

[suPAR]

Monografía

Contenido:

suPAR – Bases	2
<u>suPAR en:</u>	
Población general	5
Servicio de Urgencias	9
Enfermedades infecciosas	16
Cáncer	21
Endocrinología	25
Neuropsiquiatría	27
Enfermedades cardiovasculares	29
Enfermedades Pulmonares	35
Gastroenterología	38
Nefrología	41
Cuidados Intensivos	43
Cirugía	46
Apéndices	52
Notas	56

Bases de suPAR

El biomarcador suPAR (receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa) es la forma soluble de la proteína uPAR unida a la membrana celular, la cual está expresada principalmente en células inmunológicas, células endoteliales y en células de músculo liso. uPAR está liberada en inflamación o activación inmune y por lo tanto **el nivel** de suPAR refleja el grado de activación inmune en el sujeto¹. En todos los seres humanos los niveles basales de suPAR están individualmente determinados y se elevan con la edad.

Estudios han mostrado que el nivel de suPAR está asociado con morbilidad y mortalidad en un número de enfermedades agudas y crónicas en la población general²⁻¹⁵. El nivel de suPar puede estar elevado por varias enfermedades y no está asociado con una enfermedad específica sólo. Por lo tanto, se puede aplicar como un marcador pronóstico y no como un marcador diagnóstico. Esta propiedad puede ser utilizada para la estratificación de riesgo en pacientes no seleccionados.

Originalmente, uPAR (receptor activador del plaminogeno tipo uroquinasa) fue demostrado como un receptor para uroquinasa (uPA) el cual escinde plasminógeno en plasmina activa. Además, uPAR interactúa con otras proteínas y juega un papel en procesos celulares muy importantes, como la migración, adhesión, angiogénesis, proliferación y quimiotaxis¹.

La proteína suPAR fue descubierta en 1992¹. Desde su descubrimiento, ha empezado a evidenciarse que suPAR está elevado en pacientes con enfermedades¹² (incluyendo enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales y pulmonares) y varias enfermedades infecciosas¹⁷⁻²² (tuberculosis, HIV, malaria

sepsis, meningitis, neumonía). Además, y lo más importante, a mayor nivel de suPAR el pronóstico es peor.

En varias enfermedades, el nivel de suPAR discrimina no-supervivientes de supervivientes. El nivel de suPAR refleja la inflamación crónica y por lo tanto su uso ha sido estudiado como un marcador potencial de desarrollo de enfermedades y estudios han mostrado que un nivel elevado predice desarrollo de enfermedades crónicas y cáncer en la población general^{2,16}.

El nivel de suPAR en sangre es estable sin variación diurna y sin cambios tras el ayuno. suPAR puede ser medido en sangre, plasma, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido ascítico y líquido pleural²³. El nivel aumenta y disminuye con progresión y mejoría de una enfermedad respectivamente, pero más lento comparado p.e. con la proteína C-reactiva (PCR).

El nivel normal de suPAR en plasma es de 2-3 ng/mL en sujetos sanos, sobre 3-4 ng/mL en pacientes no seleccionados en servicios de urgencias y sobre 9-10 ng/mL en pacientes es estado crítico.

Para información adicional, por favor mirar apéndices y secciones posteriores.

1. Ploug M1, Eriksen J, Plesner T, Hansen NE, Danø K.A soluble form of the glycolipid-anchored receptor for urokinase-type plasminogen activator is secreted from peripheral blood leukocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Biochem.* 1992 Sep 1;208(2):397-404.
2. Eugen-Olsen, J. et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* 2010;268, 296–308.
3. Borne Y, Persson M, Melander O, et al. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *European journal of heart failure* 2014;16:377-83.
4. Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzedah N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *Journal of the American Heart Association* 2014;3:e001118.
5. Gumus A, Altintas N, Cinarka H, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015;10:357-65.

6. Lyngbaek S, Andersson C, Marott JL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clinical chemistry* 2013;59:1621-9.
7. Lyngbaek S, Marott JL, Moller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *The American journal of cardiology* 2012;110:1756-63.
8. Molkanen T, Ruotsalainen E, Thorball CW, et al. Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predicts mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1417-24.
9. Persson M, Ostling G, Smith G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45:18-23.
10. Raggam RB, Wagner J, Pruller F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of internal medicine* 2014;276:651-8.
11. Hayek S, Sever S, Ko Y et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12; 373(20):1916-25.
12. Reichsoellner M, Raggam RB, Wagner J, Krause R, Hoenigl M. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome. *Journal of clinical microbiology* 2014;52:4063-6.
13. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz Ruiz A, Lopez-Hoyos M, Santibanez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive care medicine* 2013;39:1945-52.
14. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2012;32:500-9.
15. Rasmussen LJH, Ladelund S, Haupt TH, Ellekilde GE, Eugen-Olsen J, Andersen O. Combining National Early Warning Score With Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based Cohort Study. *Crit Care Med*. 2018 Dec;46(12):1961-1968.
16. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *Journal of critical care* 2014;29:144-9.
17. Lyngbaek S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *International journal of cardiology* 2013;167:2904-11.
18. Sidenius N, Sier CF, Ullum H et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96(13):4091-4095.
19. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):686-692.
20. Perch M, Kofoed P, Fischer TK et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite Immunol* 2004;26(5):207-211.
21. Tzanakaki G, Pappas M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1157-1162.
22. Wrotek A, Jackowska T. The role of the soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) in children with pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol* 2015;209:120-3. doi: 10.1016/j.resp.2014.12.018. Epub: 2015 Jan 17.:120-123.
23. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2008 Feb;80(2):209-16.

suPAR en la población general

Los siguientes factores están asociados con nivel elevado de suPAR:

- Hábito tabáquico¹⁻⁵
- Obesidad³
- IAM previo³
- Colesterol HDL bajo/colesterol LDL alto¹⁻³
- Mala dieta³
- Inactividad física - sedentarismo³
- Edad avanzada^{1-3, 5, 6}

Además, un nivel elevado de suPAR está asociado con incidencia futura de:

- Mortalidad¹
- Enfermedades cardiovasculares^{1,2,8}
- Cáncer^{1,5}
- Diabetes tipo 2¹
- Insuficiencia renal⁷

Finalmente, un cambio hacia un estilo de vida más saludable está asociado con una disminución de suPAR – y la resultante de suPAR es predictor de consecuencias (mortalidad). Por lo tanto, suPAR no es una sentencia de muerte - es una señal de advertencia temprana⁸.

En población general, el nivel de suPAR es más alto en mujeres que hombres; los niveles de suPAR en hombres y mujeres jóvenes y sanos son sobre 2,5 ng/mL y 3,0 ng/mL respectivamente. El nivel de suPAR aumenta ligeramente con la **edad**, sobre todo está afectado

por el **estilo de vida y los factores de riesgo**. Entre el estilo de vida, el factor definitivamente más importante es el **tabaquismo**. En fumadores que fuman diariamente está asociado con un incremento en el nivel de suPAR de 1-1,5 ng/mL comparado con los no fumadores^{1-5,7,8}

Además, **dietas carenciadas** y en menor grado, el **sedentarismo podría** incrementar el nivel de suPAR³. Sin embargo, el impacto en suPAR es significativamente menor comparado con el impacto de fumar (sobre 0,2 ng/mL para mala dieta). La asociación entre consumo de alcohol y suPAR no está clara^{2,3,5}, pero enfermedades etílicas hepáticas causan niveles muy altos de suPAR⁸.

Además, los niveles **de riesgo cardiovascular** afectan a los niveles de suPAR, ya que hay una ligera asociación positiva con colesterol LDL y una clara asociación negativa con HDL colesterol¹⁻³. **IAM previos** causan una elevación en el nivel de suPAR sobre 0,4 ng/mL^{3,7}. Dos estudios han demostrado una asociación entre presión elevada sanguínea y suPAR^{1,2}, pero en un tercer estudio esto podría no estar confirmado³. Un IMC de 20-35 kg/m² no ha tenido efecto notable en el nivel de suPAR, pero en **obesidad mórbida** (IMC > 40) el nivel de suPAR está sobre 0,5 ng/mL más alto que en sujetos de peso normal³.

suPAR y futuro de desarrollo de enfermedades

En la población general una elevación del nivel de suPAR está asociado con futuro **desarrollo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2** y es un **predictor de mortalidad precoz y de fallo renal**. (Figura 1)^{1,2,5,7}.

Curiosamente, datos no publicados de la cohorte danesa Inter99 (la cohorte en Haupt et al³) muestra que el riesgo de mortalidad está asociado con el nivel de suPAR en sí mismo y no con factores de riesgo subyacente que causan un incremento en el nivel de suPAR.

Por ejemplo, el riesgo de mortalidad en no fumadores con un nivel alto de suPAR está aumentado comparado con fumadores con bajo nivel de suPAR. Así, conociendo los factores de riesgo en un sujeto puede apuntar a la razón de un nivel de suPAR elevado, pero todavía parece que el mayor determinante del riesgo en el sujeto es la elevación del nivel suPAR.

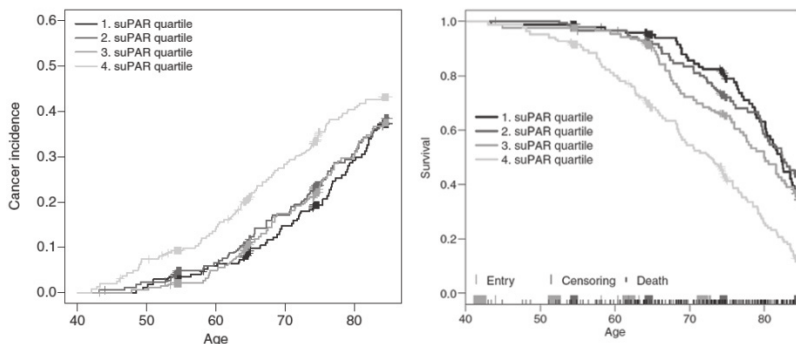


Figura 1. El diagrama de la izquierda muestra la incidencia de cáncer durante 12.6 años de seguimiento de 2.602 sujetos en la cohorte danesa MONICA. El nivel de suPAR está debajo de 3,4 ng/mL en el 1er cuartil y por encima de 4,9 ng/mL en el 4º cuartil. El diagrama de la derecha muestra mortalidad en 1.310 hombres en el mismo estudio. El nivel de suPAR está debajo de 3,1 ng/mL en el 1er cuartil y por encima de 4,7 ng/mL en el 4º cuartil. Figura modificada, original en Eugen-Olsen et al., JIM 2010.

El impacto global del estilo de vida y factores de riesgo en suPAR

Tenga en cuenta que, aunque los factores de riesgo individuales mencionados anteriormente de manera general tiene un pequeño impacto en suPAR, el **impacto global** de un número de factores de riesgo puede ser considerable. Análisis ajustados muestran que un hombre de 30 años, no fumador y físicamente activo de peso normal con una dieta saludable tiene un nivel de suPAR sobre 2,5 ng/mL mientras un hombre de 30 años de edad, obeso, fumador

importante, sedentario y con una dieta pobre tiene un nivel de suPAR sobre 5,4 ng/mL³. Esto sobrepasa la diferencia entre el 1er y 4º cuartil de suPAR en la figura 1 y por lo tanto indica una diferencia considerable de riesgo.

Un cambio hacia hábitos de vida saludables disminuye suPAR y el resultante suPAR es predictor de mortalidad.

-
1. Eugen-Olsen, J. *et al.* Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J. Intern. Med.* 268, 296–308 (2010).
 2. Borné, Y., Persson, M., Melander, O., Smith, J. G. & Engström, G. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *Eur. J. Heart Fail.* 16, 377–383 (2014).
 3. Haupt, T. H. *et al.* Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomed. Insights* 9, 91–100 (2014).
 4. Persson, M., Engström, G., Björkbacka, H. & Hedblad, B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 220, 502–505 (2012).
 5. Langkilde, A. *et al.* Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 20, 609–618 (2011).
 6. Persson, M., Engström, G., Björkbacka, H. & Hedblad, B. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma is associated with incidence of CVD. Results from the Malmö Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis* 220, 502–505 (2012).
 7. Hayek, S. S. *et al.* Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* 373, 1916–1925 (2015).
 8. Haupt TH *et al.* Healthy lifestyles reduce suPAR and mortality in a Danish general population study. *Immun Ageing.* 22;16:1 (2019).
 9. Zimmermann, H. W., Koch, A., Seidler, S., Trautwein, C. & Tacke, F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 32, 500–509 (2012).
 10. Törnkvist PBS *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor is linearly associated with dietary quality and predicts mortality. *Br J Nutr.* 2019;121(6):699-708.

suPAR en el servicio de urgencias

En servicios de urgencias, estancias cortas y con reducido número de camas, se produce una gran renovación de pacientes. Es necesario asegurar un óptimo tratamiento y observación de los pacientes admitidos en el servicio de urgencias y evaluar el riesgo para asegurar que los pacientes más enfermos sean priorizados en la atención y estudio bajo una observación más cuidadosa. Además, ingresos innecesarios y las complicaciones de estos (discapacidad, delirio, infecciones iatrogénicas) pueden ser evitados identificando esos pacientes que pueden ser dados de alta.

Hasta ahora se ha usado un sistema de triaje sistematizado para evaluar el riesgo y priorizar el orden de pacientes a ser tratados.

Una gran proporción de pacientes admitidos en el servicio de urgencias son pacientes médicos de edad avanzada, que presentan muchas comorbilidades, debilidad y fragilidad presentando con frecuencia síntomas inespecíficos.

Varios estudios de servicios de urgencias localizados en la región de Copenhague, Dinamarca, entre otros el servicio de urgencias del Hospital Hvidovre, Hospital Hillerod y Hospital Frederiksberg han demostrado que suPAR está asociado con:

- Edad^{1,2}
- Comorbilidades múltiples y graves^{1,2}
- Larga estancia hospitalaria²
- Ingreso en Cuidados intensivos^{2,3}
- Reingreso en el plazo de 30 y 90 días²
- Mortalidad a las 48 horas, 30 días y 90 días²

Esto significa que suPAR medido en admisión a **pacientes con urgencias médicas** es más alto en pacientes de **edad avanzada**,

en **pacientes ingresados durante largos periodos** de tiempo, en pacientes ingresados en **cuidados intensivos**, en **enfermedades graves y crónicas** y en pacientes con **multimorbilidad**, así como en pacientes que son reingresados o mueren dentro de los 30 y 90 días¹⁻⁴.

Incluso teniendo en cuenta otros factores pronósticos bien conocidos, incluyendo sexo, edad, Índice de Charlson, y PCR, suPAR todavía sigue siendo un predictor independiente de reingresos y mortalidad dentro de los 30 y 90 días².

Por otro lado, **pacientes con un nivel bajo de suPAR** están en un bajo riesgo de ser reingresados o de morir, comparado con sujetos de la misma edad. Ejemplo:

- La mortalidad a los 30 y 90 días en una cohorte de pacientes por debajo de 70 años es de 1,5% y 2,9% respectivamente
- En un paciente por debajo de 70 años con un nivel de suPAR de **0 - 3 ng/mL**, el riesgo de morir a los 30 y 90 días es 0,3% y 0,8% respectivamente.
- Por comparación, en un paciente por debajo de 70 años con nivel de suPAR por encima de 9 ng/mL el riesgo de morir dentro de los 30 y 90 días es de 19,7% y de 27,6% respectivamente².

Diagnósticos

El nivel de suPAR está elevado en pacientes con urgencias médicas con:

- Cáncer, diabetes, demencia, parálisis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, úlcera péptica, enfermedades hepáticas, enfermedades reumáticas y enfermedades del tracto renoureteral^{1,2,4}.

Datos del servicio de urgencias del Hospital Hvidovre²:

Edad: Mediana de nivel de suPAR (25-75%)

- 0-50 años: 2,3 ng/mL (1.8-3.0)
- 50-70 años: 3.0 ng/mL (2.3-4.2)
- > 70 años: 4.4 ng/mL (3.2-6.1)

Tiempo de hospitalización: Mediana de nivel de suPAR (25-75%)

- 0 días: 2.6 ng/mL (1.9-3.6)
- 2-4 días: 3.7 ng/mL (2.7-5.3)
- > 10 días: 5.1 ng/mL (3.6-7.5)

Ingreso en unidad de cuidados intensivos:

Mediana de nivel suPAR (25-75%):

- No ingresados en cuidados intensivos: 3.2 ng/mL (2.2-4.6)
- Ingresados en cuidados intensivos: 5.6 ng/mL (3.0-7.9)

Índice de Charlson (número y gravedad de comorbilidades):

Mediana de nivel de suPAR (25-75%)

- No comorbilidades: 2.9 ng/mL (2.1-4.2)
- Índice de Charlson =1: 3,7 ng/mL (2.7-5.4)
- Índice de Charlson \geq 4: 7 .2 ng/mL (4.8-10.9)

Reingreso: Mediana de nivel de suPAR (25-75%)

- Ni reingresos ni mortalidad dentro de los 30 días: 3.0 ng/mL (2.2-4.2)
- Reingresos dentro de los 30 días: 3.9 ng/mL (2.7-5.6)

Mortalidad (ver apéndice 1):

Mediana de nivel de suPAR (25-75%)

- No mortalidad dentro de los 30 días: 3.1 ng/mL (2.2-4.5)
- Mortalidad dentro de los 30 días: 6.8 ng/mL (4.7-9.9)
- La mortalidad a los 30 días AUC (área bajo la curva): 0.84 (95% IC 0.81-0.86)

suPAR y signos clínicos

suPAR está correlacionado con enfermedad severa, pero ¿está correlacionado suPAR con signos clínicos? En un estudio publicado en *Critical Care Medicine* en 2018, los autores encontraron que suPAR está correlacionado con el número de signos clínicos (registrados usando el NEWS score) - sin embargo, muchos pacientes con ninguno o 1 signo clínico tuvieron suPAR alto (Figura 2) y esos pacientes (como se ilustra con el encuadre rojo) tuvieron alto riesgo de mortalidad⁵. Interessantemente, suPAR fue incluso más fuerte para esos con ninguno o pocos signos clínicos comparado con los que presentaban múltiples signos clínicos, quizá porque esos pacientes no recibieron el mismo nivel de atención clínica⁵.

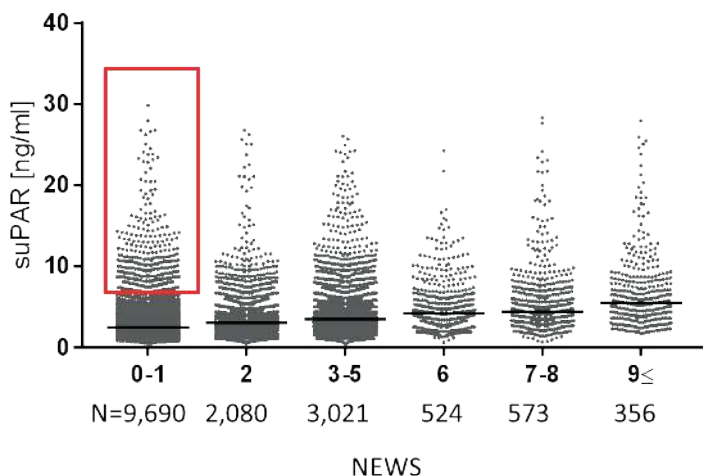


Figura 2: Niveles de suPAR en relación con el NEWS score. N indica el número de pacientes con enfermedad aguda en cada grupo. El enmarcado rojo indica que pacientes con 0-1 puntuación con el score NEWS pueden tener un nivel alto de suPAR⁵

suPAR en un estudio controlado randomizado (RCT)

Un ECR (RCT) incluyendo más de 16.000 pacientes médicos agudos mostro que pacientes a los que se había medido niveles de suPAR (grupo suPAR) eran significativamente dados de alta con más frecuencia dentro de las 24 horas de admisión comparado con los pacientes sin niveles de suPAR medidos (grupo control). Además, **la duración media de la estancia hospitalaria** en el grupo suPAR fue **6,5 horas más corta** comparada con el grupo control ($p < 0.05$)⁶.

Aunque más pacientes fueron significativamente dados de alta dentro de las 24 horas, **no hubo un incremento de mortalidad** entre esos pacientes. En aquellos que fueron dados de alta con suPAR, la mortalidad a los 30 días fue de 1,3% y en el grupo de control fue de 1,8 % ($p = 0.08$). El AUC (area bajo a curva) de suPAR a los 30 días de mortalidad entre los pacientes que se dieron de alta dentro de las 24 horas fue de 0.92.⁷ Datos más extensos del análisis de triaje mostraron que el índice de Youden fue de 5,6 ng/ml. En el triaje de pacientes con suPAR por debajo y por encima del índice de Youden (5,9 ng/ml) resulto un 34% más de pacientes con triaje verde (figura 3).

Incluido N=4420	Triaje estandar (%)	Triaje con suPAR(%)
Categoría Roja	251 (4.9)	369 (9.0)
Categoría Naranja	1241 (28.5)	445 (10.1)
Categoría Amarilla	1243 (28.1)	1267 (28.7)
Categoría Verde	1721 (38.9)	2312 (52.3)

Figura 3. Comparación en la distribución de pacientes en el triaje de grupos entre el triaje estandar y triaje con conocimiento de suPAR. De Schulz et al, 2019.⁷

Las guías clínicas y los valores de corte se han desarrollado en El Hospital Universitario de Copenhague de Hvidovre en Dinamarca, donde la medida de suPAR fue implementada como un procedimiento clínico de rutina en 2013 (figura 4).

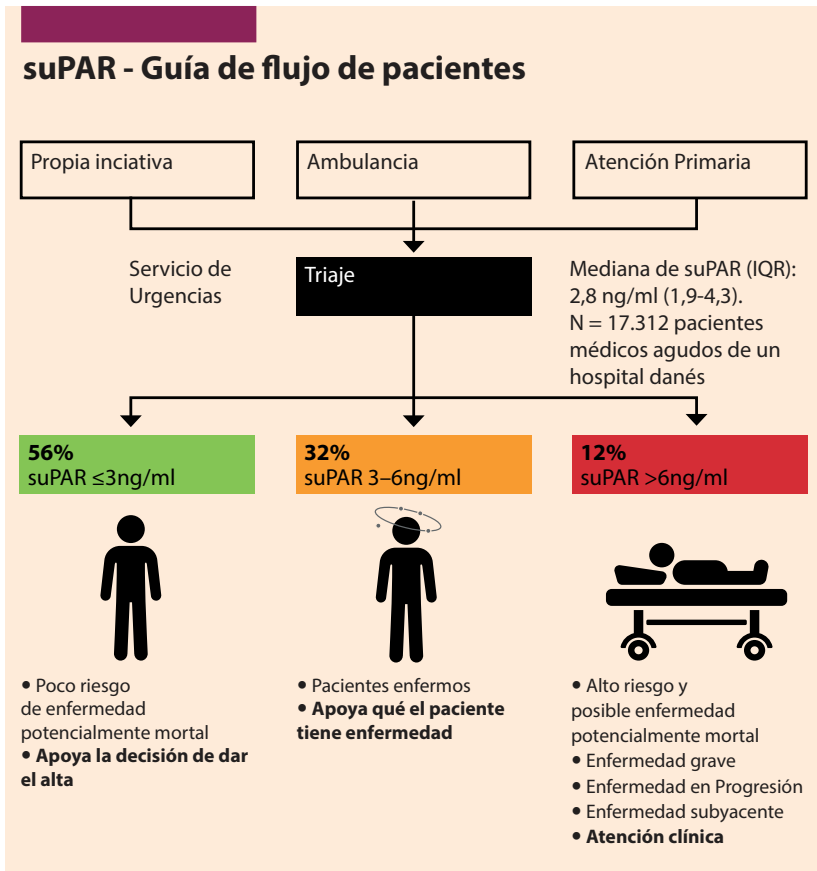


Figura 4: Guía usada en El Hospital Universitario de Copenhague de Hvidovre, Dinamarca.

1. Haupt, T. H. et al. Plasma suPAR levels are associated with mortality, admission time, and Charlson Comorbidity Index in the acutely admitted medical patient: a prospective observational study. *Crit. Care* 16, R130 (2012).
2. Rasmussen, L. J. H. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study *Emerg Med J.* 2016 Nov;33(11):769-775
3. Raggam, R. B. *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J. Intern. Med.* **276**, 651–8 (2014).
4. Nayak, R. K., Allingstrup, M., Phanareth, K. & Kofoed-enevoldsen, A. suPAR as a biomarker for risk of readmission and mortality in the acute medical setting. 62, 1–4 (2015).
5. Rasmussen LJH et al, Combining National Early Warning Score With Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based Cohort Study. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):1961-1968
6. Schultz M at al. Availability of suPAR in emergency departments may improve risk stratification: a secondary analysis of the TRIAGE III trial. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2019 Apr 11;27(1):43. Martin Schultz, Line J. H. Rasmussen, Thomas Høi-Hansen, et al., "Early Discharge from the
7. Schultz et al. Emergency Department Based on Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels: A TRIAGE III Substudy," *Disease Markers*, vol. 2019, Article ID 3403549, 8 pages, 2019

suPAR en enfermedades infecciosas

El nivel de suPAR está elevado en paciente con enfermedades infecciosas comparado con sujetos sanos, y un nivel elevado está asociado con:

- Enfermedades avanzadas
- Mal pronóstico

Esto se aplica a varias enfermedades infecciosas entre otras:

- VIH^{1-5,25}
- Sepsis ⁶⁻¹¹
- Hepatitis B¹²
- Hepatitis C¹³⁻¹⁴
- Tuberculosis ¹⁵⁻¹⁷
- Malaria ¹⁸⁻¹⁹
- Meningitis ²¹⁻²²
- Neumonía ²³⁻²⁴

En general el nivel de suPAR está ligeramente elevado en **pacientes con enfermedades infecciosas** y en todas las enfermedades infecciosas estudiadas una elevación del nivel de suPAR está asociado con un mal pronóstico. En enfermedades infecciosas, el valor diagnóstico de suPAR no es muy distinto, pero por otro lado, es de valor pronóstico.

En pacientes con infección **VIH**, se demostró que el nivel de suPAR está ligeramente elevado y aumenta con el estadio de enfermedad (criterios de OMS). El primer estudio de suPAR en VIH mostró que suPAR fue un marcador pronóstico de la progresión natural de VIH al menos tan fuerte como CD4 y la carga viral¹. La terapia antiretroviral causa una bajada en suPAR sobre un 17%². Sin embargo, un seguimiento del nivel de suPAR en los pacientes a los

5 años de tratamiento es aún más alto que en controles sanos². Efectos secundarios del tratamiento están asociados con niveles más altos de suPAR³. Además de la correlación con los efectos virológicos e inmunológicos de la infección, el nivel de suPAR se correlaciona con la edad, síndrome metabólico, tabaquismo y baja masa muscular⁴. En pacientes HIV con terapia antiretroviral (ART) -supresión viral inducida, suPAR es un predictor superior e independiente de eventos y comorbilidades de no-SIDA (ej. enfermedades cardiovasculares y renales).

En pacientes con **sepsis**⁵⁻⁷, se ha demostrado que el nivel de suPAR es de algún valor diagnóstico como cuando se eleva con sepsis graves y está frecuentemente por encima de 10ng/mL en pacientes con daño en la función del órgano⁸⁻⁹. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestra que la PCR y la procalcitonina (PCT) son mejores marcadores diagnósticos en sepsis bacterianas, mientras suPAR es el mejor marcador pronóstico^{6,10}. En una cohorte más tarde se demostró y validó que suPAR en combinación con la puntuación score APACHE puede mejorar la estratificación de riesgo en pacientes con sepsis¹¹.

El nivel de suPAR está elevado en **pacientes con hepatitis B** con fibrosis hepática comparado con paciente que tienen leve fibrosis o no tienen fibrosis. Así, suPAR podría ser usado para identificar paciente con hepatitis B con fibrosis significativa¹².

En **pacientes con hepatitis C**, el nivel de suPAR está elevado, y aumenta con la severidad de la fibrosis. Ya que, en enfermedades hepáticas y fibrosis se afecta el nivel de suPAR, el valor pronóstico y el reflejo de gravedad de la enfermedad probablemente muestra una fuerte asociación con el estado de salud del hígado más que con la infección de hepatitis C¹³. Esto está apoyado mediante datos que demuestran que suPAR también está asociado con gravedad y pronóstico en paciente con enfermedad de hígado graso de etiología no etílica¹⁴.

Tuberculosis activa (TBC) produce bastante aumento en el nivel de suPAR típicamente hasta alrededor de 6-7ng/mL - cuanto mayor es peor ¹⁵⁻¹⁶. Un estudio de Guinea-Bissau ha mostrado que la medición del nivel de suPAR una vez iniciado el tratamiento para TBC es un marcador pronóstico de mortalidad durante el tratamiento. El seguimiento de la medición de suPAR después un mes de tratamiento demostró que el cambio en el nivel de suPAR estaba también asociado con mortalidad; pacientes en los que no desciende - o incluso aumenta - el nivel de suPAR lleva un peor pronóstico que los pacientes que experimentan un descenso al mes de seguimiento tras el tratamiento¹⁷.

En malaria, suPAR ha sido estudiada en niños, adultos y mujeres embarazadas. En niños ha sido observado una duplicación del nivel de suPAR y un descenso del nivel normalizándose a los 14 días tras un tratamiento efectivo¹⁸. En pacientes adultos con malaria y daño renal suPAR fue asociado con la gravedad del daño renal y fue más alto en pacientes que necesitaban diálisis en fases subsiguientes¹⁹. En mujeres embarazadas con malaria un alto nivel de suPAR se asoció con bajo peso al nacer²⁰.

Una elevación del nivel de suPAR en líquido cefalorraquídeo en niños y adultos con **meningitis** está asociada con un aumento de mortalidad^{21,22}.

En niños con **neumonía**, suPAR está asociado con la gravedad de la infección y el tiempo de estancia hospitalaria²³. En adultos con neumonía asociada a sepsis y ventilación mecánica el nivel de suPAR es independiente y fuertemente asociado con un pronóstico negativo²⁴.

-
1. Sidenius N, Sier CF, Ullum H et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000;96(13):4091-4095.
 2. Ostrowski SR, Katzenstein TL, Pedersen M et al. Plasma levels of intact and cleaved urokinase receptor decrease in HIV-1-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy. *Scand J Immunol* 2006;63(6):478-486.

3. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2008;80(2):209-216.
4. Langkilde A, Petersen J, Klausen HH, Henriksen JH, Eugen-Olsen J, Andersen O. Inflammation in HIV-infected patients: impact of HIV, lifestyle, body composition, and demography - a cross sectional cohort study. *PLoS One* 2012;7(12):e51698.
5. Hoenigl M et al and the ACTG NWCS 411 study team. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) is predictive of Non-AIDS Events during Antiretroviral Therapy-mediated Viral Suppression. *Clin Infect Dis*. 2018 ciy966
6. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med* 2012;10:2. doi: 10.1186/1741-7015-10-2.:2-10.
7. Donadello K, Scolletta S, Taccone FS et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a prognostic biomarker in critically ill patients. *J Crit Care* 2014;29(1):144-149.
8. Koch A, Voigt S, Kruschinski C et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15(1):R63.
9. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Ruiz RA, Lopez-Hoyos M, Santibanez M. Hospital mortality prognostication in sepsis using the new biomarkers suPAR and proADM in a single determination on ICU admission. *Intensive Care Med* 2013;39(11):1945-1952.
10. Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M. Host response biomarker in sepsis: suPAR detection. *Methods Mol Biol* 2015;1237:241-6. doi: 10.1007/978-1-4939-1776-1_18.:241-246.
11. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16(4):R149.
12. Sevgi DY, Bayraktar B, Gunduz A et al. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor and interferon-gamma-induced protein 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr* 2015.
13. Berres ML, Schlosser B, Berg T, Trautwein C, Wasmuth HE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with progressive liver fibrosis in hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(4):334-338.
14. Sjowall C, Martinsson K, Cardell K, Ekstedt M, Kechagias S. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2015;165(6):658-666.
15. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(8):686-692.
16. Rabna P, Andersen A, Wejse C et al. High mortality risk among individuals assumed to be TB-negative can be predicted using a simple test. *Trop Med Int Health* 2009;14(9):986-994.
17. Rabna P, Andersen A, Wejse C et al. Utility of the plasma level of suPAR in monitoring risk of mortality during TB treatment. *PLoS One* 2012;7(8):e43933.
18. Perch M, Kofoed P, Fischer TK et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with parasitemia in children with acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Parasite Immunol* 2004;26(5):207-211.
19. Plewes K, Royakkers AA, Hanson J et al. Correlation of biomarkers for parasite burden and immune activation with acute kidney injury in severe *falciparum* malaria. *Malar J* 2014;13:91. doi: 10.1186/1475-2875-13-91.:91-13.
20. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis* 2005;191(8):1331-1341.
21. Tzanakaki G, Paparoupa M, Kyprianou M, Barbouni A, Eugen-Olsen J, Kourea-Kremastinou J. Elevated soluble urokinase receptor values in CSF, age and bacterial meningitis infection are independent and additive risk factors of fatal outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1157-1162.
22. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004;36(1):14-19.

23. Wrotek A, Jackowska T. The role of the soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) in children with pneumonia. *Respir Physiol Neurobiol* 2015;209:120-3. doi: 10.1016/j.resp.2014.12.018. Epub; %2015 Jan 17.:120-123.
24. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect* 2011;63(5):344-350.
25. Oliveira I, Andersen A, Furtado A et al. Assessment of simple risk markers for early mortality among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a cohort study. *BMJ Open* 2012;2(6):e001587.

suPAR en cáncer

El nivel de suPAR está elevado en pacientes con cáncer comparado con sujetos sanos, y un alto nivel de suPAR está asociado con:

- Enfermedad avanzada
- Estadío TNM alto
- Crecimiento invasivo y agresivo del tumor
- Enfermedad metastásica
- Mal pronóstico

Esto se aplica a varios tipos de cáncer, entre otros:

- Leucemia aguda¹
- Cáncer colorectal²⁻⁴
- Cáncer hepático⁵
- Cáncer cervical⁶
- Cáncer de pulmón (de células pequeñas y no células pequeñas)⁷
- Linfomas⁸
- Cáncer de ovario⁹
- Cáncer de páncreas¹⁰
- Cáncer de próstata¹¹
- Cáncer de esófago³
- Cáncer gástrico^{3,12}

Así varios cánceres causan una elevación de nivel en plasma de suPAR. A más grave y avanzada la enfermedad más alto es el nivel de suPAR. También suPAR es un marcador pronóstico que refleja mortalidad en cáncer. Pacientes con cáncer y nivel bajo de suPAR tiene mejor supervivencia y progresión a estar libre de cáncer.

En población general, una elevación del nivel de suPAR está asociado con un aumento de riesgo de cáncer de pulmón y otros cánceres. En fumadores, el riesgo de cáncer de pulmón es también más alto en aquellos con una elevación de nivel de suPAR comparada con sujetos con bajos niveles de suPAR¹³.

En **cáncer de próstata** el nivel de suPAR es más alto que en pacientes con hipertrofia benigna de próstata¹¹.

En **pacientes neurológicos** con síndrome paraneoplásico cerebeloso o meningitis carcinomatosa el nivel de suPAR está asociado también con una elevación en plasma y líquido cerebroespinal¹⁴.

En pacientes con **cáncer gastrointestinal**, el nivel de suPAR es más alto en pacientes con cáncer de esófago que en pacientes con cáncer colorectal³.

suPAR en relación con diagnóstico de cáncer y otros biomarcadores

En **pacientes con enfermedad hepática**, una elevación de nivel de suPAR ha probado ser un predictor precoz de desarrollo futuro de carcinoma hepatocelular, y el nivel de suPAR podría estar elevado entre 1-7 años antes de la aparición de signos e imágenes de cáncer hepático. En este estudio suPAR fue estadísticamente más fuerte que la alfafetoproteína⁵.

En pacientes con **tumores ováricos** una combinación de suPAR y antígeno CA-125 es capaz de discriminar tumores benignos de tumores malignos (AUC (área bajo la curva)0.94; 95% IC 0.90-0.98)⁹.

suPAR y tratamiento de cáncer

En pacientes con **cáncer colorrectal** resecable, el nivel de suPAR es más bajo que en paciente con enfermedad irresecable que reciben tratamiento paliativo^{3,4}. Además, suPAR podría ayudar a guiar las decisiones de tratamiento preoperatorio con respecto al resultado de los pacientes e identificar pacientes particularmente susceptibles de daño renal aguda¹⁶.

En mujeres con **cáncer cervical** el nivel de suPAR disminuye significativamente tras la cirugía⁶.

En pacientes con **leucemia aguda**, el nivel de suPAR en plasma se correlaciona con el número de células tumorales circulantes, y después del tratamiento con quimioterapia, el nivel de suPAR disminuye a nivel normal en paralelo con la reducción en el número de células tumorales⁷.

En pacientes en los que no se conoce cáncer pero que tienen graves signos y síntomas de cáncer remitidos para el diagnóstico a centros ambulatorios con un programa rápido de diagnóstico de cáncer, los niveles altos de suPAR estaban asociados significativamente con cáncer recién diagnosticado durante el seguimiento¹⁵. Por lo tanto, un nivel alto de suPAR está asociado con un aumento de riesgo de encontrar cáncer en pacientes¹⁵. En pacientes con cáncer, los niveles elevados de suPAR están asociados con mal pronóstico y una corta supervivencia^{4,10-12}.

-
1. Mustjoki, S., Sidenius, N. & Sier, C. F. M. Soluble Urokinase Receptor Levels Correlate with Number of Circulating Tumor Cells in Acute Myeloid Leukemia and Decrease Rapidly during Chemotherapy Soluble Urokinase Receptor Levels Correlate with Number of Circulating Tumor Cells in Acute Myeloid Leuke. 7126–7132 (2000).
 2. Lomholt, a F., Høyer-Hansen, G., Nielsen, H. J. & Christensen, I. J. Intact and cleaved forms of the urokinase receptor enhance discrimination of cancer from non-malignant conditions in patients presenting with symptoms related to colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 101, 992–7 (2009).
 3. Usnarska-Zubkiewicz, L., Strutyńska-Karpińska, M., Zubkiewicz-Kucharska, A., Zarębski, P. & Grabowski, K. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and Ferritin

- Concentration in Patients with Advanced Alimentary Tract Carcinoma. Relationship to Localization, Surgical Treatment and the Stage of the Disease - Preliminary Report. *Adv. Clin. Exp. Med.* 23, 959–967 (2014).
4. Tarpgaard, L. S. *et al.* Intact and cleaved plasma soluble urokinase receptor in patients with metastatic colorectal cancer treated with oxaliplatin with or without cetuximab. *Int. J. Cancer* 1, n/a–n/a (2015).
 5. Chounta, A. *et al.* Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 35, 601–607 (2015).
 6. Jing, J. *et al.* Evaluating the value of uPAR of serum and tissue on patients with cervical cancer. *J. Clin. Lab. Anal.* 26, 16–21 (2012).
 7. Cobos, E., Jumper, C. & Lox, C. Pretreatment Determination of the Serum Urokinase Plasminogen Activator and its Soluble Receptor in Advanced Small-Cell Lung Cancer or Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin. Appl. Thromb.* 9, 241–246 (2003).
 8. Rubio-Jurado, B. *et al.* Circulating Levels of Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor and D-Dimer in Patients With Hematological Malignancies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 15, 621–626 (2015).
 9. Henic, E., Borgfeldt, C., Christensen, I. J., Caslén, B. & Høyer-Hansen, G. Cleaved forms of the urokinase plasminogen activator receptor in plasma have diagnostic potential and predict postoperative survival in patients with ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 14, 5785–93 (2008).
 10. Sorio, C. *et al.* Elevated urinary levels of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in pancreatic ductal adenocarcinoma identify a clinically high-risk group. *BMC Cancer* 11, 448 (2011).
 11. Miyake, H. *et al.* Elevation of serum levels of urokinase-type plasminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostate cancer. *Prostate* 39, 123–9 (1999).
 12. Fidan, E. *et al.* Diagnostic and prognostic significance of CA IX and suPAR in gastric cancer. *Med. Oncol.* 30, 540 (2013).
 13. Langkilde, A. *et al.* Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 20, 609–18 (2011).
 14. Garcia-Monco, J. C., Coleman, J. L. & Benach, J. L. Soluble urokinase receptor (uPAR, CD 87) is present in serum and cerebrospinal fluid in patients with neurologic diseases. *J. Neuroimmunol.* 129, 216–223 (2002).
 15. Rasmussen L J H, *et al.* Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. *Int J Cancer.* 2017 Jul 1;141(1):191-199.
 16. Loosen SH *et al.* Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predict outcome after resection of colorectal liver metastases. *Oncotarget.* 2018 Jun 5;9(43):27027-27038.

suPAR en endocrinología

El nivel de suPAR está elevado en individuos que posteriormente desarrollaran diabetes tipo 2, suPAR está elevado en diabetes tipo 1 y está fuertemente asociado con el desarrollo de complicaciones diabéticas.

- Incidencia de diabetes tipo 2^{1,2}
- Incidencia y duración de diabetes tipo 1³
- Complicaciones en diabetes tipo 1³⁻⁴

En una cohorte danesa de sujetos sanos, valores significativamente altos de suPAR fueron encontrados en sujetos que desarrollan **diabetes tipo 2**. En el grupo de mediana edad no fumadores, el riesgo de desarrollar diabetes fue significativamente más alto en sujetos con altos niveles de suPAR comparado con sujetos con un bajo nivel suPAR. El incremento de riesgo se mantuvo tras el ajuste de la glucosa en ayunas, edad, sexo e nivel insulina. Un riesgo similar fue encontrado en ancianos¹.

Similarmente en sujetos con **sobrepeso** (IMC 25-30) con intolerancia a la glucosa y con un nivel alto de suPAR fue observado un incremento del riesgo de desarrollar diabetes².

En **diabetes tipo 1**, suPAR está fuertemente asociado con el desarrollo de **complicaciones diabéticas**. En un estudio publicado en Diabetes Care (2019), 36 de 37 pacientes que desarrollaron enfermedad renal en ultimo estadio dentro de los 6 años del periodo de seguimiento, suPAR estaba en el cuartil más alto.

Pacientes con suPAR en los dos cuartiles más bajos parecen estar protegidos contra el desarrollo de complicaciones renales³

Un nivel bajo de suPAR fue también protector contra la disminución de la tasa de filtrado glomerular FRG $\geq 30\%$, enfermedad cardiovascular y mortalidad^{3,4}.

1. Haugaard SB, Andersen O, Hansen TW et al. The immune marker soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with new-onset diabetes in non-smoking women and men. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):479-487
2. Heraclides A, Jensen TM, SS Rasmussen et al. The pro-inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) is associated with incident type 2 diabetes among overweight but not obese individuals with impaired glucose regulation: effect modification by smoking and body weight status. *Diabetologia*. 2013 Apr 24
3. Theilade S, Lyngbaek S, Hansen TW, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are elevated and associated with complications in patients with type 1 diabetes. *J Intern Med* 2015;277
4. Rotbain Curovic V et al, Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Predicts Cardiovascular Events, Kidney Function Decline, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019. pii: dc181427.

suPAR en neuropsiquiatría

El nivel de suPAR está asociado con:

- Depresión¹
 - Esquizofrenia²
 - Lesión cerebral traumática³
 - Experiencias negativas en la infancia⁴
-

En años recientes, se ha empezado a evidenciar que hay una conexión biológica entre inflamación crónica y problemas psicológicos. Como suPAR es un marcador sólido de inflamación crónica, ha habido un número de investigaciones de suPAR como un marcador de problemas psicológicos.

En un estudio danés que incluye 9.305 donantes de sangre con 5 años de seguimiento, hubo una asociación significativa entre suPAR y estar tomando medicación para **la depresión**. Para hombres, el riesgo de tomar por primera vez antidepresivos se incrementó a 72% del primer al cuarto cuartil (HR=1.72, 95% CI: 1.11-2.69). Para mujeres, se incrementó al 108% del primer al cuarto cuartil (HR=2.08, 95% CI: 1.45-2.98)¹.

La elevación de suPAR también se observó en un estudio sueco de **pacientes deprimidos** (n=19) y de **intentos de suicidio** (n=54), comparado con controles sanos (n=19). Ambos, pacientes deprimidos e intentos de suicidio tuvieron elevados los niveles de suPAR en plasma. Los niveles de suPAR discriminaron mejor entre los controles e intentos de suicidio que los realizados por PCR ².

Un estudio observacional prospectivo dirigido a ver la relación entre la concentración de suPAR en plasma y **lesión cerebral traumática** (TBI)³. El estudio mostro que los niveles de suPAR estaban fuertemente asociados con la severidad de pacientes con TBI. Los

niveles de suPAR se incrementaron significativamente en asociación con la severidad del daño cerebral, y se encontraron entre los tres grupos: Daño cerebral traumático severo, moderado y leve. Los niveles de suPAR en los no sobrevivientes fueron significativamente elevados comparados a los sobrevivientes ($P < 0.05$). Por lo tanto, el autor concluye que el pronóstico fue peor en los pacientes con niveles elevados de suPAR³.

Finalmente, un estudio de factores de riesgo en la infancia y el nivel de suPAR a la edad de 38 fue llevado a cabo en el estudio Dunedin⁴. Después de controlar el sexo, índice de masa corporal (IMC), y tabaquismo, los niños que sufrieron **más experiencias negativas** en la infancia, tuvieron bajo CI o tuvieron un bajo autocontrol mostraron niveles elevados de suPAR de adultos. Los autores concluyen que la exposición a más factores de riesgo en la infancia estaba asociada con niveles altos de suPAR, independiente de la PCR y que suPAR es una adición útil a los estudios que relacionan el riesgo en la infancia con la carga inflamatoria del adulto⁴.

-
1. Haastруп E et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a marker for use of antidepressants. PLoS One. 2014 ;9(10):e110555.
 2. Ventorp F et al. Increased Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in Plasma of Suicide Attempters. PLoS One. 2015 9;10(10):e0140052.
 3. Yu L Et al. Diagnostic and prognostic significance Of suPAR in traumatic brain injury. Neurol India. 2014 Sep-Oct;62(5):498-502
 4. Rasmussen LJHH et al, Cumulative childhood risk is associated with a new measure of chronic inflammation in adulthood. J Child Psychol Psychiatry. 2019 60(2):199-208

suPAR en enfermedades cardiovasculares

El nivel de suPAR está elevado en pacientes con enfermedades cardiovasculares comparado con sujetos sanos y un nivel elevado de suPAR está asociado con:

- Aterosclerosis¹
- Enfermedad cardiaca isquemia^{2,13,21}
- Mal pronóstico^{2,16,18,19}
- Tromboembolismo venoso²⁰

e incidencia de:

- Enfermedades cardiovasculares en la población general⁷⁻¹¹

suPAR es un prometedor biomarcador de enfermedades cardiovasculares, ya que refleja “low-grade inflammation” y está asociado con factores de hábitos de vida como tabaquismo, alcohol y hábito sedentario. Estudios previos han mostrado, que el sistema **uPA/uPAR** juega un papel en la **patogénesis de aterosclerosis**¹. Fisiológicamente el sistema está implicado en **fibrinolisis, angiogénesis y función inmune**, incluyendo migración leucocitaria, proliferación y degradación de la matriz durante la reparación de tejidos en la placa de aterosclerosis². uPAR está expresada en varias células implicadas en el desarrollo de la aterosclerosis, incluyendo macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso, y una acumulación de uPAR se ha demostrado en el ateroma³. uPAR juega un papel en la **cascada de coagulación** como activación de plasminógeno y fibrinolisis⁴. Hasta ahora, no ha sido establecida una relación causal entre el sistema de uroquinasa y aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares². Sin embargo, nuevos datos han demostrado una asociación entre suPAR y glomeruloesclerosis renal focal segmentaria. Los riñones juegan un

papel fundamental en la presión sanguínea y la regulación del equilibrio hídrico, y por lo tanto suPAR podría estar asociado con insuficiencia cardíaca y strain o deformación miocárdica^{5,6}. Un efecto similar mediado por suPAR en células endoteliales y plaquetas podría tener un papel en la inflamación vascular y trombosis⁵.

En cinco estudios grandes, que incluyen un total de 4866 sujetos⁷⁻¹¹, suPAR fue un predictor de **morbilidad cardiovascular y mortalidad en población general** incluso después de ajustar los valores del índice de riesgo de Framingham¹¹ y teniendo en cuenta los factores de riesgo bien conocidos, PCR y otros biomarcadores asociados con enfermedades cardiovasculares. En general, el valor pronóstico basal de nivel de suPAR es más fuerte en grupos de edad más joven y en hombres ¹¹.

En pacientes con **infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST (SCACEST)** tratados con una primaria PCI el nivel de suPAR está elevado durante las 24 horas después del ingreso. Después del ajuste de los factores de riesgo conocidos, edad, sexo, PCR, creatina, troponina T, colesterol total, diabetes e hipertensión, suPAR permanece asociada con la mortalidad y un **nuevo infarto de miocardio**². En los que no sobreviven, los valores basales de suPAR son significativamente más altos que en los que sobreviven (4.9 ng/mL vs. 3.9 ng/mL y todas las causas de mortalidad se incrementan significativamente con valores más altos de suPAR².

Después del ajuste por sexo y edad, suPAR estaba asociado con un incremento del riesgo de desarrollar **fibrilación auricular**. Sin embargo, esta asociación desapareció después del ajuste de los factores de riesgo bien conocidos⁶.

En **pacientes urémicos** que reciben diálisis peritoneal o hemodiálisis, el nivel de suPAR y el espesor de la íntima-media de carótida (IMT) en dos grupos de diálisis están significativamente

más altos que en el grupo control de sanos por edad y sexo, y en un pequeño estudio, asoció suPAR con el IMT¹².

Además, suPAR es un marcador pronóstico de **enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica leve o moderada**, incluyendo mortalidad cardíaca, infarto de miocardio no mortal, isquemia miocárdica, intervención coronaria, accidente isquémico cerebral y reciente diagnóstico de enfermedad vascular periférica¹³. suPAR y eGFR (tasa de filtrado glomerular FGR) son comparables en estimar riesgo de mortalidad, no obstante, en esta población suPAR fue más fuerte predictor de riesgo cardiovascular que eGFR¹³.

En pacientes ingresados por sospecha de **síndrome coronario agudo (SCA)**, suPAR es un fuerte predictor de mortalidad y de reingreso debido a insuficiencia cardíaca y un **nuevo infarto de miocardio**. Así, en los que no sobreviven, el nivel basal de suPAR fue significativamente más alto que en los que sobrevivieron, y similar, en pacientes reingresados el nivel de suPAR fue más alto que en los pacientes que no reingresaron. El estudio concluye que en paciente con sospecha de SCA suPAR mejora la estratificación de riesgo más allá que los factores de riesgo clásicos¹⁶.

En un estudio en Sudáfrica, el nivel basal de suPAR no fue capaz de predecir el desarrollo de **hipertensión**, pero por otro lado un cambio en el nivel de suPAR fue en cierta medida asociado con un aumento de presión sanguínea durante el periodo observado¹⁷.

En pacientes resucitados de un **paro cardíaco** y tratados con hipotermia, suPAR fue estudiado también para su uso pronóstico. Un estudio encontró que el nivel de suPAR a las 6 horas después del paro cardíaco fue un fuerte factor asociado con mortalidad y consecuencias neurológicas¹⁸. Similarmente, en otro estudio suPAR estaba fuertemente asociado con mortalidad, pero no con el resultado neurológico¹⁹. En pacientes con ritmos no susceptibles de

choque, el nivel basal de suPAR fue significativamente más alto que en paciente con ritmos chocables¹⁹.

Niveles altos de suPAR están asociados con incidencia de **tromboembolismo venoso**²⁰. No se encontró asociación significativa entre embolismo pulmonar y suPAR²⁰.

En hombres y mujeres con **placas en carótidas**, el nivel de suPAR está significativamente más alto que en sujetos con carótidas sin placas^{10,21}. Además, suPAR es un predictor de cardiopatía **isquémica (CI)** y en pacientes con elevación del nivel de suPAR y placas en carótidas, el riesgo de desarrollar CI está significativamente aumentado²¹.

Después de ajustar los factores de riesgo clásicos y de daño orgánico subclínico, suPAR permanece asociado con **mortalidad cardiovascular**¹⁰.

Además, en un estudio de 1126 daneses, se mostró que suPAR es capaz de predecir **calcificaciones en arterias coronarias** en sujetos sanos, evaluado por TAC cardiaco y ese nivel de suPAR está asociada con el índice de calcio⁸.

El estrés quirúrgico relacionado con **bypass coronario** no induce cambios significativos en niveles de suPAR a las 6 o 24 horas post operatorio comparado con los valores preoperatorios²³.

Finalmente, los niveles de suPAR fueron determinados en 1.314 pacientes en el servicio de urgencias con sospecha de IAM. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses para evaluar todas las causas de mortalidad. Los niveles de suPAR predijeron con seguridad todas las causas de mortalidad después de 1 año. El HR (Hazard Ratio) de riesgo de mortalidad a 1 año fue de 12.6 ($p < 0.001$) en el cuartil más alto de suPAR comparado con el cuartil más bajo de suPAR.²⁴ El valor pronóstico para la mortalidad a los 6 meses fue comparable al modelo establecido de predicción de

riesgo, registro global de eventos coronarios agudos (GRACE) score, con un AUC de 0.79 (95% IC 0.72-0.86) para el score GRACE y 0.77 (95% IC 0.69-0.84) para suPAR. Añadir suPAR mejoro el score GRACE como lo demuestra la estadística de mejora discriminación integrada de 0.036 ($p=0.03$), sugiriendo **una mayor discriminación entre eventos y no eventos por añadir suPAR²⁴**.

1. Fuhrman B. The urokinase system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;222(1):8-14.
2. Lyngbaek S, Marott JL, Moller DV, et al. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1756-1763.
3. Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke*. 2012;43(12):3305-3312.
4. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett*. 2010;584(9):1923-1930.
5. Hayek SS, Sever S, Ko YA, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1916-1925.
6. Borne Y, Persson M, Melander O, Smith JG, Engstrom G. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(4):377-383.
7. Botha S, Fourie CM, Schutte R, Eugen-Olsen J, Pretorius R, Schutte AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker of all-cause and cardiovascular mortality in a black population. *Int J Cardiol*. 2015;184:631-636.
8. Sorensen MH, Gerke O, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is in contrast to high-sensitive C-reactive-protein associated with coronary artery calcifications in healthy middle-aged subjects. *Atherosclerosis*. 2014;237(1):60-66.
9. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268(3):296-308.
10. Sehestedt T, Lyngbaek S, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):237-243.
11. Lyngbaek S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2904-2911.
12. Pawlak K, Mysliwicz M, Pawlak D. The urokinase-type plasminogen activator/its soluble receptor system is independently related to carotid atherosclerosis and associated with CC-chemokines in uraemic patients. *Thromb Res*. 2008;122(3):328-335.
13. Meijers B, Poesen R, Claes K, et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;87(1):210-216.
14. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwicz M. Tissue factor and urokinase-type plasminogen activator system are related to the presence of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Thromb Res*. 2007;120(6):871-876.
15. Intzilakis T, Hartmann G, Mouridsen MR, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor, C-reactive protein and triglyceride are associated with heart rate variability in non-diabetic Danes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(5):457-468.

16. Lyngbaek S, Andersson C, Marott JL, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor for risk prediction in patients admitted with acute chest pain. *Clin Chem*. 2013;59(11):1621-1629.
17. Botha S, Fourie CM, Schutte R, Eugen-Olsen J, Schutte AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and hypertension among black South Africans after 5 years. *Hypertens Res*. 2015;38(6):439-444.
18. Rundgren M, Lyngbaek S, Fisker H, Friberg H. The inflammatory marker suPAR after cardiac arrest. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015;5(2):89-94.
19. Jalkanen V, Vaahersalo J, Pettila V, et al. The predictive value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) regarding 90-day mortality and 12-month neurological outcome in critically ill patients after out-of-hospital cardiac arrest. Data from the prospective FINNRESUSCI study. *Resuscitation*. 2014;85(11):1562-1567.
20. Engstrom G, Zoller B, Svensson PJ, Melander O, Persson M. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2015;115(3).
21. Persson M, Ostling G, Smith G, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: a risk factor for carotid plaque, stroke, and coronary artery disease. *Stroke*. 2014;45(1):18-23.
22. Mekonnen G, Corban MT, Hung OY, et al. Plasma soluble urokinase-type plasminogen activator receptor level is independently associated with coronary microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):55-60.
23. Gozdzik W, Adamik B, Gozdzik A, Rachwalik M, Kustrzycki W, Kubler A. Unchanged plasma levels of the soluble urokinase plasminogen activator receptor in elective coronary artery bypass graft surgery patients and cardiopulmonary bypass use. *PLoS One*. 2014;9(6):e98923.
24. Sörensen NA et al. Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for mortality in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019 doi: 10.1007/s00392-019-01475-1.

suPAR en enfermedad pulmonar

El nivel de suPAR está elevado en pacientes con infecciones y enfermedades crónicas pulmonares y del tracto respiratorio comparado con sujetos sanos, y un nivel alto de suPAR está asociado con:

- Bacteriemia y sepsis¹⁻⁴
- Neumonía⁵⁻⁷
- Asma y mal control en asma⁸
- EPOC, incluyendo la relación con las exacerbaciones^{9,10}
- Incidencia de futuro cancer pulmonar¹¹
- Mal pronóstico¹⁻⁷

En general, el nivel de suPAR refleja activación inmune independientemente de la etiología, y por eso el nivel de suPAR no es de valor diagnóstico.

Sin embargo, en pacientes con **SIRS** (Síndrome sistémico de respuesta inflamatoria) fue demostrado que el nivel de suPAR es capaz de discriminar pacientes con **bacteriemia** de pacientes sin bacteriemia. Un modelo combinado usando suPAR, procalcitonina y IL-6, mostró una capacidad predictiva de bacteriemia (AUC (área bajo la curva) de 0.804) en pacientes con SIRS¹.

El valor **pronóstico** de suPAR fue estudiado en paciente con **bacteriemia** por *S. pneumoniae*² y en pacientes con bacteriemia por *S. pneumoniae*, *S aureus* o *E coli*³.

En las dos situaciones valores significativamente más altos de suPAR fueron encontrados en los pacientes que no sobreviven. En pacientes con bacteriemia, se estaba usando un valor de corte de 11.0 ng/mL para mortalidad con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 76%. Un valor pronóstico similar se encontró en un

estudio de pacientes con sepsis. Aquí, un valor de corte de 12 ng/mL está vinculado a > 80% de sensibilidad y un valor predictivo negativo de 95.5% para mortalidad⁴. En **pacientes** conectados a un respirador y **en niños con neumonía**^{6,7}, los niveles de suPAR están elevados y asociados con gravedad de la enfermedad y mal pronóstico.

El nivel de suPAR se correlaciona con obstrucción respiratoria y puede ayudar potencialmente con la evaluación del **asma**⁸. Además, el nivel de la mediana de suPAR está significativamente más alto en asmáticos comparado con individuos sanos (3.3 ng/mL vs. 2.5 ng/mL)⁹.

Similarmente, en **pacientes con EPOC**, el nivel de suPAR es significativamente más alto comparado con sujetos sanos, y la mediana está por encima del nivel en pacientes con asma (5.8 ng/mL vs 3.3 ng/mL)⁹.

suPAR en suero, PCR y fibrinógeno son significativamente más altos en pacientes **EPOC que sufren exacerbaciones**. Comparado con controles sanos (4.8+/- 1.9 ng/mL vs 2.4 +/- 0.9 ng/mL respectivamente), suPAR fue superior al fibrinógeno y a PCR en identificar pacientes EPOC que sufren exacerbaciones y en un análisis multivariable, sólo suPAR y fibrinógeno fueron predictores de exacerbaciones. Además, se encontró una correlación negativa entre suPAR y función pulmonar medida por **FEV1**¹⁰.

En la población general, suPAR está asociada con la incidencia de **cáncer pulmonar**, y esta asociación permanece después del ajuste de factores de riesgo, PCR y leucocitos¹¹.

Un estudio incluyó 2.838 pacientes médicos agudos ingresados con EPOC como diagnóstico primario (exacerbación aguda de EPOC) o secundario, la mediana de los niveles de suPAR fue significativamente más alta entre los pacientes que murieron dentro

de los 30 días comparado con aquellos que sobrevivieron (5,7 ng/ml (IQR 3.8-8.1) vs. 3.6 ng/ml (2.7-5.1), $p < 0.0001$)¹².

1. Hoenigl, M., Raggam, R.B., Wagner, J., Valentin, T., Leitner, E., Seeber, K., Zollner-Schwetz, I., Krammer, W., Prüller, F., Grisold, A.J., Krause, R., 2013. Diagnostic accuracy of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Biochem.* 46, 225–229.
2. Wittenhagen, P., Kronborg, G., Weis, N., Nielsen, H., Obel, N., Pedersen, S.S., Eugen-Olsen, J., 2004. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with Streptococcus pneumoniae bacteraemia and predicts mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 409–415.
3. Huttunen, R., Syrjänen, J., Vuento, R., Hurme, M., Huhtala, H., Laine, J., Pessi, T., Aittoniemi, J., 2011. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J. Intern. Med.* 270, 32–40.
4. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V, Savva A, Tsangaris I, Dimopoulou I, et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16:R149.
5. Savva, A., Raftogiannis, M., Baziaka, F., Routsis, C., Antonopoulou, A., Koutoukas, P., Tsaganos, T., Kotanidou, A., Apostolidou, E., Giamarellos-Bourboulis, E.J., Dimopoulos, G., 2011. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J. Infect.* 63, 344–350.
6. Wrotek, A., Pawlik, K., Jackowska, T., 2013. Soluble receptor for urokinase plasminogen activator in community-acquired pneumonia in children. *Adv. Exp. Med. Biol.* 788, 329–334.
7. Wrotek, A., Jackowska, T., Pawlik, K., 2015. Soluble urokinase plasminogen activator receptor: an indicator of pneumonia severity in children. *Adv. Exp. Med. Biol.* 835, 1–7, http://dx.doi.org/10.1007/5584_2014_40
8. Ivancsó, I., Toldi, G., Bohács, A., Eszes, N., Müller, V., Rigó Jr., J., Vásárhelyi, B., Losonczy, G., Tamási, L., 2013. Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS ONE* 8, e60697.
9. Portelli M, Siedlinski M, Stewart C et al. Genome-wide protein QTL mapping identifies human plasma kallikrein as a post-translational regulator of serum uPAR levels. *FASEB J.* 2014 Feb;28(2):923-34
10. Gumus A, Altintas N, Cinarka H, Kirbas A, Haziroglu M, Karatas M, Sahin U. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a novel biomarker predicting acute exacerbation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Feb 13;10:357-65.
11. Langkilde A, Hansen TW, Ladelund S, Linneberg A, Andersen O, Haugaard SB, Jeppesen J, Eugen-Olsen J Increased plasma soluble uPAR level is a risk marker of respiratory cancer in initially cancer-free individuals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Apr;20(4):609-18.
12. Godtfredsen NS, Jørgensen DV, Marsaa K, Ulrik CS, Andersen O, Eugen-Olsen J, Rasmussen LJH. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in exacerbated COPD. *Respir Res.* 2018 21;19(1):97.

suPAR en gastroenterología

Los siguientes factores están asociados con un nivel de suPAR **elevado**:

- Cirrosis^{1,2,5}
- Hepatopatía alcohólica³
- Excesivo consumo de alcohol³
- Esteatosis hepática no alcohólica⁴
- Fallo agudo hepático^{6,8}
- Pancreatitis alcohólica⁷
- Mal pronóstico^{1-5,7}

Además, una elevación de nivel de suPAR está asociado con una incidencia **futura** de:

- Carcinoma hepatocelular⁸
-

La inflamación juega un papel en el desarrollo de enfermedades hepáticas crónicas, y suPAR es un marcador del grado de inflamación, el valor diagnóstico y pronóstico de suPAR ha sido estudiado en enfermedades hepáticas.

El nivel de suPAR es significativamente más alto en **pacientes con cirrosis** comparado con controles sanos^{1,2}. En un estudio de 159 pacientes con **enfermedades hepáticas crónicas**, incluyendo 98 pacientes con cirrosis, la capacidad diagnóstica de suPAR en identificar cirrosis fue buena y suPAR fue un gran predictor de mortalidad y necesidad de trasplante. Un valor de corte > 9 ng/mL predijo un mal pronóstico con una sensibilidad y especificidad de 70.7% y 77.8% respectivamente, así como un riesgo relativo de 8.5 (3.5-20.3)¹.

El nivel de suPAR es más alto en pacientes con etiología etílica y se correlaciona positivamente con fibrosis^{1,3,4}. Además, el nivel de suPAR es más alto en sujetos con **consumo excesivo de alcohol** comparado con pacientes sanos³.

En pacientes con **cirrosis descompensada**, el nivel de suPAR es significativamente más alto (mediana 12.9 ng/mL) que en pacientes con cirrosis compensada (8.9 ng/mL) y suPAR está asociado con mortalidad a los 28 días⁵.

En pacientes con **peritonitis bacteriana espontánea**, se encontró un aumento de nivel de suPAR en el líquido ascítico, y el nivel estaba asociado con la gravedad y pronóstico⁵.

En un pequeño estudio, suPAR fue estudiado en pacientes con **fallo agudo hepático** y se encontró un alto nivel de suPAR, mediana 13.2 ng/mL. Además, se encontró una correlación entre suPAR y la disminución de función hepática (incremento AST/ALT e INR), independientemente de la etiología del fallo hepático⁶.

Un estudio de 104 pacientes mostró que el nivel de suPAR en admisión fue superior a PCR, hematocrito y creatinina como marcador pronóstico de severidad en **pancreatitis agudas alcohólicas**. Usando un valor de corte de 5 ng/mL, la sensibilidad y especificidad en predecir pancreatitis moderadas o graves fue de 79% y 78% respectivamente. El nivel de suPAR estaba significativamente asociado con gravedad: Leve y moderada/grave: 4.2 ng/mL vs 6.2 ng/mL respectivamente⁷.

-
1. Zimmerman HW, Koch A, Seidler S et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and etiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int.* 2012 Mar;32(3):500-509.
 2. Wiese S, Mortensen C, Gøtzte JO. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):e19-30.
 3. Tuomi, Heidi, et al. "Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor in alcoholics: Relation to liver disease severity, fibrogenesis, and alcohol use." *J Gastroenterology Hepatic* 2014 Dec;29(12): 1991-1995.

4. Sjöwall C, Martinsson K, Cardell K et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are associated with severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Trails Res.* 2015 Jun;165(6):658-666.
5. Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J Intern Med* 2013; 274: 86–100
Koch A, Zimmerman H, Gassler N et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor in acute liver failure. *Liver int.* 2014 Oct;34(9):1330-1339.
6. Nikkola, A., Aittoniemi, J. J., Huttunen, R., Sand, J., & Laukkanen, J. (2015). Mo1351 Systemic Levels of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Predict the Severity of Acute Alcohol Pancreatitis. *Gastroenterology*, 148(4), S-680.
7. Chounta, A. *et al.* Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 35, 601–607 (2015)
8. Loosen SH et al, Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) predict outcome after resection of colorectal liver metastases. *Oncotarget.* 2018 5;9(43):27027-27038.

suPAR en nefrología

El nivel de suPAR está asociado con:

- Enfermedades renales crónicas³
- Futura incidencia de enfermedad renal crónica⁴
- Disminución de eGFR^{4,5}

En los riñones, suPAR juega un papel en la regulación de la permeabilidad de la barrera del filtrado glomerular, y suPAR puede estar involucrada en el daño de los podocitos y desarrollar **glomeruloesclerosis focal segmentaria y nefropatía diabética**^{1,2}.

El nivel de suPAR aumenta en **pacientes con enfermedad renal crónica** y un nivel alto está significativamente asociado con mortalidad e incidencia de enfermedad cardiovascular en estos pacientes³.

La asociación entre suPAR y enfermedad renal crónica fue aún más estudiada en un estudio grande⁴. El estudio mostró que el nivel de suPAR fue un predictor independiente del **descenso en eGFR**. Durante el seguimiento del estudio en un periodo de 3.7 años, el descenso en eGFR en sujetos en el cuartil inferior fue 0.9 mL/min/1.73 m² mientras en el cuartil superior fue de 4.2 mL/min/73 m².

En 1335 sujetos con una eGFR > 60 mL/min/1.73 m², en el momento del comienzo del estudio, el nivel de suPAR en el cuartil superior estaba asociado con un aumento significativo de la incidencia de **enfermedad renal crónica** comparado con sujetos en el cuartil inferior; en general el riesgo aumento tres veces⁴.

En pacientes con **glomerulonefritis primaria y secundaria**, un nivel elevado de suPAR está similarmente asociado con la reducción de eGFR y la presencia de **proteinuria**⁵.

El deterioro de la función renal causa un aumento marcado en los niveles de suPAR y en pacientes hemodializados el valor medio es de 14.8 ng/mL. En este grupo de pacientes un alto nivel está asociado con un incremento de mortalidad y un incremento de riesgo de hospitalización⁶.

Otro reciente estudio aumenta el apoyo de la fuerte relación entre suPAR y el desarrollo de enfermedad renal. Este estudio de pacientes con diabetes tipo 1 mostro que suPAR elevado está asociado con un incremento de riesgo rápido de disminución de la eGFR y de estadios terminales de enfermedad renal⁷.

-
1. Wei c, El Hindi S, Li J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011;17:952-60.
 2. Yoo H, Pedigo CE, Guzman J. Sphingomyelinase-like phosphodiesterase 3b expression levels determine podocyte injury phenotypes in glomerular disease. *J AM Soc Nephrol* 2015 jan;26(1):133-47
 3. Meijers B, Poesen R, Claes K et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 Jan;87(1):210-216.
 4. Hayek S, Sever S, Ko Y et al. Soluble urokinase receptor and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12; 373(20):1916-25.
 5. Musetti C, Quaglia M, Cena T et al. Circulating suPAR levels are affected by glomerular filtration rate and proteinuria in primary and secondary glomerulonephritis. *J Nephrol* 2015 Jun;28(3):299-305.
 6. Griveas I, Andriopoulos C, Sitaras P et al. Soluble urokinase plasminogen receptor: A future risk marker for hemodialysis patients *Nephrol. Dial. Transplant* 2015;30(suppl 3)
 7. Rotbain Curovic V et al, Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Predicts Cardiovascular Events, Kidney Function Decline, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019. pii: dc181427.

suPAR en cuidados intensivos

En pacientes críticos, el nivel de suPAR está muy elevado y suPAR es un marcador pronóstico independiente y el cambio con el tiempo se correlaciona con la disfunción de órganos.

Ha sido encontrado que suPAR está elevado y es de valor pronóstico en pacientes con:

- SIRS (síndrome respuesta inflamatoria sistémica)^{1,2}
 - Sepsis/shock séptico³⁻⁹
 - Pacientes quemados¹⁰
 - Pacientes traumáticos¹¹
-

El nivel de suPAR refleja la respuesta inmune del cuerpo a infecciones y el nivel aumenta con la **severidad de las infecciones**. En **órganos con disfunción**, el valor de suPAR es frecuentemente un valor de dos dígitos. El nivel de suPAR está afectado en particular en disfunción hepática y renal³⁻⁵.

suPAR fue estudiado en **pacientes con SIRS** que eran ingresados de forma aguda en el servicio de urgencias (n=902). Los estudios mostraron que suPAR es un marcador de mortalidad a los 2 días, 30 días y 90 días más fuerte que la edad, PCR, IL-6, creatinina y procalcitonina. Sin embargo, para la intención diagnóstica IL-6 y PCR son superiores a suPAR en predicción de cultivos positivos en sangre^{1,2}.

Un estudio multicéntrico griego que incluye a 1914 **pacientes con sepsis** mostró que suPAR es un fuerte predictor de mortalidad y que un nivel de suPAR por encima de 12 ng/mL está vinculado a > 80% de sensibilidad para mortalidad y un valor predictivo negativo de 94.5%⁶.

Además, el valor pronóstico de suPAR en pacientes con sepsis es independiente de covariables relevantes como índice APACHE, PCR etc.⁶⁻⁹

En pacientes con **lesiones por quemaduras o daño por inhalación** que requieren ventilación mecánica, el nivel en plasma de suPAR y en el LBA (lavado broncoalveolar) se correlaciona a IL-6 y factores de coagulación. Una elevación de los niveles en plasma de suPAR está asociado con una estancia prolongada en la UCI y con la duración de la ventilación mecánica¹⁰.

El nivel de suPAR está elevado en pacientes con **daño por traumatismo cerebral**.

El nivel medio de suPAR en una muestra de sangre tomado dentro de las 12 primeras horas en pacientes que sufrieron un daño cerebral, fue de 14.9 ng/mL +/- 6.9 vs. 2.8 ng/mL +/- 0.7 en sujetos control. En esos pacientes suPAR está asociado con la gravedad del daño cerebral y con mortalidad¹¹.

-
1. Raggam RB, Wagner J, Pruller F et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Intern Med* 2014;276(6):651-658.
 2. Koch A, Tacke F. Why high suPAR is not super-diagnostic, prognostic and potential pathogenic properties of a novel biomarker in the ICU. *Crit Care* 2011;15(6):1020.
 3. Koch A, Voigt S, Kruschinski C et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2011;15(1):R63.
 4. Koch A, Zimmermann HW, Gassler N et al. Clinical relevance and cellular source of elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute liver failure. *Liver Int* 2014;34(9):1330-1339.
 5. Meijers B, Poesen R, Claes K et al. Soluble urokinase receptor is a biomarker of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;87(1):210-216.
 6. Giamarellos-Bourboulis EJ, Norrby-Teglund A, Mylona V et al. Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor. *Crit Care* 2012;16(4):R149.
 7. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med* 2012;10:2. doi: 10.1186/1741-7015-10-2-10.

8. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012;38(9):1418-1428.
9. Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. suPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. *Int J Antimicrob Agents* 2015;(15):10.
10. Backes Y, van der Sluijs KF, Tuip de Boer AM et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels in patients with burn injuries and inhalation trauma requiring mechanical ventilation: an observational cohort study. *Crit Care* 2011;15(6):R270.
11. Yu L, Wu X, Wang H, et al.. Diagnostic and prognostic significance of suPAR in traumatic brain injury. *Neurol India* 2014;62(5):498-502.

suPAR en cirugía

Un alto nivel de suPAR preoperatorio está asociado con:

- Complicaciones postoperatorias
 - Riesgo aumentado de mortalidad³
 - Mal pronóstico^{5,6,8-10}
 - Neumonía postoperatoria⁷
 - Infección de prótesis articulares¹¹
-

suPAR es un biomarcador bien estudiado, que predice pronóstico, gravedad en las enfermedades y disfunción de órganos y está siendo considerado un marcador del estado inflamatorio del sujeto. Ha sido demostrado que los biomarcadores son capaces de mejorar el triaje y son eficaces en identificar al paciente de alto y bajo riesgo entre los pacientes agudos ingresados¹. Mejorando la estratificación del riesgo preoperatorio usando biomarcadores, se puede optimizar el resultado clínico de los pacientes². Se han usado datos disponibles de biomarcadores y además datos de observación de estratificación de riesgo. suPAR se han estudiado principalmente en pacientes oncológicos y con patología médica.

Pacientes con cirugía gástrica y ortopédica participaron en un estudio llevado a cabo en el servicio de urgencias del Hospital Hillerod, Dinamarca. El estudio de triaje incluyó 5992 pacientes no seleccionados. En el estudio, el valor pronóstico de suPAR respecto a la mortalidad fue confirmado y similar en pacientes con patología médica y quirúrgica. En el mismo estudio se mostró que el triaje basado en nivel de suPAR fue superior al sistema de triaje actual en predecir mortalidad a los 30 días: AUC (área bajo la curva) 0.84 (0.82-0.87) vs 0.62 (0.58-0.66) respectivamente. En un análisis multivariante para la mortalidad a los 30 días en relación con los cuartiles de suPAR incluyendo sexo, edad, PCR, leucocitos y categoría de triaje, el HR (Hazard Ratio) fue 1.0, 2.2, 8.3, y 26.9 en

el cuartil superior³. De los pacientes médicos agudos, 697 tuvieron una intervención quirúrgica registrada dentro de los 3 meses después del ingreso. Durante 90 días de seguimiento desde la cirugía, 31 pacientes (7.0%) murieron y 158 pacientes (35.6%) tuvieron complicaciones postoperatorias. Después de ajustar por edad, género y clasificación preanestésica ASA, el HR (Hazard ratio) para la mortalidad a los 90 días del postoperatorio fue (95% IC 1.6-4.0) para cada nivel con suPAR duplicado. suPAR fue significativamente mejor que la PCR en predecir mortalidad y todas las complicaciones ($P=0.0036$ y $P=0.0041$, respectivamente). Combinando la clasificación ASA y el nivel de suPAR mejoró significativamente la predicción de mortalidad y la aparición de complicaciones postoperatorias dentro de los 90 días después de la cirugía ($P<0.0001$)¹².

En pacientes médicos agudos, la elevación de suPAR está asociada con un incremento del riesgo de cirugía urgente.

Los pacientes médicos agudos admitidos son con frecuencia frágiles y en riesgo de futuras cirugías. Un grupo danés investigó si suPAR también predecía cirugías urgentes, las cuales están asociadas con una mortalidad más alta que las cirugías programadas y si predecía mortalidad postoperatoria¹³. En un estudio de cohortes retrospectivo basado en registros de 17.312 pacientes, se les realizó una cirugía urgente a 2.404 pacientes (13.9%) con una mediana de 45 días después (IQR 5-186) siguiendo el índice de admisión. Los pacientes a los que se les hizo una cirugía urgente tuvieron una línea basal más alta de suPAR comparado con pacientes que tuvieron una cirugía programada o no fueron operados ($p<0.0001$). La ratio Hazard (HR) para la cirugía urgente fue de 1.50 (95% intervalo de confianza (IC) 1.42-1.59) por cada nivel doble de suPAR en el análisis de regresión de Cox ajustado. Los fallecimientos dentro de los 90 días ocurrieron en 439 pacientes (18.3%) a los que se les realizó una cirugía urgente y el HR ajustado para la mortalidad

postoperatoria fue de 1.73 (95% IC: 1.52-1.95). Los autores concluyen que elevados niveles de suPAR en pacientes médicos agudos admitidos estaban **independientemente asociados con un riesgo incrementado de una futura cirugía urgente**, así como con la mortalidad a los 90 días del postoperatorio¹².

Un nivel alto de suPAR ha sido demostrado en tejido tumoral y en sangre, y en numerosos **cánceres** el nivel de suPAR mostró una correlación con mal pronóstico⁴. En unos pocos estudios, suPAR ha sido estudiado para su uso como biomarcador en cirugía gástrica.

En una cohorte de 518 pacientes seleccionados con **cáncer colorrectal**, se midió preoperatoriamente el nivel de suPAR. En un análisis multivariante ajustado por edad, sexo, clasificación y localización tumoral, suPAR estuvo significativamente asociado con mortalidad, con una HR (Hazard Ratio) 1.74 (1.33-2.26; $p < 0.0001$). Además, el nivel de suPAR estaba asociado con el estadio y localización del tumor; en pacientes con **cáncer de colón** el nivel de suPAR estaba significativamente más alto comparado con pacientes con **cáncer rectal**⁵. La misma cohorte fue también estudiada en otros estudios en los cuales el nivel de suPAR en plasma fue probado como un biomarcador pronóstico independiente⁶.

En otro estudio con **pacientes seleccionados con cáncer de colon** también se estudió la identificación de pacientes con riesgo. En pacientes que recibieron **transfusiones de sangre** durante la cirugía los niveles de suPAR fueron más altos y con una asociación significativa entre niveles de suPAR e **infecciones postoperatorias**, infecciones que también fueron demostradas. La aparición de **neumonía** estaba asociada significativamente con los niveles de suPAR, pero no pudo ser demostrada asociación significativa con otras complicaciones infecciosas de forma aislada⁷.

En pacientes con **cáncer gástrico** el nivel de suPAR estaba significativamente más alto comparado con controles sanos (2.3

ng/mL +/- 0.77), y el nivel de suPAR estaba significativamente más altos en pacientes con metástasis (7.0 ng/mL +/- 6.1) que en pacientes sin metástasis (4.8 ng/mL +/- 4.4). En el grupo de pacientes con un valor de suPAR por encima de 5.2 ng/mL, la mortalidad estaba significativamente elevada⁸. En pacientes con cáncer rectal⁹, y cáncer de colon¹⁰, se encontró un valor pronóstico similar indicando una elevación de riesgo de mortalidad.

suPAR en cirugía ortopédica

En un único estudio el valor diagnóstico de suPAR en **infecciones de prótesis de cadera/rodilla** fueron estudiados. El estudio incluyó 80 pacientes, de los cuales 45 presentaron infección articular definida por presencia de signos clínicos (edema, hiperemia, dolor, y pus dentro de la articulación) y un cultivo positivo. En esos pacientes se encontró un nivel significativamente más alto de suPAR mediana (6.8 ng/mL) comparado con pacientes a los que se hizo una revisión quirúrgica y no se demostró infección. Además, suPAR tenía una correlación positiva con PCR y el estudio mostró que el nivel de suPAR fue más preciso en diagnosticar infección de prótesis de cadera/rodilla que PCR¹¹.

-
1. Schuetz P, Hausfater P, Amin A et al. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Critical Care* (2015) 19:377
 2. Biccard BM, Devereaux PJ, Rodseth RN. Cardiac biomarkers in the prediction of risk in the non-cardiac surgery setting. *Anaesthesia* 2014; 69: 484-493.
 3. Østervig RM, Køber L, Forberg JL, Rasmussen LS, Eugen-Olsen J, Iversen K. suPAR—a future prognostic biomarker in emergency medicine. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015;23(Suppl 1):A31.
 4. Kjellman A, Akre O, Gustafsson O et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker in men participating in prostate cancer screening. *J. intern Med.* 2011 Mar;269(3):299-305.
 5. Lomholt AF, Christensen IJ, Høyer-Hansen G et al. Prognostic value of intact and cleaved forms of the urokinase plasminogen activator receptor in a retrospective study of 518 colorectal cancer patients. *Acta Oncology* 2010; 49:805-811
 6. Stephens RW1, Nielsen HJ, Christensen IJ, Thorlacius-Ussing O, Sørensen S, Danø K, Brünner N. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 1999 May 19;91(10):869-74.

7. Svendsen MN, Ytting H, Brünnner N et al. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the development of pneumonia after elective surgery for colorectal cancer. *Surg Infect (Larchmt)* 2006 okt;7(5): 463-471.
8. Fidan E, Mentese A, Ozedemir F. Diagnostic and prognostic significance of CA IX and suPAR in gastric cancer. *Med oncol* 2013 jun;30(2):540
9. Fernebro E, Madsen RR, Fernö M et al. Prognostic importance of the soluble plasminogen activator receptor, suPAR, in plasma from rectal cancer patients. *Eur j cancer* 2000; 486-491.
10. Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J natl Cancer Inst* 1999, 91, 869-874.
11. Galliera E, Drago L, Marazzi MG. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as new biomarker of the prosthetic joint infection: correlation with inflammatory cytokines. *Clin Chim Acta* 2015 Feb 20;414:23-8. See comment in PubMed Commons below
12. Alstrup M et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as an Added Predictor to Existing Preoperative Risk Assessments. *World J Surg.* 2019 43(3):780-790
13. Meyer J et al. suPAR is associated with risk of future acute surgery and post-operative mortality in acutely admitted medical patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018 Feb 1;26(1):11.

Autores - 2016:

Line Jee Hartmann Rasmussen

Andreas Sandø

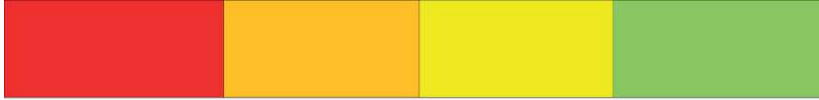
Thomas Huneck Haupt

Jesper Eugen-Olsen

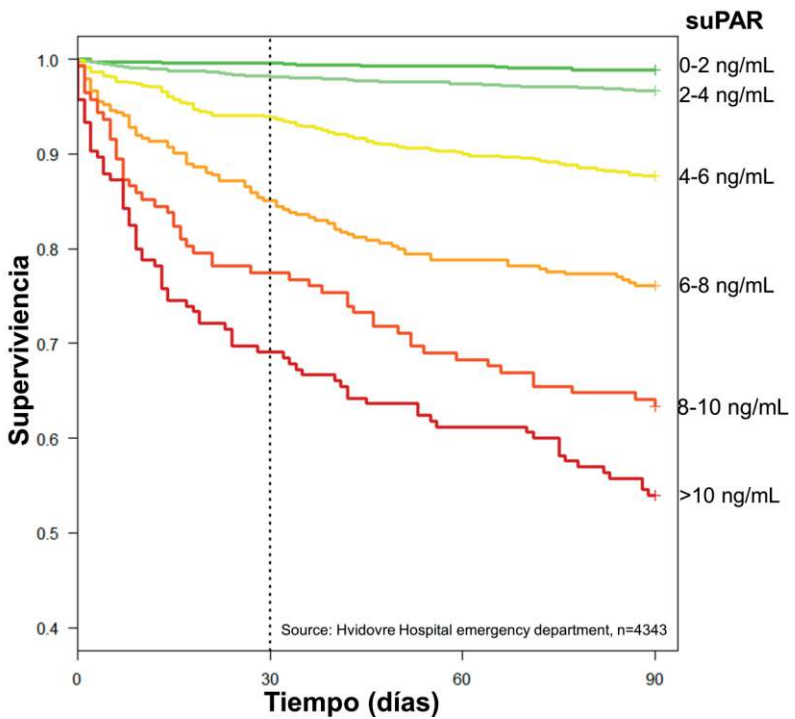
Kasper Karmark Iversen

Martin Schultz

Actualizado por Jesper Eugen-Olsen, Agosto 2019



¿HA COSIDERADO EL PRONÓSTICO DE SU PACIENTE?



Apéndice 2:



Nivel de suPAR y riesgo de mortalidad

Pacientes por debajo de 70 años:

suPAR	30 días	90 días
Todos (n=5925)	1.4%	2.5%
0-3 (n=3852)	0.2%	0.5%
3-6 (n=1661)	1.7%	3.4%
6-9 (n=287)	7.3%	11.1%
>9 (n=169)	16.6%	23.1%

Pacientes por encima de 70 años:

suPAR	30 días	90 días
Todos (n=3666)	8.8%	15.3%
0-3 (n=750)	2.3%	3.5%
3-6 (n=1970)	5.3%	10.9%
6-9 (n=567)	16.6%	28.1%
>9 (n=379)	27.7%	43.0%

Por ejemplo: Un paciente de 63 años de edad, con un nivel de suPAR de 7,7 ng/ml el riesgo de mortalidad de 30 días es 7,3%; esto es cinco veces mayor que la media de mortalidad (1,4%) en el grupo de edad.

Fuente: El servicio de urgencias del Hospital Hvidovre y Hospital Hillerød, Dinamarca.



P-[suPAR]

Receptor soluble del activador de plasminógeno tipo uroquinasa.

Unidad: ng/mL Intervalo: 0.1-16.0

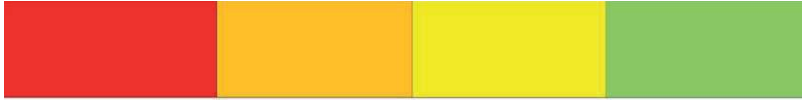
Interpretación:

Valores elevados son observados en condiciones patológicas y se correlaciona con pacientes con riesgo de mortalidad.

- **Valores muy altos** (>9) son observados en gravedad y en condiciones de amenaza para la vida como sepsis grave o daño grave de la función orgánica. El riesgo de mortalidad esta significativamente elevado.
- **Valores moderadamente elevados** (sobre 4-9) son, por ejemplo, observados en las siguientes condiciones: Infecciones, cáncer, EPOC, enfermedades cardiovasculares, demencia, diabetes, hepatopatías, y enfermedades renales. El riesgo de mortalidad y de reingreso están elevados.
- **Valores bajos** (<3) indica un buen pronóstico.

Comentario:

- El nivel de suPAR debería ser considerado en relación a la historia médica, hallazgos clínicos y otros datos paraclínicos.
- Si el nivel de suPAR está elevado sin una razón obvia, debe considerarse hacer estudios adicionales diagnósticos para una enfermedad desconocida.
- Un nivel bajo de suPAR indica bajo riesgo de mortalidad y bajo riesgo de enfermedad grave y podría ser un soporte para decidir dar de alta al paciente.



¿Cómo de enfermo está su paciente?

Nivel de suPAR

12+	RIESGO ALTO Aumento significativo de riesgo de mortalidad Enfermedad crítica, fallo orgánico Sepsis grave, shock séptico Enfermedades crónicas
9	
6	RIESGO MODERADO Aumento de riesgo de mortalidad Tiempo de estancia hospitalaria aumentada o prolongada Riesgo aumentado de reingreso Infecciones y enfermedades agudas Enfermedades crónicas, ej. EPOC, diabetes, enfermedades cardiovasculares, demencia, úlcera péptica, cáncer, hepatopatías, enfermedades renales
3	RIESGO BAJO Bajo riesgo de mortalidad Bajo riesgo de reingresos No existencia de comorbilidades o están bien tratadas
0	Sujetos sanos

Notas:

suPAR Monografía M017 ES Versión 3 - Agosto 2019