

COMPARACIÓN DIRECTA ENTRE EL ÁCIDO LÁCTICO, NEWS 2 Y NEWS2-L PARA LA PREDICCIÓN DE CONVULSIONES A NIVEL PREHOSPITALARIO.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2018-2019**

AUTORA: ANA PEÑA AISA

TUTOR: FRANCISCO MARTÍN RODRÍGUEZ

COTUTOR: MIGUEL ÁNGEL CASTRO VILLAMOR

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	6
DISEÑO	6
PARTICIPANTES	6
VARIABLE PRINCIPAL	6
OTRAS VARIABLES DE INTERÉS	7
DATOS PERDIDOS	8
MÉTODOS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
ASPECTOS ÉTICOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXOS	18
ANEXO 1	18

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: las convulsiones son una patología de difícil diagnóstico y uno de los trastornos neurológicos más prevalentes a nivel mundial. Diferentes estudios demuestran una relación positiva entre el aumento del ácido láctico y las pérdidas transitorias de conciencia, hecho que ocurre en las convulsiones. La medición del ácido láctico prehospitalario (pLA) asociado o no a escalas pronósticas indicadoras de gravedad como el National Early Warning Score 2 prehospitalario (pNEWS 2) puede suponer un diagnóstico inicial y tratamiento más precoz de esta patología.

OBJETIVO: determinar la asociación entre el ácido láctico y/o las escalas pronósticas (pNEWS 2 y pNEWS2-L) y el diagnóstico definitivo de crisis comicial.

MATERIAL Y MÉTODOS: para realizar este TFG se ha realizado un estudio multicéntrico observacional prospectivo longitudinal de cohortes en Valladolid, Salamanca y Segovia entre el 1 de abril y el 30 de noviembre de 2018. Los datos incluidos en la base de datos fueron: registros de signos vitales prehospitalarios, pLA, datos demográficos de los pacientes, interconsulta con el especialista, realización de TAC, necesidad de ingreso hospitalario y mortalidad (en el hospital).

ANÁLISIS Y RESULTADOS: un 50.6% de los pacientes que convulsionaron necesitaron ser vistos por un neurólogo ($p < 0.001$). Se realizó una TAC al 75.9% de los pacientes ($p = 0.001$) e ingresaron un 39.2% ($p = 0.001$), de los cuales un 8.9% ($p < 0.001$) lo hicieron en la UCI. El 58.2% de los pacientes que convulsionaron fueron hombres con una mediana de edad de 50 años ($p < 0.001$). El pLA obtuvo una mediana de 6.5 mmol/L ($p < 0.001$), un CPP de 8.14 (IC 95%: 4.74-13.97), una OR de 24.50 (IC 95%: 11.65-51.55), un punto de corte de 4.8 mmol/L y un ABC = 0.831 (IC 95%: 0.77-0.99; $p < 0.001$).

CONCLUSIONES: el pLA, *per se*, es un buen predictor de convulsiones. Sin embargo, su asociación a la escala pNEWS 2 supone una pérdida de potencia diagnóstica. Es importante resaltar que la escala pNEWS 2, por sí misma, no sirve para discernir si los pacientes han experimentado o no convulsiones.

ABSTRACT: seizures are a difficult pathology to diagnose and one of the most prevalent neurological disorders worldwide. Studies show a positive relationship between increased lactic acid and transient loss of consciousness, which occurs in seizures. The measurement of prehospital lactic acid (pLA) associated or not with prognostic scales indicating severity as the National Early Warning Score 2 prehospital (pNEWS 2) may involve an initial diagnosis and earlier treatment of this pathology.

INTRODUCCIÓN

Una convulsión es un episodio paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro (1). El significado de los términos convulsión (o crisis) se debe distinguir claramente del de epilepsia. Epilepsia describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones o crisis recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables no tiene necesariamente epilepsia (1).

Determinar la etiología de las pérdidas transitorias de conciencia es una tarea interdisciplinaria que a menudo no tiene éxito a pesar de una amplia gama de pruebas disponibles. Desde el punto de vista neurológico es importante distinguir los eventos epilépticos y los no epilépticos, y, en particular, los síncope y las crisis psicógenas no epilépticas pueden ser difíciles de diferenciar de las crisis epilépticas (2). En un gran número de casos la causa de la pérdida de conciencia sigue sin estar clara, en su mayor parte debido a la forma de presentación tan heterogénea de las crisis epilépticas, que van desde una pérdida sutil de conciencia, que dura solo unos segundos, hasta trastornos complejos del movimiento acompañados de una pérdida de conciencia que dura un tiempo considerable, lo cual genera gran alarma social. Los síntomas clínicos como la somnolencia, la enuresis o una señal de mordedura en la lengua pueden indicar un ataque epiléptico, pero también pueden ocurrir en eventos no epilépticos. Esto conduce a una incertidumbre diagnóstica incluso en los casos que fueron observados por un tercero y, por su puesto, aún más, en eventos no observados (2), dificultando enormemente el diagnóstico final, sobre todo en una primera crisis.

Aunque una gran variedad de factores influye en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre 5 y 10% de la población tendrá, al menos, una convulsión durante su vida; siendo la incidencia mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta (1). A partir de la definición de epilepsia como dos o más crisis no provocadas, su incidencia es de aproximadamente 0,3 a 0,5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, y la prevalencia de epilepsia se ha estimado en 5 a 30 por 1.000 habitantes (1). En todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes después de la cefalea (3). Teniendo en cuenta que la causa más frecuente de muerte en adolescentes y adultos jóvenes directamente relacionada con la epilepsia es la muerte súbita inesperada, que es 24 veces más frecuente que en la población general (4), no es difícil concluir que el diagnóstico precoz de esta patología es crucial. Para conseguir este objetivo y evitar las secuelas de las enfermedades neurológicas tiempo-dependientes, los científicos están en continua búsqueda de nuevas herramientas basadas en la

incorporación de distintos parámetros. Diferentes estudios demuestran la relación positiva entre el aumento de ácido láctico y las pérdidas transitorias de conciencia (2), hecho que ocurre en las crisis convulsivas, determinándose así el ácido láctico como un posible marcador diagnóstico.

El ácido láctico es un metabolito obtenido a través de la glucólisis anaerobia y destaca por su rápida y fácil obtención, bajo coste y alta fiabilidad (5-7). Es un indicador muy fiable del metabolismo anaeróbico y ha sido empleado en múltiples contextos en el ámbito prehospitalario (8-10) como un marcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de diversas patologías: estados de parada cardiaca (11), sepsis, shock, hipoxia severa, anemia intensa, intoxicación por monóxido de carbono, cianuro, salicilatos, complicaciones agudas de la diabetes mellitus, utilización de ECMO (11-13) etc. Se consideran cifras normales de ácido láctico concentraciones séricas menores de 2 mmol/L (14), por encima de estas cifras comienza a aparecer taquipnea, taquicardia y/o alteración del estado mental; por encima de 5 mmol/L existe consenso en considerarlo como una situación grave (14). Por ejemplo, en sepsis con cifras de presión arterial sistólica no mantenidas por encima de 90 mmHg, un ácido láctico mayor de 3 mmol/L representa un criterio de mal pronóstico y que requiere vigilancia extrema (15,16). Por lo tanto, el ácido láctico es un indicador temprano de gravedad que se correlaciona con la severidad de la patología, siendo también un predictor de mortalidad y de administración de cuidados críticos independiente (14).

Por otro lado, los servicios de urgencias y emergencias están en una búsqueda constante de nuevas escalas pronósticas que ayuden a la toma precoz de decisiones clínicas, representando el National Early Warning Score 2 (NEWS 2) uno de los modelos que más se está desarrollando en la actualidad. National Early Warning Score 2 (NEWS 2) (17) es un sistema estandarizado de puntuación basado en seis parámetros fisiológicos: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno (tomada mediante pulsioximetría), presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, nivel de consciencia y temperatura. También evalúa si el paciente se encuentra ventilando con oxígeno o con aire ambiente. El resultado final de la suma de los valores obtenidos en cada parámetro y/o una puntuación elevada en una variable aislada permite evaluar y clasificar de forma precoz a los pacientes en función de su gravedad clínica para así poder llevar a cabo las medidas terapéuticas oportunas con mayor o menor grado de urgencia (Anexo 1). Todo ello supone que haya una asistencia urgente más segura y un trabajo en equipo eficaz (18). Este score está validado (19) y es una herramienta habitual de trabajo en muchos sistemas de salud. En el Sistema Nacional de Salud de Reino Unido el NEWS 2 (17) forma parte de una estrategia denominada "*Patient Safety First*" con una implantación cercana al 90%. En nuestro trabajo serán objeto de especial vigilancia

aquellos pacientes que presenten una puntuación en el NEWS 2 mayor o igual a 7 puntos (17).

Existe algún estudio retrospectivo en ámbito de las urgencias hospitalarias como el realizado por S. Jo y col. (20) en el año 2016 en el que añaden a la puntuación del NEWS 2 el valor del ácido láctico sanguíneo obtenido en el hospital; en él obtienen una mejor predicción de mortalidad, tanto a corto plazo como a largo plazo. Es lo que los autores denominaron NEWS-L y que será uno de los parámetros que evaluaremos en este trabajo.

Un marcador de diagnóstico que hasta el momento ha tenido poca atención es la concentración sérica de ácido láctico medida justo al momento del ingreso. Orringer et al. (21) observaron que las convulsiones tónico-clónicas generalizadas llevaron a un aumento de los niveles séricos de ácido láctico dentro de las dos horas posteriores a la misma debido a un aumento del metabolismo anaeróbico de la glucosa durante la breve hipoxia experimentada por las células musculares durante una convulsión tónico-clónica.

Hasta la fecha solo se ha realizado un único estudio (22) que comparó los niveles séricos de ácido láctico de pacientes que experimentaron una crisis tónico-clónica con pacientes que presentaban pérdidas de conciencia de etiología desconocida. En ese estudio los pacientes con convulsiones tónico-clónicas tuvieron niveles significativamente elevados de ácido láctico sérico en contraste con el grupo de pacientes con pérdidas de conciencia poco claras.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado consiste en determinar la asociación entre el ácido láctico y/o las escalas pronósticas (pNEWS 2 y pNEWS2-L) y el diagnóstico definitivo de crisis comicial. Así mismo, también pretendo poder dibujar un perfil epidemiológico de las convulsiones, según edad y género.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Para realizar este Trabajo Fin de Grado se ha realizado un estudio multicéntrico observacional prospectivo longitudinal de cohortes como parte del proyecto “*Use of early warning scales in the prehospital scope as a diagnostic and prognostic tool*” de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (GRS 1678/A/18) que incluye admisiones en el Hospital Universitario Río Hortega y Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Complejo Hospitalario de Segovia y Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, pertenecientes al Sistema Nacional de Salud de la Comunidad Autónoma de Castilla y León (España). Los datos clínicos y administrativos que se incluyen en la base de datos son: registros de signos vitales prehospitalarios, pLA, datos demográficos de los pacientes, interconsulta con el especialista, realización de Tomografía Axial Computarizada (TAC), necesidad de ingreso hospitalario y mortalidad (en el hospital).

Las observaciones de los signos vitales prehospitalarios se registraron en un documento escrito en el lugar de la atención del paciente por el equipo de enfermería de urgencias; el resto de los datos se obtuvieron mediante la revisión de la historia electrónica del paciente, a los 30 días del evento índice.

Participantes:

El estudio se realizó en tres provincias de España (Valladolid, Salamanca y Segovia) con una población de referencia de 886.098 habitantes, y se incluyeron a todos los pacientes que fueron atendidos por las 5 unidades de soporte vital avanzado y derivados a sus hospitales del sistema público de salud de referencia entre el 1 de abril y el 30 de noviembre de 2018.

Se consideró que un paciente cumplía criterios para ser incluido en el estudio si había sido evaluado y trasladado por una unidad de soporte vital avanzado al Servicio de Urgencias del hospital de referencia y no cumplía ningún criterio de exclusión, entre los que se encuentran: menores de 18 años de edad, parada cardiorrespiratoria, exitus previo o durante el traslado, embarazadas, pacientes con patología psiquiátrica o patología terminal, tiempo de llegada mayor de 45 minutos y pacientes que son evacuados por otros medios de transporte o dados de alta in situ.

Variable principal:

La variable de resultado principal fue el diagnóstico hospitalario y prehospitalario de crisis comicial realizado por distintos especialistas y su aproximación a la sospecha diagnóstica prehospitalaria, realizada a través de la medición del ácido láctico (LA) y la escala National Early Warning Score 2 (NEWS 2) determinados a nivel prehospitalario (pLA y pNEWS 2 respectivamente).

Otras variables de interés:

En el momento de la asistencia prehospitalaria el equipo de enfermería de urgencias de cada unidad de soporte vital avanzado recogió las variables clínicas necesarias para poder realizar el pNEWS 2: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica, temperatura, si está confuso o no (se definió confusión como puntuación en la Escala de Coma de Glasgow menor de 15 puntos) y el uso de oxígeno (17). También se recogió el valor del pLA.

La medición de la temperatura se realizó con un termómetro timpánico ThermoScan® PRO 6000 (Welch Allyn, Inc, Skaneateles Falls, USA) y las mediciones de presión arterial, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno se hicieron con el monitor LifePAK® 15 (Physio-Control, Inc., Redmond, USA) y Corpuls3 (Weinmann Emergency Medical Technology GmbH, Hamburg, Germany). Para la obtención de los valores de ácido láctico prehospitalario se empleó el dispositivo de medición Accutrend Plus (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), con un rango de medición de 0,8-21,7 mmol/L. Todo el procedimiento fue realizado por el personal de enfermería, y consta de tres fases: primero, se enciende el instrumento y se inserta la tira reactiva; segundo, la gota de sangre procedente de la línea venosa (extraída en una jeringa de 1 ml) se deposita en la tira reactiva (15-40 µL); y tercero, la tapa se cierra y se obtiene un resultado pasados 60 segundos. Entre la extracción de sangre y la colocación de la muestra en el dispositivo, no debe pasar más de 1 minuto. Todos los dispositivos de medición fueron calibrados cada 50 determinaciones, siempre por el mismo investigador, mediante la solución de control Accutrend® BM-Control-Lactate (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Para la medición de la glucosa se empleó el dispositivo Accu-Chek® Aviva de la marca Roche.

En un segundo tiempo se recogieron las variables demográficas (sexo y edad), motivo de llamada, tiempos de llegada, asistencia y traslado, maniobras de soporte vital avanzado prehospitalarias de especial seguimiento, entre las que se encuentran: uso de oxígeno suplementario, manejo avanzado de la vía aérea (se incluye intubación orotraqueal, ventilación no invasiva y vía aérea difícil) y uso de medicación intravenosa. También se recogió el diagnóstico principal prehospitalario basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11).

Treinta días después de la atención por el Servicio de Emergencias se recogieron datos de la historia electrónica del paciente para recopilar las siguientes variables: mortalidad por cualquier causa, realización de interconsulta al especialista en neurología, realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC) y necesidad de ingreso hospitalario.

Datos perdidos:

Previa a la fase de aplicación de las técnicas estadísticas se procedió a realizar una depuración de la base de datos mediante pruebas lógicas, de rango (para la detección de valores extremos) y de consistencia de los datos. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de la presencia y distribución de los valores desconocidos de todas las variables recogidas.

Métodos de análisis estadístico:

Todos los datos se almacenaron en una base de datos XLSTAT® BioMED para Microsoft Excel® (versión 14.4.0.), y Statistical Product and Service Solutions (SPSS, versión 20.0), con los que se llevó a cabo el análisis estadístico posterior.

Las variables cuantitativas se describieron como mediana y rango intercuartil (IQR) y las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas.

Para comparar la localización de variables cuantitativas en dos grupos se utilizó la prueba de U-de Mann-Whitney. Se usó la prueba de Chi-cuadrado para estudiar la asociación entre variables cualitativas binarias. Cuando las frecuencias observadas en la tabla desaconsejaron su utilización, se usó la prueba exacta de Fisher.

Se calculó el área bajo la curva (ABC) de la característica operativa del receptor (ROC) de la escala pNEWS 2, del ácido láctico y pNEWS 2 junto con ácido láctico (pNEWS 2-L) con respecto al diagnóstico definitivo de convulsión, así como la mejor puntuación que ofrecía en cada caso mayor sensibilidad y especificidad conjunta, calculándose también para estas puntuaciones obtenidas el valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN).

En todos los test de hipótesis realizados se ha considerado significativo un p valor menor del 0,05 y para los intervalos de confianza se ha escogido el nivel habitual del 95%.

Aspectos éticos:

A todos los pacientes se les explicó en qué consistía el estudio, firmando cada uno de ellos el consentimiento informado.

Así mismo, este Trabajo Fin de Grado fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste (referencia CEIm: PI149-18. Protocolo versión 1.0, Hoja de Información al Paciente/Consentimiento Informado versión 1.0).

RESULTADOS

Según muestra la Figura 1, un total de 231 pacientes fueron incluidos para realizar este Trabajo Fin de Grado.

De ellos (Tabla 1), el 58.2% son hombres con una mediana de edad de 50 años ($p < 0.001$). Un 8.9% necesitaron oxígeno suplementario ($p = 0.004$) que junto con una mediana de frecuencia cardiaca de 100 latidos por minuto ($p = 0.001$), una mediana de presión arterial sistólica de 143 mmHg ($p = 0.009$) y una mediana de temperatura de 36.6°C sumaron una puntuación en la escala pNEWS 2 asociada a ácido láctico de 11.6 puntos ($p < 0.001$).

Por otro lado, el ácido láctico determinado a nivel prehospitalario obtuvo una mediana de 6.5 mmol/L ($p < 0.001$).

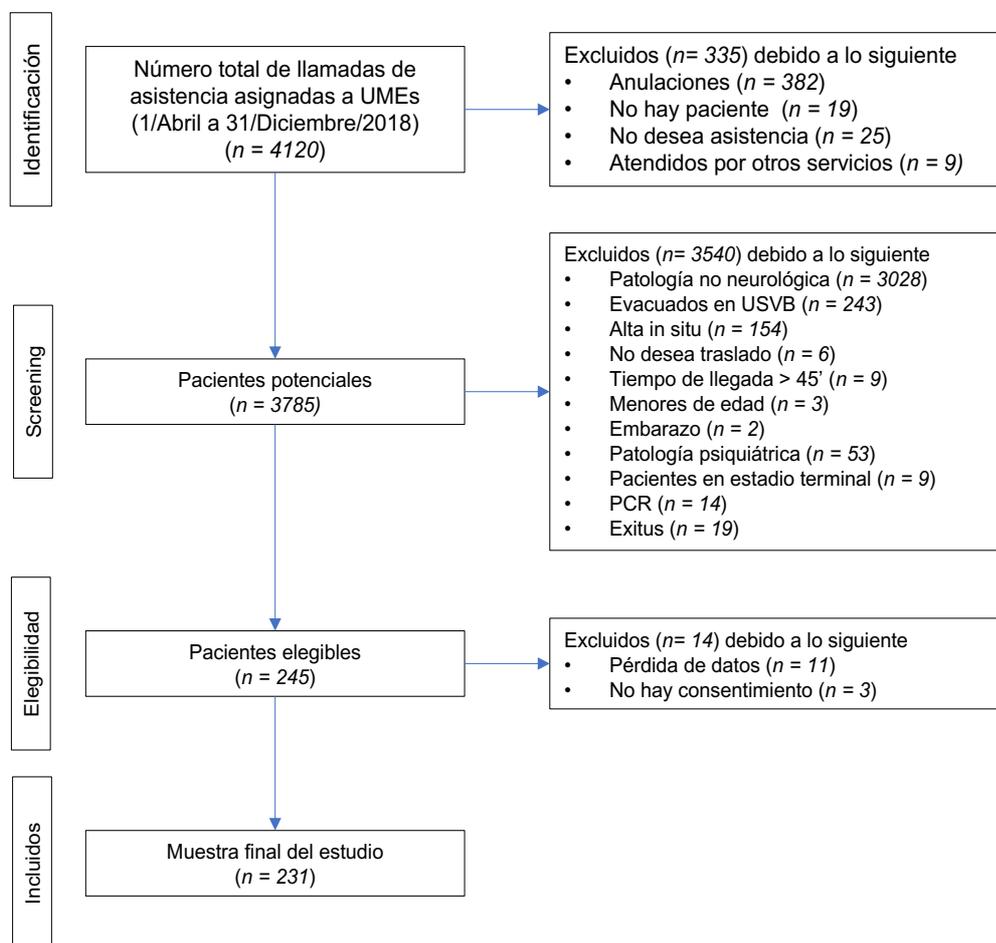


Figura 1: diagrama de flujo y razones de exclusión de los participantes.

De la muestra final, un 34.1% de los pacientes experimentó una convulsión prehospitalaria que fue confirmada en el hospital.

De ellos, un 50.6% de los pacientes necesitaron una interconsulta con el Servicio de Neurología ($p < 0.001$) donde se decidió practicar una Tomografía Axial Computarizada (TAC) al 75.9% ($p = 0.001$).

Finalmente, un 39.2% de los pacientes diagnosticados de crisis convulsivas fueron ingresados ($p=0.001$), de los cuales un 8.9% lo hicieron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ($p<0.001$).

Tabla 1. Características generales de los pacientes.

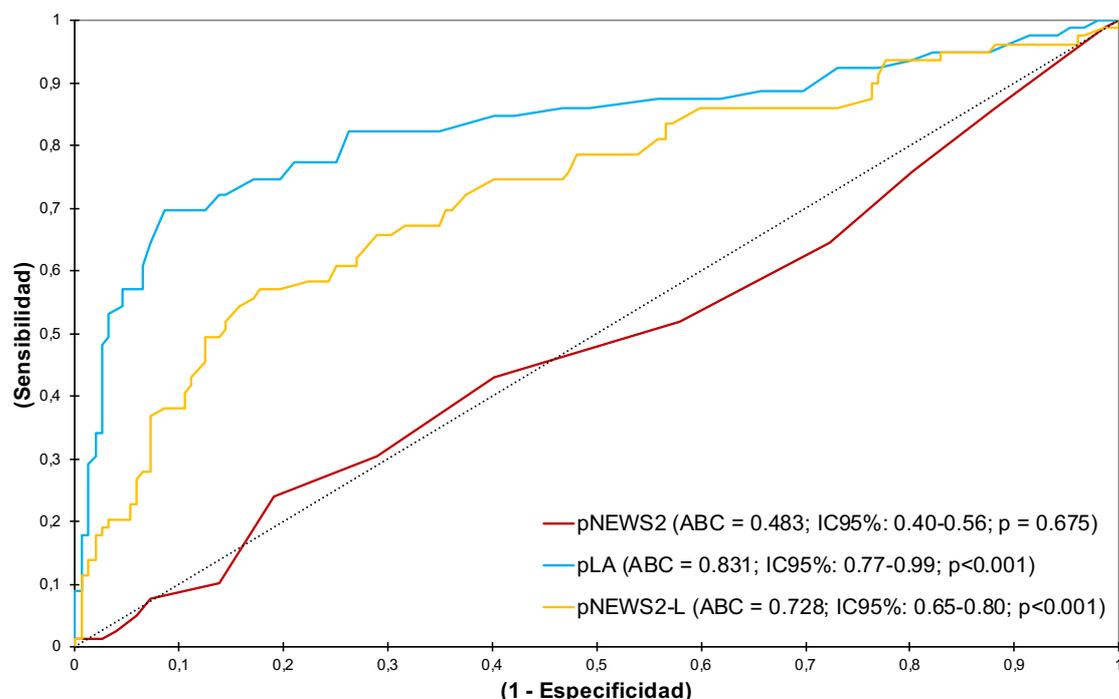
	Total	Convulsiones confirmadas	Resto patología neurológica	valor p
Número [n (%)]	231 (100)	79 (34.1)	152 (65.8)	
Edad (años) [Mediana (RIQ)]	68 (52-80)	50 (40-67)	74 (63-82)	<0.001
Género				
Masculino [n (%)]	126 (54.5)	46 (58.2)	80 (52.6)	
Femenino [n (%)]	105 (45.5)	33 (41.8)	72 (47.4)	0.420 ^a
Evaluación inicial [Mediana (RIQ)]				
FR (rpm)	16 (14-20)	16 (14-20)	16 (13-20)	0.153
Saturación (%)	96 (93-98)	96 (94-98)	96 (93-97)	0.229
Oxígeno suplementario [n (%)]	41 (17.7)	7 (8.9)	34 (22.4)	0.004
FC (lpm)	87 (72-109)	100 (84-112)	80 (70-96)	0.001
PAS (mmHg)	147 (131-170)	143 (122-161)	149 (133-174)	0.009
Temperatura (°C)	36.5 (36.0-36.9)	36.6 (36.1-37.0)	36.4 (35.9-36.8)	0.022
Estado mental (confusión) [n (%)]	147 (63.6)	49 (62.0)	98 (64.5)	0.715
pLA (mmol/L) [Mediana (RIQ)]	3.1 (2.2-5.1)	6.5 (4.0-10.2)	2.5 (2.0-3.6)	<0.001
Glucosa capilar (mgr/dl) [Mediana (RIQ)]	126 (108-161)	122 (106-159)	127 (108-163)	0.608
pNEWS2 (puntos) [Mediana (RIQ)]	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	0.760
pNEWS2-L (unidades) [Mediana (RIQ)]	8.6 (6.2-11.9)	11.6 (7.9-15.6)	7.6 (5.6-10.2)	<0.001
Hospital				
Ingresos [n (%)]	151 (65.4)	31 (39.2)	120 (78.9)	0.001
Días ingreso (días) [Mediana (RIQ)]	4 (0-10)	1 (1-5)	6 (1-12)	0.700
UCI [n (%)]	43 (18.6)	7 (8.9)	36 (23.7)	<0.001
Días UCI (días) [Mediana (RIQ)]	2 (1-9)	2 (2-4)	2 (1-9)	0.857
Especialista [n (%)] (neurología)	162 (70.1)	40 (50.6)	122 (80.3)	<0.001
TAC [n (%)]	199 (86.1)	60 (75.9)	139 (91.4)	0.001

* Valores expresados como número total (fracción) y medianas (percentil 25 - percentil 75) según corresponda.

IQR: rango intercuartil; BR: frecuencia respiratoria; PAS: presión arterial sistólica; pNEWS2: National Early Warning Score 2 prehospitalario; pLA: ácido láctico prehospitalario; pNEWS2-L: National Early Warning Score 2 prehospitalario asociado al ácido láctico; UCI: unidad de cuidados intensivos; ^a) Diferencias entre géneros.

Según los resultados (Figura 2), la medición del ácido láctico presenta un área bajo la curva (ABC) = 0.831 (IC 95%: 0.77-0.99; $p < 0.001$).

La escala pNEWS 2 no es útil para diagnosticar episodios convulsivos ($p = 0.675$). Asociada al ácido láctico aumenta su potencia como predictor de convulsiones ($p < 0.001$), aunque sigue siendo menor que la capacidad predictora del ácido láctico.



ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; pLA: ácido láctico prehospitalario; pNEWS2: National Early Warning Score 2 prehospitalario; pNEWS2-L: National Early Warning Score 2 prehospitalario asociado al ácido láctico.

Figura 2. Curvas de rendimiento diagnóstico y áreas bajo la curva con intervalos de confianza del 95% para pLA, pNEWS2 y pNEWS2-L (convulsiones/resto patología neurológica).

El pLA presenta un cociente de probabilidad positivo (CPP) de 8.14 (IC 95%: 4.74-13.97) y una odds ratio (OR) de 24.50 (IC 95%: 11.65-51.55). El punto de corte para el pLA fue de 4.8 mmol/L (Tabla 2).

Tabla 2. Puntos de corte de sensibilidad y especificidad combinados con la mejor puntuación (test de Youden) para las diferentes variables.

	pLA	pNEWS2	pNEWS2-L
<i>Punto de corte (unidades)</i>	4.8 mmol/L	8 puntos	11.1 unidades
Se % [IC 95%]	69.6 (58.8-78.7)	24.1 (16.0-34.5)	57.0 (46.0-67.3)
Es % [IC 95%]	91.4 (85.9-94.9)	80.9 (73.9-86.4)	82.2 (75.4-87.5)
VPP [IC 95%]	80.9 (70.0-88.5)	39.6 (27.0-53.7)	62.5 (51.0-72.8)
VPN [IC 95%]	85.3 (79.0-89.9)	67.2 (60.1-73.6)	78.6 (71.6-84.3)
CPP (+) [IC 95%]	8.14 (4.74-13.97)	1.26 (0.76-2.10)	3.21 (2.17-4.75)
CPN (-) [IC 95%]	0.33 (0.24-0.47)	0.94 (0.78-1.13)	0.52 (0.40-0.69)
OR [IC 95%]	24.50 (11.65-51.55)	1.34 (0.70-2.59)	6.13 (3.33-11.27)
PD [IC 95%]	84.0 (78.7-88.2)	61.5 (55.1-67.5)	73.6 (67.6-78.9)

pLA: ácido láctico prehospitalario; pNEWS2: National Early Warning Score 2 prehospitalario; pNEWS2-L: National Early Warning Score 2 prehospitalario asociado al ácido láctico; IC: intervalo de confianza; Se: sensibilidad; Sp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CPN: cociente de probabilidad negativo; OR: odds ratio; PD: precisión diagnóstica.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio prospectivo de cohortes que se realiza para demostrar la relación del ácido láctico prehospitalario (pLA) y del National Early Warning Score 2 prehospitalario (pNEWS 2) como predictor de convulsiones.

Después de analizar todas las variables, el pLA es el mejor predictor de convulsiones de todos los tests analizados.

Nuestro estudio ha encontrado que los pacientes que tienen un pLA elevado muestran una probabilidad 24.50 veces mayor de haber sufrido una convulsión.

Según nuestro estudio, ante un paciente con sospecha de convulsión en el medio prehospitalario en el que la determinación del pLA sobrepase el punto de corte de 4.8 mmol/L presenta un 83.1% de posibilidades de haber experimentado una crisis comicial.

Estudios similares, como el de S. Jo y col. (20), demuestran que la asociación de la escala NEWS 2 junto con el ácido láctico, ambos medidos a nivel hospitalario, permiten obtener una mejor predicción de mortalidad, tanto a corto plazo como a largo plazo en pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias Hospitalarias. Del mismo modo, Orringer et al. (21) demostraron que las convulsiones tónico-clónicas generalizadas llevaron a un aumento de los niveles séricos de ácido láctico dentro de las dos horas posteriores a la misma.

Hasta la fecha solo se ha realizado un único estudio (22) que comparó los niveles séricos de ácido láctico de pacientes que experimentaron una crisis tónico-clónica con pacientes que presentaban pérdidas de conciencia de etiología desconocida. En ese estudio los pacientes con convulsiones tónico-clónicas tuvieron niveles significativamente elevados de ácido láctico sérico en contraste con el grupo de pacientes con pérdidas de conciencia poco claras.

Todos los estudios anteriores (20-22) demuestran un aumento de la concentración sérica de ácido láctico medidos a nivel hospitalario, pero hasta ahora no se había demostrado su utilidad para discernir, a nivel prehospitalario, si el paciente ha experimentado o no una crisis convulsiva, hecho especialmente útil si tenemos en cuenta la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología.

Las principales fortalezas de este trabajo residen en el tipo de estudio que se realiza: estudio multicéntrico observacional prospectivo, que permite realizar un diagnóstico prehospitalario y su confirmación hospitalaria (ambas realizadas por un médico) a través de la determinación del ácido láctico prehospitalario con el fin de conseguir una detección, diagnóstico y tratamiento precoz de las convulsiones.

Como limitación podemos reseñar que también pueden ser útiles otros marcadores de estrés, como la determinación del pH (disminuido si asumimos que en

los episodios convulsivos se produce un aumento del ácido láctico) o el cortisol, que no se han analizado en el presente estudio. No obstante, es importante recalcar que ambos parámetros son difíciles de medir a nivel prehospitalario.

Teniendo en cuenta que el resultado de la medición de ácido láctico prehospitalario como predictor de convulsiones es relevante, se podría implementar su uso de forma ordinaria en la evaluación inicial de pacientes clínicamente graves con sospecha de convulsión o patología neurológica mediante dispositivos de medición capilar de ácido láctico incorporados en las ambulancias.

Por último, este trabajo marca una línea de investigación de cara al futuro. Con el fin de sumar más evidencia científica a la determinación prehospitalaria del ácido láctico como marcador de convulsiones o determinar su asociación con otras escalas que ayuden a la toma precoz de decisiones, sería necesario desarrollar estudios multicéntricos.

CONCLUSIONES

El ácido láctico prehospitalario, *per se*, es un buen predictor de convulsiones. Sin embargo, su asociación a la escala pNEWS 2 supone una pérdida de potencia diagnóstica. También es importante resaltar que la escala pNEWS 2 por sí misma no sirve para discernir si los pacientes han experimentado o no convulsiones.

El prototipo de paciente que experimenta convulsiones es un varón con una mediana de edad de 50 años y con una mediana de pLA de 6.5 mmol/L.

Un punto de corte de 4.8 mmol/L de pLA puede orientar en caso de duda de crisis convulsiva a los Servicios de Emergencias Prehospitalarios hacia el diagnóstico final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dennis LK, Anthony SF, Stephen LH, Dan LL, J. LJ, Joseph L. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19ª edición. Vol 2. México, D.F.: Mc Graw Hill.; 2015.
2. Matz O, Zdebek C, Zechbauer S, Bündgens L, Litmathe J, Willmes K. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 2016; 40: 71-5.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS); 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): update and reflections. *Neurol Clin*. 2009; 27(4): 063-74.
5. Florkowski C, Don-Wauchope A, Gimenez N, Rodriguez-Capote K, Wils J, Zemlin A. Point-of-care testing (POCT) and evidence-based laboratory medicine (EBLM) - does it leverage any advantage in clinical decision making? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(7-8): 471-94.
6. Stoll D, Englund E, Hillborg H, Vendin S, Larsson A. Capillary and venous lactate measurements with a handheld device compared to venous blood-gas analysis for emergency patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26(1): 47.
7. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, Meyers K, Perez K, Thode HC. Early Point-of-Care Testing at Triage Reduces Care Time in Stable Adult Emergency Department Patients. *J Emerg Med*. 2018; 55(2): 172-8.
8. Leguillier T, Jouffroy R, Boisson M, Boussaroque A, Chenevier-Gobeaux C, Chaabouni T. Lactate POCT in mobile intensive care units for septic patients? A comparison of capillary blood method versus venous blood and plasma-based reference methods. *Clin Biochem*. 2018; 55: 9-14.
9. Mullen M, Cerri G, Murray R, Talbot A, Sanseverino A, McCahill P. Use of point-of-care lactate in the prehospital aeromedical environment. *Prehosp Disaster Med*. 2014; 29(2): 200-3.
10. Lewis CT, Naumann DN, Crombie N, Midwinter MJ. Prehospital point-of-care lactate following trauma: A systematic review. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016; 81(4): 748-55.
11. Lee DH, Cho IS, Lee SH, Min YI, Min JH, Kim SH. Correlation between initial serum levels of lactate after return of spontaneous circulation and survival and neurological outcomes in patients who undergo therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015; 88: 143-9.
12. Wengenmayer T, Duersdchmied D, Graf E, Chiadudini M, Benk C, Mühlischlegel S. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with

venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018.; doi: 10.1177/2048872618789052

13. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014; 42(9): 2118-25.

14. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2235-44.

15. Chertoff J, Chisum M, Simmons L, King B, Walker M, Lascano J. Prognostic utility of plasma lactate measured between 24 and 48 h after initiation of early goal-directed therapy in the management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. *J Intensive Care*. 2016; 4: 13.

16. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2015; 41(10): 1862-3.

17. Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*. Updated report of a working party. London: RCP, 2017.

18. Alam N, Hobbelenk EL, Van Tienhoven AJ, Van de Ven PM, Jansma EP, Nanayakkara PWB. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review. *Resuscitation*. 2014; 85(5): 587-94.

19. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013; 84(4): 465-70.

20. Jo S, Yoon J, Lee JB, Jin Y, Jeong T, Park B. Predictive value of the National Early Warning Score-Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. *J Crit Care*. 2016; 36: 60-8.

21. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. 1. *N Engl J Med*. 1977; 297(15): 796-9.

22. Hazouard E, Dequin PF, Lanotte R, Legras A, Ferrandière M, Perrotin D. Losing consciousness: role of the venous lactate levels in the diagnosis of convulsive crises. *Presse Med* 1998; 27: 604–7.

ANEXOS

Anexo 1:

a) Sistema de puntuación de la escala NEWS 2

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Tomado de Royal College of Physicians (17)

b) Puntuación NEWS 2 asociada al riesgo y al tipo de respuesta que hay que dar al paciente.

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

* Respuesta de un médico o equipo con competencia en la evaluación y el tratamiento de pacientes con enfermedades agudas y en reconocer cuándo es apropiada la escalada de atención a un equipo de atención crítica.

** El equipo de respuesta también debe incluir personal con habilidades de cuidado crítico, incluida la administración de la vía aérea.

Tomado de Royal College of Physicians (17)



COMPARACIÓN DIRECTA ENTRE EL ÁCIDO LÁCTICO, NEWS 2 Y NEWS2-L PARA LA PREDICCIÓN DE CONVULSIONES A NIVEL PREHOSPITALARIO.

Autora: Peña Aisa, Ana; Tutores: Martín-Rodríguez, Francisco y Castro Villamor, Miguel Ángel.
Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología



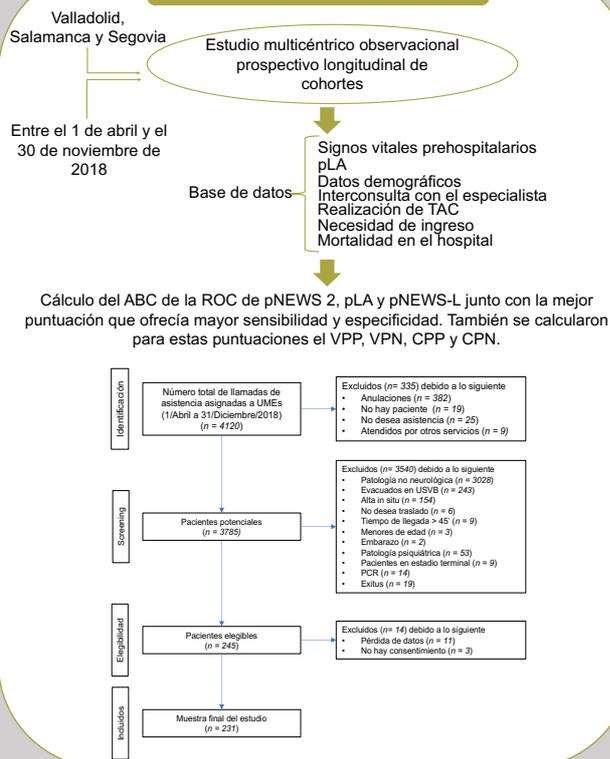
INTRODUCCIÓN

Las convulsiones son una patología de difícil diagnóstico y uno de los trastornos neurológicos más prevalentes a nivel mundial. En estudios anteriores se ha demostrado la relación positiva entre el aumento de la concentración de ácido láctico y las pérdidas transitorias de conciencia, determinándose el ácido láctico como un posible marcador diagnóstico de convulsión. Es por ello, que el ácido láctico determinado a nivel prehospitalario (pLA) asociado o no a escalas pronósticas indicadoras de gravedad como el National Early Warning Score 2 prehospitalario (pNEWS 2) puede suponer un diagnóstico inicial y tratamiento más precoz de esta patología tiempo-dependiente.

OBJETIVOS

- 1 Determinar la asociación entre el ácido láctico y/o las escalas pronósticas (pNEWS 2 y pNEWS2-L) y el diagnóstico definitivo de crisis comicial.
- 2 Dibujar un perfil epidemiológico de las convulsiones, según edad y género.

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

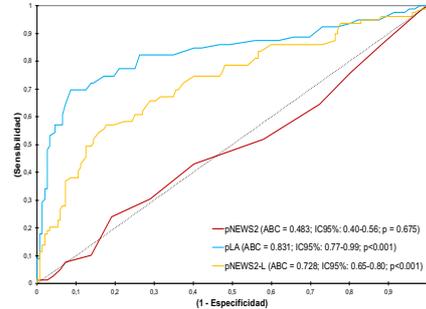
Tabla 1: Características generales de los pacientes.

	Total	Convulsiones confirmadas	Resto patología neurológica	valor p
Número [n (%)]	231 (100)	79 (34.1)	152 (65.8)	
Edad (años) [Mediana (RQ)]	68 (52-80)	50 (40-67)	74 (63-82)	<0.001
Género				
Masculino [n (%)]	126 (54.5)	46 (58.2)	80 (52.6)	
Femenino [n (%)]	105 (45.5)	33 (41.8)	72 (47.4)	0.420*
Evaluación inicial [Mediana (RQ)]				
FR (rpm)	16 (14-20)	16 (14-20)	16 (13-20)	0.153
Saturación (%)	96 (93-98)	96 (94-98)	96 (93-97)	0.229
Oxígeno suplementario [n (%)]	41 (17.7)	7 (8.9)	34 (22.4)	0.004
FC (lpm)	87 (72-108)	100 (84-112)	80 (70-96)	0.001
PAS (mmHg)	147 (131-170)	143 (122-161)	149 (133-174)	0.009
Temperatura (°C)	36.5 (36.0-36.9)	36.6 (36.1-37.0)	36.4 (35.9-36.8)	0.022
Estado mental (confusión) [n (%)]	147 (63.6)	49 (62.0)	98 (64.5)	0.715
pLA (mmol/L) [Mediana (RQ)]	3.1 (2.2-5.1)	6.5 (4.0-10.2)	2.5 (2.0-3.6)	<0.001
Glucosa capilar (mg/dl) [Mediana (RQ)]	126 (108-161)	122 (106-159)	127 (108-163)	0.608
pNEWS2 (puntuo) [Mediana (RQ)]	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	0.760
pNEWS2-L (unidades) [Mediana (RQ)]	8.6 (6.2-11.9)	11.6 (7.9-15.6)	7.6 (5.6-10.2)	<0.001
Hospital				
Ingresos [n (%)]	151 (65.4)	31 (39.2)	120 (78.9)	0.001
Días ingreso (días) [Mediana (RQ)]	4 (0-10)	1 (1-5)	6 (1-12)	0.700
UCI [n (%)]	43 (18.6)	7 (8.9)	36 (23.7)	<0.001
Días UCI (días) [Mediana (RQ)]	2 (1-8)	2 (2-4)	2 (1-8)	0.857
Especialista [n (%)] (neurología)	162 (70.1)	40 (50.6)	122 (80.1)	<0.001
TAC [n (%)]	199 (86.1)	60 (75.9)	139 (91.4)	0.001

Tabla 2: Puntos de corte de sensibilidad y especificidad combinados con la mejor puntuación (test de Youden) para las diferentes variables

Punto de corte (unidades)	pLA	pNEWS2	pNEWS2-L
	4.8 mmol/L	8 puntos	11.1 unidades
Se % [IC 95%]	69.6 (58.8-78.7)	24.1 (16.0-34.5)	57.0 (46.0-67.3)
Es % [IC 95%]	91.4 (85.9-94.9)	80.9 (73.9-86.4)	82.2 (75.4-87.5)
VPP [IC 95%]	80.9 (70.0-86.5)	38.6 (27.0-53.7)	62.5 (51.0-72.8)
VPN [IC 95%]	85.3 (79.0-89.9)	67.2 (60.1-73.6)	78.6 (71.6-84.3)
CPP [n] [IC 95%]	8.14 (4.74-13.97)	1.26 (0.76-2.10)	3.21 (2.17-4.75)
CPN [n] [IC 95%]	0.33 (0.24-0.47)	0.94 (0.78-1.13)	0.52 (0.40-0.69)
OR [IC 95%]	24.50 (11.65-51.55)	1.34 (0.70-2.59)	6.13 (3.33-11.27)
PD [IC 95%]	84.0 (78.7-88.2)	61.5 (55.1-67.5)	73.8 (67.6-78.9)

Figura 2. Curvas de rendimiento diagnóstico y áreas bajo la curva.



CONCLUSIONES

- 1 El ácido láctico prehospitalario, *per se*, es un buen predictor de convulsiones. Sin embargo, su asociación a la escala pNEWS 2 supone una pérdida de potencia diagnóstica. Es importante resaltar que la escala pNEWS 2 por sí misma no sirve para discernir si los pacientes han experimentado o no convulsiones.
- 2 El prototipo de paciente que experimenta convulsiones es un varón con una mediana de edad de 50 años.
- 3 Un punto de corte de 4.8 mmol/L de pLA puede orientar en caso de duda de crisis convulsiva a los Servicios de Emergencias Prehospitalarios hacia el diagnóstico final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matz O, Zdebik C, Zechbauer S, Bündgens L, Litmathe J, Willmes K. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. Seizure - European Journal of Epilepsy. 2016; 40: 71-5.
2. Jo S, Yoon J, Lee JB, Jin Y, Jeong T, Park B. Predictive value of the National Early Warning Score-Lactate for mortality and the need for critical care among general emergency department patients. J Crit Care. 2016; 36: 60-8.
3. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. 1. N Engl J Med. 1977; 297(15): 796-9.