1,723
		INS RESPIRAT	9	11	0,064	0,520	0,254-1,064
		SEPSIS	5	83,3	0,001	5,710	3,465-9,410
		NEUMONÍA	2	28,6	0,394	1,752	0,519-5,913
		OTROS	2	25	0,623	1,525	0,598-1,345

En el estudio de las diferencias en las variables categóricas para la “Mortalidad Intrahospitalaria” hemos observado significación estadística en la “Edad > 75 años”, “VMNI domiciliaria” (como factor protector), “Creatinina > 1,5 mg/dL”, “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5180 pg/mL”, ProCalcitonina > 2 ng/mL” y “Diagnóstico de Sepsis”. Al practicar el análisis multivariante mediante la regresión de Cox e introduciendo las variables según el método, permanecieron en la ecuación:

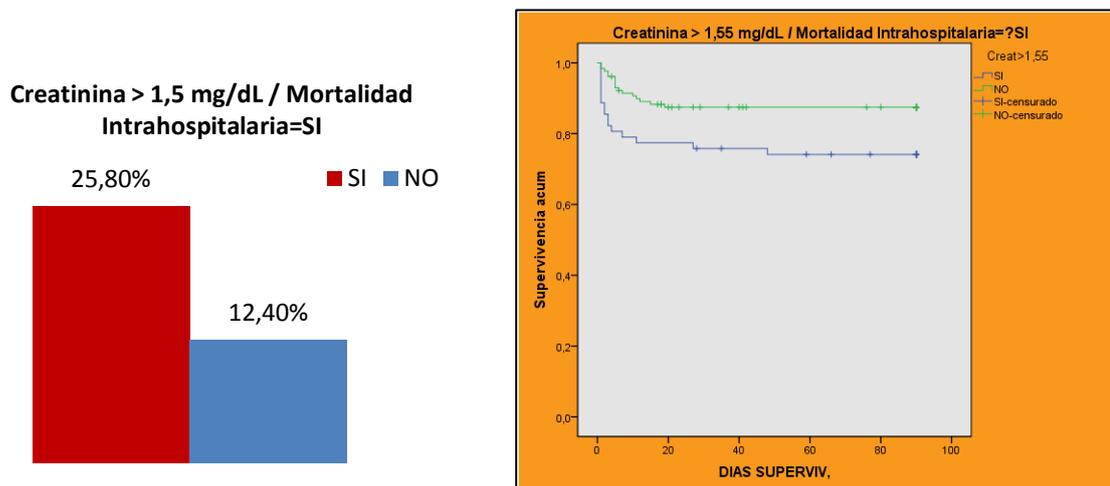
- “Edad > 75 años” (p=0,003) con un hazard ratio HR=4,902, IC 95% (1,692-14,198). Estos pacientes fallecieron en un 23,7% mientras los de menor edad lo hicieron en un 5,5% (p=0,001). RR=4,331, IC 95% (1,583-11,844).



- “ProCalcitonina > 2 ng/mL” (p=0,002), HR=4,251, IC 95% (1,668-10,835). Los pacientes de este grupo fallecieron en un 66,7% frente al 14,5% de los que quedaron por debajo de los 2 ng/mL (p<0,001). RR=4,590, IC 95% (2,563-8,221). El Valor Predictivo Positivo (VPP) fue de 66,7% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) del 85,5%.



- “Bicarbonato” ($p=0,012$), $HR=0,894$, IC 95% (0,819-0,976). El AUC fue de 0,331.
- “Creatinina” ($p=0,011$), $HR=1,598$, IC 95% (1,112-2,295). $AUC=0,653$. El *cutoff* de 1,5 mg/dL presentó un 59,4% de sensibilidad y 61% de especificidad y los pacientes con cifras superiores a ella fallecieron en un 25,8% frente al 12,4% de los que lo hicieron con cifras inferiores ($p=0,02$). $RR=2,081$, IC 95% (1,116-3,880). $VPN=88,2\%$.



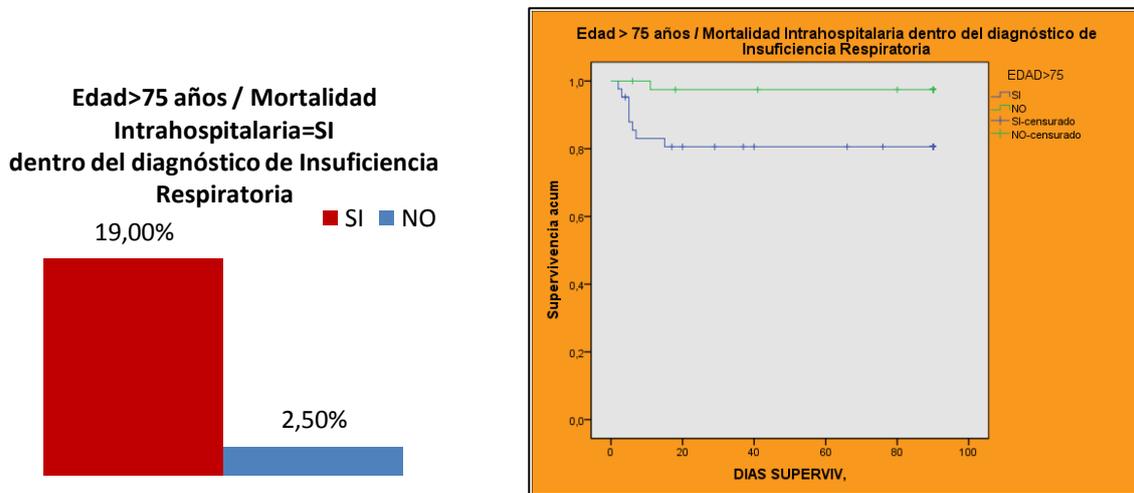
ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y “MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA”

Al estratificar la base de datos en función del diagnóstico de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” para contrastar las variables independientes del estudio con la “Mortalidad Intrahospitalaria”, encontramos que las variables categóricas “EPOC” y “ProCalcitonina > 2ng/mL”, así como la variable cuantitativa “ProCalcitonina” mostraron relación significativa, sin embargo, esta relación no se mantuvo en el análisis multivariado.

Cuando la estratificación fue en función del diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria” hallamos que las variables cuantitativas “Bicarbonato” y “Procalcitonina” así como las categóricas “Edad > 75 años” y “Procalcitonina > 2 ng/mL” aparecían con significación estadística, pero en el análisis multivariado sólo mantuvieron esta cualidad las variables:

- “Bicarbonato” ($p=0,029$), $HR=0,835$, IC 95% (0,711-0,982).

• “Edad > 75 años” ($p=0,043$), $HR=8,845$, IC 95% (1,074-72,855). Dentro de este diagnóstico, los mayores de 75 fallecieron durante su ingreso en un 19% frente al 2,5% de los que no tenían esa edad ($P<0,05$); $RR=7,619$, IC 95% (0,997-58,201).



En el caso de los diagnósticos “Sepsis” y “Neumonía”, no encontramos datos que mostraran diferencias estadísticamente significativas con respecto al hecho del fallecimiento durante el ingreso hospitalario de los pacientes incluidos en el estudio.

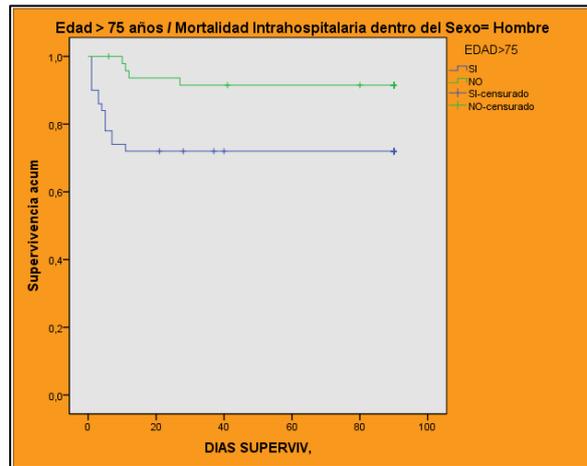
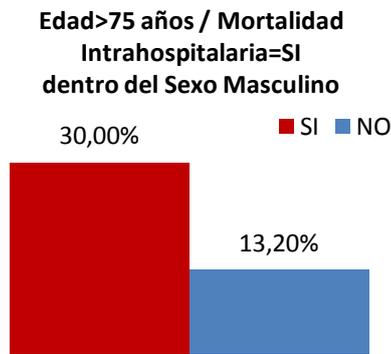
Para el grupo de diagnóstico “Otros” encontramos significación de las variables “Hemoglobina” y “NT-proBNP > 5180 pg/mL” pero esta cualidad no fue mostrada en la regresión de Cox.

Finalmente la estratificación la llevamos a cabo en función del “Sexo” y encontramos que para el sexo femenino la variable que mantuvo su significación estadística en la regresión de Cox fue la “ProCalcitonina” ($p=0,001$), $HR=1,033$, IC 95% (1,013-1,053), pero según la hazard ratio encontrada, el efecto del factor es nulo.

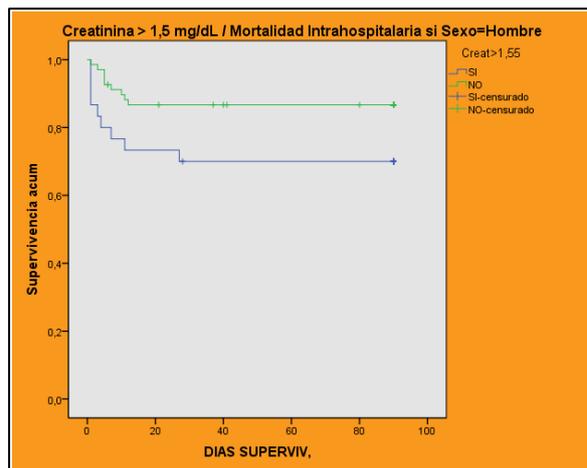
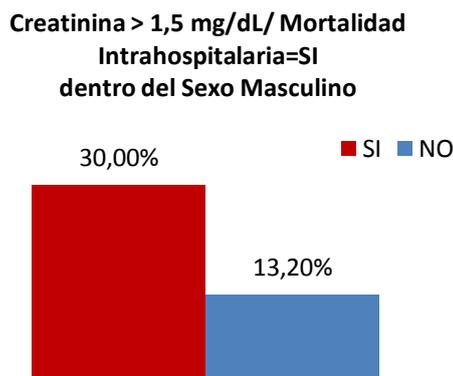
Para el caso del sexo masculino, las variables encontradas con significación estadística ($p<0,05$) fueron “Bicarbonato”, “Creatinina”, “Potasio”, “NT-proBNP”, “ProCalcitonina”, “Ácido Láctico”, “Edad > 75 años”, “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5180 pg/mL” y “ProCalcitonina > 2 ng/mL”; pero fueron sólo tres las que finalmente mantuvieron su significación en el análisis multivariante:

• “Edad > 75 años”, ($p=0,015$), $HR=4,133$, IC 95% (1,314-12,997). Así, de los hombres mayores de 75 años fallecieron 14, un 28%, mientras que de los menores de esa

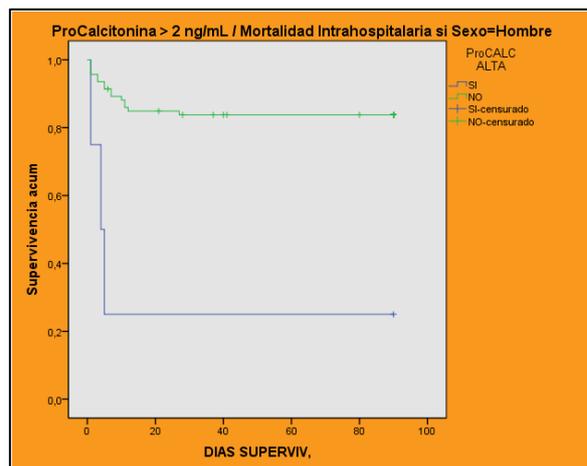
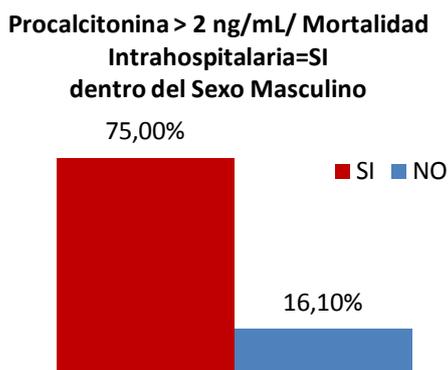
edad fueron 4, un 8,3% los que sufrieron el óbito ($p=0,012$), $RR=3,36$, IC 95% (1,190-9,489).



- “Creatinina”, ($p=0,001$), $HR=1,994$, IC 95% (1,325-3,003). $AUC=0,648$ con sensibilidad del 50% y especificidad del 73,8% para un *cutoff* superior a 1,5 mg/dL. Los varones de este grupo fallecieron en un 30% frente al 13,2% con cifras inferiores ($p<0,05$). $RR=2,267$, IC 95% (1-5,136). $VPN=85,2\%$.



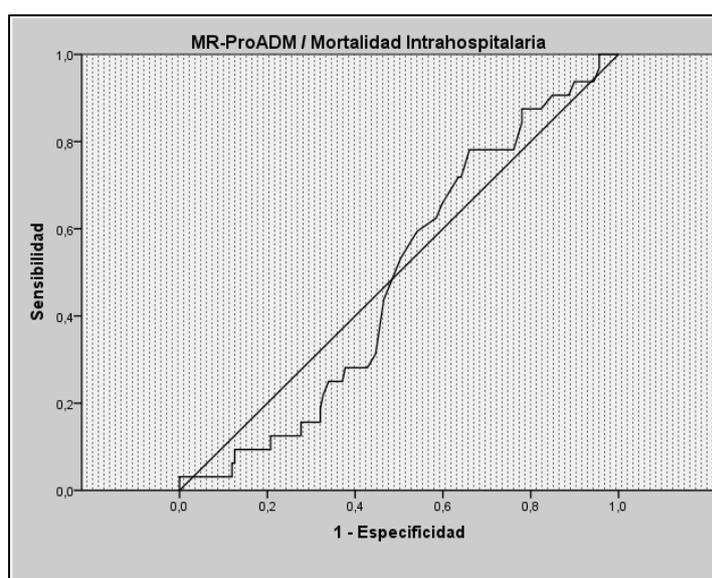
- “Procalcitonina > 2 ng/mL” ($p=0,003$), $HR=7,550$, IC 95% (1,994-28,585). Los varones con cifras superiores fallecieron en un 75% mientras que los demás lo hicieron en un 16,1% ($p=0,019$); el RR fue de 4,65, IC 95% (2,238-9,662). $VPP=75\%$ y $VPN=83,9\%$.



4.5.4. Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad Intrahospitalaria”

Cuando buscamos diferencias en nuestra variable principal con respecto a la “Mortalidad Intrahospitalaria”, no encontramos que estas fuesen estadísticamente significativas para discriminar entre los que fallecieron durante su ingreso y los que sobrevivieron según se muestra a continuación, el AUC fue de 0,485 ($p>0,05$) en la curva ROC. Tampoco hallamos las diferencias en el análisis estratificado.

	Mortalidad Intrahospitalaria = SI					Mortalidad Intrahospitalaria = NO					
MR-proADM	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	Valor de p
MR-proADM	32	0,57	0,4	3,19	0,13	159	0,57	0,29	3,08	0,23	0,787



Estratificación de la relación MR-proADM/Mortalidad Intrahospitalaria

	Mortalidad Intrahospitalaria=SI					Mortalidad Intrahospitalaria=NO					
Variable	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	Valor de p
Edad>75 años	28	0,57	0,41	3,19	0,13	90	0,56	0,29	3,08	0,29	0,962
Insuf. Respir.	9	0,56	0,40	0,81	0,12	73	0,59	0,29	2,35	0,33	0,427
I.C.C.	14	0,55	0,41	0,92	0,11	74	0,57	0,37	3,08	0,19	0,195
Sepsis	5	0,66	0,53	3,19	1,47	1					0,380
Neumonía	1					6	0,55	0,43	0,90	0,32	0,696
Otros	2	0,65	0,59	0,71		6	0,53	0,43	1,32	0,29	0,182
Sexo varón	18	0,59	0,40	0,94	0,14	90	0,55	0,29	1,65	0,21	0,617
Sexo mujer	14	0,57	0,44	3,19	0,15	79	0,59	0,29	3,08	0,34	0,399

4.5.5. Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 30 Días”

La variable “Mortalidad a 30 días”, al igual que la anterior, es una variable categórica dicotómica que tomó los valores “SI” y “NO”. En el valor positivo de esta variable se incluyen los “*exitus letalis*” acaecidos desde su ingreso en urgencias hasta los primeros 30 días de seguimiento.

Resultados de las variables categóricas frente a la “Mortalidad a 30 días”:

Variables Categóricas/ Mortalidad a 30 días

	n	Etiqueta	Rcto	%	Valor de P	Riesgo R.	I.C. 95%																																																																																																																																																																																																																																												
EDAD > 75 AÑOS	191	SI	36	30,5	0	3,712	1,645-8,373																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	6	8,2				SEXO	191	MUJER	21	22,6	0,848	1,054	0,618-1,798	HOMBRE	21	21,4	OBESIDAD	173	SI	14	17,1	0,418	0,777	0,420-1,436	NO	20	22	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	39	23,5	0,196	1,958	0,654-5,861	NO	3	12	DIABETES MELLITUS	191	SI	16	17,2	0,12	0,648	0,373-1,129	NO	26	26,5	EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616	NO	26	26,5	FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3	0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597	NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS
SEXO	191	MUJER	21	22,6	0,848	1,054	0,618-1,798																																																																																																																																																																																																																																												
		HOMBRE	21	21,4				OBESIDAD	173	SI	14	17,1	0,418	0,777	0,420-1,436	NO	20	22	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	39	23,5	0,196	1,958	0,654-5,861	NO	3	12	DIABETES MELLITUS	191	SI	16	17,2	0,12	0,648	0,373-1,129	NO	26	26,5	EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616	NO	26	26,5	FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597	NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491				
OBESIDAD	173	SI	14	17,1	0,418	0,777	0,420-1,436																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	20	22				HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	39	23,5	0,196	1,958	0,654-5,861	NO	3	12	DIABETES MELLITUS	191	SI	16	17,2	0,12	0,648	0,373-1,129	NO	26	26,5	EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616	NO	26	26,5	FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491													
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	39	23,5	0,196	1,958	0,654-5,861																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	3	12				DIABETES MELLITUS	191	SI	16	17,2	0,12	0,648	0,373-1,129	NO	26	26,5	EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616	NO	26	26,5	FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																								
DIABETES MELLITUS	191	SI	16	17,2	0,12	0,648	0,373-1,129																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	26	26,5				EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616	NO	26	26,5	FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																			
EPOC	191	SI	16	21,1	0,799	0,931	0,537-1,616																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	26	26,5				FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																														
FEV1 < 50 %	79	SI	8	17,8	0,988	1,007	0,386-2,632																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	6	17,6				SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702	NO	34	22,8	CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																									
SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	8	19,5	0,651	0,855	0,430-1,702																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	34	22,8				CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776	NO	14	21,5	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																				
CARDIOPATÍAS	190	SI	27	21,6	0,992	1,003	0,566-1,776																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	14	21,5				ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399	NO	19	18,6	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																															
ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	23	26,1	0,214	1,403	0,820-2,399																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	19	18,6				O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311	NO	25	19,7	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																										
O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	17	26,6	0,279	1,349	0,788-2,311																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	25	19,7				VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135	NO	36	25	TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																					
VMNI DOMICILIARIA	191	SI	6	12,8	0,079	0,511	0,230-1,135																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	36	25				TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038	NO	25	27,8	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																
TABAQUISMO	187	SI	16	16,5	0,062	0,594	0,340-1,038																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	25	27,8				TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082	NO	30	21,1	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																											
TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	12	24,5	0,624	1,159	0,646-2,082																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	30	21,1				HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548	NO	26	23	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																						
HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	16	20,5	0,682	0,82	0,513-1,548																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	26	23				CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917	NO	23	20,9	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																	
CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	19	23,5	0,674	1,122	0,657-1,917																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	23	20,9				Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544	NO	26	19,3	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																												
Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	16	28,6	0,157	1,484	0,865-2,544																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	26	19,3				Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160	NO	17	16	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																																							
Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	22	28,9	0,036	1,805	1,031-3,160																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	17	16				NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538	NO	21	16,4	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																																																		
NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	21	34,4	0,005	2,098	1,245-3,538																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	21	16,4				ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154	NO	37	20,7	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																																																													
ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	5	55,6	0,014	2,688	1,402-5,154																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	37	20,7				DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508	INS RESPIRAT	15	18,3			0,285	0,738	0,421-1,296	SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597			NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507	OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																																																																								
DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	18	20,5	0,636	0,878	0,511-1,508																																																																																																																																																																																																																																												
		INS RESPIRAT	15	18,3	0,285	0,738	0,421-1,296																																																																																																																																																																																																																																												
		SEPSIS	5	83,3	0	4,167	2,632-6,597																																																																																																																																																																																																																																												
		NEUMONÍA	1	14,3	0,616	0,641	0,807-1,507																																																																																																																																																																																																																																												
		OTROS	3	37,5	0,279	1,170	0,689-4,491																																																																																																																																																																																																																																												

Las siguientes dos tablas muestran los valores de las variables independientes continuas en función de la “Mortalidad a 30 días”:

Variables cuantitativas con distribución normal/Mortalidad a 30 días

	Mortalidad a 30 días = SI				Mortalidad a 30 días = NO				Valor de p
	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	
Frec. Cardíaca	42	95	21,198	3,271	147	89	21,598	1,781	0,144
pH	42	7,27	0,093	0,014	148	7,28	0,101	0,008	0,368
Bicarbonato	42	24	5,785	0,893	149	25,84	5,957	0,488	0,076
Leucocitos	42	13069	7867	1214	149	11307	4414	362	0,061
Hemoglobina	42	12,78	2,064	0,319	149	12,51	2,160	0,177	0,469

Variables cuantitativas no paramétricas/Mortalidad a 30 días

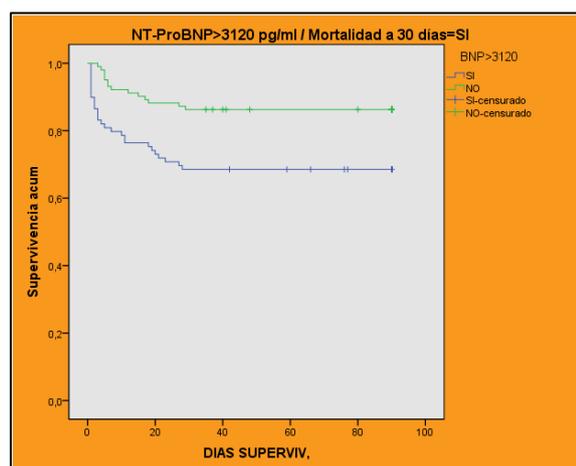
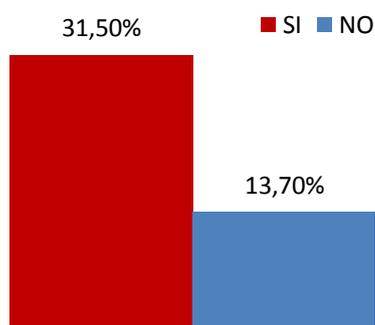
	Mortalidad Intrahospitalaria = SI					Mortalidad Intrahospitalaria = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Glasgow	40	15	8	15	3	144	15	4	15	1	0,006
PAM	42	88	68	118	22	147	93	51	170	23	0,145
Temperatura	39	36,6	35	39	0,8	142	36,4	34,5	40,7	0,8	0,388
PCO2	42	50,5	33,82	126	25,18	149	60,3	25,9	184	24,08	0,603
Plaquetas	42	258000	73000	451000	87000	149	244000	75000	812000	117000	0,871
Urea	42	65	18	199	45	149	54	12	208	41	0,223
Creatinina	42	1,5	40	5,4	1,43	149	1,3	0,5	5	0,7	0,171
Sodio	42	139	121	147	11	149	139	112	149	7	0,782
Potasio	34	4,75	3	7,9	1,3	143	4,6	3,3	7,3	0,8	0,352
INR	42	1,23	1	5,27	0,45	149	1,09	1	7,26	0,77	0,595
NT-proBNP	42	5278	510	44561	9482	147	2609	16	43410	4769	0,001
ProCalcitonina	42	0,15	0	102,2	0,61	146	0	0	58,4	0,14	0
Ácido Láctico	39	2,3	0,7	11,5	2	143	1,6	0,3	12	1,3	0,055

Hemos encontrado significación estadística para “Glasgow”, “NT-proBNP”, “Procalcitonina” y “Ácido Láctico” dentro de las variables cuantitativas, y en las variables categóricas, las diferencias han estado en “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5180 pg/mL”, “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y en el diagnóstico de “Sepsis”.

Seguendo el método estadístico y una vez introducidas las variables correspondientes en la Regresión de Cox, sólo permanecieron dos cuyas diferencias fueron estadísticamente significativas:

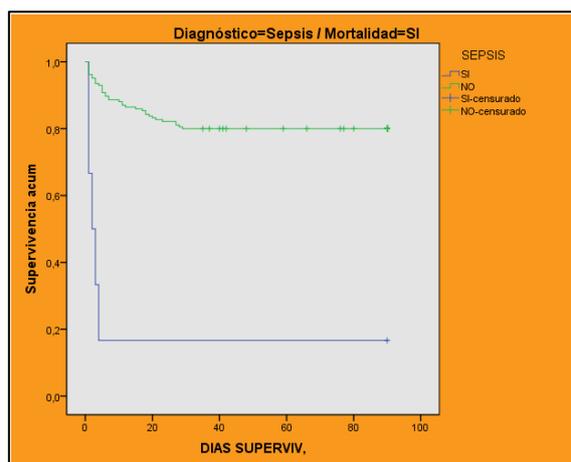
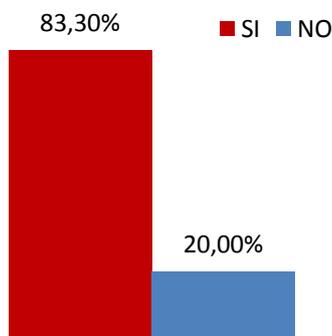
- “NT-ProBNP” ($p < 0,001$), HR=1, IC 95% (1-1). AUC=0,675 con sensibilidad del 66,7% y especificidad del 58,5% para un *cutoff* de 3.120 pg/mL. Los pacientes con cifras superiores tuvieron un 31,5% de mortalidad mientras que el resto fallecieron en un 13,7% ($p < 0,005$). RR=2,292, IC 95% (1,290-4,074). VFN=86,3%.

NT-ProBNP>3120 pg/mL / Mortalidad a 30 días=SI



- “Sepsis” ($p < 0,001$), HR=0,107, IC 95% (0,041-0,281). La mortalidad a 30 días de los pacientes que padecían sepsis estuvo en el 83,3%, sin embargo, los que no la padecían fallecieron en un 20% durante este período ($p < 0,001$). RR=4,167, IC 95% (2,632-6,597).

Diagnóstico=Sepsis / Mortalidad a 30 días=SI



ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y “MORTALIDAD A 30 DÍAS”

En el análisis estratificado encontramos que para el segmento de diagnóstico “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” las variables que discriminaban la mortalidad a 30 días tras haber descartado otras en el análisis multivariado fue:

- “ProCalcitonina” ($p < 0,001$), HR=2,026, IC 95% (1,378-2,979). Sin embargo, al realizar la curva ROC nos encontramos con un AUC=0,649 con $p > 0,05$, no pudiendo establecer por tanto un punto de corte eficaz para predecir la mortalidad a 30 días.

El siguiente paso fue el de analizar el comportamiento de las variables en el segmento correspondiente al diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria”. Si bien en un primer análisis encontramos significativas al “Glasgow”, “ProCalcitonina” y “Edad”, al someterlas a la regresión de Cox no quedó ninguna dentro de la ecuación.

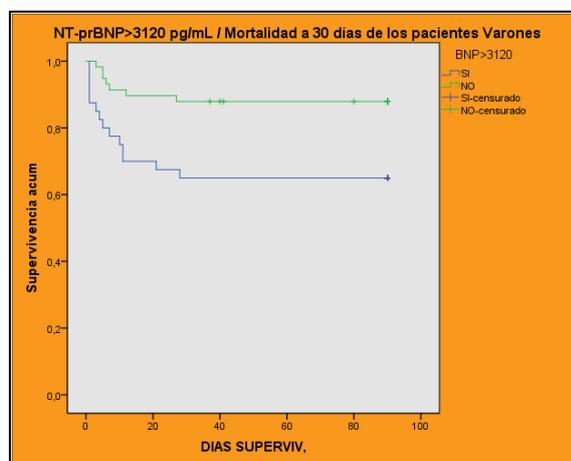
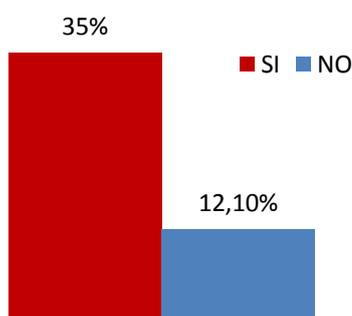
No apareció ninguna variable con significación estadística para la estratificación por el resto de diagnósticos.

En la estratificación de la base de datos en cuanto al “Sexo”, analizamos primero las probables relaciones con el Masculino para la “Mortalidad a 30 días” encontrando que se asociaban las variables “Bicarbonato”, “Potasio”, “NT-ProBNP”, “Procalcitonina”, “Ácido Láctico”, “Edad > 75 años”, “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5.180 pg/mL”, “ProCalcitonina > 2 ng/mL”, y los diagnósticos de “Insuficiencia Respiratoria” y también de “Sepsis”; pero como ocurrió en otras ocasiones, en el análisis multivariado se

redujo ostensiblemente la lista hasta permanecer con significación estadística solamente la variable:

- “NT-proBNP” ($p=0,001$), $HR=1$, IC 95% (1-1). El AUC encontrado en el análisis de las curvas ROC fue de 0,710 con un 66,7% de sensibilidad y un 66,2% de especificidad para un punto de corte de 3.120 pg/mL. En este caso, de los pacientes de sexo masculino cuyas cifras de este biomarcador fueron superiores a la citada, fallecieron 14 que correspondía a un 35% frente a los 7 en lo que se presentó el óbito, es decir, un 12,1% con cifras inferiores a aquella ($p=0,007$); El Riesgo Relativo calculado fue de 2,9, IC 95% (1,286-6,538). VPN=87,9%.

NT-proBNP > 3120 pg/mL / Mortalidad a 30 días=SI en los pacientes varones



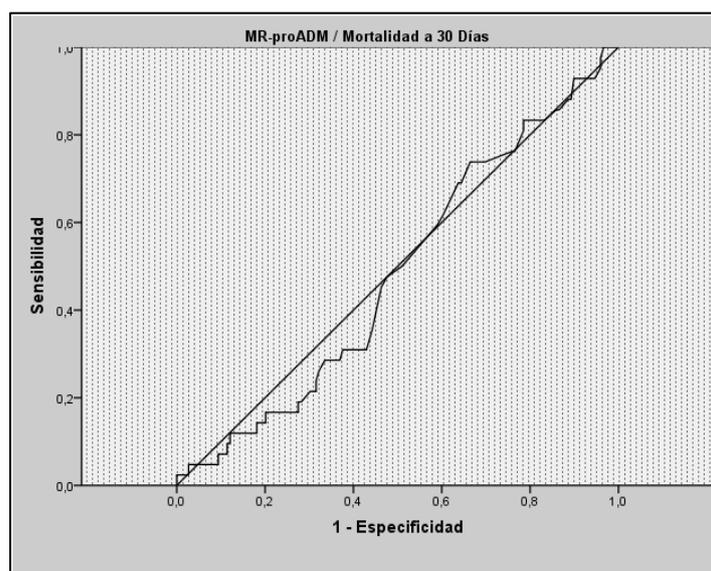
Finalmente, en la estratificación por “Sexo” Femenino, encontramos que las variables asociadas a la “Mortalidad a 30 días” de forma significativa fueron sólo dos, la “Edad > 75 años” y la “Diabetes Mellitus”, las cuales no se mantuvieron en la regresión.

4.5.6. Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 30 Días”

En esta ocasión tampoco hemos encontrado diferencias en los valores de la “MR-proADM” con respecto a la “Mortalidad a 30 días” de los pacientes incluidos en el estudio, tal y como se muestra en la siguiente tabla, ni en el análisis estratificado:

	Mortalidad a 30 días = SI					Mortalidad a 30 días = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
MR-proADM	42	0,57	0,4	3,19	0,14	149	0,57	0,29	3,08	0,26	0,738

El AUC=0,483 ($p=0,738$) también muestra la falta de capacidad del biomarcador con respecto a este segmento de mortalidad.



Estratificación de la relación MR-proADM/Mortalidad a 30 días

Variable	Mortalidad a 30 días=SI					Mortalidad a 30 días=NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Edad>75 años	36	0,57	0,37	3,19	0,16	82	0,56	0,29	3,08	0,29	0,847
Insuf. Respir.	15	0,56	0,40	1,39	0,32	67	0,59	0,29	2,35	0,32	0,755
I.C.C.	18	0,54	0,37	0,92	0,13	70	0,57	0,42	3,08	0,21	0,043
Sepsis	5	0,66	0,53	3,19	1,47	1					0,380
Neumonía	2	0,62	0,57	0,67		5	0,53	0,43	0,90	0,37	0,614
Otros	3	0,59	0,50	0,71		5	0,55	0,43	1,32	0,49	0,456
Sexo varón	21	0,59	0,40	0,94	0,11	77	0,55	0,28	1,65	0,20	0,862
Sexo mujer	21	0,56	0,37	3,19	0,21	72	0,59	0,29	3,08	0,33	0,499

4.5.7. Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 60 Días”

Continuando con la serie de mortalidad, se presentan a continuación los valores correspondientes a las variables independientes en relación a la “Mortalidad a 60 días”; ésta es también una variable categórica dicotómica cuyos valores fueron “SI” y “NO”. En el valor “SI” están incluidos los “*exitus letalis*” acaecidos en los primeros 60 días de seguimiento desde su ingreso en urgencias.

Las siguientes dos tablas muestran en primer lugar los valores mencionados relativos a las variables con distribución normal y en segundo lugar los correspondientes a las no paramétricas:

Variables cuantitativas con distribución normal/Mortalidad a 60 días

	Mortalidad a 60 días = SI				Mortalidad a 60 días = NO				Valor de p
	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	
Frec. Cardíaca	49	93	21,436	3,062	140	90	21,646	1,829	0,398
pH	49	7,26	0,101	0,015	141	7,29	0,098	0,098	0,116
Bicarbonato	49	24,01	5,509	0,787	142	25,93	6,040	6,040	0,052
Leucocitos	49	13309	7438	1063	142	11137	4372	4372	0,015
Hemoglobina	49	12,55	2,168	0,310	142	12,58	2,134	2,134	0,933

Variables cuantitativas no paramétricas/Mortalidad a 60 días

	Mortalidad a 60 días = SI					Mortalidad a 60 días = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Glasgow	47	15	5	15	4	137	15	4	15	1	0,003
PAM	49	86	52	170	23	140	93,5	51	156	21	0,041
Temperatura	46	36,6	34,5	39	0,9	135	36,4	35	40,7	0,8	0,663
PCO2	49	53,5	30,42	126	26,75	142	60,1	25,9	184,32	24,24	0,926
Plaquetas	49	259000	73000	451000	98000	142	243500	75000	812000	109000	0,548
Urea	49	65	18	199	48	142	53,5	12	208	39	0,086
Creatinina	49	1,5	0,4	5,4	1,4	142	1,3	0,5	5	0,7	0,054
Sodio	49	139	121	147	10	142	139	112	149	7	0,642
Potasio	41	4,8	3	7,9	1,2	136	4,6	3,3	7,3	0,8	0,116
INR	49	1,23	1	5,27	0,48	142	1,08	1	7,26	0,66	0,197
NT-proBNP	49	4080	451	44561	8374	140	2623	16	43410	4894	0,003
ProCalcitonina	49	0	0	102,2	0,55	139	0	0	58,4	0,13	0,000
Ácido Láctico	46	0,7	0,7	11,5	2	136	1,6	0,3	12	1,3	0,022

Resultado de las variables categóricas frente a la “Mortalidad a 60 días”:

Variables Categóricas/ Mortalidad a 60 días

	n	Etiqueta	Rcto	%	Valor de P	Riesgo R.	I.C. 95%																																																																																																																																																																																																																																												
EDAD > 75 AÑOS	191	SI	42	35,6	0,000	3,712	1,762-7,819																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	7	9,6				SEXO	191	MUJER	25	26,9	0,705	1,098	0,677-1,779	HOMBRE	24	24,5	OBESIDAD	173	SI	17	20,7	0,479	0,820	0,423-1,424	NO	23	25,3	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	45	27,1	0,236	1,694	0,667-4,303	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	20	21,5	0,201	0,727	0,443-1,191	NO	29	29,6	EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574	NO	30	26,1	FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22	0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446	NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS
SEXO	191	MUJER	25	26,9	0,705	1,098	0,677-1,779																																																																																																																																																																																																																																												
		HOMBRE	24	24,5				OBESIDAD	173	SI	17	20,7	0,479	0,820	0,423-1,424	NO	23	25,3	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	45	27,1	0,236	1,694	0,667-4,303	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	20	21,5	0,201	0,727	0,443-1,191	NO	29	29,6	EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574	NO	30	26,1	FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446	NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777				
OBESIDAD	173	SI	17	20,7	0,479	0,820	0,423-1,424																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	23	25,3				HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	45	27,1	0,236	1,694	0,667-4,303	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	20	21,5	0,201	0,727	0,443-1,191	NO	29	29,6	EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574	NO	30	26,1	FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777													
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	45	27,1	0,236	1,694	0,667-4,303																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	4	16				DIABETES MELLITUS	191	SI	20	21,5	0,201	0,727	0,443-1,191	NO	29	29,6	EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574	NO	30	26,1	FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																								
DIABETES MELLITUS	191	SI	20	21,5	0,201	0,727	0,443-1,191																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	29	29,6				EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574	NO	30	26,1	FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																			
EPOC	191	SI	19	25	0,866	0,958	0,583-1,574																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	30	26,1				FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617	NO	6	17,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																														
FEV1 < 50 %	79	SI	12	26,7	0,344	1,511	0,631-3,617																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	6	17,6				SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702	NO	39	26,2	CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																									
SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,817	0,932	0,510-1,702																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	39	26,2				CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579	NO	17	26,2	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																				
CARDIOPATÍAS	190	SI	31	24,8	0,839	0,948	0,569-1,579																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	17	26,2				ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955	NO	24	23,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																															
ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	25	28,4	0,443	1,207	0,746-1,955																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	24	23,5				O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051	NO	30	23,6	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																										
O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	19	29,7	0,365	1,257	0,770-2,051																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	30	23,6				VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183	NO	41	28,5	TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																					
VMNI DOMICILIARIA	191	SI	8	17	0,119	0,598	0,302-1,183																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	41	28,5				TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005	NO	29	32,2	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																
TABAQUISMO	187	SI	19	19,6	0,048	0,608	0,368-1,005																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	29	32,2				TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965	NO	35	24,6	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																											
TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	14	28,6	0,588	1,159	0,684-1,965																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	35	24,6				HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508	NO	30	26,5	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																						
HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	19	24,4	0,733	0,918	0,558-1,508																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	30	26,5				CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109	NO	25	22,7	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																	
CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	24	29,6	0,280	1,304	0,806-2,109																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	25	22,7				Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285	NO	31	23	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																												
Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,186	1,400	0,857-2,285																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	31	23				Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998	NO	20	18,9	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																																							
Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	26	34,2	0,019	1,813	1,096-2,998																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	20	18,9				NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744	NO	27	21,1	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																																																		
NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,028	1,710	1,065-2,744																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	27	21,1				ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717	NO	43	24	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																																																													
ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,004	2,775	1,633-4,717																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	43	24				DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432	INS RESPIRAT	18	22			0,309	0,772	0,466-1,279	SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446			NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703	OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																																																																								
DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,600	0,878	0,538-1,432																																																																																																																																																																																																																																												
		INS RESPIRAT	18	22	0,309	0,772	0,466-1,279																																																																																																																																																																																																																																												
		SEPSIS	5	83	0,001	3,504	2,254-5,446																																																																																																																																																																																																																																												
		NEUMONÍA	2	28,6	0,857	1,119	0,338-3,703																																																																																																																																																																																																																																												
		OTROS	3	37,5	0,433	1,492	0,589-3,777																																																																																																																																																																																																																																												

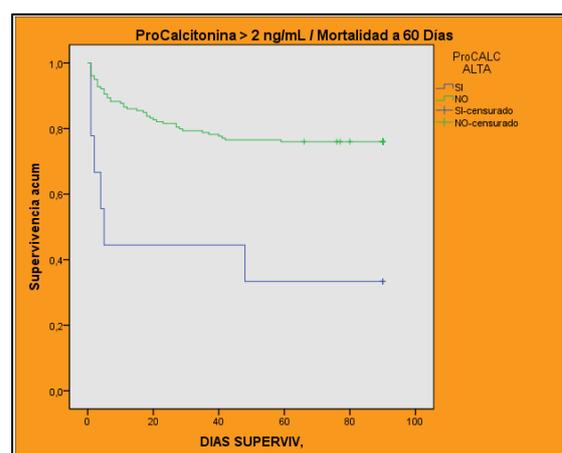
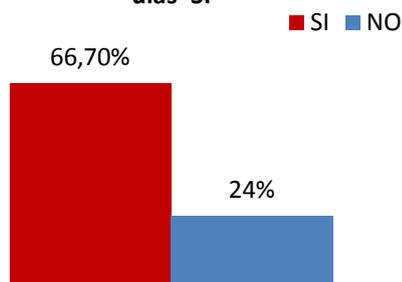
En el análisis de las variables cuantitativas con distribución normal hemos encontrado que los “Leucocitos” presentaban diferencias estadísticamente significativas para discriminar la mortalidad a 60 días; asimismo, cuando analizamos el comportamiento de las variables cuantitativas con distribución no paramétrica frente al mismo segmento de mortalidad, observamos que el “Glasgow”, la PAM, el “NT-proBNP”, la “ProCalcitonina” y el “Ácido Láctico” también mostraban diferencias con significación estadística.

En cuanto al comportamiento de las variables categóricas frente a la doble entrada de la “Mortalidad a 60 días”, aparecen diferencias significativas para la “Edad > 75 años”, el “Tabaquismo”, el “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, el “NT-proBNP > 5.180 pg/mL”, la “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y el diagnóstico de “Sepsis”.

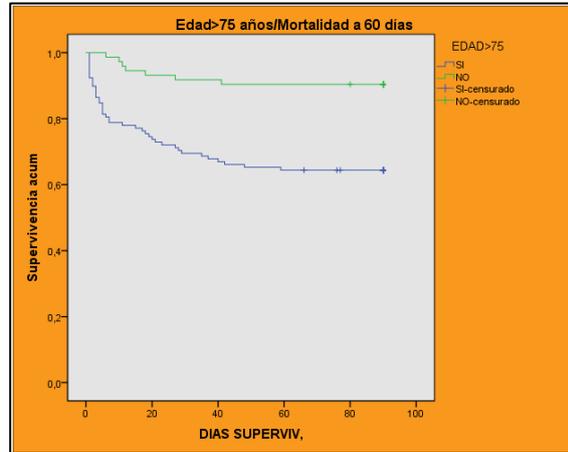
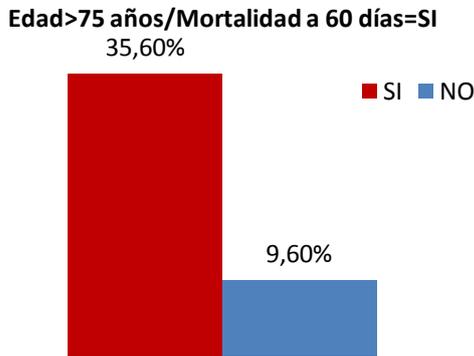
De todas las variables aparecidas cuyas diferencias mostraron significación estadística para la “Mortalidad a 60 días”, permanecieron en la ecuación de forma significativa tras el análisis multivariado las siguientes:

- “Leucocitos” ($p=0,022$), HR=1, IC 95% (1-1). El AUC mostrado en la curva ROC fue sólo de 0,598 y no presentó un *cutoff* con sensibilidad ni especificidad suficientes para discriminar adecuadamente la mortalidad en este segmento.
- “Glasgow” ($p=0,015$), HR=0,880, IC 95% (0,793-0,976). AUC de 0,375 sin punto de corte de interés debido a su baja sensibilidad y especificidad.
- “ProCalcitonina > 2 ng/mL” ($p=0,026$), HR=4,564, IC 95% (1,202-17-324). Los pacientes cuyas cifras superaban a la expresada fallecieron en un 66,7%, mientras que los que presentaban cifras inferiores del biomarcador fallecieron en un 24% ($p<0,005$), con un RR=2,775, IC 95% (1,633-4,717). VPP=66,7% y VPN=76%.

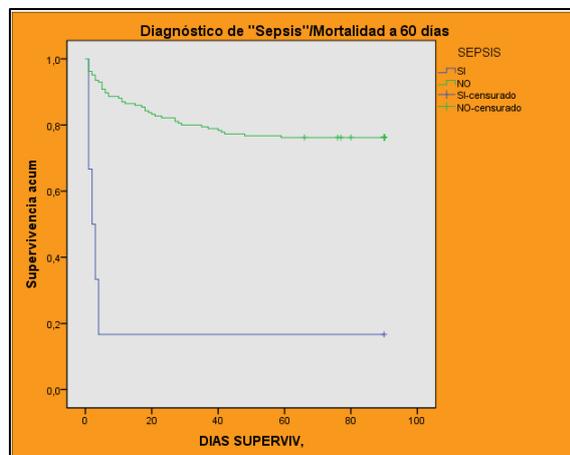
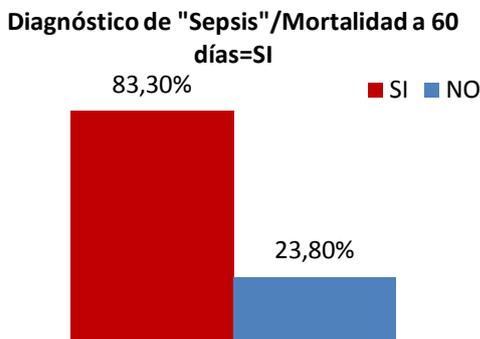
ProCalcitonina > 2 ng/mL / Mortalidad a 60 días=SI



• “Edad > 75 años” (p=0,001), HR=3,928, IC 95% (1,726-8,940). Durante los primeros 60 días de seguimiento, los pacientes mayores de 75 años fallecieron en un 35,6% mientras que los menores lo hicieron en un 9,6% (p<0,001), RR=3,712, IC 95% (1,762-7,819).



• “Sepsis” (p=0,011), HR=7,539, IC 95% (1,594-35,664). Para este diagnóstico y en este segmento de seguimiento de los pacientes, hubo un 83,3% de *exitus letalis* frente al 23,8% para diagnósticos diferentes a éste (p=0,001), RR=3,504, IC 95% (2,254-5,446).



ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y “MORTALIDAD A 60 DÍAS”

Cuando analizamos las relaciones de las variables independientes con la “Mortalidad a 60 días” estratificando la base de datos por el diagnóstico de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva”, encontramos con significación estadística las variables “Potasio”, “NT-proBNP”, “ProCalcitonina” y “Edad > 75 años”; sin embargo, al aplicar la prueba de regresión sólo nos quedó en la ecuación:

- “ProCalcitonina” ($p < 0,001$), HR=2,057, IC 95% (1,401-3,020). El AUC fue de 0,661 ($p < 0,05$) sin ningún punto de corte de interés con sensibilidad ni especificidad suficientes.

A continuación estratificamos en función del diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria” y encontramos las variables “Leucocitos” y “ProCalcitonina”, pero al aplicar la prueba de regresión sólo nos quedó en la ecuación:

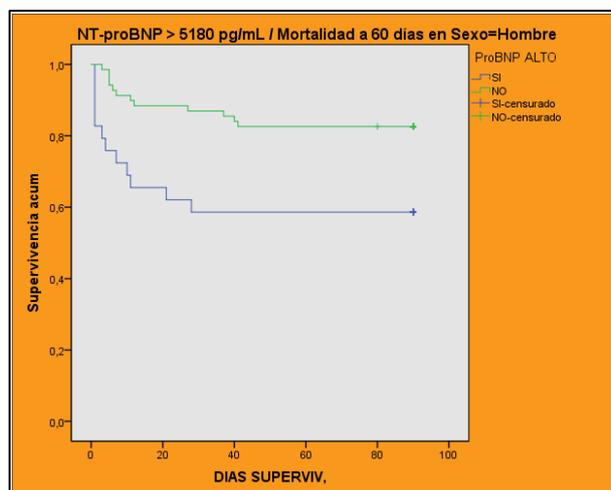
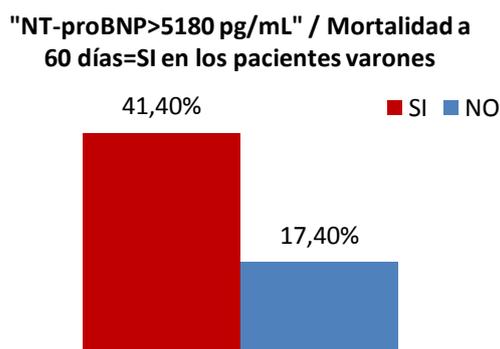
- “Leucocitos” ($p < 0,05$), HR=1, IC 95% (1-1). El AUC fue de 0,683 ($p < 0,05$) y tampoco encontramos ningún punto de corte de interés con sensibilidad ni especificidad suficientes.

Finalmente, no hemos encontrado ninguna variable con diferencias estadísticamente significativas en el análisis estratificado por el resto de diagnósticos.

En cuanto al Sexo Femenino encontramos diferencias para la “ProCalcitonina” en la “Mortalidad a 60 Días”, pero no tuvo interés al hallar el área bajo la curva ni tampoco mostró sensibilidad ni especificidad suficientes para ningún valor de interés de la variable.

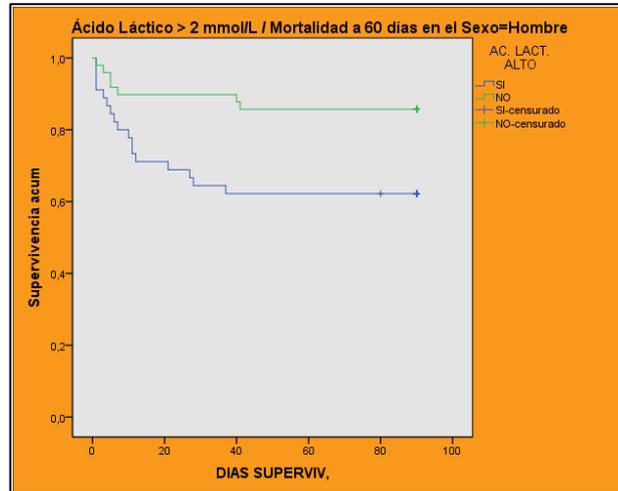
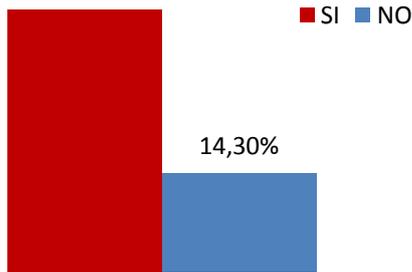
Y para el Sexo Masculino, mostraron diferencias significativas con respecto a la “Mortalidad a 60 días”: “NT-proBNP”, “ProCalcitonina”, “Ácido Láctico”, “Edad > 75 años”, “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5.180 pg/mL”, “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y el diagnóstico de “Sepsis”; pero en el análisis multivariado permanecieron:

- “NT-proBNP” ($p < 0,001$), HR=1, IC 95% (1-1). El AUC fue de 0,663 y un *cutoff* de 5.180 pg/mL mostró una sensibilidad del 50% y especificidad del 77%, de tal forma que los pacientes varones cuyas cifras estaban por encima fallecieron en un 41,4% frente al 17,4% de los que no alcanzaron dicha cifra ($p = 0,012$), con un RR=2,379, IC 95% (1,215-4,661). VPN=82,6%.



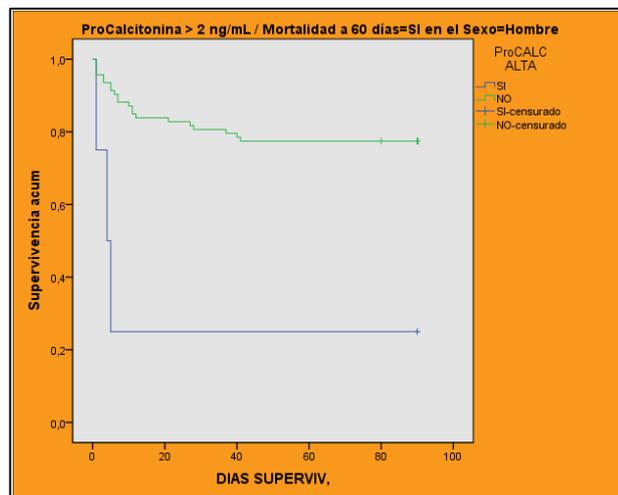
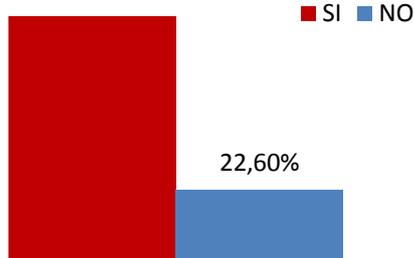
• “Ácido Láctico” ($p=0,001$), $HR=1,378$, IC 95% (1,138-1,669). $AUC=0,715$ con sensibilidad 68% y especificidad 61,5% para 2 mmol/L. Con un porcentaje de *exitus letalis* del 37,8% con cifras superiores y del 14,3% para los que tenían cifras inferiores ($p=0,009$). $VPN=85,7\%$.

"Ácido Láctico > 2 mmol/L" / Mortalidad a 60 días=SI en los pacientes varones
37,80%



• “ProCalcitonina > 2 ng/mL” ($p<0,005$), $HR=7,086$, IC 95% (1,978-25-387). Los pacientes varones cuyas cifras del biomarcador superaban a esta fallecieron en un 75%, mientras que los que no las superaban lo hicieron en un 22,6% ($p<0,05$). $RR=3,321$, IC 95% (1,684-6,553). $VPP=75\%$ y $VPN=77,4\%$.

ProCalcitonina > 2 ng/mL / Mortalidad a 60 días=SI en los pacientes varones
75%

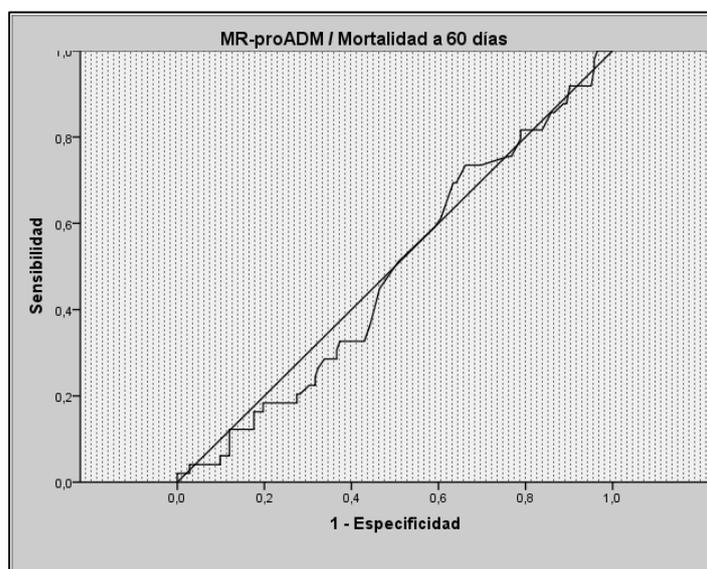


4.5.8. Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 60 Días”

En el análisis de la relación entre la región media del péptido ProAdrenomedulina y la “Mortalidad a 60 días” no hemos encontrado diferencias tal y como se muestra a continuación, pero tampoco las hubo al estratificar la base de datos:

	Mortalidad a 60 días = SI					Mortalidad a 60 días = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
MR-proADM	49	0,57	0,4	3,19	0,15	142	0,57	0,29	3,08	0,24	0,733

Encontramos un AUC de 0,484 para la Mortalidad en este segmento del seguimiento ($p=0,733$).



Estratificación de la relación MR-proADM/Mortalidad a 60 días

Variable	Mortalidad a 60 días=SI					Mortalidad a 60 días=NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Edad>75 años	42	0,57	0,37	3,19	0,15	76	0,56	0,29	3,08	0,28	0,966
Insuf. Respir.	18	0,56	0,40	1,39	0,34	64	0,59	0,29	2,35	0,30	0,960
I.C.C.	21	0,54	0,37	0,93	0,12	67	0,64	0,42	3,08	0,21	0,124
Sepsis	5	0,66	0,53	3,19	1,47	1					0,380
Neumonía	2	0,62	0,57	0,67		5	0,53	0,43	0,90	0,37	0,696
Otros	3	0,59	0,50	0,71		5	0,55	0,43	1,32	0,49	0,456
Sexo varón	24	0,58	0,40	0,94	0,17	74	0,56	0,29	1,65	0,20	0,878
Sexo mujer	25	0,57	0,37	3,19	0,20	68	0,59	0,29	3,08	0,33	0,662

4.5.9. Relación entre las Variables Independientes y la “Mortalidad a 90 Días”

La última serie de mortalidad que analizamos corresponde al tiempo máximo de seguimiento desde su ingreso en urgencias practicado a los pacientes incluidos en nuestro trabajo, esto es, “Mortalidad a 90 días” y por tanto es equivalente a la mortalidad total en el estudio. Al igual que en las anteriores, se trata de una variable dicotómica cuyos valores fueron “SI” y “NO”.

En la siguiente tabla se exponen los datos relativos al comportamiento de las variables categóricas frente a variable dicotómica “Mortalidad a 90 días” que estudiamos en este apartado, y en la que aparecen con diferencias significativas, la “Edad > 75 años”, el “Tabaquismo”, la “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y el diagnóstico de “Sepsis”:

Variables Categóricas/ Mortalidad a 90 días

	n	Etiqueta	Rcto	%	Valor de P	Riesgo R.	I.C. 95%																																																																																																																																																																																																																																												
EDAD > 75 AÑOS	191	SI	45	38,1	0,0	3,093	1,609-5,946																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	9	12,3				SEXO	191	MUJER	28	30,1	0,583	1,135	0,722-1,784	HOMBRE	26	26,5	OBESIDAD	173	SI	20	24,4	0,644	0,888	0,535-1,474	NO	25	27,5	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	50	30,1	0,144	1,883	0,745-4,760	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	21	22,6	0,089	0,671	0,420-1,071	NO	33	33,7	EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646	NO	32	27,8	FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8	0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841	NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS
SEXO	191	MUJER	28	30,1	0,583	1,135	0,722-1,784																																																																																																																																																																																																																																												
		HOMBRE	26	26,5				OBESIDAD	173	SI	20	24,4	0,644	0,888	0,535-1,474	NO	25	27,5	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	50	30,1	0,144	1,883	0,745-4,760	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	21	22,6	0,089	0,671	0,420-1,071	NO	33	33,7	EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646	NO	32	27,8	FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841	NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086				
OBESIDAD	173	SI	20	24,4	0,644	0,888	0,535-1,474																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	25	27,5				HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	50	30,1	0,144	1,883	0,745-4,760	NO	4	16	DIABETES MELLITUS	191	SI	21	22,6	0,089	0,671	0,420-1,071	NO	33	33,7	EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646	NO	32	27,8	FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086													
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	191	SI	50	30,1	0,144	1,883	0,745-4,760																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	4	16				DIABETES MELLITUS	191	SI	21	22,6	0,089	0,671	0,420-1,071	NO	33	33,7	EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646	NO	32	27,8	FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																								
DIABETES MELLITUS	191	SI	21	22,6	0,089	0,671	0,420-1,071																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	33	33,7				EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646	NO	32	27,8	FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																			
EPOC	191	SI	22	28,9	0,866	1,040	0,657-1,646																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	32	27,8				FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331	NO	7	20,6	SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																														
FEV1 < 50 %	79	SI	14	31,1	0,295	1,511	0,685-3,331																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	7	20,6				SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495	NO	44	29,5	CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																									
SDR. HIPOVENTILACIÓN	190	SI	10	24,4	0,518	0,826	0,456-1,495																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	44	29,5				CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257	NO	21	32,3	ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																				
CARDIOPATÍAS	190	SI	32	25,6	0,328	0,792	0,499-1,257																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	21	32,3				ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819	NO	27	26,5	O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																															
ARRITMIAS CARDÍACAS	190	SI	27	30,7	0,521	1,159	0,738-1,819																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	27	26,5				O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995	NO	33	26	VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																										
O ₂ DOMICILIARIO	191	SI	21	32,8	0,323	1,263	0,799-1,995																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	33	26				VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157	NO	45	31,3	TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																					
VMNI DOMICILIARIA	191	SI	9	19,1	0,110	0,613	0,325-1,157																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	45	31,3				TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974	NO	32	35,6	TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																
TABAQUISMO	187	SI	21	21,6	0,035	0,609	0,381-0,974																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	32	35,6				TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836	NO	39	27,5	HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																											
TOMA BENZODIACEPINAS	191	SI	15	30,6	0,673	1,115	0,677-1,836																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	39	27,5				HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467	NO	33	29,2	CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																						
HEMOGLOBINA < 12 gr/L	191	SI	21	26,9	0,731	0,922	0,579-1,467																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	33	29,2				CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978	NO	28	25,5	Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																	
CREATININA > 1,5 mg/dL	191	SI	26	32,1	0,314	1,261	0,804-1,978																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	28	25,5				Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933	NO	36	26,7	Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																												
Bicarbonato < 22 mmol/L	191	SI	18	32,1	0,444	1,205	0,752-1,933																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	36	26,7				Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496	NO	24	22,6	NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																																							
Ácido Láctico > 2 mmol/L	182	SI	27	35,5	0,056	1,569	0,986-2,496																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	24	22,6				NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260	NO	32	25	ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																																																		
NT-proBNP > 5180 pg/mL	189	SI	22	36,1	0,115	1,443	0,921-2,260																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	32	25				ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188	NO	48	26,8	DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																																																													
ProCalcitonina > 2 ng/mL	188	SI	6	66,7	0,010	2,486	1,476-4,188																																																																																																																																																																																																																																												
		NO	48	26,8				DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189	INS RESPIRAT	22	26,8			0,701	0,914	0,576-1,449	SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841			NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336	OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																																																																								
DIAGNÓSTICO	191	INS CARD CONG	21	23,9	0,211	0,745	0,467-1,189																																																																																																																																																																																																																																												
		INS RESPIRAT	22	26,8	0,701	0,914	0,576-1,449																																																																																																																																																																																																																																												
		SEPSIS	5	83,3	0,002	3,146	2,045-4,841																																																																																																																																																																																																																																												
		NEUMONÍA	2	28,6	0,986	1,011	0,306-3,336																																																																																																																																																																																																																																												
		OTROS	4	50	0,163	1,830	0,880-3,086																																																																																																																																																																																																																																												

En las siguientes tablas se muestran los valores correspondientes a las variables independientes continuas.

Variables cuantitativas con distribución normal/Mortalidad a 90 días

	Mortalidad a 60 días = SI				Mortalidad a 60 días = NO				Valor de p
	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	n	Media	Desv. Típ.	Err. Típ.	
Frec. Cardíaca	54	93	20,859	2,839	135	90	21,884	1,884	0,436
pH	54	7,26	0,097	0,013	136	7,29	0,099	0,009	0,104
Bicarbonato	54	24,41	5,504	0,749	137	25,84	6,093	0,521	0,134
Leucocitos	54	13274	7229	984,7	137	11072	4323	371,1	0,011
Hemoglobina	54	12,46	2,185	0,297	137	12,61	2,124	0,182	0,656

Variables cuantitativas no paramétricas/Mortalidad a 90 días

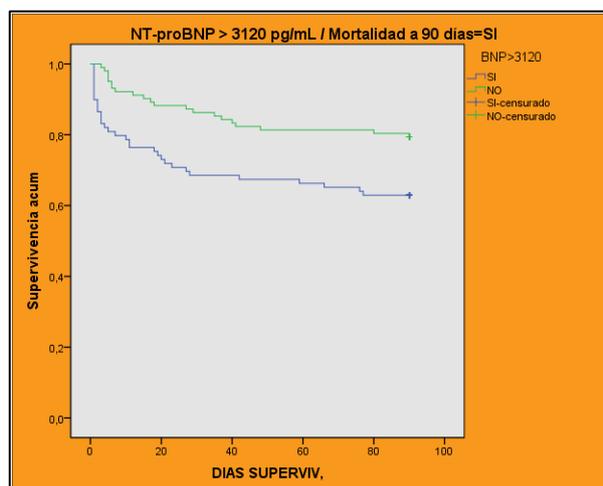
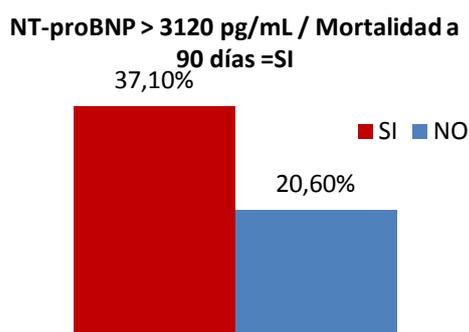
	Mortalidad a 60 días = SI					Mortalidad a 60 días = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Glasgow	52	15	5	15	4	132	15	4	15	1	0,006
PAM	54	84	52	170	22	135	94	51	156	21	0,01
Temperatura	51	36,5	34,5	39	0,9	130	36,4	35	40,7	0,8	0,779
PCO2	54	61,12	30,42	95,58	32,18	137	59,22	25,9	184,32	23,85	0,638
Plaquetas	54	260000	73000	607000	125000	137	241000	75000	812000	101000	0,279
Urea	54	65	18	199	44	137	54	12	208	40	0,096
Creatinina	54	1,5	0,4	5,4	1,25	137	1,3	0,5	5	0,7	0,091
Sodio	54	139	121	147	11	137	139	112	149	7	0,831
Potasio	46	4,75	3	7,9	1,1	131	4,6	3,3	7,3	0,8	0,213
INR	54	1,23	1	5,27	0,58	137	1,09	1	7,26	0,65	0,232
NT-proBNP	54	3994	451	44561	7989	135	2593	16	43410	5222	0,006
ProCalcitonina	54	0,15	0	102,2	0,47	134	0	0	58,4	0,13	0,0
Ácido Láctico	51	2	0,7	11,5	1,8	131	1,5	0,3	12	1,4	0,029

Como se puede apreciar en las columnas correspondientes al “valor de p”, hemos encontrado diferencias significativas estadísticamente en las variables “PAM”, “Leucocitos”, “Glasgow”, “NT-proBNP”, “ProCalcitonina” y “Ácido Láctico”.

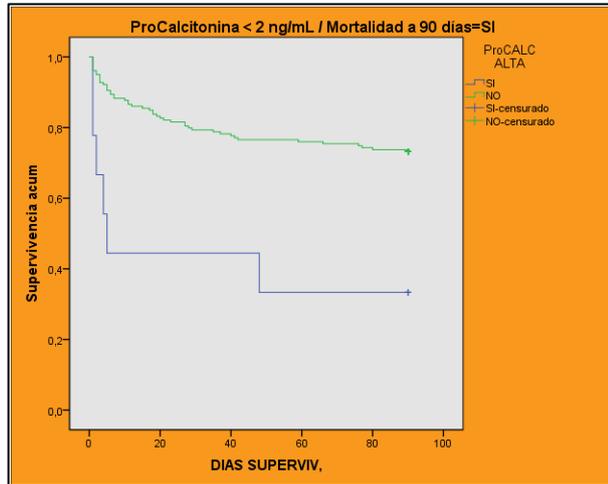
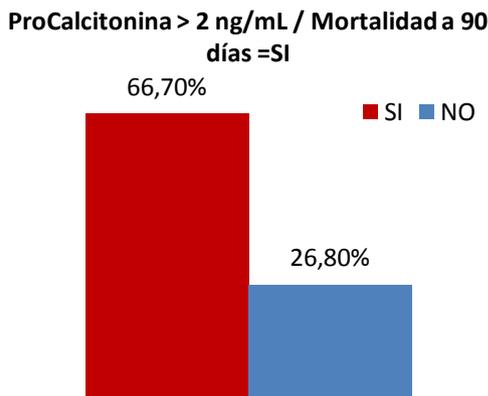
Tras integrar todas las variables con significación estadística encontradas en los anteriores análisis y realizar un análisis multivariado según el método, encontramos que las variables que permanecieron fueron:

- “Leucocitos” ($p < 0,05$), HR=1, IC 95% (1-1). El AUC mostrado en la curva ROC fue sólo de 0,603 y no presentó un *cutoff* con sensibilidad ni especificidad suficientes para discriminar adecuadamente la mortalidad en este segmento.

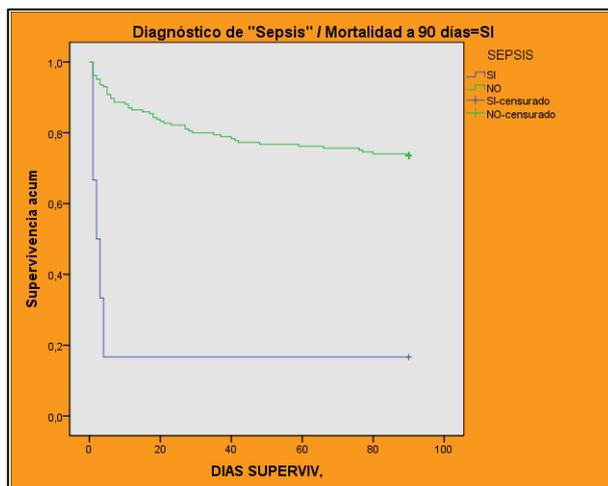
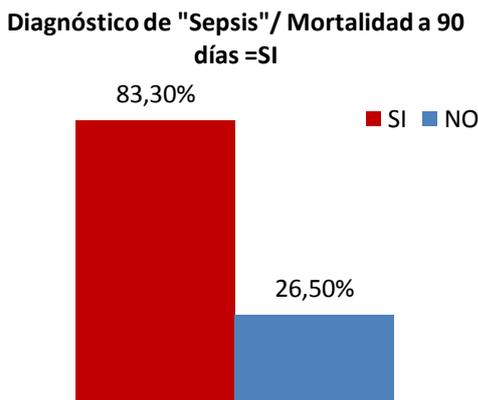
- “NT-proBNP” ($P < 0,005$), HR=1, IC 95% (1-1). El discreto AUC de 0,629 ($p = 0,006$) hallado en la curva ROC mostró que una cifra de NT-proBNP superior a 3.120 pg/mL discriminaba la mortalidad a 90 días con unas también discretas sensibilidad del 61,1% y especificidad del 58,5%. En este sentido, los pacientes que superaban esa cifra del biomarcador fallecieron en un 37,1% y los que no la superaban en un 20,6% ($p = 0,012$). El RR fue de 1,801, IC 95% (1,128-2,874). VPN=79,4%.



• “ProCalcitonina > 2 ng/mL” ($p < 0,05$), HR=5,110, IC 95% (1,185-22,040). Las cifras de mortalidad para los pacientes con cifras superiores a la indicada arrojaron un 66,7% frente al 26,8% de los que presentaban cifras inferiores ($p = 0,01$), con un RR=2,486, IC 95% (1,476-4,188). La sensibilidad fue del 11,1%, especificidad del 97,8%, VPP=66,7% y VPN=73,2%.



• Diagnóstico de “Sepsis” ($p = 0,005$), HR=11,270, IC 95% (2,116-60,024). Los casos con este diagnóstico fallecieron en un 83,3%, frente al 26,5% de los que no presentaron ($p = 0,007$); RR=3,146, IC 95% (2,045-4,841).



ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y “MORTALIDAD A 90 DÍAS”

En primer lugar, estratificamos la base de datos por el diagnóstico de “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” para determinar las variables que presentan diferencias con respecto a los valores dicotómicos de la “Mortalidad a 90 días”, y

encontramos con significación estadística el “NT-proBNP” y la “ProClacitonina”; sin embargo, en el análisis multivariado sólo quedó en la ecuación:

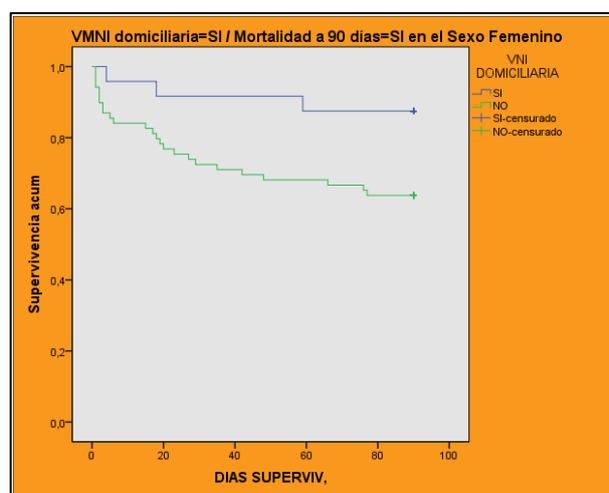
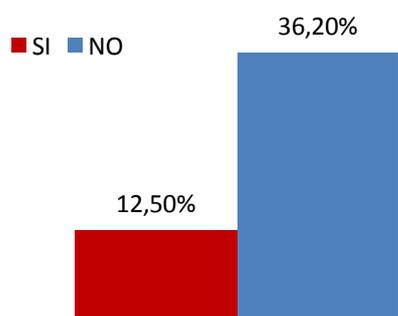
- “ProCalcitonina” ($p=0,004$), HR=1,835, IC 95% (1,209-2,783). El AUC fue de 0,661 pero no hubo un *cutoff* que presentara suficiente sensibilidad y especificidad para discriminar adecuadamente la mortalidad a 90 días.

Continuando con esta serie, estratificamos la base de datos por el diagnóstico de “Insuficiencia Respiratoria”, después por el de “Sepsis, luego por el de “Neumonía” y finalmente por el de “Otros”, pero no encontramos ninguna variable que presentase diferencias estadísticamente significativas para discriminar la mortalidad en este segmento de seguimiento.

Al estratificar en función del Sexo Femenino, encontramos las variables independientes “Glasgow”, “ProCalcitonina”, “Edad > 75 años” y “VMNI domiciliaria” con diferencias estadísticamente significativas para los valores de “Mortalidad a 90 días”, pero al introducirlas en el análisis multivariante sólo permanecieron las siguientes:

- “VMNI domiciliaria” ($p<0,05$), HR=0,261, IC 95% (0,77-0,878). Así, las mujeres que tenían de forma crónica este tratamiento domiciliario fallecieron en un 12,5%, mientras que aquellas sin tratamiento de soporte ventilatorio domiciliario lo hicieron en un 36,2% ($p<0,05$); RR=0,345, IC 95% (0,114-1,040), comportándose por tanto este tratamiento como un factor protector pero con la limitación encontrada en el intervalo de confianza.

VMNI domiciliaria=SI / Mortalidad a 90 días=SI en el Sexo Femenino



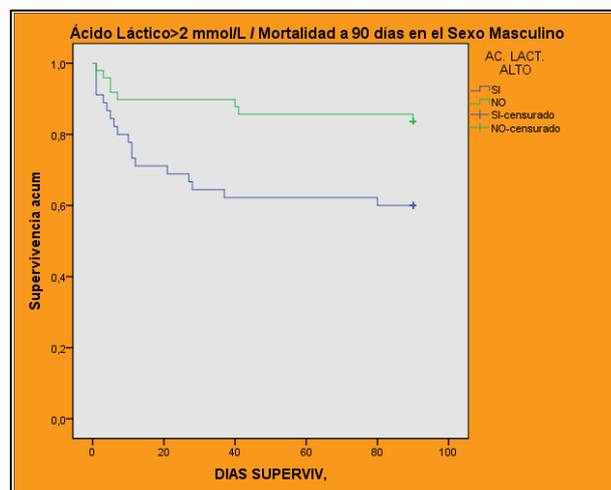
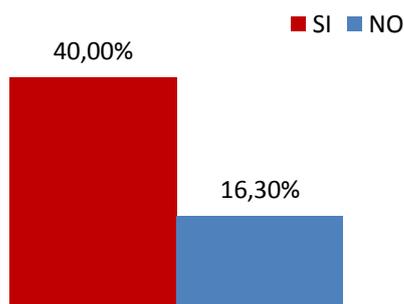
- “ProCalcitonina” ($p < 0,005$), $HR = 1,031$, IC 95% (1,012-1,052). $AUC = 0,674$ pero sin poder establecer ningún punto de corte cuya sensibilidad y especificidad le adjudicasen interés estadístico.

Finalmente, la estratificación se hizo en función del Sexo Masculino. En esta ocasión encontramos con diferencias estadísticamente significativas para este rango de mortalidad las variables, “NT-proBNP”, “ProCalcitonina”, “Ácido Láctico”, “Edad > 75 años”, antecedente de “Cardiopatías”, “Ácido Láctico > 2 mmol/L”, “NT-proBNP > 5180 pg/mL” y diagnóstico de “Sepsis”. De éstas, quedaron finalmente en la ecuación tras realizar la regresión de Cox las siguientes variables:

- “NT-proBNP” ($p = 0,001$), $HR = 1$, IC95% (1-1). $AUC = 0,636$ pero sin encontrar un *cutoff* de interés en función de su sensibilidad y especificidad.

- “Ácido Láctico” ($p = 0,002$), $HR = 1,345$, IC 95% (1,113-1,626). $AUC = 0,691$ encontrando que un punto de corte de 2 mmol/L presentaba una sensibilidad del 69,2% y una especificidad del 60,3%. $VPN = 83,7\%$. Para cifras superiores a este valor obtuvimos un 40% de mortalidad masculina y un 16,3% para cifras inferiores ($p = 0,01$); el RR fue de 2,45, IC 95% (1,183-5,073).

Ácido Láctico > 2 mmol/L / Mortalidad a 90 días = SI en el Sexo Masculino



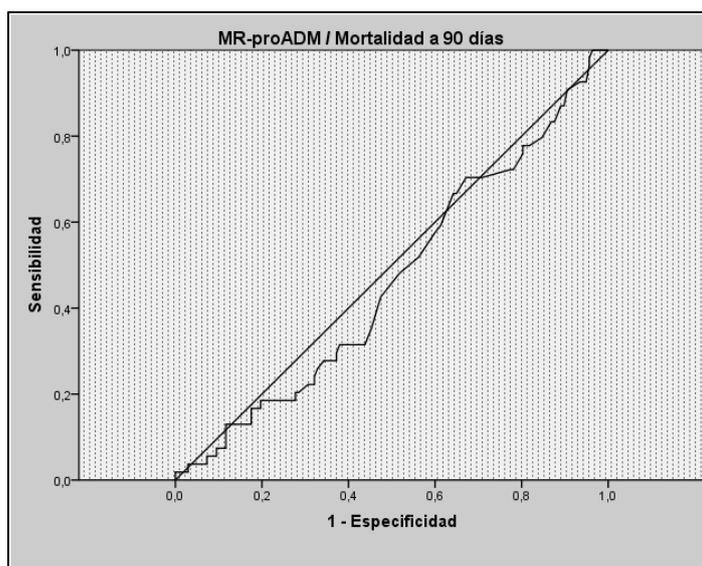
4.5.10. Relación entre la “MR-proADM” y la “Mortalidad a 90 Días”

En este último análisis de la variable principal de nuestro estudio frente al máximo de tiempo de seguimiento de nuestros pacientes, y como en las ocasiones anteriores, tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del

comportamiento de la “MR-proADM” frente a la “Mortalidad a 90 días” así como tampoco en el análisis estratificado.

Los resultados de estos análisis se exponen a continuación junto con el gráfico de curvas ROC:

	Mortalidad a 90 días = SI					Mortalidad a 90 días = NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
MR-proADM	54	0,56	0,4	3,19	0,17	137	0,57	0,29	3,08	0,25	0,455



Estratificación de la relación MR-proADM/Mortalidad a 90 días

Variable	Mortalidad a 90 días=SI					Mortalidad a 90 días=NO					Valor de p
	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	n	Mediana	Mínimo	Máximo	Amp.Interc	
Edad>75 años	45	0,57	0,37	3,19	0,16	73	0,56	0,29	3,08	0,26	0,998
Insuf. Respir.	22	0,56	0,40	1,39	0,35	60	0,60	0,29	2,35	0,30	0,789
I.C.C.	21	0,54	0,37	0,93	0,12	67	0,57	0,42	3,08	0,21	0,124
Sepsis	5	0,66	0,53	3,19	1,47	1					0,380
Neumonía	2	0,62	0,57	0,67		5	0,53	0,43	0,90	0,37	0,696
Otros	4	0,55	0,43	0,71	0,23	4	0,56	0,48	1,32	0,63	0,773
Sexo varón	26	0,56	0,40	0,94	0,16	72	0,56	0,29	1,65	0,19	0,496
Sexo mujer	28	0,57	0,37	3,19	0,21	65	0,59	0,29	3,08	0,32	0,589



DISCUSIÓN



5. **DISCUSIÓN**

La ventilación mecánica no invasiva fue utilizada en nuestro trabajo como factor de selección para clasificar como pacientes con enfermedad crítica a los que hubieran sufrido un episodio de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada graves y por el que hubiesen ingresado en el servicio de urgencias, ya que sólo los más graves con patología respiratoria son tratados con este modo ventilatorio asistido si no presentan contraindicaciones que lo descarten. No fue en ningún momento objeto de nuestro estudio la evaluación de la eficacia de este procedimiento terapéutico, avalado internacionalmente por múltiples estudios^{65,67,71,270,271}.

5.1. **EDAD Y SEXO**

La distribución etaria encontrada, como era de esperar, corresponde mayoritariamente a personas de edad avanzada. Al hallar los estadísticos de tendencia central, teniendo en cuenta que su distribución no se comportó normalmente ni de forma global ni en ninguno de los sexos, observamos que la mediana estuvo en 79 años, con una mayor agrupación para las mujeres. Atendiendo sobre todo a los números obtenidos en el grupo de sexo mayoritario, es decir, el masculino, decidimos segmentar la variable en dos bloques con el umbral de los 75 años por dos razones, la primera se refiere a que este es el umbral que incluye la definición de anciano de la Organización Mundial de la Salud, y la segunda fue pensando que así podríamos hacer mejores comparaciones entre grupos etarios al estudiar el resto de variables. Sin embargo, nos sorprendió el hecho de que en el grupo femenino tanto la mediana de edad encontrada como el porcentaje de aquellas que estaban por encima de los 75 años era muy superior al masculino, el cual se distribuía más equilibradamente en torno a esta edad. Se nos ocurre que ello pueda deberse a que al tener las mujeres una mayor esperanza de vida con respecto a los hombres (84,3 *versus* 79,8 años según el Informe Nacional de Salud 2012 en España²⁷²), ellas padecerían los mismos problemas pero a mayor edad. Comparando con el estudio realizado por Ortega González en pacientes tratados con VMNI en una unidad de monitorización respiratoria, nuestra edad media se encuentra algo por encima de la suya (72,9 ±10,9), sin embargo

nos llama la atención que la distribución del sexo es prácticamente igual a la suya (52,2% de varones y 47,7% de mujeres). Por otra parte, en cuanto a la distribución por diagnósticos de los pacientes tratados, nuestra muestra difiere bastante de la de aquel, quizá porque nosotros hemos trabajado directamente con el paciente más agudo a su ingreso en la unidad de urgencias y a ellos, probablemente, les llegaban los pacientes con más evolución⁶⁸. En el estudio realizado por Wang *et al.* en la Clínica Mayo de Rochester sobre epidemiología de la VMNI, los pacientes que trataron con este procedimiento tenían una mediana de edad de 75 años y su distribución por sexos fue casi idéntica a la nuestra con un 48% de mujeres²⁷³.

En cuanto al comportamiento de la edad frente a la mortalidad, parece obvio el hecho de haber encontrado que la edad mayor de 75 años, en cuyo grupo se encuentran aquellos pacientes que por historia natural tienen bastante mermada su esperanza de vida, esté íntimamente relacionada con aquel evento en todas las series.

5.2. ANTECEDENTES PERSONALES

De los 11 antecedentes personales estudiados en los pacientes incluidos en nuestro trabajo (obesidad, HTA, DM, EPOC, síndromes de hipoventilación, cardiopatías, arritmias cardíacas crónicas, oxígeno domiciliario, ventilación no invasiva domiciliaria, tabaquismo –en algún momento de su vida– y tratamiento crónico con benzodiazepinas), el 85,9% padecía 3 o más antecedentes personales y el 56,5% incluía en su historial 5 o más antecedentes de interés.

Tal como se explica en el método, se consideró como portador del antecedente de “Obesidad”, sin especificar en qué grado, a todo aquel individuo del estudio cuyo IMC fuese superior a 30 kg/m² según la clasificación de la OMS. Pues bien, un 42% del total la padecían, siendo significativo el hecho de que en las mujeres el porcentaje casi se duplicaba con respecto a los hombres (62,4% vs. 33%). Son cifras considerablemente elevadas si tenemos en cuenta que según Vinyoles²⁷⁴, en su artículo publicado en 2.008, la prevalencia de obesidad en España, para la población de 71,9 años de edad media, estaba en un 34,5%, con un 30% para los varones; pero aún más significativa resulta, con respecto a la nuestra, la diferencia de porcentaje de mujeres obesas en esa población que fue del 38,4%. Parece interesante profundizar, desde la perspectiva de los pacientes

tratados con VMNI en urgencias, las implicaciones del factor “obesidad” en el sexo femenino para el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda con respecto al masculino. Este antecedente se comportó moderadamente como factor protector frente a la mortalidad en todas las series pero sin significación estadística; de cualquier forma la posible explicación debería encontrarse en que los pacientes más deteriorados probablemente son los que se encuentran más caquéticos en su etapa final como ocurre, por ejemplo, con los pacientes aquejados de enfisema pulmonar.

Los pacientes con hipertensión arterial encontrados fueron el 86,9% en total, un porcentaje ostensiblemente mayor que el correspondiente a la prevalencia de la población general en España el cual se encuentra en el 68% para personas por encima de los 60 años²⁷⁵, aunque al superar nuestra muestra ampliamente esa media de edad, la justificación probable de las cifras halladas se encuentre en que, como es sabido, la prevalencia de la HTA aumenta a medida que lo hace la edad de las personas. Vega Alonso publicó la prevalencia de HTA en Castilla La Mancha y sus datos hablaban de un 75,7% en personas cuya edad superaba los 75 años. Su distribución por sexos para los que superaban esa edad fue del 70,7% para los varones y del 80,7% para las mujeres; esta tendencia de mayor prevalencia a favor de las mujeres comienza a partir de los 60 años, habiéndose encontrado invertida hasta esa edad²⁷⁶. Nosotros, sin embargo, hemos encontrado cifras de prevalencia superiores tanto para los varones como para las mujeres de nuestro estudio, 83,7% y 90,3% respectivamente, algo que tampoco es de extrañar puesto que él publica datos obtenidos de la población general mientras que los nuestros se refieren a personas gravemente enfermas en el momento de su inclusión. Nos llama la atención que en el presente estudio el porcentaje de hipertensos varones haya sido bastante superior al encontrado por nosotros mismos en un estudio anterior cuyos criterios de inclusión fueron similares al presente (83,7% vs. 68,5%), mientras que en el caso de las mujeres (90,3% vs. 90,5%) prácticamente se repiten²⁷⁷. Ciertamente encontramos diferencias en cuanto a su relación con la mortalidad en los cuatro segmentos estudiados, pero en ningún momento ésta fue estadísticamente significativa.

En la encuesta nacional de salud publicada por el Gobierno de España en el año 2.001 sobre la base poblacional de la población española, las personas mayores de 65 años tenían una prevalencia de diabetes mellitus del 16% y según el último Informe

Nacional de Salud publicado y correspondiente al año 2.012 la prevalencia general para los hombres era del 7,1% y para las mujeres del 6,8%²⁷²; en nuestro estudio la prevalencia encontrada fue altísima con respecto a los datos mencionados, hemos hallado que el 48,7% de los que fueron tratados por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada con ventilación mecánica no invasiva eran portadores de la enfermedad, no obstante, este antecedente no demostró tener implicación alguna con el hecho del fallecimiento como lo demuestran los datos estadísticos.

En el estudio multicéntrico EPISCAN publicado en España en 2.010 se establece, según los criterios GOLD para la severidad de la EPOC, que un 10,2% de la población española entre 40 y 80 años padece esta enfermedad, en nuestro caso, el porcentaje de pacientes tratados que padecían EPOC fue del 39,8%. Además, el mismo estudio presenta unas cifras de exfumadores del 30% y de fumadores en el momento del estudio del 26%²⁷⁸; nosotros hemos encontrado que el 50,8% de los individuos incluidos habían sido fumadores en algún momento de su vida incluyendo el momento de su inclusión; como se puede apreciar las cifras son próximas a las del estudio con el que comparamos. Por supuesto, al tratarse de una población mayoritariamente mayor, encontramos grandes diferencias en el hábito por razón de sexo con sólo un 16,5% de mujeres pero con un 85,4% de varones, toda vez que, en estas generaciones el acto de fumar se presentaba como eminentemente masculino en la mayor parte de los estratos sociales y esto, con toda probabilidad, justifica el hecho de que entre ellos los que mayoritariamente tenían en la espirometría una FEV1 inferior al 50%, es decir una EPOC grave, fuesen los varones con un 77,8% de los mismos; sin embargo, este hábito no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad en función del sexo. Tampoco el antecedente de EPOC se comportó como factor precipitante de la mortalidad en el estudio.

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se presenta en nuestro entorno con un porcentaje entre el 3-5% con una tendencia a padecerlo mayor para los hombres, mientras que la prevalencia del síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO) no se conoce con exactitud debido a que la gasometría arterial no es una práctica rutinaria en pacientes con SAHS u obesidad extrema aunque globalmente los estudios realizados estiman la prevalencia de SHO alrededor del 10-20%²⁷⁹; en cuanto al síndrome de apnea

obstructiva del sueño (SAOS), la prevalencia es de 2 a 4 % en hombres y 1 a 2 % en mujeres²⁸⁰. El porcentaje de pacientes con síndromes de hipoventilación encontrado en nuestro estudio estuvo en el 21,5% y curiosamente las mujeres casi lo duplicaron con respecto a los varones; a pesar de nuestra alta prevalencia, y de que existen suficientes evidencias para afirmar que constituyen factores de riesgo para el desarrollo de patologías fatales, nuestros pacientes aquejados de alguno de estos síndromes no fallecieron en mayor cuantía que los que no los padecían, antes al contrario, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, hubo una tendencia hacia la protección, lo que debe estar relacionado con que estos pacientes tienen habitualmente VMNI domiciliaria y ya vimos la misma tendencia cuando analizábamos ésta como antecedente.

La morbilidad de las enfermedades cardiovasculares no es bien conocida en España, si a esto le añadimos que nosotros, en la variable “cardiopatías”, hemos incluido todas aquellas afecciones crónicas tanto estructurales como vasculares, es casi imposible poder realizar una comparación fiable de nuestros hallazgos con la población general. Medrano Albero²⁸¹ publicó en 2.006 una revisión sistemática de la literatura pero más centrada sólo en patología isquémica y en ella nos cuenta que la cardiopatía isquémica causó algo más de 150.000 altas hospitalarias en el año 2002, con tasas de hospitalización ajustadas por edad de 476 y 148 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres respectivamente; también que la prevalencia de angina está en el 7,5% a nivel nacional y que el estudio IBERICA encontró que en la región de Murcia durante los años 1.997-1.998 la tasa de cardiopatía isquémica fue de 191/10⁵ para los hombres y de 61/10⁵ para las mujeres; de cualquier forma son datos muy imprecisos y probablemente desfasados para utilizarlos en nuestro contraste. Nosotros encontramos que un 65,5% de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían algún tipo de cardiopatía y esta distribución experimentó escasa variación en cuanto al sexo. Es de destacar la importancia porcentual de este antecedente en nuestra muestra encontrándose en el segundo escalón tras la HTA, aun así tampoco hubo diferencias en cuanto a la mortalidad general ni siquiera en el análisis estratificado por diagnóstico.

A pesar del espectacular avance en el conocimiento de los sustratos arritmogénicos y de los mecanismos que desencadenan y contribuyen al mantenimiento

de las arritmias, sin embargo, si exceptuamos la fibrilación auricular, la cual ha sido objeto de diversos estudios poblacionales que nos permiten estimar la frecuencia real de esta arritmia²⁸²⁻²⁸⁵, no se ha producido un desarrollo paralelo en el conocimiento de la prevalencia e incidencia del resto de estas enfermedades. En un estudio publicado en 2.005 sobre pacientes atendidos en consulta de cardiología, el 39% de todos los pacientes padecían algún tipo de arritmia así como el 22% de aquellos que consultaban por primera vez; y en su distribución, el 26% de todos los pacientes tenía fibrilación auricular²⁸⁶. Según la Sociedad Española de Cardiología, se estima que el 15% de los valencianos mayores de 50 años padecen algún tipo de arritmia, afirmando que fueron la causa más frecuente de ingreso hospitalario por enfermedad cardiovascular con casi el 50% de los ingresos hospitalarios por esta afección en el año 2.007 y generando un 6% de todos los fallecimientos en la Comunidad Valenciana²⁸⁷. En nuestros resultados obtuvimos una cifra verdaderamente considerable al encontrar que un 46,1% de los pacientes tenían alguna arritmia cardíaca, pero a pesar de todo ello, tampoco en esta ocasión el antecedente tuvo significación estadística sobre la mortalidad en ninguno de sus segmentos de seguimiento para la muestra total ni tampoco para los estratos según diagnóstico.

De Lucas Ramos publicó que en enero del año 1.999, el número de pacientes con ventilación mecánica no invasiva en España era de 1.821, lo que suponía una prevalencia de 4,59 por cada 100.000 habitantes y una mediana de 32,5 pacientes ventilados dependientes de cada hospital²⁸⁸. A pesar de no tener datos actuales sobre la epidemiología de la VMNI domiciliaria, es evidente que su uso ha crecido exponencialmente; nosotros sin ir más lejos hemos tenido un 24,6% de los pacientes en el estudio con este procedimiento terapéutico como tratamiento crónico domiciliario, es decir, sólo entre nuestra muestra hay 47 de ellos ventilados en el domicilio mientras que la población a la que da cobertura nuestro hospital es de 250.000 habitantes aproximadamente; Por otra parte, la distribución por sexos es prácticamente simétrica. En cuanto al comportamiento de este antecedente frente a la mortalidad, es de destacar que su uso doméstico apunta hacia un comportamiento protector frente a la mortalidad durante las reagudizaciones, de hecho fallecen menos en todas las series aquellos pacientes que la utilizaban de forma crónica que los que no la tenían en casa; a pesar de ello sólo fueron estadísticamente significativas las diferencias en la “mortalidad intrahospitalaria” y ni siquiera se mantuvo esta cualidad en el análisis multivariante.

En un estudio publicado en nuestro país y realizado a personas que toman benzodiazepinas de forma habitual en un centro urbano, encuentran que el 76,5% son mujeres y que el 53,9% de la muestra tiene 3 o más enfermedades crónicas²⁸⁹. Nuestro porcentaje de pacientes que tomaban benzodiazepinas de forma crónica fue del 25,7%. Cuando se trata de personas mayores de 75 años, el porcentaje de las que toman estos fármacos se duplica con respecto a las que no los toman y, cabe destacar que, son las mujeres las mayores consumidoras, concretamente el doble que los hombres, en completo acuerdo con otras publicaciones^{290,291}. Aunque los individuos de nuestro estudio que tomaban alguno de estos fármacos fallecieron en mayor porcentaje que los que no las tomaban, las diferencias fueron muy tenues y sin significación estadística; de cualquier forma, es evidente que el porcentaje encontrado de consumidores crónicos de benzodiazepinas, precisamente en pacientes que fueron tratados de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada es excesivamente alto, máxime teniendo en cuenta que, en general, es una contraindicación para su prescripción.

Finalmente, el hecho de estar tomando antibióticos en el momento de la asistencia tuvo una representación casi despreciable dentro de la muestra por lo que no merece ser tenido en cuenta en la búsqueda de implicaciones con otros resultados de relevancia.

5.3. VARIABLES CLÍNICAS

En este apartado se midieron 16 variables (Glasgow, pH, P_aCO₂, Bicarbonato en sangre arterial, Leucocitos en sangre, Hemoglobina, Plaquetas, INR, Urea sérica, Creatinina sérica, Sodio sérico, Potasio sérico, Ácido Láctico en sangre arterial, NT-proBNP, ProCalcitonina y MR-proAdrenomedulina). Aquí, nos limitaremos simplemente al comentario de los resultados sin valorar su relación con las variables dependientes, cuya dimensión, en aquellas que sí mostraron esta asonancia, será tratada más pormenorizadamente y de forma individual en sus apartados correspondientes.

Su distribución no se presentó de forma normal para todas ellas, de hecho sólo se comportaron con normalidad el pH, Bicarbonato, Leucocitos y Hemoglobina, y de forma no paramétrica el resto, algo que no es de extrañar puesto que se trata de una muestra de pacientes con enfermedad crítica y no de una población general.

Como es lógico se trataron como variables cuantitativas continuas todas ellas, si bien, para su mejor comparación, algunas además fueron convertidas en variables dicotómicas estableciendo como punto de corte los habituales reconocidos por la literatura como límite a partir del cual se eleva el riesgo en la enfermedad crítica. Esto ocurrió con la Hemoglobina < 12 gr/L, la Creatinina > 1,5 mg/dL, el Ácido láctico > 2 mmol/L, el NT-proBNP > 5.180 pg/mL y la ProCalcitonina > 2 ng/mL.

El nivel de consciencia de los pacientes medido mediante la Escala de Coma de Glasgow tuvo una mediana de 15 por lo que podemos aseverar que, en general se trató de personas conscientes y orientadas y no tuvo ninguna relación con las variables dependientes.

El pH en sangre arterial nos mostró que nuestros individuos del estudio se encontraban en general en acidosis, de hecho, la mediana fue de 7,28 ($\pm 0,099$), algo que corresponde plenamente con el estado patológico en el que se encontraban, tanto derivado del problema respiratorio como del metabólico y, a veces, mixto. En relación con el pH encontramos la P_aCO_2 elevada, con una mediana de 60,3 mmHg; aunque con una importante dispersión, nos refleja una considerable hipercapnia general propia de los pacientes respiratorios crónicos y debilitados. Sin embargo, al valorar el Bicarbonato sérico, cuya media de 25,44 mmol/L ($\pm 5,954$) se encuentra dentro de los valores aceptados como normales, entendemos que, en general, se trata de pacientes respiratorios crónicos con larga evolución cuyos valores se mantienen compensados a expensas del riñón, o bien de pacientes hiperagudos, como ocurre habitualmente en el caso del E.A.P. cuyos valores no se han visto alterados todavía o simplemente no se precisa.

La hematimetría compuesta por las tres series, roja, blanca y azul, no nos aporta ningún aspecto de interés puesto que las cifras medias se encuentran dentro de la normalidad excepto para los leucocitos que se encuentran algo elevados, como debe corresponder con una situación de gran estrés biológico, pero con una muy alta variabilidad y un elevado error estándar; en los otros dos casos también se aprecia el grado de dispersión, por lo que insistimos en la nula aportación para el estudio.

El estudio de coagulación evaluado por el *international normalized ratio* (INR) tampoco ha resultado un parámetro determinante para el trabajo cuyos valores se encuentran mayoritariamente en torno a la normalidad.

Dentro de las pruebas de función renal, evaluamos Creatinina y Urea séricas. La creatinina es una sustancia de producción endógena que deriva del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular y su producción es proporcional a la masa muscular; en condiciones normales, es filtrada libremente por el glomérulo y un 10-15% es secretado a nivel tubular; debido a esta secreción tubular, aumenta en la insuficiencia renal. La urea es el resultado final del metabolismo de las proteínas formándose en el hígado a partir de la destrucción de las mismas; durante la digestión proteica, éstas son separadas en aminoácidos, los cuales contienen nitrógeno que se libera como ion amonio, y el resto de la molécula se utiliza para generar energía en las células y tejidos; el amonio se une a pequeñas moléculas para producir urea, la cual aparece en la sangre y es eliminada por la orina, pero si el riñón no funciona bien, la urea se acumula en la sangre y se eleva su concentración, aunque también puede estar alterada en enfermedades del hígado o en la deshidratación. Y es a esta última a la que, con toda probabilidad se puede atribuir la elevación de la mediana encontrada, ya que, como hemos visto, nuestra media de edad es bastante elevada y la deshidratación suele ser un hallazgo bastante habitual en los ancianos, sobre todo atendiendo a que las cifras de creatinina se encontraron con una mediana no elevada.

Los iones analizados (Na^+ y K^+) también los hemos encontrado dentro de la normalidad.

El ácido láctico se produce principalmente en las células musculares y en los glóbulos rojos. Dicho ácido se forma cuando el organismo digiere carbohidratos para utilizarlos como energía en presencia de niveles bajos de oxígeno. Los valores normales se encuentran entre los 0,5 y los 2 mmol/L; pues bien, la mediana hallada en los pacientes de nuestro estudio estuvo en 1,7 mmol/L (Amplitud Intercuartílica [AIQ] 1,7), claramente dentro de la normalidad a pesar de tratarse de pacientes con déficit de oxigenación tisular y por tanto con bastante probabilidad de metabolismo anaerobio; sin embargo, este dato no debe confundirnos puesto que se trata de un dato general y aislado; habrá que esperar a analizarlo dentro del contexto de la mortalidad así como de su

comportamiento según el diagnóstico de cada grupo de pacientes, algo que llevaremos a cabo más adelante.

En cuanto al resultado obtenido en los análisis del NT-proBNP, estos arrojaron una cifra mediana de 2.865 pg/mL (AIQ 5.577); si bien los valores considerados normales para los menores de 75 años están por debajo de los 300 pg/mL y para los mayores de esa edad en 450 pg/mL, debemos entender que, a pesar de la gran dispersión de los datos, nuestros pacientes se encuentran ampliamente por encima de los estándares, esto no es de extrañar habida cuenta que, en su gran mayoría, se trataba de pacientes con largo historial clínico tanto cardiogénico como neumogénico y que éste último cuando ha evolucionado mucho también contribuye al desarrollo del anterior, el cual es el habitual causante de la elevación de este marcador; de cualquier forma, al igual que se ha comentado para el ácido láctico, la puesta en valor de los hallazgos será discutida cuando tratemos la comparativa con la mortalidad en sus diferentes segmentos y dentro de los estratos diagnósticos.

Para la proCalcitonina, biomarcador de gran especificidad en la infección, hemos encontrado que la mediana fue de 0,06 ng/mL (AIQ 0,17); si tenemos en cuenta que los valores en individuos sanos se encuentran por debajo de los 0,05 ng/mL y que la dispersión no fue muy alta, parece que este marcador no se encontraba alterado en la inmensa mayoría los casos del estudio, lo que se corresponde con el escaso número de pacientes con sepsis o neumonía incluidos. Pero, de nuevo, el hallazgo no tiene más interés que el puramente descriptivo, debiendo ser analizado con más profundidad dentro del apartado de relación entre variables.

Finalmente, el último resultado de este apartado al que nos referiremos es el relativo a la MR-proAdrenomedulina, el biomarcador estrella de nuestro trabajo; aquí, la cifra encontrada como mediana fue de 0,57 nmol/L (AIQ 0,22). Caruhel²⁶⁹ encontró en un estudio realizado sobre 144 muestras de individuos sanos que la media de los valores de este biomarcador fue de 0,37 (Rango desde 0,10 hasta 0,72 nmol/L, intervalo de confianza del 95% de la media 0,36 a 0,39 nmol/L) con una desviación estándar de $\pm 0,09$ nmol/L, encontrando que el percentil 99 de la población fue de 0,6 nmol/L. Por su parte, Von Haehling *et al.*²²⁸, publicó en 2.010 una mediana de 0,64 nmol/L. encontrada en una muestra poblacional de pacientes con fallo cardíaco crónico estable. Asimismo, Christ

Crain *et al.*²⁴⁶, informó de una mediana de 1,8 nmol/L. en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y de 2,3 nmol/L. en pacientes con sepsis, ambas determinaciones realizadas al ingreso. En el estudio BACH²³⁶, la mediana para pacientes con disnea aguda en fallo cardíaco agudo fue de 0,88 nmol/L. Y en el estudio publicado por Herrero Puente *et al.*²³¹ sobre pacientes con disnea de origen respiratorio en urgencias, aparece un valor medio de MR-proADM de 1 nmol/L. Por tanto, nuestras cifras, a pesar de pertenecer a pacientes con enfermedad crítica cuya insuficiencia respiratoria grave les llevó al tratamiento en urgencias con VMNI, se encuentran más próximas a las de los pacientes sanos o con patología estable que a las de los pacientes con enfermedad aguda. Analizaremos estos resultados su relación con la mortalidad más adelante en el apartado correspondiente.

5.4. DIAGNÓSTICO, DESTINO, DÍAS DE ESTANCIA Y *EXITUS LETALIS*

El presente trabajo pretende averiguar la utilidad del biomarcador MR-proADM para pronosticar el riesgo de muerte en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave de cualquier etiología, pero nos encontramos con que la nomenclatura diagnóstica asignada al alta de urgencias de los pacientes del estudio era muy variada y a veces poco precisa, de modo que para poder trabajar con los diagnósticos ha sido necesario agruparlos; así, conseguimos crear seis grupos; el primero de ellos al que hemos denominado “Insuficiencia Cardíaca Congestiva” incluye todas aquellas entidades nosológicas de origen cardiogénico que provocan insuficiencia respiratoria, tales como la propia insuficiencia cardíaca congestiva o el edema agudo de pulmón, por ejemplo. El segundo grupo lo denominamos “Insuficiencia Respiratoria”, en el que está incluida tanto la hipoxémica o tipo I como la hipercárbica o tipo II y la global, refiriéndose a la de origen pulmonar y engloba a todas aquellas entidades que afectando al pulmón la provocan, tales como el asma, la agudización de la EPOC, etc. Estas dos entidades, la cardiogénica y la pulmonar, se repartieron el 89% del total de los casos y lo hicieron prácticamente a partes iguales. Los otros tres grupos han sido la “Sepsis” diagnosticada siguiendo los criterios clínicos establecidos en las guías de práctica clínica, la “Neumonía”, que en realidad sólo incluyó los casos específicos de esta patología infecciosa pulmonar, y finalmente el grupo “Otros” en los que se integran una miscelánea de diagnósticos que provocaron la necesidad de VMNI pero que por su precario número de casos no

permitiría sacar conclusiones estadísticas extrapolables; aun así, estas tres entidades sólo se repartieron el 11% restante de casos y, eso sí, de forma bastante uniforme. Si bien es lógico que este reparto haya resultado así, puesto que en las indicaciones de VMNI con mayor grado de evidencia se encuentran precisamente las patologías incluidas en los dos primeros grupos, es evidente que la precariedad de casos del resto de entidades limita la significación de los resultados estadísticos derivados de la asociación entre variables independientes y la mortalidad en el análisis estratificado. Es difícil valorar los números extraídos de esta segmentación diagnóstica puesto que la unidad en la que hemos llevado a cabo el estudio posee una característica que podríamos calificar de atípica, esto es, a pesar de no tener la calificación de unidad de cuidados respiratorios ejerce las funciones como si de ella se tratara, pero sólo administra estos cuidados a pacientes ingresados por urgencias, servicio del que depende; esto le confiere la administración de cuidados respiratorios a pacientes desde el minuto cero de su consulta por insuficiencia respiratoria grave de cualquier etiología, por lo que no existe demora en el inicio de los tratamientos avanzados; esta característica convierte a nuestra unidad en inusual dado que habitualmente suelen ser dependientes de unidades de cuidados intensivos o de unidades de neumología²⁹²⁻²⁹⁵ y por ello reciben pacientes respiratorios no sólo procedentes de urgencias sino de todo el hospital, lo que hace que sus estadísticas estén referidas a pacientes con características distintas a los nuestros y por tanto no comparables.

En cuanto al destino al alta de urgencias de nuestros pacientes, como es lógico, la inmensa mayoría fueron a unidades de hospitalización (el 84%). En segundo lugar encontramos el destino de UCI con un 8,9%; pensamos que es un porcentaje bajo si tenemos en cuenta que los pacientes que tratábamos padecían enfermedad crítica y eran pacientes del servicio de urgencias, aunque su justificación se encuentra en lo ya mencionado en el párrafo anterior y es que en nuestro servicio contamos con una unidad en la que se cuenta con los medios necesarios para ventilar a los pacientes con disnea grave, y es por ello por lo que ingresan en las unidades de hospitalización una vez se encuentran estabilizados. En el tercer grupo de destino al alta de urgencias encontramos el *Exitus* cuyo porcentaje es del 3,7%; un porcentaje que consideramos bajo si atendemos al 16,8% de fallecimientos que se produjeron intrahospitalariamente durante su ingreso y habida cuenta, como ya se ha repetido, que se trató de pacientes con enfermedad crítica.

Por último encontramos el Domicilio como destino con un 3,1%; este destino es inusual en pacientes graves y es por ello que su porcentaje es escaso; sin embargo, a veces y a pesar de la gravedad del proceso a su ingreso en urgencias, son patologías reversibles en un corto período de tiempo lo que permite su alta a domicilio tras haber sido ventilados en el servicio. Sala *et al.*²⁹² publicó en 2.009 sus datos de actividad de una unidad de cuidados respiratorios intermedios dependiente de un servicio de neumología y en ellos aparece un 82,5% de altas a planta de hospitalización, un 7,8% a UCI y un 9,7% por fallecimiento; a pesar de que, como ya se ha indicado, nuestras características no son del todo comparables a las suyas, tenemos un porcentaje próximo de altas a planta de hospitalización y a UCI aunque nuestros fallecimientos son significativamente inferiores.

En lo que se refiere a la estancia hospitalaria durante el ingreso de nuestros pacientes, la media fue de 10,88 ($\pm 7,191$) días y la mediana de 9; es baja si la comparamos con otros como González Barcala *et al.*²⁹⁶ que tuvo una media de 15,1 ($\pm 9,1$) días, aunque es de destacar que en sus pacientes tratados en sala de hospitalización convencional sólo había de origen neumológico mientras que en los nuestros el espectro cubría a cualquier etiología. En un estudio retrospectivo realizado en la región de Murcia que incluyó 14 años de seguimiento y 30.027 pacientes, un 4,4% de los mismos precisó tratamiento con VMNI y su estancia media fue de 10,7 días²⁹⁷, similar a la estancia media encontrada por nosotros.

Para finalizar este apartado analizaremos los resultados relativos a la mortalidad de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Como ya se ha visto, este evento se ha estudiado en diferentes segmentos de tiempo de seguimiento, que incluyen la mortalidad intrahospitalaria durante el ingreso por su proceso y la mortalidad en los segmentos de 30, 60 y 90 días desde el momento en que ingresaron en el servicio de urgencias aunque hubiesen sido dados de alta hospitalaria, como así ocurrió en la mayoría de los casos puesto que su estancia fue inferior a los 30 días. No es tarea fácil encontrar trabajos cuya población incluya pacientes tratados con VMNI por insuficiencia respiratoria aguda de cualquier etiología y menos aún que hayan sido desarrollados íntegramente en un servicio de urgencias, es por ello que las comparaciones con el nuestro no pueden manifestarse equilibradas. Segrelles Calvo *et al.*²⁹⁸ en una unidad de monitorización respiratoria aunque, esta vez sí, con una población de estudio de características comunes

a la nuestra, y también tratada con VMNI durante el ingreso en la unidad, tuvo una mortalidad intrahospitalaria del 24,5% frente a la nuestra, ostensiblemente inferior, que ha estado en el 16,8%; sin embargo, es a partir del alta hospitalaria y a medida que avanza el tiempo de seguimiento cuando ambos porcentajes se aproximan encontrando que las cifras suyas y nuestras para los 30, 60 y 90 días son bastante semejantes (25,47% vs. 22%; 26,41% vs. 25,7% y 27,36% vs. 28,3% respectivamente); otros estudios como el de Plant *et al.*²⁷⁰ encuentran menor mortalidad durante el ingreso (10%) pero su población difiere bastante de la nuestra puesto que sólo incluye pacientes con agudización de EPOC. Nos llama la atención las diferencias en los porcentajes de mortalidad encontrados a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento; así, las diferencias entre los 30, 60 y 90 días fueron incrementándose en torno al 3%, sin embargo, entre la intrahospitalaria y los primeros 30 días fueron del 5,2% habiendo fallecido 10 personas más entre ambos períodos; si tenemos en cuenta que algunas muertes intrahospitalarias lo hicieron después de los primeros 30 días puesto que su ingreso duró más, la diferencia es aún mayor por lo que nos planteamos si ha podido darse una posible inoportunidad en el alta hospitalaria y si un aumento en el tiempo de cuidados respiratorios intrahospitalarios hubiese podido influir en el porcentaje de defunciones. En cuanto a la mortalidad por sexos, los resultados se mostraron bastante equilibrados si bien en la intrahospitalaria hay un 3,3% más en la masculina invirtiéndose la tendencia en los otros períodos pero sin significación estadística en ninguno de ellos. Finalmente, hacer referencia a la mortalidad en la sepsis en la que se hace notar el hecho de que todos los fallecimientos por esta causa se dieron en el ámbito intrahospitalario durante su ingreso y que estuvieron en un altísimo 83%. De cualquier forma, es de destacar la gran diferencia encontrada en nuestro estudio entre el porcentaje de fallecidos por sepsis y el correspondiente a los otros diagnósticos. En este sentido, el porcentaje de *exitus letalis* en la insuficiencia cardíaca congestiva fue de 20,2% a los 30 días, mientras que Ortega González *et al.* encontraron un 33% (casi el doble que nosotros) en un grupo también tratado con VMNI⁶⁸, o en el trabajo publicado por Rodríguez Mulero sobre pacientes tratados en una UCI con edema agudo de pulmón e insuficiencia respiratoria aguda a los que se les aplicó la VMNI en un 93% y cuyo porcentaje de fallecimientos fue del 32,7%²⁹⁹.

5.5. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y DÍAS DE ESTANCIA

La estancia media (EM) refleja el tiempo medido en días desde que un paciente ingresa en el hospital hasta que recupera su salud lo suficiente como para recibir cuidados en su entorno habitual. Es por lo tanto un indicador, principalmente de resolutivez, que evalúa la celeridad con la que el hospital efectúa el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y condiciones que presentan las personas que son ingresadas en un hospital. La EM también da una visión sobre la efectividad clínica y de la continuidad de los cuidados en otros niveles de asistencia o del uso de los dispositivos de asistencia post-hospitalización en el entorno del paciente, ya sean de carácter domiciliario o de apoyo sociosanitario, puesto que las complicaciones y los efectos adversos de la práctica clínica prolongan la estancia. Según estadísticas del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, durante el año 2.012 se producen 6,93 millones de altas con internamiento en los hospitales españoles; la EM por comunidades autónomas osciló entre los 8,45 días de Canarias y los 5,96 de la Comunidad Valenciana; para la Región de Murcia estuvo en 6,65 días. Las enfermedades del aparato circulatorio tuvieron durante ese año una media en el territorio nacional de 7,4 días y para las enfermedades del aparato respiratorio fue de 7,9 días³⁰⁰. Sánchez-Oro *et al.*, tuvo una estancia media de 8,52 días en un grupo de pacientes, de características similares al nuestro, tratados con VMNI en una planta de neumología durante su hospitalización³⁰¹. Nuestra EM hospitalaria ha sido superior a las mencionadas, de hecho ha estado en 10,88 días con una mediana de 9 días; esto no debe atribuirse *a priori* a ineficacia en el proceso sino más bien a que nuestras cifras se refieren a pacientes con enfermedad crítica en un elevado porcentaje, mientras que las publicadas por el gobierno se refieren a los ingresos totales por cualquier causa; de hecho, nosotros nos planteábamos más arriba si la ampliación de los días de cuidados hospitalarios en estos pacientes reduciría la mortalidad en los primeros 30 días tras el momento de su ingreso.

Para nuestro estudio nosotros establecimos dos grupos de comparación según días de estancia hospitalaria y para ello decidimos establecer como punto de corte los 9 días generando un grupo al que denominamos “estancia normal” y otro llamado “estancia prolongada”, en los que se incluyeron los casos cuya estancia estuvo por debajo o por encima de 9 días respectivamente. La decisión de dicotomizar la serie en esa cifra temporal fue a raíz de encontrar una mediana de estancia de 9 días. A partir de aquí

intentamos dar respuesta a uno de nuestros objetivos planteados para el estudio que consistía en relacionar en términos de morbilidad las cifras de MR-proADM con los días de estancia intrahospitalaria durante el proceso, pero no pudimos encontrar ninguna relación ni correlación estadísticamente significativa entre la estancia y ninguna de las variables independientes incluidas en el estudio, incluida por supuesto la MR-proADM. Estas relaciones tampoco aparecieron al estratificar la base de datos según diagnóstico o según sexo.

5.6. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES Y LA MORTALIDAD

Como ya se ha repetido, la mortalidad fue la variable dependiente principal del estudio y dentro de ella se establecieron varias parcelas temporales de seguimiento que incluían la intrahospitalaria y a los 30, 60 y 90 días, todas ellas contando a partir del momento del ingreso de los pacientes en el servicio de urgencias. También se expuso en el método que la forma de realizar el seguimiento sería a través de los medios informáticos existentes para historia clínica y en aquellos casos en los que no se pudiese establecer de otra forma, sería la llamada telefónica el medio para obtener el dato de supervivencia; esto sólo fue necesario en 5 ocasiones y en todas ellas fueron los familiares los que nos informaron de que el paciente en cuestión había fallecido.

Si bien la variable principal que se había establecido para comparar con la mortalidad había sido el fragmento peptídico MR-proADM, que además da título al estudio, también se han buscado cualesquiera otras relaciones que pudiesen existir entre las múltiples variables incluidas en el trabajo con esta variable dependiente. Puesto que estamos en la convicción de que sería árido, y quizás tedioso e ímprobo de leer, si intentásemos explicar aquí todos y cada uno de los análisis practicados, así como los resultados obtenidos, en la búsqueda de la relación entre las variables independientes y la mortalidad en cada uno de sus estratos, nos limitaremos a discutir sólo aquellos casos en los que, según se expuso en el capítulo “resultados”, se ha encontrado una relación estadísticamente significativa, y esta relación se ha mantenido al practicar el análisis multivariado con objeto de extraer las variables confusoras, y por tanto, son las que han presentado una relación inequívoca entre ambas. Sin embargo, y a pesar de no darse esta

circunstancia entre la variable principal y la mortalidad, ésta relación también será discutida.

5.6.1. Relación Entre la Edad > 75 Años y la Mortalidad

Dentro de los predictores de fracaso para la VMNI las guías no contemplan la edad^{67,302}, sin embargo, parece lógico pensar que la edad pueda ser un factor que empeore el pronóstico de los pacientes sometidos a VMNI. En nuestro estudio, cuando agrupamos a los pacientes mayores 75 años y comparamos su mortalidad intrahospitalaria, mortalidad intrahospitalaria dentro del diagnóstico de insuficiencia respiratoria, mortalidad intrahospitalaria dentro del sexo masculino y mortalidad general a 60 días, con respecto a los menores de esa edad, observamos diferencias estadísticamente significativas con RR que en el caso de la mortalidad intrahospitalaria en presencia del diagnóstico de insuficiencia respiratoria alcanza el 7,62; este RR para el resto las asociaciones estuvo entre 3,36 y 4,33. Otros autores como Echave-Sustaeta también han comprobado esta asociación³⁰³. Por tanto, es importante tener en cuenta esta variable que no por obvia debe ser olvidada.

5.6.2. Relación entre el diagnóstico de Sepsis y la Mortalidad

El 3,1% de los casos incluidos en nuestro estudio fueron diagnosticados de sepsis. De ellos, tuvimos un porcentaje bastante elevado de fallecimientos, el 83,3%, sobre todo si lo comparamos con otros estudios de base hospitalaria; un estudio multicéntrico realizado en España informó de un 40%³⁰⁴; otro estudio realizado en la Comunidad de Madrid encontró un 33% de mortalidad³⁰⁵, y otros países como Francia y Australia publicaron cifras entre el 35 y el 47%^{306,307}. Esto puede explicarse, sin embargo, porque ellos lo hicieron sobre mortalidad global en la sepsis, mientras que nosotros nos hemos centrado sólo en aquellos pacientes a los que durante su ingreso se les aplicó la ventilación mecánica no invasiva por insuficiencia respiratoria aguda, independientemente de cuál fuese la etiología de la sepsis, lo que debe explicar las importantes diferencias encontradas. Es importante puntualizar que todos los fallecimientos se produjeron intrahospitalariamente y dentro de los primeros 30 días de ingreso frente al resto de los diagnósticos cuyas muertes fueron *in crescendo* a medida

que aumentaba el período de seguimiento. De cualquier forma, es de destacar la gran diferencia encontrada en nuestro estudio entre el porcentaje de fallecidos por sepsis y el correspondiente a los otros diagnósticos. Como ya se dijo anteriormente, la proporción de fallecimientos en la insuficiencia cardíaca congestiva estuvo en 20,2% a los 30 días, mientras que Ortega González *et al.* obtuvo un 33% (una diferencia importante con la nuestra) en un grupo de pacientes tratados con VMNI⁶⁸; o en el trabajo de Rodríguez Mulero, también relatado más arriba, y cuyo porcentaje de exitus fue del 32,7%²⁹⁹; para la insuficiencia respiratoria, el porcentaje encontrado por nosotros fue del 18,5% también a los 30 días. Añadir finalmente que el diagnóstico de sepsis mantuvo la relación estadísticamente significativa con la mortalidad en todos los períodos, sin embargo en el período intrahospitalario esta relación fue sólo mantenida en el análisis bivariado.

5.6.3. Relación entre el uso de VMNI domiciliaria y la Mortalidad

Los pacientes que presentan episodios de insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada en el contexto de una EPOC grave y que para su recuperación precisan de soporte ventilatorio mediante VMNI constituyen un grupo de mal pronóstico a medio plazo³⁰⁸ con un porcentaje de mortalidad al año que se estima en torno al 50%³⁰⁹ y achacándole básicamente a la propia enfermedad, y no a las comorbilidades, el elevado número de reingresos en el siguiente año³⁰³; sin embargo, a pesar de ello, cuando estos pacientes son tratados con VMNI su supervivencia a medio y largo plazo es mayor y tienen menor número de reingresos que los que son tratados con oxigenoterapia convencional^{310,311}.

Los trabajos publicados acerca del tratamiento con VMNI domiciliaria asocian, de forma general, el pronóstico a los pacientes que padecen insuficiencia respiratoria hipercápnica³¹² pero no a otros grupos de pacientes con fallo respiratorio, como la insuficiencia cardíaca congestiva que probablemente genera un número similar de atenciones y un mayor porcentaje de mortalidad, por lo que creemos que sería interesante conocer no sólo la tasa de reingresos de los pacientes dados de alta con ventilación mecánica domiciliaria, comparándola con la de los dados de alta sin ella, sino que además esta tasa debería ser estratificada por diagnósticos o grupos patológicos. A este respecto, nosotros hemos encontrado que aquellos pacientes cuyo tratamiento

crónico incluía el uso de la VMNI domiciliaria han fallecido en un notable porcentaje inferior para todas las series temporales de seguimiento, por lo que estos resultados apuntarían a que su uso crónico se ha comportado como factor protector; sin embargo, las diferencias sólo han obtenido significación estadística con respecto a la “mortalidad intrahospitalaria” donde el porcentaje de mortalidad ha sido del 6,4% frente al 20,1% y con respecto a la “mortalidad a 90 días dentro del sexo femenino” donde los porcentajes han sido 12,5% vs. 36,2%; aunque sólo esta última asociación permaneció en el análisis multivariante; aun así, a la vista de los resultados, pensamos que con un número suficiente de “n” en cada uno de los grupos podría alcanzarse la significación estadística y se mostraría una asociación protectora independiente frente a la mortalidad para el uso de este procedimiento terapéutico domiciliario.

5.6.4. Relación Entre la Creatinina > 1,5 mg/dL y la Mortalidad

La creatinina es un biomarcador muy específico a la hora de valorar las variaciones de la función renal y es la habitualmente utilizada en la clínica por encima de la urea. La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular y, como ésta, varía poco de día en día. La edad y el sexo afectan a la producción de creatinina al influir en ella a través de la masa muscular. La creatinina se filtra libremente en el glomérulo, pero se secreta en el túbulo renal de forma variable; de particular importancia es el hecho de que al descender el filtrado glomerular (FG), aumenta la proporción de creatinina secretada respecto al total de creatinina excretada en la orina; así, el FG puede ser inferior a lo que indica la creatinina o su aclaramiento. Otra limitación importante es su relación con la masa muscular; así una creatinina plasmática que cae dentro del rango de normalidad puede indicar un FG normal en un adulto joven sano, pero en un paciente anciano puede indicar que se ha reducido incluso hasta a la mitad la función renal³¹³. El estudio *Hypertension Detection and Followup Program* fue el primero en comprobar que la presencia de valores de creatinina sérica superiores a 1,7 mg/dL era un predictor muy potente de mortalidad de cualquier causa a los 5 y 8 años de seguimiento. Los resultados del estudio *Hypertension Optimal Treatment* confirmaron que concentraciones de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dL se acompañaban de un aumento significativo del riesgo relativo ajustado de acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular³¹⁴. Sin embargo, en los estudios revisados, si bien asocian las cifras de

creatinina con la mortalidad, no hemos encontrado publicaciones que establezcan relación con la insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada. Por otra parte, es un buen indicador, no sólo de la función renal sino, también relacionando sus cifras con las de albúmina, del riesgo de eventos cardiovasculares³¹⁵ así como del catabolismo proteico en pacientes ingresados en hospital³¹⁶. En cuanto a la relación encontrada en nuestro estudio entre la creatinina sérica y la mortalidad, sólo pudimos relacionarla cuando sus cifras eran superiores a los 1,5 mg/dL con la mortalidad intrahospitalaria y con el sexo masculino dentro de este mismo período de seguimiento (25,8% vs. 12,4% y 30% vs. 13,2% respectivamente). La diferencia de nuestro hallazgo con otros estudios estriba en que nuestros valores de creatinina sérica son los encontrados al ingreso del paciente y no están afectados por factores de destrucción muscular asociados con la estancia hospitalaria. Creemos que es un hallazgo cuyo estudio por separado podría ser de relevancia para su validación como predictor al ingreso del riesgo de mortalidad por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada.

5.6.5. Relación Entre el Ácido Láctico > 2 mmol/L y la Mortalidad

La homeostasis requiere de la integración de tres sistemas de órganos que incluyen al hígado, los pulmones y los riñones. El hígado es el encargado del metabolismo de las proteínas que producen iones de hidrógeno (H_2); los pulmones eliminan el CO_2 y los riñones, por su parte, generan nuevo bicarbonato (HCO_3^-), para reemplazar el consumido durante el "proceso *buffer*"¹²². Las concentraciones de lactato mayores de 5 mmol/L en el momento del ingreso están relacionadas con un rango de mortalidad del 59% a los 3 días y del 83% a los 30. Es por ello que la patogénesis y el manejo de la acidosis láctica en el paciente séptico sea objeto de gran interés clínico¹²². El ácido láctico sérico es producto de la glucólisis aeróbica y de la glucólisis anaeróbica. La primera produce ácido láctico en tejidos bien oxigenados mediante la bomba $ATPasa-Na^+-K^+$ en la membrana celular del músculo esquelético. En condiciones anaeróbicas (estados hipóxicos), se genera ácido láctico como consecuencia de la acumulación progresiva de piruvato, por incremento de su síntesis (producto de la glucólisis anaeróbica) y reducción de su degradación (inhibición de su conversión a acetil-coenzima A y posterior oxidación mitocondrial en el ciclo de Krebs)³¹⁷⁻³²⁰. La elevación del ácido láctico se considera un marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular con graves consecuencias, sobre todo en pacientes metabólicamente

lábiles. Bakker, en un estudio realizado en Bruselas, encuentra que el lactato con cifras superiores a 2 mmol/L al ingreso y en función del *lactime* (tiempo que se mantiene por encima de esta cifra) se ha relacionado con un 62% de mortalidad¹³². Nosotros encontramos en el nuestro que aquellos pacientes cuyo ácido láctico superaba los 2 mmol/L al ingreso tenían un porcentaje de fallecimientos significativamente más alto que los demás; y esta situación se dio en todas las series temporales, es decir, intrahospitalaria, a 30, 60 y 90 días; y también se asoció con la mayor mortalidad de los varones durante los primeros 60 días de seguimiento. Sin embargo, no estamos en condiciones de descartar su comportamiento confusor de nuestros resultados y afirmarlos categóricamente puesto que al practicar el análisis multivariado sólo permaneció en la ecuación la mortalidad a 60 días de los pacientes varones asociada al ácido láctico > 2 mmol/L; eso sí, en este caso fallecieron un 37,8% frente al 14,30% de los que no superaban esa cifra de lactato ($p < 0,01$). De cualquier forma, los resultados permiten considerar al lactato como un biomarcador de bastante interés en la predicción de la mortalidad de aquellos pacientes que consultan por insuficiencia respiratoria aguda de cualquier causa.

5.6.6. Relación Entre la ProCalcitonina > 2 ng/mL y la Mortalidad

La PCT es un péptido precursor de la hormona calcitonina que en pacientes sanos se encuentra en niveles muy bajos (<0,05ng/ml) o indetectables. En situaciones de infección, diferentes tejidos corporales (el riñón, el tejido adiposo, el pulmón y el hígado) la segregan al torrente sanguíneo; se consideran como patológicos niveles sanguíneos superiores a 0,5 ng/mL³²¹. En diferentes estudios ha confirmado comportarse como un marcador diagnóstico de infección bacteriana más fiable que otros empleados habitualmente en la práctica clínica (la PCR o el recuento de leucocitos), e incluso que marcadores experimentales como la interleucina (IL-6, IL-8) o la proADM²⁰²; además ha demostrado una asociación significativa con la escala de gravedad más usada que es el APACHE II³²². Es considerada como una herramienta analítico-clínica perfecta para ayudar al diagnóstico de infección bacteriana, particularmente cuando su forma de manifestación es atípica o desdibujada, como en la población geriátrica. Se ha informado que para un umbral de 0,2 ng/mL, la PCT mostró una sensibilidad del 62%, y una especificidad del 88% en el diagnóstico de infección sistémica en pacientes que acuden a

servicios de urgencias y para quienes se prescribió su determinación. En otro estudio taiwanés, la PCT mostró una sensibilidad del 69% y una especificidad del 65% para el diagnóstico de infección, con un umbral de 0,6 ng/mL, sin embargo, este estudio se hizo en el conjunto de pacientes atendidos en un servicio de urgencias y no en pacientes febriles, lo que confería a esta población una baja probabilidad preprueba de tener infección. Más recientemente, se ha estudiado el interés diagnóstico de la PCT en pacientes consultados en servicios de urgencias con una temperatura superior o igual a 38,5 °C, para un umbral de 0,2 ng/mL, en los que la PCT tuvo una sensibilidad del 77% y una especificidad del 59%, para el diagnóstico de infección bacteriana³²³; y cuando la cifra de PCT es superior a 2 ng/mL sugiere claramente una infección grave y/o bacteriana¹⁹².

De cualquier forma, la asociación de este biomarcador con la mortalidad por IRA es siempre a través de la infección que pueda estar presente, por lo que en nuestro caso las cifras superiores a los 2 ng/mL sólo se encontraron en 9 casos, un 4,8% del total, otorgando un 66,7% de fallecidos y un RR=2,486. Puesto que sólo se asocia con la infección bacteriana, su determinación no está justificada de forma general en la IRA sino sólo en aquellos casos en los que por su forma de presentación se desprenda la sospecha de infección, motivo por el que no se encuentran publicaciones sobre la mortalidad secundaria a IRA en las que, como en nuestro caso, se haya determinado la PCT de forma general. Nuestros resultados arrojan una asociación significativa de la PCT > 2 ng/mL con la mortalidad general en todas las series habiendo permanecido esta asociación en el análisis multivariado también en todas los segmentos temporales de seguimiento con excepción de la mortalidad a 30 días donde sólo se asoció en el bivariado; asimismo, el sexo masculino tuvo una asociación estadísticamente significativa que permaneció vigente en el análisis de regresión con la mortalidad intrahospitalaria, y la mortalidad a 60 días. Estas asociaciones con el sexo masculino no se habían publicado hasta ahora por lo que deberían ser tenidas en cuenta. Si bien la PCT parece ser un marcador útil para pronosticar la mortalidad de los pacientes con IRA o con IR crónica agudizada en el servicio de urgencias, creemos que nuestros hallazgos no justifican que esta determinación deba ser solicitada de forma general a este tipo de pacientes dado el escaso número de ellos en los que sería útil, de hecho la mediana hallada fue de 0,06 con una AIQ de sólo 0,17; debe quedar reservada, como está indicado, para los casos en los que se sugiera una etiología infecciosa.

5.6.7. Relación Entre el NT-proBNP > 5.180 pg/mL y la Mortalidad

La proteína natriurética tipo B ha demostrado su valor como biomarcador predictivo en la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 y 90 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda cuando sus valores se encuentran elevados por encima de los 5.180 pg/mL⁵¹, pero también es un útil predictor de muerte por cualquier causa durante la hospitalización como se demuestra en otro estudio realizado en nuestro país que constató que un valor de NT-proBNP > 5.500 pg/mL está asociado a un mayor riesgo de muerte¹⁶¹. En esta línea, nosotros estudiamos el NT-proBNP de dos formas, en una buscamos la diferencia de medias entre esta determinación y las situaciones cualitativas correspondientes a la mortalidad en sus diferentes segmentos temporales mediante el estadístico “U” de Mann-Whitney, y en la otra estratificamos el NT-proBNP en dos grupos clasificándolos por cifras superiores o inferiores a los 5.180 pg/mL de acuerdo con las cifras encontradas como *cutoff* en el estudio PICASU-1⁵¹ al que ya nos habíamos referido en la introducción y buscamos la asociación con la mortalidad mediante “ji cuadrado” de Pearson. Es importante resaltar que, el dato se obtuvo en casi la totalidad de los casos puesto que su determinación estaba en el protocolo al margen del diagnóstico o de los antecedentes del paciente.

Al practicar el análisis bivariado, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las cifras mayores y menores de 5.180 pg/mL con la mortalidad intrahospitalaria general y dentro del sexo masculino, con la mortalidad general a 30 días y también dentro del sexo masculino, con la mortalidad general a 60 días y nuevamente con la mortalidad a 60 días dentro del sexo masculino y finalmente con la mortalidad a 90 días dentro del sexo masculino. Sin embargo, a pesar de estas múltiples asociaciones con el sexo masculino y con casi todas las series temporales, éstas no permanecieron cuando se practicó el multivariante excepto para el caso de la mortalidad a 60 días en los pacientes varones.

Por otra parte al estudiar la diferencia de medias encontramos que habían diferencias significativas que superaron el análisis multivariante, de tal forma que en el estudio de las curvas ROC hallamos un nuevo *cutoff* en 3.120 pg/mL, muy próximo a los resultados de Wei¹⁸³, el cual se asocia mejor que el anterior con la mortalidad a 30 días (RR=2,292; mortalidad del 31,5% vs. 13,7%), también con la mortalidad a 30 días dentro

del sexo masculino donde el RR fue de 2,9 y la mortalidad del 35% frente al 12,1%, y finalmente con la mortalidad a 90 días con un RR=1,8 (37,1% vs. 20,6% de mortalidad). Esto parece lógico teniendo en cuenta que las cifras de corte son inferiores, lo que también influye en que el riesgo relativo asociado sea algo menor.

Nuestros hallazgos a pesar de haber encontrado coincidencias en las cifras de 5.180 pg/mL con los estudios de referencia, sin embargo, establecen una cifra de 3.120 pg/mL como punto de corte que define mejor la predicción de mortalidad aunque con una especificidad inferior. Además, encontramos diferencias significativas entre sexos, las cuales aparecen en todas las series, cuando del análisis bivariado se trató para cifras mayores a 5.180 pg/mL, con un mayor porcentaje de mortalidad para los varones, dato que no aparecía en los estudios consultados.

Por tanto, en nuestro estudio se confirma la importancia del NT-proBNP como factor pronóstico de la gravedad de los pacientes a corto plazo, su capacidad discriminatoria en razón del sexo y su utilidad en la insuficiencia respiratoria aguda de cualquier etiología.

5.6.8. Relación Entre la MR-proADM y la Mortalidad

Haud dubie los marcadores paraclínicos constituyen, para la sociedad científica actual, una herramienta imprescindible de decisión en el contexto de lo que se conoce como enfermedad crítica. La búsqueda de nuevos adminículos de contraste, así como de nuevos campos sobre los que aplicar los ya conocidos en el ámbito de la urgencia hospitalaria, ha constituido el incentivo para la culminación de nuestro trabajo en el que, el fragmento peptídico que forma la región media de la Pro-Adrenomedulina ha sido el biomarcador elegido sobre el que determinar su utilidad acerca del pronóstico de la Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada de los pacientes que han sido tratados con Ventilación Mecánica No Invasiva en el Servicio de Urgencias del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, con independencia de la entidad nosológica que la había propiciado.

La disnea aguda, independientemente de su causa, se ha asociado con un muy mal pronóstico y ha sido identificada como un factor de riesgo significativo de muerte que

abarca desde la causa cardíaca hasta cualquier otra causa en los pacientes con disnea²⁶⁴. La MR-proADM es una hormona de producción ubicua en el organismo humano con una amplia actividad biológica que parece conferirle un potente factor de protección orgánica en situaciones de estrés celular, como ya quedó expresado en el apartado 1.3.4. de la presente tesis.

En nuestro estudio se han incluido pacientes con patologías diversas que fueron las causantes de la disnea aguda grave; tales entidades nosológicas comprenden desde las causas de origen cardíaco como la insuficiencia cardíaca congestiva, la isquemia coronaria o el edema agudo de pulmón; causas de origen respiratorio como la exacerbación de la EPOC o el asma; causas de origen infeccioso como la sepsis o la neumonía; así como cualquiera otra causa que por su desarrollo pudiese quedar dentro del espectro coadyuvante de insuficiencia respiratoria. El hecho de que muchas de estas etiologías hayan demostrado su expresión en la MR-proADM y el reflejo de ésta sobre la predicción de la mortalidad fue el rumbo que marcó nuestro proceso investigador; sin embargo, y a la vista de los resultados, podemos afirmar que no hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa alguna entre las cifras de MR-proADM, obtenidas al ingreso, de los supervivientes y las de los pacientes fallecidos en ninguno de los fragmentos temporales de seguimiento en los que se ha basado este estudio, ni de forma general ni siquiera al estratificar nuestros resultados en función del sexo, de la edad o del grupo diagnóstico; así como tampoco hemos encontrado correlación con la morbilidad medida en días de estancia hospitalaria de los pacientes incluidos.

El ensayo BACH (*Biomarkers in Acute Heart Failure*) quizá sea el estudio más importante que se haya realizado sobre biomarcadores pronósticos de mortalidad en disnea, aunque con un objetivo centrado en la de origen cardíaco; se trata de un estudio multicéntrico que incluía 1.641 pacientes atendidos en urgencias por disnea y distribuidos en 15 centros hospitalarios, 6 en sendos países europeos y 8 en EE.UU., centrándose en un período de seguimiento de 90 días tras la inclusión y generando tras la confirmación diagnóstico dos grupos de pacientes con disnea aguda: los que padecían fallo cardíaco agudo (34,6%) y los que no lo padecían (65,4%). Dentro de los biomarcadores estudiados, la MR-proADM tuvo un papel fundamental; de hecho, Maisel *et al.* publicó en 2.010 en el *Journal of the American College of Cardiology*²³⁶ los resultados obtenidos en el BACH, en

ellos se advierte que la MR-proADM al ingreso obtuvo un rango entre 0,1 y 12,6 nmol/L, con una mediana de 0,88 nmol/L (RIQ de 0,57 a 1,44 nmol/L); esta es la primera gran diferencia con nuestros hallazgos cuya mediana fue de 0,57 nmol/L (AIQ=0,22) abarcando el rango desde los 0,29 hasta los 3,19 nmol/L. Otra gran diferencia la encontramos en la mortalidad general, en sus resultados los supervivientes a 90 días tuvieron una mediana de MR-proADM de 0,84 nmol/L mientras que los que fallecieron obtuvieron 1,57 nmol/L ($p<0,0001$); para nosotros en ese mismo segmento de seguimiento las cifras obtenidas fueron de 0,57 nmol/L para la supervivientes y de 0,56 nmol/L para los fallecidos ($p=0,455$); pero también se nos muestra en otro segmento de seguimiento efectuado por ellos y coincidente con el nuestro, la mortalidad a 30 días, con 0,739 nmol/L de mediana para ellos frente a 0,57 nmol/L para nosotros. Continuando con las discrepancias interensayos, ellos obtuvieron dentro del subgrupo de pacientes con diagnóstico de fallo cardíaco agudo, y dentro de los 90 días de seguimiento, una mediana de MR-proADM de 1,34 nmol/L para los supervivientes y de 2,07 nmol/L para los fallecidos ($p<0,0001$), mientras que la nuestra fue de 0,57 y de 0,54 nmol/L respectivamente en el mismo grupo de diagnóstico y de tiempo ($p=0,124$); pero también hubo diferencias para la mortalidad cardiovascular a 30 días con una mediana de 0,790 nmol/L para ellos y de 0,54 para nosotros.

De facto, no hemos encontrado coincidencias entre nuestros resultados de MR-proADM y los de los demás estudios consultados; por ejemplo, Herrero Puente *et al.* en un estudio piloto acerca de la utilidad de la MR-proADM en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias²³¹ obtuvo una cifra media de 1 nmol/L (rango entre 0,23 y 2,69) mientras que nuestra media fue de 0,67 nmol/L (rango entre 0,29 y 3,19). Benjamin Dieplinger *et al.*⁶ publica sus resultados sobre pacientes con disnea en un servicio de urgencias y encuentra que los supervivientes tienen una mediana de MR-proADM de 0,69 nmol/L frente a 1,14 de los que fallecen, mostrando también su discrepancia con nuestros datos. Otro estudio publicado por Courtais *et al.*, sobre neumonía adquirida en la comunidad²⁵³, muestra medianas de MR-proADM de 1,035 nmol/L para los supervivientes ingresados por esta causa dentro de los primeros 30 días frente a 3,017 nmol/L para los fallecidos ($p=0,003$); nuestros resultados en esta patología y para el mismo tiempo de seguimiento presentan 0,53 nmol/L para los supervivientes y 0,62 nmol/L para los fallecidos ($p=0,614$). Finalmente, con respecto al diagnóstico de

sepsis tampoco encontramos concordancias con otros autores; nuestros resultados en este subgrupo reflejan una mediana de 0,66 nmol/L con un rango entre 0,53 y 3,19 para los fallecidos, los cuales recordaremos que ascendieron al 83,3%, sin embargo Christ-Crain *et al.*²⁴⁶ encontró que sus pacientes con sepsis grave que no sobrevivieron al ingreso tenían 8,5 nmol/L de mediana (rango entre 0,8-21) frente a los 1,7 nmol/L de los que sí superaron la crisis; o Suberviola *et al.*²⁵⁴ que obtuvo cifras de 5,0 nmol/L para los fallecidos intrahospitalariamente vs. 1,7 nmol/L para los supervivientes.

Las razones por las que no hemos hallado relación entre los niveles de MR-proADM y la mortalidad de los pacientes del estudio nos es completamente desconocida; sin embargo podemos elucubrar que tal vez podría deberse a que hemos incluido un abanico amplio de causas desencadenantes de disnea aguda con grupos diagnósticos que abarcaban entidades, que aunque con peculiaridades comunes, en realidad con fisiopatología no completamente concordante y quizá demasiado pequeños para estratificar en el análisis. Además, la falta de correlación con otros biomarcadores pueda estar basada en el diferente mecanismo de producción de la proteína lo que hace que no tenga un valor generalizador de predicción en el amplio espectro de la disnea aguda. Finalmente, nos atrevemos a exponer tímidamente que, si bien las unidades de medida utilizadas por nosotros fueron las mismas que para los estudios con los que nos comparamos, nuestro método de laboratorio para la determinación de los valores de este péptido en plasma fue distinto, ya que, nosotros utilizamos un ELISA mientras que ellos utilizaron un sistema inmunoluminométrico.

5.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El planteamiento del presente estudio se realizó con la intención de averiguar si el fragmento peptídico MR-proADM es útil en la valoración del estado de gravedad medido en términos de pronóstico de mortalidad de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada graves de cualquier etiología tratados con VMNI en el servicio de urgencias hospitalario; para ello, y puesto que se preveía lenta la recolección de los casos debido al bajo flujo de pacientes que precisan de este procedimiento terapéutico, el diseño se hizo con la intención de seleccionar los casos que cumplieren los criterios de inclusión de forma hasta alcanzar el número previsto; esto conllevaba la implicación de

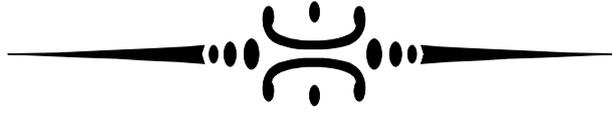
un gran número de profesionales que participasen tanto en la selección de los casos, como en la recogida de algunos datos clínicos en el momento de la decisión y en la solicitud y extracción de ciertas muestras de sangre según el protocolo; desafortunadamente el hecho de precisar de tantas personas para llevar a cabo el proyecto supuso la pérdida de múltiples casos, bien por no haberlos seleccionado, bien por no haber cursado correctamente las peticiones de analíticas, bien por no haber recogido correctamente los datos imprescindibles en el momento de la inclusión, lo que por una parte alargó el tiempo total de recogida de muestra y por otro supuso la pérdida de algunos datos. Sin embargo, no creemos que ninguna de estas limitaciones haya constituido óbice para alcanzar nuestro objetivo principal.

Por otra parte, al no contar con la determinación de MR-proADM dentro del catálogo de las existentes en nuestro laboratorio, se eligió un método de ELISA, con un *kit* desarrollado exclusivamente para investigación, para la determinación de los niveles del fragmento proteico por considerar que esta técnica era la más idónea al no tratarse de práctica clínica sino de un estudio de investigación y tener todas las muestras reunidas para su análisis en una misma fase, lo que nos permitiría automatizar el proceso y reducir la variabilidad interensayos; además, este procedimiento analítico es considerado como de alta sensibilidad y especificidad, sencillo, de bajo coste, reproducible y adaptable a las características de cualquier laboratorio. Sin embargo, en la práctica clínica tiene el inconveniente de que para poder optimizar el procedimiento se requiere reunir un número suficiente de muestras para la utilización completa de las placas existentes en el mercado (48 ó 96 determinaciones) lo que lo imposibilita para ser una técnica que dé cobertura, en el ámbito clínico, a las peticiones procedentes de urgencias o de UCI cuyas necesidades precisan de un resultado casi inmediato para la toma de decisiones. Sin embargo, al margen de nuestro estudio, cuya importancia no se circunscribe al método analítico sino a los resultados de cuantificación del biomarcador obtenidos y su extrapolación a la aplicación clínica, existe actualmente en el mercado otro método de determinación de MR-proADM en muestras de plasma EDTA cuyas características sí lo hacen apto y útil para su utilización en un laboratorio de urgencias en el que impera la prontitud con la que se emiten los resultados; se trata de un análisis automatizado por inmunofluorescencia con un equipo *B.R.A.H.M.S. KRYPTOR®*, el cual utiliza para las

determinaciones el *kit* de reactivos *B.R.A.H.M.S. MR-proADM KRYPTOR®* de la empresa *B.R.A.H.M.S. GmbH, Henningsdorf/Berlín, Alemania*.

El hecho de haber usado nosotros el método ELISA descrito nos añade una potencial limitación a la hora de comparar nuestros resultados puesto que todos los estudios publicados sobre la MR-proADM que hemos encontrado en la literatura han sido realizados utilizando el método de *B.R.A.H.M.S.*, sin embargo, esto no debería constituir inconveniente alguno toda vez que el método ELISA para la cuantificación de proteínas posee una extremada fiabilidad y precisión como es sabido.

Tras comprobar que existen indicios suficientes, como establecen nuestros resultados y nuestras conclusiones más adelante, además de haber adquirido la experiencia suficiente sobre el tema para elaborar unos protocolos más precisos sobre las variables de interés a recabar, creemos que se debe continuar esta línea de investigación al objeto de poder establecer de forma fehaciente y significativa si se confirman las diferencias, y en qué grado, entre las variables independientes en las que las hemos encontrado y la mortalidad en sus distintos plazos, de aquellos pacientes que consultan por insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada de cualquier etiología en el servicio de urgencias hospitalario y que requieren de tratamiento con VMNI como procedimiento terapéutico.



CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. No hemos encontrado relación alguna entre la Región Media del péptido ProAdrenomedulina y la Mortalidad Intrahospitalaria de los pacientes tratados con Ventilación Mecánica No Invasiva en el Servicio de Urgencias por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada con independencia de la patología de origen.
2. La MR-proADM no ha demostrado capacidad de pronóstico de Mortalidad en las diferentes facetas, Intrahospitalaria, 30, 60 y 90 días, ni individualmente ni en combinación con otros biomarcadores tales como NT-proBNP, ProCalcitonina, Ácido Láctico o Creatinina Sérica en la estratificación del riesgo según patología de origen de la insuficiencia respiratoria ni tampoco según el sexo, no pudiéndose, por tanto, establecer un grado de predicción pronóstica.
3. El porcentaje de mortalidad encontrada en los pacientes tratados con VMNI en el Servicio de Urgencias por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada de cualquier etiología fue desde el 16,8% en los sucesos acaecidos intrahospitalariamente hasta el 28,3% a los 90 días progresando a medida que se ampliaba el período de seguimiento.
4. De las patologías tratadas con VMNI en el Servicio de Urgencias por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada, la que generó mayor mortalidad con gran diferencia sobre las demás fue la “Sepsis” con un muy alto índice de este evento, el cual se presentó en su totalidad en el ámbito intrahospitalario y durante los primeros 30 días desde su ingreso.

5. Las variables que han presentado mayor capacidad de predicción para la “Mortalidad Intrahospitalaria” han sido, la “Edad > 75 años”, la “ProCalcitonina > 2 ng/mL” y la “Creatinina > 1,5 mg/dL”; y para la “Mortalidad a 30 días” fueron, el NT-proBNP > 3.120 pg/mL y el diagnóstico de “Sepsis”.
6. No hemos encontrado relación entre el fragmento peptídico MR-proAdrenomedulina y la morbilidad medida en “Días de Estancia” hospitalaria de los pacientes tratados con Ventilación Mecánica No Invasiva en el Servicio de Urgencias por padecer Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada de cualquier etiología.
7. No ha sido posible establecer ninguna relación entre los biomarcadores “Ácido Láctico”, “NT-proBNP, ProCalcitonina”, “Creatinina Sérica” ni ninguna otra variable del estudio con la morbilidad medida en “Días de Estancia” hospitalaria de los pacientes con Insuficiencia Respiratoria Aguda o Crónica Agudizada de cualquier causa y tratados en el Servicio de Urgencia con Ventilación Mecánica No Invasiva.



BIBLIOGRAFÍA



7. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Group, T.B.D.W. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* **69**, 89-95 (2001).
2. Dickens, C. *Papeles Póstumos del Club Pickwick*, (Alianza Editorial, S.A., Madrid, 2002).
3. Palomar-Alguacil, V., Torres-Murillo, J.M., Jiménez-Murillo, L. & Degayón-Rojo, H. Disnea Aguda. in *Medicina de Urgencias y Emergencias* (ed. Pérez, L.J.M.a.F.J.M.) 252-255 (Elsevier, Barcelona, 2010).
4. Fernández, P. Procalcitonina (PCT) Su utilidad como biomarcador en la sepsis. in *Notas científicas de actualidad redactadas por nuestro staff* (ed. Laboratorios, I.) (Buenos Aires, 2008).
5. Costello, J.M., Goodman, D.M. & Green, T.P. A review of the natriuretic hormone system's diagnostic and therapeutic potential in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine* **7**, 308-318 (2006).
6. Dieplinger, B., et al. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. *Clinical Biochemistry* **43**, 714-719 (2010).
7. Weinberger, E. & Drazen, J. Alteraciones de la Función Respiratoria. in *Harrison, Principios de Medicina Interna*, Vol. 1 1324-1332 (McGraw-Hill - Interamericana de España, Madrid, 1994).
8. De Lucas Ramos, P. & Jareño Esteban, J.J. *Ventilación Mecánica No Invasiva*, (Madrid, 2007).
9. Lumb, A.B. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, (Churchill Livingstone Elsevier, Stanford, 2010).
10. Roussos, C. & PT., M. *The thorax*, (New York, 1985).
11. Levitzky, M.G. *Pulmonary Physiology*, (New York, 1990).
12. West, J.B. *Fisiología Respiratoria, Fundamentos*, (Lippincott Williams & Wilkins, Barcelona, 2012).
13. John, F.H., PhD. *Tratado de Fisiología Médica. Guyton & Hall*, (Elsevier, McGraw-Hill, 2011).
14. Beneítez-Moralejo, B. CIE 9 MC Manual de Codificación. 168 (Estilo Estugraf Impresores, S.L., Madrid, 2011).

15. Llontop, C., Prados, C. & Fernández Navarro, I. Insuficiencia respiratoria crónica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* **10**, 4339-4344 (2010).
16. Steven, E. & Weinberger/Jeffrey, M. Alteraciones de la Función Respiratoria. in *Harrison, Principios de Medicina Interna*, Vol. 1 1324-1332 (McGraw-Hill - Interamericana de España, Madrid, 1994).
17. Rodríguez Nieto, M., Rodríguez, J. & De Lucas, P. Insuficiencia Respiratoria Crónica. in *Manual de Neumología Clínica* (eds. De Miguel Díez, J. & Alvarez-Sala, R.) 87-99 (Ergon, Madrid, 2009).
18. Herig, N. & Pierson, D. Mechanism of hipoxemia. in *Resp Care N Am.*, Vol. 6 501-521 (2000).
19. Rossi, A., Poggi, M. & Roca, J. Physiologic factors predisposing to chronic respiratory failure. in *Respir Care N Am*, Vol. 8 379-404 (2002).
20. Phillipson, E. Trastornos de la Ventilación. in *Harrison, Principios de Medicina Interna*, Vol. 1 1418-1425 (McGraw-Hill - Interamericana de España, Madrid, 1994).
21. Koenig, S.M. Pulmonary complications of obesity. *American Journal of the Medical Sciences* **321**, 249-279 (2001).
22. de Lucas Ramos, P., Rodriguez Gonzalez-Moro, J.M. & Rubio Socorro, Y. Obesity and lung function. *Archivos de bronconeumologia* **40 Suppl 5**, 27-31 (2004).
23. Rabec, C., de Lucas Ramos, P. & Veale, D. Respiratory Complications of Obesity. *Archivos De Bronconeumologia* **47**, 252-261 (2011).
24. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **115**, 911-919 (2005).
25. de Lucas-Ramos, P., *et al.* Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Respiratory Medicine* **98**, 961-967 (2004).
26. Atwood, C.W. Sleep-related hypoventilation: The evolving role of leptin. *Chest* **128**, 1079-1081 (2005).
27. Lavie, P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Medicine Reviews* **12**, 5-17 (2008).
28. Bradley, T.D., *et al.* Role of diffuse airway-obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep-apnea. *American Review of Respiratory Disease* **134**, 920-924 (1986).
29. Leech, J.A., Onal, E., Baer, P. & Lopata, M. Determinants of hypercapnia in occlusive sleep-apnea syndrome. *Chest* **92**, 807-813 (1987).

30. Sampol, G., *et al.* Acute Hypercapnic Respiratory Failure in Patients with Sleep Apneas. *Archivos De Bronconeumologia* **46**, 466-472 (2010).
31. Sanner, B.M., Kollhosser, P., Buechner, N., Zidek, W. & Tepel, M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* **23**, 601-604 (2004).
32. Jarzyna, D., *et al.* American Society for Pain Management Nursing Guidelines on Monitoring for Opioid-Induced Sedation and Respiratory Depression. *Pain Management Nursing* **12**, 118-145.e110 (2011).
33. Ulukavak Ciftci, T., Kokturk, O., Bukan, N. & Bilgihan, A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration; international review of thoracic diseases* **72**, 395-401 (2005).
34. Ahmed, Q., Chung-Park, M. & Tomashefski Jr, J.F. Cardiopulmonary pathology in patients with sleep apnea/obesity hypoventilation syndrome. *Human Pathology* **28**, 264-269 (1997).
35. Bleecker, E. & Liu, M. Enfermedades Obstructivas de la Vía Aérea. in *Principios de Medicina Ambulatoria y Familiar*, Vol. 2 627-658 (Masson, S.A., Barcelona, 1995).
36. Echave-Sustaeta, J., García Luján, R. & Pérez Pérez, V. Controversias en Ventilación Mecánica Domiciliaria: El Paciente con EPOC Estable. in *Ventilación Mecánica No Invasiva* (ed. Ergon) 129-138 (Neumomadrid, Madrid, 2007).
37. Buist, A.S., McBurnie, M.A. & Vollmer, W.M. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study (vol 370, pg 741, 2007). *Lancet* **380**, 806-806 (2012).
38. Gershon, A.S., Warner, L., Cascagnette, P., Victor, J.C. & To, T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* **378**, 991-996 (2011).
39. Emergencias, S.E.d.M.d.U.y. *Exacerbaciones de la EPOC en urgencias*, (Madrid, 2010).
40. Lamprecht, B., *et al.* COPD in Never Smokers Results From the Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Chest* **139**, 752-763 (2011).
41. Kuempel, E.D., Wheeler, M.W., Smith, R.J., Vallyathan, V. & Green, F.H.Y. Contributions of Dust Exposure and Cigarette Smoking to Emphysema Severity in Coal Miners in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **180**, 257-264 (2009).
42. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2013. Vol. 2013 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2013).

43. Qaseem, A., *et al.* Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine* **155**, 179-W163 (2011).
44. Soler-Cataluña, J.J., *et al.* Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento hospitalario de la agudización. in *Emergencias*, Vol. 25 301-307 (Madrid, 2013).
45. Celli, B.R., Macnee, W. & Com, M. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper (vol 23, pg 932, 2004). *European Respiratory Journal* **27**, 242-242 (2006).
46. Rennard, S.I. COPD: Overview of definitions, epidemiology, and factors influencing its development. *Chest* **113**, 235S-241S (1998).
47. Pierce, J.A., Hocott, J.B. & Ebert, R.V. Collagen and elastin content of lung in emphysema. *Annals of Internal Medicine* **55**, 210-& (1961).
48. (GINA), G.I.f.A. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vol. 2013 (2012).
49. Rich, M.W. & Nease, R.F. Cost-effectiveness analysis in clinical practice - The case of heart failure. *Archives of Internal Medicine* **159**, 1690-1700 (1999).
50. Ho, K.K.L., Anderson, K.M., Kannel, W.B., Grossman, W. & Levy, D. Survival after the onset of congestive-heart-failure in Framingham heart-study subjects. *Circulation* **88**, 107-115 (1993).
51. Jacob, J., *et al.* Prognostic value of emergency department testing for N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure: the PICASU-1 study. *Emergencias* **23**, 183-192 (2011).
52. Javaheri, S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: Prevalence, impact, and treatment. *Sleep* **19**, S229-S231 (1996).
53. Murray, J.F. Pulmonary edema: pathophysiology and diagnosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* **15**, 155-160 (2011).
54. Berlango Jiménez, A., Jiménez Murillo, L. & Montero Pérez, F.J. Edema Agudo de Pulmón. in *Medicina de Urgencias y Emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación* (ed. Pérez, L.J.M.a.F.J.M.) 158-161 (Elsevier, 2010).
55. Ware, L.B. & Matthay, M.A. Acute pulmonary edema. *New England Journal of Medicine* **353**, 2788-2796 (2005).
56. Smith, T.W. Insuficiencia Cardíaca. in *Cecil, Tratado de Medicina Interna*, Vol. 1 (ed. McGraw-Hill, I.-.) 241-265 (México D.F., 1991).
57. Gropper, M.A., Wienerkronish, J.P. & Hashimoto, S. Acute cardiogenic pulmonary-edema. *Clinics in Chest Medicine* **15**, 501-515 (1994).

58. Pinto, D. & Kociol, R. Pathophysiology of cardiogenic pulmonary edema. Vol. 2013 (ed. Colucci, W.S.) (2013).
59. Gandhi, S.K., *et al.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *New England Journal of Medicine* **344**, 17-22 (2001).
60. Lindenfeld, J., *et al.* Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure* **16**, 475-539 (2010).
61. Weintraub, N.L., *et al.* Acute Heart Failure Syndromes: Emergency Department Presentation, Treatment, and Disposition: Current Approaches and Future Aims A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **122**, 1975-1996 (2010).
62. Flaherty, J.D., *et al.* Acute Heart Failure Syndromes in Patients With Coronary Artery Disease Early Assessment and Treatment. *Journal of the American College of Cardiology* **53**, 254-263 (2009).
63. LeMond, L. & Allen, L.A. Palliative Care and Hospice in Advanced Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* **54**, 168-178 (2011).
64. Ferrari, G., *et al.* Continuous positive airway pressure vs. pressure support ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: A randomized trial. *Journal of Emergency Medicine* **39**, 676-684 (2010).
65. De Lucas Ramos, P. & Jareño Esteban, J.J. *Ventilación Mecánica No Invasiva*, (Madrid, 2007).
66. Una Orejon, R., Ureta Tolsada, P., Una Orejon, S., Maseda Garrido, E. & Criado Jimenez, A. Noninvasive ventilation. *Revista española de anestesiología y reanimación* **52**, 88-100 (2005).
67. Ayuso Baptista, F., Jimenez Moral, G. & Javier Fonseca del Pozo, F. Management of acute respiratory failure with noninvasive ventilation in the emergency department. *Emergencias* **21**, 189-202 (2009).
68. González, Á.O., *et al.* Evolution of Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obesity Hypoventilation Syndrome, or Congestive Heart Failure Undergoing Noninvasive Ventilation in a Respiratory Monitoring Unit. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))* **42**, 423-429 (2006).
69. Raffaele, S. Hypercapnic encephalopathy syndrome: A new frontier for non-invasive ventilation? *Respiratory Medicine* **105**, 1109-1117 (2011).
70. Nava, S. & Hill, N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* **374**, 250-259 (2009).
71. Ambrosino, N. & Vaghegini, G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *European Respiratory Journal* **31**, 874-886 (2008).

72. Rammaert, B., Verdier, N., Cavestri, B. & Nseir, S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* **14**, 969-974 (2009).
73. Ingenito, E. & Drazen, J. Soporte Ventilatorio Mecánico. in *Harrison, Principios de Medicina Interna*, Vol. 1 1430-1436 (McGraw-Hill - Interamericana de España, Madrid, 1994).
74. Delclaux, C., *et al.* Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask - A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* **284**, 2352-2360 (2000).
75. Brochard, L. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (vol 333, pg 817, 1995). *New England Journal of Medicine* **334**, 743-743 (1996).
76. Peces-Barba, G., *et al.* Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Archivos de Bronconeumología* **44**, 271-281 (2008).
77. Janssens, J.-P., Metzger, M. & Sforza, E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respiratory Medicine* **103**, 165-172 (2009).
78. Tsolaki, V., *et al.* One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: Effect on quality of life. *Respiratory Medicine* **102**, 904-911 (2008).
79. Elliott, M.W., Mulvey, D.A., Moxham, J., Green, M. & Branthwaite, M.A. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in copd - mechanisms underlying changes in arterial blood-gas tensions. *European Respiratory Journal* **4**, 1044-1052 (1991).
80. Tsuboi, T., *et al.* Importance of the PaCO₂ from 3 to 6 months after initiation of long-term non-invasive ventilation. *Respiratory Medicine* **104**, 1850-1857 (2010).
81. Hill, N.S., Brennan, J., Garpestad, E. & Nava, S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Critical Care Medicine* **35**, 2402-2407 (2007).
82. Penuelas, O., Frutos-Vivar, F. & Esteban, A. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *Canadian Medical Association Journal* **177**, 1211-1218 (2007).
83. Nieminen, M.S., *et al.* Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Italian heart journal. Supplement : official journal of the Italian Federation of Cardiology* **6**, 218-254 (2005).
84. Mariani, J., *et al.* Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiac Failure* **17**, 850-859 (2011).
85. Buda, A.J., *et al.* Effect of intra-thoracic pressure on left-ventricular performance. *New England Journal of Medicine* **301**, 453-459 (1979).

86. Gherini, S., Peters, RM. & Virgilio, RW. Mechanical work on the lungs and work of breathing with positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure. *Chest* **76**, 251-256 (1979).
87. Katz, J.A. & Marks, J.D. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory-failure. *Anesthesiology* **63**, 598-607 (1985).
88. Montner, P.K., *et al.* Hemodynamic-effects of nasal and face mask continuous positive airway pressure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **149**, 1614-1618 (1994).
89. Nouira, S., *et al.* Non-invasive pressure support ventilation and CPAP in cardiogenic pulmonary edema: a multicenter randomized study in the emergency department. *Intensive Care Medicine* **37**, 249-256 (2011).
90. Kosowsky, J.M., Storrow, A.B. & Carleton, S.C. Continuous and bilevel positive airway pressure in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *American Journal of Emergency Medicine* **18**, 91-95 (2000).
91. Peter, J.V., Moran, J.L., Phillips-Hughes, J., Graham, P. & Bersten, A.D. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet* **367**, 1155-1163 (2006).
92. Masip, J., *et al.* Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* **356**, 2126-2132 (2000).
93. Series, F. & Workshop, P. Can Improving Sleep Influence Sleep-Disordered Breathing? *Drugs* **69**, 77-91 (2009).
94. Redolfi, S., *et al.* Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Respiratory Medicine* **101**, 1191-1195 (2007).
95. Yee, B.J., *et al.* Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration* **73**, 209-212 (2006).
96. Contal, O., *et al.* Sleep in ventilatory failure in restrictive thoracic disorders. Effects of treatment with non invasive ventilation. *Sleep Medicine* **12**, 373-377 (2011).
97. Stege, G., *et al.* Temazepam 10 mg does not affect breathing and gas exchange in patients with severe normocapnic COPD. *Respiratory Medicine* **104**, 518-524 (2010).
98. Roth, T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Medicine* **10**, 19-25 (2009).
99. Heinemann, F., Budweiser, S., Dobroschke, J. & Pfeifer, M. Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome. *Respiratory Medicine* **101**, 1229-1235 (2007).

100. Stoohs, R. & Guilleminault, C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep-apnea syndrome. *Journal of Applied Physiology* **72**, 583-589 (1992).
101. Takama, N. & Kurabayashi, M. Effectiveness of a portable device and the need for treatment of mild-to-moderate obstructive sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular disease. *Journal of Cardiology* **56**, 73-78 (2010).
102. Levy, M. Preface: Biomarkers in Critical Illness. *Crit Care Clin* **27**, xiii-xv (2011).
103. Marshall, J.C., *et al.* Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Critical Care Medicine* **31**, 1560-1567 (2003).
104. Rivers, E., *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock *New England Journal of Medicine* **345**, 1368–1377 (2001).
105. Levy, M., *et al.* Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Critical Care Medicine* **33**, 2194–2201 (2005).
106. Kumar, A., *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in septic shock. *Critical Care Medicine* **34**, 1589–1596 (2006).
107. Wagner, J., Williams, S. & Webster, C. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs. *Clin Pharmacol Ther* **81**, 104-107 (2007).
108. LaRosa, S.P. & Opal, S.M. Biomarkers: The Future. *Crit Care Clin* **27**, 407-419 (2011).
109. Gori, C.S., Magrini, L., Travaglino, F. & Di Somma, S. Role of biomarkers in patients with dyspnea. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **15**(2011).
110. Ransohoff. Bias as a threat to the validity of cancer molecular-marker research. *Nature Reviews Cancer* **5**, 142-149 (2005).
111. Casserly, B., Read, R. & Levy, M.M. Multimarker Panels in Sepsis. *Crit Care Clin* **27**, 391-405 (2011).
112. Nduka, O. & Dellinger, P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target in *Critical Care Clinics*, Vol. 27 299-326 (2011).
113. Husain, F.A., Martin, M.J., Mullenix, P.S., Steele, S.R. & Elliott, D.C. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *American Journal of Surgery* **185**, 485-491 (2003).
114. Montmany Vioque, S., *et al.* Measurement of lactic acid in multiple injury patients and its usefulness as a predictor of multiorgan failure and mortality. *Cirugia Espanola* **90**, 107-113 (2012).

115. Holloway, P., Benham, S. & St John, A. The value of blood lactate measurements in ICU: an evaluation of the role in the management of patients on haemofiltration. *Clinica Chimica Acta* **307**, 9-13 (2001).
116. Mizock, B.A. Hyperlactatemia in acute liver failure: Decreased clearance versus increased production. *Critical Care Medicine* **29**, 2225-2226 (2001).
117. Bihari, D., Gimson, A.E.S., Lindridge, J. & Williams, R. Lactic-acidosis in fulminant hepatic-failure - some aspects of pathogenesis and prognosis. *Journal of Hepatology* **1**, 405-416 (1985).
118. Bellomo, R. Bench-to-bedside review: Lactate and the kidney. *Critical Care* **6**, 322-326 (2002).
119. De Jonghe, B., *et al.* Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure. *Journal of Critical Care* **14**, 7-11 (1999).
120. DeBacker, D., Creteur, J., Zhang, H.B., Norrenberg, M. & Vincent, J.L. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **156**, 1099-1104 (1997).
121. Brown, S.D., Clark, C. & Gutierrez, G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Journal of Critical Care* **11**, 2-8 (1996).
122. Ruza, F. & Alonso, A. Alteraciones hidroelectrolíticas agudas en pediatría. in *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos* 653-664 (Ediciones Normal. SL, Madrid, 1994).
123. ten Boekel, E., Vroonhof, K., Huisman, A., van Kampen, C. & de Kieviet, W. Clinical laboratory findings associated with in-hospital mortality. *Clinica Chimica Acta* **372**, 1-13 (2006).
124. Song, Y.H., *et al.* Predicting factors associated with clinical deterioration of sepsis patients with intermediate levels of serum lactate. *Shock* **38**, 249-254 (2012).
125. Pinero-Zapata, M., Cinesi-Gomez, C. & Luna-Maldonado, A. [Mortality in patients with acute respiratory failure on chronic treatment with benzodiazepines]. *Enferm Clin* **23**, 89-95 (2013).
126. Londoño, J., *et al.* Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. in *Medicina Clínica* (Elsevier Doyma, Barcelona, 2012).
127. Shapiro, N.I., *et al.* Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine* **45**, 524-528 (2005).
128. Hidalgo Acosta, I.V., Mena Miranda, V.R., Fernández de la Paz, B., Heredero Valdés, M. & Ruiz Baldrich, W.A. Acidosis metabólica: un reto para los intensivistas. *Revista Cubana de Pediatría* **77**, 0-0 (2005).

129. Green, J.P., Berger, T., Garg, N. & Shapiro, N.I. Serum Lactate Is a Better Predictor of Short-Term Mortality When Stratified by C-reactive Protein in Adult Emergency Department Patients Hospitalized for a Suspected Infection. *Annals of Emergency Medicine* **57**, 291-295 (2011).
130. Arnadillo Muñoz, A., González-Moya Rodríguez de Mondelo, E. & Picazo Sotos, L. Fallo respiratorio agudo. *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos*.
131. McNelis, J., *et al.* Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *American Journal of Surgery* **182**, 481-485 (2001).
132. Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R.J. & Vincent, J.-L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *The American Journal of Surgery* **171**, 221-226 (1996).
133. Reinhart, W.H., Gaudenz, R. & Walter, R. Acidosis induced by lactate, pyruvate, or HCl increases blood viscosity. *Journal of Critical Care* **17**, 68-73 (2002).
134. Waldenlind, L., *et al.* Decreased red-cell filterability in patients with acute myocardial-infarction. *Acta Medica Scandinavica* **224**, 225-229 (1988).
135. Hunter, C.L., Silvestri, S., Dean, M., Falk, J.L. & Papa, L. End-tidal carbon dioxide is associated with mortality and lactate in patients with suspected sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* **31**, 64-71 (2013).
136. Juneja, D., Singh, O. & Dang, R. Admission hyperlactatemia: Causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in a general medical intensive care unit. *Journal of Critical Care* **26**, 316-320 (2011).
137. Barfod, C., *et al.* Venous blood lactate on admission is a predictor for in-hospital cardiac arrest—An observational cohort study. *Resuscitation* **83**, e27-e28 (2012).
138. Walker, C.A., Griffith, D.M., Gray, A.J., Datta, D. & Hay, A.W. Early lactate clearance in septic patients with elevated lactate levels admitted from the emergency department to intensive care: Time to aim higher? *J Crit Care* (2013).
139. Gaieski, D.F. & Goyal, M. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection: Does the lactate level tell the whole story? *Annals of Emergency Medicine* **46**, 561-562 (2005).
140. Rady, M.Y., Rivers, E.P. & Nowak, R.M. Resuscitation of the critically ill in the ED: Responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *American Journal of Emergency Medicine* **14**, 218-225 (1996).
141. Gil, A., *et al.* Influence of mechanical ventilation on blood lactate in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Medicine* **24**, 924-930 (1998).

142. Zhao, Y.-F., Lin, Y. & Zhu, X.-L. Clinical significance of early lactate clearance rate in patients with respiratory failure. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* **33**, 183-187 (2010).
143. Requejo Pino, O., Delgado González, O.M., Barrero González, L., Sánchez Miranda, J.M. & Cruz Padrino, J.C. Péptidos natriuréticos: ¿Una nueva ea en el manejo de la insuficiencia cardíaca? *Rev Cub Med Int Emerg* **7**, 1273-1287 (2008).
144. Valverde, M., et al. Utilidad de los Péptidos Natriuréticos de Tipo B en la Insuficiencia Cardíaca. *Archivos de Medicina Interna* **31**, 61-68 (2009).
145. Villar Álvarez, F., de Miguel Díez, J. & Álvarez-Sala, J.L. EPOC y acontecimientos cardiovasculares. *Archivos de Bronconeumología* **44**, 152-159 (2008).
146. Covarrubias Esquer, M. Universidad Complutense de Madrid (2013).
147. De la Serna, F. *Insuficiencia Cardíaca Crónica*, (2010).
148. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European Journal of Heart Failure* **6**, 257-260 (2004).
149. Almenar Bonet, L. & Martínez-Dolz, L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología* **6**, 15-26 (2006).
150. Cortés Vegaz, R. Universidad de Valencia (2010).
151. Budweiser, S., et al. NT-proBNP in chronic hypercapnic respiratory failure: A marker of disease severity, treatment effect and prognosis. *Respiratory Medicine* **101**, 2003-2010 (2007).
152. Moroni, F., et al. NT-proBNP in elderly inpatients: an useful marker for detecting heart failure? *Recenti progressi in medicina* **99**, 451-457 (2008).
153. Ventetuolo, C.E. & Levy, M.M. Cardiac Biomarkers in the Critically Ill in *Biomarkers in the critically ill patient*, Vol. 27 (ed. Levy, M.M.) 327-343 (Critical Care Clinics, 2011).
154. Palazzuoli, A., Gallotta, M., Quatrini, I. & Nuti, R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular health and risk management* **6**, 411-418 (2010).
155. Fradley, M.G., et al. Reference Limits for N-Terminal-pro-B-Type Natriuretic Peptide in Healthy Individuals (from the Framingham Heart Study). *American Journal of Cardiology* **108**, 1341-1345 (2011).
156. Bettencourt, P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *European Journal of Heart Failure* **6**, 359-363 (2004).
157. Steg, P.G., et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* **128**, 21-29 (2005).

158. Thomas, M.D., *et al.* Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function. *Heart* **92**, 603-608 (2006).
159. Maisel, A.S. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure (vol 347, pg 161, 2002). *New England Journal of Medicine* **347**, 1126-1126 (2002).
160. Januzzi, J.L., *et al.* The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology* **95**, 948-954 (2005).
161. Pascual Figal, D.A., *et al.* Usefulness of NTproBNP in the emergency management of patients with severe dyspnea and an uncertain heart failure diagnosis. *Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca* **58**, 1155-1161 (2005).
162. Wang, L., Hu, S.-Y., Wu, X. & Ju, X.-F. Significances of NT-proBNP and hs-CRP in heart failure. *Zhonghua yi xue za zhi* **90**, 1635-1636 (2010).
163. Paramo, J.A. Nuevos biomarcadores en enfermedades cardiovasculares: ¿Listos para su aplicación clínica? *Rev Med Univ Navarra* **53**, 3-8 (2009).
164. Robaei, D., *et al.* Effect of NT-proBNP testing on diagnostic certainty in patients admitted to the emergency department with possible heart failure. *Annals of Clinical Biochemistry* **48**, 212-217 (2011).
165. Noveanu, M., *et al.* Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *Critical Care* **15**(2011).
166. Pudil, R., *et al.* Plasma interleukin-6 level is associated with NT-proBNP level and predicts short- and long-term mortality in patients with acute heart failure. *Acta medica (Hradec Kralove) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Kralove* **53**, 225-228 (2010).
167. Alehagen, U., Dahlstrom, U. & Lindahl, T.L. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *European Journal of Heart Failure* **11**, 354-360 (2009).
168. Tait, L., *et al.* The REFER (REFer for Echocardiogram) protocol: a prospective validation of a clinical decision rule, NT-proBNP, or their combination, in the diagnosis of heart failure in primary care. Rationale and design. *Bmc Cardiovascular Disorders* **12**(2012).
169. Koc, M., Bozkurt, A., Sahin, D.Y., Unal, I. & Acarturk, E. Cutoff values of NT-proBNP for the prediction of low functional capacity, decreased ejection fraction and cardiovascular events in patients with heart failure. *Cardiology Journal* **16**, 43-51 (2009).

170. Sabatasso, S., *et al.* Sensitivity and specificity of NT-proBNP to detect heart failure at post mortem examination. *International Journal of Legal Medicine* **125**, 849-856 (2011).
171. Wang, Y., Yang, Y., Chen, P., Luo, Y. & Yang, Y. Effect of nasal intermittent positive pressure ventilation on N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and type II respiratory failure. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences* **37**, 325-331 (2012).
172. Hoiseh, A.D., Omland, T., Hagve, T.-A., Brekke, P.H. & Soyseth, V. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD - a prospective cohort study. *Respiratory Research* **13**(2012).
173. Nowak, A., *et al.* Direct Comparison of Three Natriuretic Peptides for Prediction of Short- and Long-term Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* **141**, 974-982 (2012).
174. Christ-Crain, M., *et al.* Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *Journal of Internal Medicine* **264**, 166-176 (2008).
175. Reny, J.-L., *et al.* Admission NT-proBNP levels, renal insufficiency and age as predictors of mortality in elderly patients hospitalized for acute dyspnea. *European Journal of Internal Medicine* **20**, 14-19 (2009).
176. Frankenstein, L., *et al.* The prognostic value of individual NT-proBNP values in chronic heart failure does not change with advancing age. *Heart* **95**, 825-829 (2009).
177. Wei, B.-q., *et al.* Value of plasma NT-proBNP for diagnosing heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi* **40**, 34-38 (2012).
178. Farráis Villalba, M. & Rodríguez Esteban, M. Marcadores pronósticos en la insuficiencia cardíaca. Situación actual. *TITLEREVISTA* **134**, 310-311 (2010).
179. Verdiani, V., *et al.* NT-ProBNP reduction percentage during hospital stay predicts long-term mortality and readmission in heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine* **9**, 694-699 (2008).
180. Bayes-Genis, A., *et al.* NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *Journal of Cardiac Failure* **11**, S3-S8 (2005).
181. George, J., *et al.* Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure - Comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Archives of Internal Medicine* **165**, 1304-1309 (2005).
182. Gardner, R.S., Chong, K.S., Morton, J.J. & McDonagh, T.A. A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. *European Journal of Heart Failure* **9**, 266-271 (2007).

183. Wei, B.-Q., *et al.* Value of admission NT-proBNP in predicting in-hospital mortality in decompensated systolic heart failure. *Zhonghua yi xue za zhi* **89**, 1955-1959 (2009).
184. Name Bayona, O., Fernández López, A. & Luaces Cubells, C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *TITLEREVISTA* **119**, 706-714 (2002).
185. Díaz García, R., *et al.* Procalcitonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio. *Documentos de la SEQC 2011* **3**, 14-19 (2011).
186. Meisner, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta* **323**, 17-29 (2002).
187. RichardLenoble, D., *et al.* Changes in procalcitonin and interleukin 6 levels among treated African patients with different clinical forms of malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **91**, 305-306 (1997).
188. Davis, T.M.E., *et al.* Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* **88**, 670-671 (1994).
189. Linscheid, P., *et al.* Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Critical Care Medicine* **32**, 1715-1721 (2004).
190. Assicot, M., *et al.* High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **341**, 515-518 (1993).
191. Reinhart, K. & Meisner, M. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin. in *Crit Care Clin*, Vol. 27 253-256 (2011).
192. Julián Jiménez, A., *et al.* Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* **21**, 23-27 (2009).
193. Meisner, M., *et al.* The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* **18**, 79-87 (2001).
194. Sexton, P.M., *et al.* Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: Potential mediator implications in sepsis. *Critical Care Medicine* **36**, 1637-1640 (2008).
195. Hoffmann, G., *et al.* In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Critical Care Medicine* **29**, 112-116 (2001).
196. Tong, H.-S., *et al.* Serum procalcitonin predicting mortality in exertional heatstroke. *Emergency Medicine Journal* **29**, 113-117 (2012).
197. Sakran, J.V., *et al.* The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* **73**, 413-418 (2012).

198. Erren, M., *et al.* Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* **19**, 2355-2363 (1999).
199. Abbasi, A., *et al.* Plasma Procalcitonin Is Associated with Obesity, Insulin Resistance, and the Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **95**, E26-E31 (2010).
200. Picariello, C., *et al.* The impact of admission procalcitonin on prognosis in acute coronary syndromes: a pilot study. *Biomarkers* **17**, 56-61 (2012).
201. Schioppa, A., *et al.* Plasma procalcitonin and the risk of cardiovascular events and death: a prospective population-based study. *Journal of Internal Medicine* **272**, 484-491 (2012).
202. Becker, K.L., Snider, R. & Nylén, E.S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Critical Care Medicine* **36**, 941-952 (2008).
203. Thuemer, O., Huttemann, E. & Sakka, S.G. Procalcitonin as an early marker of sepsis. *Anaesthetist* **55**, 650-654 (2006).
204. Simon, L., Gauvin, F., Amre, D.K., Saint-Louis, P. & Lacroix, J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* **39**, 206-217 (2004).
205. Teixeira, A., Legrain, S. & Ray, P. Etiological diagnosis of acute dyspnea in elderly patients: role of biomarkers in emergencies. *Presse Medicale* **38**, 1506-1515 (2009).
206. Cinar, O., *et al.* Evaluation of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, procalcitonin, and mid-regional pro-adrenomedullin for the diagnosis and risk stratification of dyspneic ED patients. *The American journal of emergency medicine* **30**(2012).
207. Gendrel, D., *et al.* Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatric Infectious Disease Journal* **18**, 875-881 (1999).
208. Kruger, S., Pletz, M.W. & Rohde, G. Biomarkers in community acquired pneumonia - what did we learn from the CAPNETZ study? *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* **65**(2011).
209. Brunkhorst, F.M., Al-Nawas, B., Krummenauer, F., Forycki, Z.F. & Shah, P.M. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* **8**, 93-100 (2002).
210. Travaglino, F., *et al.* Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *Bmc Infectious Diseases* **12**(2012).

211. Freund, Y., *et al.* Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers* **17**, 590-596 (2012).
212. Chen, W., Li, L.-j., Gu, X.-y., Wang, S.-z. & Zhao, L. The predictor value of peripheral blood procalcitonin levels in the evaluation of prognosis of patients with septic shock. *Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue* **24**, 470-473 (2012).
213. Moretti, D., Ramirez, M.M., Settecase, C.J., Bagilet, D.H. & Quaglino, M.B. Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis. *Medicina Intensiva* **37**, 156-162 (2013).
214. Ruiz-Rodriguez, J.C., *et al.* Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Medicina Intensiva* **36**, 475-480 (2012).
215. Azevedo, J.R.A.d., *et al.* Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes* **39**, 456-461 (2012).
216. Magrini, L., *et al.* Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* **17**, 133-142 (2013).
217. Park, J.H., Wee, J.H., Choi, S.P. & Oh, S.H. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *American Journal of Emergency Medicine* **30**, 1248-1254 (2012).
218. Puñal Biobóo, J., Otero Barros, M.T., Vázquez Lago, J.M. & Queiro Verdes, T. Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. (ed. Consellería de Sanidade, A.d.A.d.T.S.d.G.) 41 (Santiago de Compostela, 2010).
219. Schuetz, P., *et al.* Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-based child health : a Cochrane review journal* **8**, 1297-1371 (2013).
220. Hohn, A., *et al.* Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *Bmc Infectious Diseases* **13**(2013).
221. Dubos, F., *et al.* Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *Journal of Pediatrics* **149**, 72-76 (2006).
222. Ammori, B.J., *et al.* Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission. *British Journal of Surgery* **90**, 197-204 (2003).
223. Kylanpaa-Back, M.L., *et al.* Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Critical Care Medicine* **29**, 63-69 (2001).

224. Kitamura, K., *et al.* Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma (Reprinted from *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol 192, pg 553-560, 1993). *Biochemical and Biophysical Research Communications* **425**, 548-555 (2012).
225. Beltowski, J. & Jamroz, A. Adrenomedullin - What do we know 10 years since its discovery? *Polish Journal of Pharmacology* **56**, 5-27 (2004).
226. Bunton, D.C., Petrie, M.C., Hillier, C., Johnston, F. & McMurray, J.J.V. The clinical relevance of adrenomedullin: a promising profile? *Pharmacology & Therapeutics* **103**, 179-201 (2004).
227. Marutsuka, K., *et al.* Immunohistological localization and possible functions of adrenomedullin. *Hypertension Research* **26**, S33-S40 (2003).
228. von Haehling, S., *et al.* Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* **12**(2010).
229. Khan, S.Q., *et al.* Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* **49**(2007).
230. Morgenthaler, N.G., Struck, J., Alonso, C. & Bergmann, A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clinical Chemistry* **51**, 1823-1829 (2005).
231. Herrero Puente, P., *et al.* Midregional proadrenomedullin plasma concentration in emergency patients with dyspnea due to respiratory disease: a pilot study. *Emergencias* **24**(2012).
232. Brouwers, F.P., *et al.* Influence of age on the prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in the general population. *Heart* **98**(2012).
233. Wu, A.H.B., *et al.* The effect of diabetes on the diagnostic and prognostic performance of mid-region pro-atrial natriuretic peptide and mid-region pro-adrenomedullin in patients with acute dyspnea. *Biomarkers* **17**(2012).
234. Tang, W.H.W. Contemporary Challenges in Translating Biomarker Evidence Into Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology* **55**, 2077-2079 (2010).
235. Potocki, 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. *Critical Care* **13**(2009).
236. Maisel, A., *et al.* Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* **55**(2010).

237. Potocki, M., Ziller, R. & Mueller, C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Current heart failure reports* **9**(2012).
238. Marino Genicio, R., *et al.* Utilidad de la MR-proadrenomedulina y de la copeptina como predictores de mortalidad a los 30 días en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. in *Emergencias*, Vol. 25 328-329 (2013).
239. Maisel, A., *et al.* Midregion Prohormone Adrenomedullin and Prognosis in Patients Presenting With Acute Dyspnea Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* **58**(2011).
240. Khan, S.Q., *et al.* Mid-regional pro-adrenomedullin predicts risk of death or heart failure in patients with acute myocardial infarction - the Leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study. *Circulation* **114**(2006).
241. Dhillon, O.S., *et al.* Prognostic Value of Mid-Regional Pro-Adrenomedullin Levels Taken on Admission and Discharge in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II Study. *Journal of the American College of Cardiology* **56**(2010).
242. Tzikas, S., *et al.* MR-proANP and MR-proADM for risk stratification of patients with acute chest pain. *Heart* **99**, 388-395 (2013).
243. Wild, P.S., *et al.* Midregional Proadrenomedullin for Prediction of Cardiovascular Events in Coronary Artery Disease: Results from the AtheroGene Study. *Clinical Chemistry* **58**(2012).
244. Bhandari, S.S., Davies, J.E., Struck, J. & Ng, L.L. The midregional portion of proadrenomedullin is an independent predictor of left ventricular mass index in hypertension. *Metabolism-Clinical and Experimental* **59**(2010).
245. Alehagen, U., Dahlstrom, U., Rehfeld, J.F. & Goetze, J.P. Pro-A-Type Natriuretic Peptide, Proadrenomedullin, and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Used in a Multimarker Strategy in Primary Health Care in Risk Assessment of Patients With Symptoms of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* **19**, 31-39 (2013).
246. Christ-Crain, M., *et al.* Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Critical Care* **9**(2005).
247. Angeletti, S., Battistoni, F., Fioravanti, M., Bernardini, S. & Dicuonzo, G. Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **51**, 1059-1067 (2013).
248. Tudela, P., *et al.* Biological markers for predicting bacterial infection, bacteremia, and severity of infection in the emergency department. *Emergencias* **24**, 348-356 (2012).
249. Pezzilli, R., *et al.* Time course of proadrenomedullin in the early phase of septic shock. A comparative study with other proinflammatory proteins. *Panminerva Medica* **54**(2012).

250. Wang, R.-l. & Kang, F.-x. Prediction about severity and outcome of sepsis by pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin. *Chinese journal of traumatology = Zhonghua chuang shang za zhi / Chinese Medical Association* **13**(2010).
251. Bereciartua Urbieta, E., *et al.* Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. in *Rev Lab Clin*, Vol. 4 23-29 (Elsevier España, S.L., 2011).
252. Krueger, S., *et al.* Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers to Predict Short- and Long-Term Survival in Community-acquired Pneumonia Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **182**(2010).
253. Courtais, C., *et al.* Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *American Journal of Emergency Medicine* **31**, 215-221 (2013).
254. Suberviola, B., *et al.* Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Medical Weekly* **142**(2012).
255. Torres, A., Ramirez, P., Montull, B. & Menendez, R. Biomarkers and Community-Acquired Pneumonia: Tailoring Management with Biological Data. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* **33**(2012).
256. Hartmann, O., *et al.* Time-dependent Cox regression: Serial measurement of the cardiovascular biomarker proadrenomedullin improves survival prediction in patients with lower respiratory tract infection. *International Journal of Cardiology* **161**, 166-173 (2012).
257. Meng, D.Q., Li, X.J., Song, X.Y., Xin, J.B. & Yang, W.B. Diagnostic and Prognostic Value of Plasma Adrenomedullin in COPD Exacerbation. *Respir Care* **59**, 1542-1549 (2014).
258. Palladini, G., *et al.* Midregional proadrenomedullin (MR-proADM) is a powerful predictor of early death in AL amyloidosis. *Amyloid-Journal of Protein Folding Disorders* **18**, 216-221 (2011).
259. Artunc, F., *et al.* Plasma Concentrations of the Vasoactive Peptide Fragments Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, C-Terminal Pro-Endothelin 1 and Copeptin in Hemodialysis Patients: Associated Factors and Prediction of Mortality. *PLoS ONE* **9**, e86148 (2014).
260. Shah, R.V., *et al.* Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European Heart Journal* **33**(2012).
261. Brunner-La Rocca, H.-P., Sanders-van Wijk, S. & Knackstedt, C. Biomarkers in patients with acute dyspnoea: what for? *European Heart Journal* **33**(2012).

262. Möckel, M., *et al.* Mid-regional pro-adrenomedullin improves disposition strategies for patients with acute dyspnoea: results from the BACH trial. *Emergency Medicine Journal* (2012).
263. Behrendt, C.E. Acute respiratory failure in the United States: incidence and 31-day survival. *Chest* **118**, 1100-1105 (2000).
264. Abidov, A., *et al.* Prognostic Significance of Dyspnea in Patients Referred for Cardiac Stress Testing. *New England Journal of Medicine* **353**, 1889-1898 (2005).
265. Iribarren-Diarasarri, S., *et al.* Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tras su ingreso en una Unidad de Medicina Intensiva. El papel de la calidad de vida. *Medicina Intensiva* **29**, 204-211 (2005).
266. Vitacca, M., *et al.* Non invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: Short and longterm prognosis. *Intensive Care Medicine* **22**, 94-100 (1996).
267. Safwenberg, U., Terént, A. & Lind, L. The Emergency Department presenting complaint as predictor of in-hospital fatality. *European Journal of Emergency Medicine* **14**(2007).
268. Stefan, M.S., *et al.* Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. *J Hosp Med* **8**, 76-82 (2013).
269. Caruhel, P., Mazier, C., Kunde, J., Morgenthaler, N.G. & Darbouret, B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system BRAHMS KRYPTOR (R). *Clinical Biochemistry* **42**(2009).
270. Plant, P.K., Owen, J.L. & Elliott, M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **355**, 1931-1935 (2000).
271. Schönhofer, B., *et al.* [Non-invasive ventilation as treatment for acute respiratory insufficiency. Essentials from the new S3 guidelines]. *Der Anaesthetist* **57**, 1091-1102 (2008).
272. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012 Disponible. (ed. España, G.d.) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid).
273. Wang, S., *et al.* Epidemiology of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure - a retrospective population-based study %U <http://www.biomedcentral.com/1471-227X/13/6>. *BMC Emergency Medicine* **13** %@ 1471-227X, 6 (2013).
274. Vinyoles, E. Prevalencia de obesidad en España. *Hipertensión y Riesgo Vascular* **25**, 266-267 (2008).

275. Banegas Banegas, J.R. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión* **22**, 353-362 (2005).
276. Tomás Vega Alonso, A., Lozano Alonso, J.E., Álamo Sanz, R. & Lleras Muñoz, S. Prevalencia de la hipertensión arterial en la población de Castilla y León. *Gaceta Sanitaria* **22**, 330-336 (2008).
277. Pinero-Zapata, M., Cinesi-Gomez, C. & Luna-Maldonado, A. Mortality in patients with acute respiratory failure on chronic treatment with benzodiazepines. *Enferm Clin* **23**, 89-95 (2013).
278. Soriano, J.B., *et al.* Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. *Archivos de Bronconeumología* **46**, 522-530 (2010).
279. Martínez García, M.A., Fluxá Carrascosa, C., Chiner Vives, E. & Asencio Aznar, A. *Trastornos Respiratorios relacionados con la Obesidad (SAHS y SHO)*, (Gráficas Naranjo, S.L., Valencia, 2009).
280. Río Vázquez, V. & Anías Calderón, J. Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones cardiovasculares en el Síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* **28**(2009).
281. Medrano Albero, M.J., Boix Martínez, R., Cerrato Crespán, E. & Ramírez Santa-Pau, M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Revista Española de Salud Pública* **80**, 05-15 (2006).
282. Go, A.S., *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* **285**, 2370-2375 (2001).
283. Kannel, W.B., Wolf, P.A., Benjamin, E.J. & Levy, D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* **82**, 2n-9n (1998).
284. Lloyd-Jones, D.M., *et al.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* **110**, 1042-1046 (2004).
285. Furberg, C.D., *et al.* Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* **74**, 236-241 (1994).
286. Vázquez Ruiz de Castroviejo, E., *et al.* Análisis de la frecuencia de las arritmias cardíacas y de los trastornos de conducción desde una perspectiva asistencial. *Revista Española de Cardiología* **58**, 657-665 (2005).
287. Cardiología, S.E.d. La SEC presenta novedades sobre la prevalencia de arritmias y enfermedades cardiovasculares. in *Electrofisiología y Arritmias* (2010).

288. de Lucas Ramos, P., Rodríguez González-Moro, J.M., Paz González, L., Santa-Cruz Siminiani, A. & Cubillo Marcos, J.M. Estado actual de la ventilación mecánica domiciliaria en España: resultados de una encuesta de ámbito nacional. *Archivos de Bronconeumología* **36**, 545-550 (2000).
289. Gonzalez Solanellas, M., Cabrero Sobrino, P., Lancho Lancho, S. & Torres Sánchez, A. Consumo crónico de benzodiazepinas en ancianos. *Atencion Primaria* **33**, 333-349 (2004).
290. Vedia Urgell, C., Bonet Monne, S., Forcada Vega, C. & Parellada Esquius, N. Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria. *Atención Primaria* **36**, 239-245 (2005).
291. Gavilán Moral, E., Morales Suárez-Varela, M.T., Hoyos Esteban, J.A. & Pérez Suanes, A.M. Polimedicación y prescripción de fármacos inadecuados en pacientes ancianos inmovilizados que viven en la comunidad. *Atención Primaria* **38**, 476-480 (2006).
292. Sala, E., *et al.* Actividad de una unidad de cuidados respiratorios intermedios dependiente de un servicio de neumología. *Archivos de Bronconeumología* **45**, 168-172 (2009).
293. Petty, T., Bigelow, D. & Nett, L. The Intensive Respiratory Care Unit-An Approach to the Care of Acute Respiratory Failure. *Calif. Med.* **107**, 381-384 (1967).
294. Petty, T.L., Lakshminarayan, S.S., Sahn, S.A., Zwillich, C.W. & Nett, L.M. Intensive respiratory care unit: Review of ten years' experience. *JAMA* **233**, 34-37 (1975).
295. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute Respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 283-291 (2001).
296. González Barcala, F.J., Zamarrón Sanz, C., Salgueiro Rodríguez, M. & Rodríguez Suárez, J.R. Ventilación no invasiva en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica en una sala de hospitalización convencional. *Anales de Medicina Interna* **21**, 13-19 (2004).
297. Carpe-Carpe, B., Hernando-Arizaleta, L., Ibáñez-Pérez, M.C., Palomar-Rodríguez, J.A. & Esquinas-Rodríguez, A.M. Evolución del uso de la ventilación mecánica no invasiva en enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una región española, 1997-2010. *Archivos de Bronconeumología* **49**, 330-336 (2013).
298. Segrelles Calvo, G., *et al.* Ventilación mecánica no invasiva en una población anciana que ingresa en una unidad de monitorización respiratoria, causas, complicaciones y evolución al año de seguimiento. *Archivos de Bronconeumología* **48**, 349-354 (2012).
299. Rodríguez Mulero, L., *et al.* Factores de predicción del éxito de la ventilación no invasiva en el tratamiento del edema agudo de pulmón cardiogénico. *Medicina Clínica* **124**, 126-131 (2005).

300. Evolución de la Estancia Media en los Hospitales Generales del Sistema Nacional de Salud: Años 2001-2012. in *Serie Informes Breves CMBD* (Madrid, 2014).
301. Sánchez-Oro Gómez, R., *et al.* Factores predictores de muerte en pacientes hospitalizados que requieren ventilación mecánica no invasiva. in *39º Congreso Neumotur*, Vol. 25 50-51 (Rev Esp Patol Torac, Badajoz, 2013).
302. Keenan, S.P., *et al.* Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *Canadian Medical Association Journal* **183**, E195-E214 (2011).
303. Echave-Sustaeta, J., *et al.* Pronóstico tras una agudización grave de la EPOC tratada con ventilación mecánica no invasiva. *Archivos de Bronconeumología* **46**, 405-410 (2010).
304. Nin Vaeza, N., *et al.* Estudio multicéntrico sobre la asociación entre variables relacionadas con la resucitación y la mortalidad en la sepsis grave. *Medicina Intensiva* **29**, 212-218 (2005).
305. Iñigo, J., Sendra, J.M., Díaz, R., Bouza, C. & Sarría-Santamera, A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Medicina Intensiva* **30**, 197-203 (2006).
306. Brun-Buisson, C. Épidémiologie des états septiques graves. *La Presse Médicale* **35**, 513-520 (2006).
307. Peake, S.L., *et al.* Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* **80**, 811-818 (2009).
308. Connors, A.F., Jr., *et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* **154**, 959-967 (1996).
309. Chu, C.M., *et al.* Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax* **59**, 1020-1025 (2004).
310. Confalonieri, M., *et al.* Noninvasive mechanical ventilation improves the immediate and long-term outcome of COPD patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* **9**, 422-430 (1996).
311. Bardi, G., *et al.* Nasal ventilation in COPD exacerbations: early and late results of a prospective, controlled study. *Eur Respir J* **15**, 98-104 (2000).
312. Farrero, E., Prats, E., Manresa, F. & Escarrabill, J. Outcome of non-invasive domiciliary ventilation in elderly patients. *Respir Med* **101**, 1068-1073 (2007).
313. Robles, R., Barroso, S. & Ruiz-Calero, R. Papel de la cistatina C en la valoración de la función renal y su relación con el riesgo cardiovascular. *Hipertensión* **24**, 201-208 (2007).

314. Ruilope, L.M., van Veldhuisen, D.J., Ritz, E. & Luscher, T.F. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile. *Journal of the American College of Cardiology* **38**, 1782-1787 (2001).
315. Wang, T.J., Gona, P. & Larson, M.G. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *Journal of Vascular Surgery* **45**, 638 (2007).
316. Hernández-Pedroso, W., Rittoles-Navarro, A., González-López, A., Joanes-Fiol, J. & Gamador-Armenteros, A. Catabolismo proteico en el paciente politraumatizado. *Rev Cubana Med Milit* **29(3)**, 157-161 (2012).
317. James, J.H., Luchette, F.A., McCarter, F.D. & Fischer, J.E. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The Lancet* **354**, 505-508 (1999).
318. Manikis, P., Jankowski, S., Zhang, H., Kahn, R.J. & Vincent, J.-L. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *The American Journal of Emergency Medicine* **13**, 619-622 (1995).
319. Levy, B., Gibot, S., Franck, P., Cravoisy, A. & Bollaert, P.-E. Relation between muscle Na+K+ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *The Lancet* **365**, 871-875.
320. Montmany Vioque, S., *et al.* Medición del ácido láctico en pacientes politraumatizados y su utilidad como factor predictor de mortalidad y fallo multiorgánico. *Cirugía Española* **90**, 107-113 (2012).
321. Christ-Crain, M. & Muller, B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* **135**, 451-460 (2005).
322. Plascencia Zurita, L., Pizaña Dávila, A. & Morales Camporredondo, I. Procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva. in *Acta Médica Grupo Ángeles*, Vol. 9 (2011).
323. Hausfater, P. Procalcitonina: ¿marcador de elección de infección bacteriana en 2007? *Acta bioquímica clínica latinoamericana* **43**, 391-396 (2009).

