

Revisión

Agustín Julián-Jiménez¹
Francisco Javier Candel²
Juan González-Del Castillo³
en representación del grupo
INFURG-SEMES (grupo de
estudio de infecciones de
la Sociedad Española de
Medicina de Urgencias y
Emergencias)

Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias

¹Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo. Toledo, España.

²Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid, España.

RESUMEN

El 14,3% de los pacientes que se atienden en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso. En el 14,6% de ellos se obtienen hemocultivos (HC) con una rentabilidad del 20%, mientras que se consideran contaminantes en un 1% y del 1-3% de los HC positivos se corresponden a pacientes dados de alta ("bacteriemia oculta"). El mayor número de bacteriemias confirmadas proceden de las muestras de los pacientes con ITU seguido de las NAC. La sospecha y la detección de bacteriemia tiene un importante significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.). Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH se ha convertido en el objetivo de muchos autores que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII), ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos. La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la capacidad y el valor diagnóstico para predecir bacteriemia de los principales BMRII en los pacientes con infección atendidos en los SUH. Y así, a partir de ella, generar distintas recomendaciones que ayuden a definir el papel que pueden tener éstos en la mejora de la indicación de obtención de los HC, así como en la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico, pruebas complementarias y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.).

PALABRAS CLAVE: Servicio de urgencias. Bacteriemia. Biomarcadores. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Lactato. Proadrenomedulina. Presepsina.

Correspondencia:
Agustín Julián-Jiménez
Servicio de Urgencias – Unidad de Docencia, Formación e Investigación.
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Avda. de Barber nº 30. C.P: 45.004. Toledo, España.
Teléfono: 925269200-ext 48560. - Fax: 925269372
E-mail: agustinj@escam.jccm.es

Usefulness of biomarkers to predict bacteremia in patients with infection in the emergency department

ABSTRACT

Between all patients attended in the Emergency Department (ED), 14.3% have an infectious disease diagnosis. Blood cultures (BC) are obtained in 14.6% of patients and have a profitability of 20%, whereas 1% are considered as contaminated and 1-3% of positive cultures correspond to discharge patients ("hidden bacteraemia"). The highest number of confirmed bacteraemias comes from the samples of patients with urinary tract infections, followed by community-acquired pneumonia. The suspicion and detection of bacteraemia have an important diagnostic and prognostic significance and could modify some important making-decisions (admission, BC request, administration of appropriate and early antimicrobial, etc). Therefore, finding a predictive model of bacteraemia useful and applicable in ED has become the objective of many authors that combine different clinical, epidemiological and analytical variables, including infection and inflammatory response biomarkers (IIRBM), as they significantly increase the predictive power of such models. The aim of this review is to highlight the evidence showed in recent published articles, to clarify existing controversies, and to compare the accuracy of the most important IIRBM to predict bacteremia in patients attended due to infection in the ED. Finally, to generate different recommendations that could help to define the role of IIRBM in improving the indication to obtaining BC, as well as in immediate decision-making in diagnosis and treatment (early and adequate antibiotic treatment, complementary tests, other microbiological samples, hemodynamic support measures, need for admission, etc.)

KEYWORDS: Emergency department. Bacteraemia. Biomarkers. Procalcitonin. C-reactive protein. Lactate. Proadrenomedullin. Presepsin.

INTRODUCCIÓN

El 14,3% de los pacientes que se atienden en el servicio de urgencias hospitalario (SUH) son diagnosticados de un proceso infeccioso, siendo el más frecuente el de origen respiratorio (4,6%), y entre ellos un 1,35% por neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y en segundo lugar (3,2%) la infección del tracto urinario (ITU)¹. Se toman muestras para estudios microbiológicos en el 43,3% de los pacientes, donde predomina la extracción de hemocultivos (HC), que se obtiene en el 14,6% de todos los pacientes con infección¹. La rentabilidad diagnóstica se cifra en el 20%, mientras que los considerados contaminantes en un 1%². El 1-3% de los HC positivos (HC+) extraídos se corresponden a pacientes dados de alta ("bacteriemia oculta")^{2,3}. El mayor número de bacteriemias confirmadas proceden de las muestras de los pacientes con ITU, siendo el aislamiento más frecuente el de *Escherichia coli* (35% de los HC+ extraídos en el SUH)^{2,4-5}. En segundo lugar se sitúa la NAC, donde *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente aislado (75% de ellas)^{2,6,7}. Un dato relevante es que el 51% de las NAC y el 36% de las ITU que se diagnostican en los SUH lo son en pacientes con ≥ 70 años^{1,4,6}, ya que en este subgrupo poblacional es más difícil establecer el diagnóstico⁸, encontrar la indicación adecuada de extraer HC⁹, se presentan con mayor gravedad clínica¹⁰ y las tasas de bacteriemia¹¹ y mortalidad a corto y largo plazo¹² son superiores.

En la valoración del paciente con infección es muy importante la sospecha y la detección de la bacteriemia¹³, ya que ésta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.)^{14,15}. Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios, y sus consecuencias, se ha convertido en el objetivo de muchos autores^{16,17} que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII)¹⁸, ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos¹⁹.

En este escenario clínico, en la última década, se ha acentuado la búsqueda de herramientas objetivas de ayuda para intentar establecer y predecir, ante la sospecha de infección grave, incluso en la primera valoración del paciente en el SUH²⁰ o triaje dirigido²¹, un diagnóstico precoz, el pronóstico, la gravedad y, junto con la posible etiología bacteriana, la sospecha de bacteriemia (al ser estos factores claramente determinantes del pronóstico y la mortalidad del proceso)^{22,23}. Así, en los últimos años se han publicado múltiples estudios, revisiones y metaanálisis que confirman la utilidad de lo BMRII en los SUH^{24,25} y específicamente para detectar bacteriemia^{26,27}, que han incluido a la proteína C reactiva (PCR)²⁴⁻²⁹, las interleucinas (IL) 6 y 8³⁰⁻³², el lactato^{24,33-36}, la proadrenomedulina (proADM)^{37,38}, la presepsina³⁹⁻⁴¹, copeptina⁴², el dímero D⁴³, el pro-peptido atrial natriurético (proANP)⁴⁴⁻⁴⁶, el receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1)^{44,47}, el receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR)^{27,48} y

moléculas de adhesión (selectinas)⁴⁹, entre otros⁵⁰. Pero entre todos los BMRII destaca la procalcitonina (PCT), muy sensible y específica para predecir infección bacteriana^{24,25,51,52}, poder orientar hacia el patógeno causante de la infección^{7,25}, su evolución clínica (a sepsis grave y shock séptico)^{53,54}, la posibilidad de bacteriemia^{5,7,9,18,24,25,57-59} y la mortalidad^{25,54}.

La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas recientemente, aclarar las controversias existentes y comparar la capacidad y el valor diagnóstico para predecir bacteriemia de los principales BMRII en los pacientes con infección atendidos en los SUH. Y así, a partir de ella, generar distintas recomendaciones que ayuden a definir el papel que pueden tener éstos en la mejora de la indicación de obtención de los HC^{24,25}, así como en la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas⁶⁰ (administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico^{61,62}, solicitud de pruebas complementarias y otras muestras microbiológicas⁶³, intensidad del soporte hemodinámico⁶⁴, necesidad de ingreso⁶⁵, etc.).

ESTRATEGIA DE LA REVISIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Para realizar esta revisión se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en las plataformas de bases de datos que los autores creyeron más relevantes (*PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* y *EMBASE*) empleando y combinando como palabras clave: ("infección") y ("bacteriemia") y ("biomarcadores" o "procalcitonina" o "proteína C reactiva" o "presepsina" o "interleucinas" o "adrenomedulina" o "lactato").

Se utilizaron filtros para seleccionar los artículos solo de pacientes adultos (> 14 años) y los relacionados con los SU, en idiomas inglés y español, desde 2005 hasta diciembre de 2016. Se escogieron los artículos relevantes, entre los encontrados en la búsqueda, a criterio de los autores, en relación con la capacidad o utilidad de los distintos BMRII para predecir o detectar la existencia de bacteriemia en los HC obtenidos en la primera atención de los pacientes en el SUH.

Se excluyeron los artículos elaborados con pacientes de planta de hospitalización o en medicina intensiva. Se amplió la búsqueda manualmente a otros artículos que se consideraron de interés. De esta forma se encontraron 1.289 resultados, de los cuales se seleccionaron inicialmente 113 artículos (editoriales, cartas científicas, originales, originales breves, revisiones y metaanálisis). En última instancia se eligieron 54 artículos que cumplieran con los objetivos de la revisión.

IMPORTANCIA DE LA SOSPECHA DE BACTERIEMIA: MODELOS PREDICTIVOS

La obtención de HC es una práctica creciente en la valoración inicial de los pacientes con sospecha de infección en el SUH⁶⁶. Sin embargo, sus indicaciones están poco definidas y consensuadas. Su obtención constituye un motivo de controversia, ya que comparadas con el resto de pruebas habituales

en urgencias, requieren un mayor tiempo para su obtención, una buena técnica para evitar contaminaciones y carecen de utilidad diagnóstica inmediata⁶⁷. A pesar de ello la sospecha y confirmación de bacteriemia en el SUH tiene un importante significado diagnóstico, terapéutico y pronóstico, ya que es este dispositivo el primer eslabón asistencial, lo que resulta crucial para la atención precoz, adecuada y de calidad que determinará la evolución del enfermo e incluso su mortalidad⁶⁸. Por ello, ante una fundada sospecha, esta situación obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (ingreso del paciente, extraer HC y otras muestras microbiológicas oportunas, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.)^{13,19}. Así se justifica el gran interés por encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH, lo que se ha convertido en el objetivo de muchos autores desde que Shapiro et al.¹⁶ publicaron su propuesta (tabla 1), que sin duda se ha convertido durante estos años, y tras ser validada⁶⁹, en una de las referencias más importantes para los SUH⁶⁷. Según este modelo de decisión, estaría indicada la extracción de HC cuando se cumplan un criterio mayor o, al menos, dos menores. El modelo consigue una sensibilidad (S) del 94% (IC 95%: 89%-99%) y una especificidad (E) del 48% (IC 95%: 42%-53%), con un área bajo la curva-ROC (ABC) de 0,83¹⁶.

Otros modelos recientes^{63,70}, aunque útiles, no consiguen alcanzar el rendimiento del modelo de Shapiro¹⁶. Así, un estudio multicéntrico colombiano define un modelo, que incluye temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$, plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$ y una puntuación < 15 de la escala del coma de Glasgow, con el que se obtiene un ABC de 0,68 (IC95%: 0,65-0,72)⁷⁰.

Tabla 1	Factores pronósticos de bacteriemia en el servicio de urgencias.
CRITERIOS MAYORES	Temperatura $> 39,4^\circ\text{C}$ (3 puntos)
	Sospecha clínica de endocarditis (3 puntos)
	Portador de catéter vascular (2 puntos)
CRITERIOS MENORES	Temperatura $38,3 - 39,3^\circ\text{C}$ (1 punto)
	Edad > 65 años (1 punto)
	Tiritona (1 punto)
	Vómitos (1 punto)
	PAS < 90 mmHg (1 punto)
	Neutrofilia $> 80\%$ (1 punto)
	Leucocitos $> 18.000/\text{mm}^3$ (1 punto)
	Porcentaje de cayados $> 5\%$ (1 punto)
	Trombopenia < 150.000 plaquetas/ mm^3 (1 punto)
	Creatinina > 2 mg/dl (1 punto)
RIESGO	- Alto: > 5 puntos (HC+: 15-25 %)
	- Moderado: 2-5 puntos (HC+: 7-9 %)
	- Bajo: 0-1 punto (HC+: < 1 %)

PAS: presión arterial sistólica. HC+: hemocultivos positivos

Adaptado de Shapiro et al¹⁶

Por otra parte, se ha comprobado que cuando se incluyen los BMRII a estos modelos se incrementa significativamente su poder predictivo. La propuesta de Tudela et al¹⁸, que relacionó variables clínicas, analíticas y el índice de comorbilidad de Charlson, tras el análisis de regresión, define dos variables significativas (índice de Charlson ≥ 2 y una PCT $> 0,4$ ng/ml, 1 y 2 puntos, respectivamente) con las que se establecieron 4 grupos de probabilidad creciente de bacteriemia y con un ABC de 0,80 y un valor predictivo negativo (VPN) del 95,3% (IC 95%: 90,8-97,6) para "descartar" la existencia de bacteriemia. En otro trabajo, un grupo español⁶⁸ añadió como un "nuevo criterio mayor" a los de los de Shapiro et al.¹⁶ el objetivar una PCT > 2 ng/ml, con lo que reclasificó a los pacientes mejorando la predicción de HC+ en los nuevos grupos de «riesgo moderado» y «riesgo alto» (del 8,9% al 12%) y (del 16% a 24%), respectivamente.

BIOMARCADORES

Se conoce como BMRII a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyas concentraciones (habitualmente séricas) se constituyen en indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica provocado por un proceso infeccioso. Su utilidad puede ser diagnóstica y pronóstica^{25,71}, y asimismo sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento (a modo de guía para indicar, cambiar o cesar la terapia antibiótica)²⁵. Para ser útil, el BMRII debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente con infección y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH²⁴. No obstante, nunca puede sustituir ni a la exploración física y anamnesis, ni a las pruebas complementarias y microbiológicas que sean pertinentes²⁵. En el caso de la predicción de bacteriemia, el BMRII útil debería ser capaz de identificar en el propio SUH a los pacientes con una elevada probabilidad (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos) de la existencia de bacteriemia y de la etiología bacteriana del cuadro²⁵. Por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la infección bacteriana (frente a otras causas de respuesta inflamatoria sistémica o gravedad clínica) permitiendo el inicio del tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado⁷²⁻⁷⁴. Idealmente buscaremos a aquellos BMRII que nos ofrezcan una mayor S, E y VPN, para asegurar las decisiones clínicas. Con ello podremos estratificar el riesgo de mala evolución, aparición de complicaciones y mortalidad (a corto, medio y largo plazo) de forma independiente^{24,25} o en combinación con los modelos predictivos¹⁸, convirtiéndose en verdaderas y valiosas herramientas de ayuda para la toma de decisiones que no pueden esperar. Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente (algunos BMRII precisan ser ajustados en ancianos como la PCR o la proADM, por ejemplo), del tipo de patógeno, del punto de corte (PC) elegido (que determinará la S, E, VPP y VPN, según nos interese)²⁵, se deben tener en cuenta otros factores importantes a la hora de interpretar los

Tabla 2 Estudios que evalúan la capacidad predictiva de bacteriemia de la procalcitonina en pacientes adultos de más de 15 años con infección en los SU.

Estudio Año publicación	Pacientes (número y tipo) Estudio	Procalcitonina punto de corte en ng/ml	Rendimiento pronóstico	Comentarios en relación al valor pronóstico de bacteriemia de la procalcitonina
S. Riedel ⁷⁶ 2011	367 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,147	ABC : 0,79 (IC 95%: 0,74-0,83) S:75%; E: 80%; VPP:17%; VPN:98%	Los autores concluyen que con un PC < 0,1 ng/ml la PCT es "capaz de descartar la existencia de bacteriemia" en el SUH, con un VPN del 98,2%, aunque para aumentar la E habría que elevar el PC
MH. Kim ⁷⁹ 2011	300 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,4	ABC : 0,77 (IC 95%: 0,71-0,82) S:74%; E:66%; VPP:24%; VPN:95%	Estudio diseñado para predecir la existencia de bacteriemia frente a infección local en pacientes con sepsis.
M. Tromp ⁵⁹ 2012	342 Sospecha de infección Prospectivo	0,253	ABC : 0,80 (IC 95%: 0,75-0,84) S:89%; E:58%	La PCT consigue el mejor rendimiento que la IL-6, LPS y PCR con diferencias significativas. La combinación de varios BMRII no mejora a la PCT. Con un PC de 1 ng/ml obtiene E: 78%
EL. Tsalik ⁷⁸ 2012	336 Infección/sepsis Prospectivo	0,5	ABC: 0,83 S: 72,6%; E: 69,5%	Estudio para relacionar PCT con criterios de sepsis, SG y SS que encuentra la relación entre bacteriemia con la PCT en pacientes con sepsis: 0,18 ng/ml (0,06-0,66) frente a 2,3 ng/ml (0,5-20) estableciendo PC de seguridad en 0,5 ng/ml
AJ. Loonen ²⁷ 2014	140 Sepsis Prospectivo	2	ABC: 0,80 (IC 95%: 0,70-0,91) S: 55%; E:86%; VPP:44%; VPN:90%	Compara el rendimiento de PCT, que es superior significativamente, con la PCR, el recuento leucocitario y suPAR.
M. Naffaa ³¹ 2014	40 Infección Prospectivo	1,49	ABC: 0,85 S: 100%; E: 63%	En el análisis multivariante (con datos clínicos y otros BMRII) solo PCT mantiene la significación con OR 12,15 (IC 95%: 1,29-114).
A. Julián ³⁸ 2014	127 NAC Prospectivo	0,95	ABC: 0,95 (IC 95%: 0,89-1) S:93%; E:90%; VPP:73%; VPN: 98%	Además, con un PC > 0,85 ng/ml se consigue para predecir etiología por <i>S. pneumoniae</i> una ABC de 0,92 y S:89%; E: 85%; VPP:62%; VPN: 97%
A. Julián ⁷ 2014	474 NAC Prospectivo	0,95	ABC: 0,98 (IC 95%: 0,90-0,99) S:94%; E:91%; VPP:69%; VPN:97%	Además, con el mismo PC (0,95 ng/ml) se consigue para predecir etiología por <i>S. pneumoniae</i> una ABC de 0,98 y S:94%; E:91%; VPP:67%; VPN: 98%
S. Laukemann ⁵⁸ 2015	1.083 Infecciones Prospectivo	0,1 0,25 1	ABC: 0,80 (IC 95%: 0,70-0,91) que aumenta a 0,83 cuando se combina con los criterios de Shapiro (tabla 1)	En el análisis multivariante solo PCT (no PCR, ni el recuento de leucocitos) mantiene la significación, para un PC >1 ng/ml con OR 89,27 (IC 95%: 12,26-650,16).
SY. Kim ⁸³ 2015	3.305 Infección Prospectivo	0,1 1 2	ABC: 0,93 (IC 95%: 0,90-0,96) Para PC de 1 ng/ml: S:75%; E:65%; VPP:33%; VPN: 92%	El rendimiento diagnóstico del modelo PCR ≥ 100 mg/L más recuento leucocitos ≥ 7500/mm ³ más Temperatura ≥ 38°C se incrementa de 0,78 a 0,93 (rendimiento mostrado en columna anterior)
A. Julián ⁵ 2015	328 Infecciones urinarias Prospectivo	0,52 1,16	ABC: 0,99 (IC 95%: 0,98-1) Para PC de 1,16 ng/ml: S:100%; E:97%; VPP:84%; VPN: 100%	La PCT consigue el mejor rendimiento que la PCR, lactato y recuento de leucocitos con diferencias significativas. Para un PC ≥ 0,52 ng/ml también se consigue un excelente rendimiento con S:97%; E:85%; VPP:61%; VPN: 99%
C. Leli ³⁹ 2016	92 Infección sistémica/sepsis Prospectivo	0,5	ABC: 0,87 (IC 95%: 0,77-0,97)	Se compara con presepsina siendo el ABC de esta menor (0,77; IC95%: 0,67-0,87) y también obtiene el mejor rendimiento para detectar DNAemia con un ABC de 0,88 (IC95%: 0,78-0,98)

SU: servicio de urgencias; ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PC: punto de corte; PCR: proteína C reactiva; LPS: lipopolisacárido; BMRII: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; OR: odds ratio; suPAR: receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa; NAC: neumonía adquirida en la comunidad.

valores de cada BMRII. Ejemplo de esto último es considerar si el enfermo ha tomado antimicrobianos durante las 72 horas previas (un tratamiento adecuado puede disminuir las concentraciones)⁷⁵ y el tiempo de evolución de la sintomatología y de la posible agresión bacteriana. Junto a ello, la propia cinética de los BMRII condicionará su utilidad y determinará cuáles de ellos son los más indicados en los SUH²⁵.

CAPACIDAD PRONÓSTICA DE BACTERIEMIA DE LOS BIOMARCADORES

Procalcitonina. La PCT, es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón, pero muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana con/sin sepsis con/sin bacteriemia. En condiciones normales su concentración es casi indetectable (<0,05 ng/ml)²⁵. Sus concentraciones se relacionan con el grado de respuesta inflamatoria local y sistémica, la carga bacteriana y/o la concentración de endotoxina^{24,25}. Por su cinética se considera muy adecuada para su utilización en los SUH, ya que se eleva significativamente en el torrente sanguíneo a las 2-6 horas tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encontrarán a las 12-36 horas, ya que tiene una semivida de alrededor de 24 horas²⁵.

Dentro de sus reconocidas utilidades en el paciente con infección en el SUH destaca su capacidad de predecir bacteriemia concomitante^{24,25}. En este sentido, el PC, que sigue siendo la gran controversia, varía desde 0,1 ng/ml hasta 2 ng/ml según los autores, pero siempre obtiene el mejor rendimiento de los distintos BMRII comparados, y en casi todos los casos con un VPN $\geq 94\%$ y E $> 90\%$ ²⁵. Por otro lado, un aspecto muy interesante de este BMRII es que su valor pronóstico se mantiene en los ancianos, así como en los enfermos onco-hematológicos y neutropénicos, con insuficiencia renal, cirrosis, o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas²⁵.

En la actualidad desde que se dio a conocer la propuesta de nuevas definiciones de sepsis y de una escala de despistaje sencilla para los SUH, el qSOFA (quick SOFA)⁷³, defensores y detractores de éstas frente a los criterios de gravedad clínicos clásicos (sepsis, sepsis grave-SG- y shock séptico-SS-)⁷², están intentando definir el papel e importancia de los BMRII en los procesos infecciosos graves, lo que aún no se ha conseguido ni consensuado. Existe una relación demostrada entre la mortalidad, la gravedad de situación clínica del paciente de acuerdo con los criterios de sepsis, SG y SS^{2,25}, la confirmación de bacteriemia posterior y los valores de PCT en el momento de la extracción de los HC^{2,68}. Cisneros et al² comunicaron que la frecuencia de bacteriemia aumentaba con la gravedad del cuadro clínico, desde el 17-31%, en pacientes con criterios de sepsis, al 25-35% en los casos SG y el 30-45% cuando existía SS. En otro estudio similar¹⁹, realizado en 984 pacientes con sospecha de bacteriemia atendidos en urgencias, se obtuvieron HC+ en el 1% de los casos con PCT <0,5 ng/ml, el 8% si la PCT era de 0,5-2 ng/ml, el 20% si > 2 ng/ml y el 46% si era > 10 ng/ml. También se encontraron diferencias significativas relacionando la existencia de bacteriemia con la situación clínica, de forma

que los pacientes con sepsis tuvieron el 13% de bacteriemia confirmada, con SG el 28% y con SS el 38%¹⁹.

Aunque son múltiples los estudios publicados en la última década y distintos los resultados sobre el poder predictivo de la PCT para detectar o descartar bacteriemia (tabla 2), uno de los trabajos más relevantes publicados recientemente es un metaanálisis⁵⁷ que incluye 58 estudios con 16.514 pacientes (3.420 con bacteriemia), donde el PC en los distintos estudios varía de 0,1 a 17 ng/ml. Establece para todos los casos un ABC de 0,79 con un PC óptimo de 0,5 ng/ml, para una S del 76% (IC 95%: 72-80) y una E del 69% (IC 95%: 64-72). Dentro de la totalidad de casos establece subgrupos donde destaca la menor ABC obtenida en los inmunodeprimidos/neutropénicos, de 0,71, una S del 66% (IC 95%: 54-76) y una E del 78% (IC 95%: 71-83). Por el contrario, el ABC más alta, de 0,88, se obtiene en los pacientes de cuidados intensivos, con una S del 89% (IC 95%: 79-94) y una E del 68% (IC 95%: 57-77). Para el subgrupo de los 1.425 enfermos del SUH los resultados fueron: ABC de 0,78 con S del 76% (IC 95%: 69-82) y E del 68% (IC 95%: 61-75).

A pesar de la concordancia de todos los resultados, Hoengl et al⁷⁷ hacen referencia a que el PC de 0,1 ng/ml puede tener algún falso negativo, ya que encontraron que el 7% de pacientes con HC+ tenían una determinación inicial <0,1 ng/ml y el 80% de los HC+ tenían > 1 ng/ml. Por tanto, no debemos olvidar valorar si el enfermo ha tomado antibióticos, si existe repercusión sistémica (SRIS), el tiempo desde el inicio de la agresión bacteriana, etc.

Otro interesante estudio²⁹ con 3.343 pacientes (10% con bacteriemia), además de mostrar una muy superior capacidad predictiva de bacteriemia de la PCT sobre la PCR, también obtiene un ABC de 0,86 para distinguir entre HC+ considerados contaminantes de los verdaderos HC+, lo que aporta otra posible utilidad a la PCT. En este mismo sentido Watanabe et al⁸⁰ acaban de publicar un trabajo donde encuentran diferencias significativas entre HC+ y HC con aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus lugdunensis* considerados contaminantes en los que la PCT es siempre <0,5 ng/ml. Oksuz et al⁸¹ también confirmaron estos hallazgos con el mismo PC, de forma que ante el aislamiento de estos patógenos se establecería que serían definidos como contaminantes.

Por otro lado, algunos estudios además de predecir la existencia de HC+ también han buscado las situaciones o el PC que pudiera predecir el patógeno cultivado. En este sentido destaca el publicado por Oussalah et al⁸². Llevado a cabo en 67 centros en Francia con 35.343 casos y 2.699 resultados de HC+ (7,6%), que establece distintas ABC para gramnegativos, enterobacterias, grampositivos y *Escherichia coli*. De esta forma, en función de la concentración de PCT se establece una probabilidad mayor del 90% de que el patógeno pueda ser sospechado. Así, una PCT $\leq 0,4$ ng/ml tendría un VPN para gramnegativos del 98,9%, incluyendo las enterobacterias (99,2%), para anaerobios del 99,9% y del 98,4% para grampositivos. Por el otro lado, una PCT ≥ 10 ng/ml se asocia con un OR 5,98 (IC 95%: 5,20-6,88) para gramnegativos, y un OR 3,64 (IC 95%: 3,11-4,26) para grampositivos, con un VPN para descartar bac-

teriemia y fungemia del 99,99%. Esto resulta muy interesante para establecer tratamientos empíricos en ciertos procesos en el SUH como ITUs, NAC, infecciones intraabdominales, etc. En esta línea, un estudio español⁷ sobre 474 NAC (17,9% con HC+) llegó a establecer que con una PCT $\geq 0,95$ ng/ml se consigue una ABC para predecir bacteriemia por *S. pneumoniae* de 0,98 (IC 95%: 0,90-0,99), con un VPN del 98,8%. E incluso se encontraron diferencias significativas en función de los serotipos de *S. pneumoniae*, de forma que los serotipos 7F, 19A, 3 y 1 ($p=0,008$) tenían concentraciones medias más altas respecto al resto, más frecuencia de evolución a shock séptico y una mortalidad superior.

A partir de la evidencia acumulada sobre todo lo comentado de la capacidad de la PCT para predecir bacteriemia y el rendimiento conseguido de la extracción de HC en los SUH, se propone una actualización de las recomendaciones de indicación de extracción de HC²⁵ considerando los criterios de sepsis clásicos⁷² y los nuevos (Sepsis-3)⁷³ (tabla 3).

Proteína C reactiva. La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. Clásicamente ha sido el BMRII de referencia hasta que se demostró la mayor capacidad diagnóstica (de infección bacteriana) y pronóstica (bacteriemia y mortalidad) de la PCT, por lo que se recomienda cuando esta última no está disponible. Eso sí, su valor como variable esta por encima de la temperatura o el recuento leucocitario. También plantea muchas otras limitaciones, fundamentalmente consecuencia de su lenta cinética, que puede originar falsos negativos al inicio de la infección, y el retardo en su aclaramiento. El hígado continua varios días sintetizando PCR a pesar de haber cesado la

agresión bacteriana tras un adecuado tratamiento y resolución del cuadro clínico, por lo que no es de utilidad para la monitorización de la respuesta terapéutica. Además, sus valores normales dependen de la edad, sexo y raza, por lo que habría que ajustar e interpretar sus concentraciones séricas en cada paciente³⁵. La PCR de alta sensibilidad (hsPCR) ha mostrado conseguir una mayor E para el diagnóstico de infección bacteriana, pero continua obteniendo menor rendimiento que la PCT. Así, uno de los trabajos con mayor potencia⁸¹, realizado con 809 pacientes con síndrome febril en el SUH a los que se tomaron HC, confirmó la diferencia significativa entre el rendimiento de la PCR, con un ABC de 0,60 (IC 95%: 0,53-0,66), una S del 66% y una E del 9,5%, frente al obtenido por la PCT, con un ABC de 0,75 (IC 95%: 0,70-0,80), una S del 68% y una E del 93,2%, para PC de 5 mg/dl y 0,5 ng/ml, respectivamente. En la misma línea, Jeong et al²⁹, sobre 3.343 pacientes, encuentra también diferencias significativas similares, al presentar la PCR un ABC de 0,65 y la PCT de 0,85, y Laukemann et al.⁵⁸ que obtiene ABC de 0,64 para PCR y 0,80 para PCT. E incluso algún estudio, como el de Loonen et al.²⁷ no le confiere ninguna capacidad a la PCR para predecir bacteriemia en el SUH al obtener un ABC de 0,45.

Cuando se compara con estudios de procesos específicos como en la NAC⁷ o en las ITU⁵, también el rendimiento es significativamente superior para la PCT y nulo o muy deficiente para la PCR. En las ITU, se observó un ABC de 0,53 (0,43-0,62) con $p=0,49$ y para la NAC un ABC 0,63 (0,57-0,70) con $p<0,05$.

Lactato. Considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, el lactato está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con infección grave en los SUH^{72,73}. Pero pocos son los estudios que han valorado su poder pronóstico de bacteriemia, aunque cuando se ha estudiado los resultados de los distintos trabajos coinciden mostrando

Tabla 3	Recomendaciones de toma de hemocultivos en el servicio de urgencias en función de la probabilidad de bacteriemia.			
	Situación clínica	Concentraciones de procalcitonina (ng/ml)		
		<0,1	0,1-0,5	> 0,5
		Bajo riesgo bacteriemia	Moderado riesgo bacteriemia	Alto riesgo bacteriemia
No criterios clásicos sepsis ^a				
qSOFA $\leq 1^b$	No		Valorar individualmente ^c	SI
Criterios de sepsis ^a		Valorar individualmente ^c	SI	SI
Sepsis grave-shock séptico ^a		SI	SI	SI
qSOFA $\geq 2^b$				

^aCriterios de Sepsis: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más infección⁷². SRIS con 2 de los 4 criterios: Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; leucocitosis > 12.000 o $< 4.000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ cayados; taquipnea > 20 respiraciones por minuto (rpm) o $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; y taquicardia > 90 latidos por minuto. Sepsis grave: sepsis con disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión (hiperlactacidemia). Shock séptico: hipotensión persistente a pesar de reposición de fluidos que precisa vasopresores

^bqSOFA: quick - Sequential Organ Failure Assessment⁷³. Criterios: alteración nivel de consciencia con escala del coma de Glasgow ≤ 13 , Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg y frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm

^cValorar posibles falsos positivos: inicio agresión bacteriana < 6 horas, toma previa de antibióticos en las 72 horas previas, foco infección localizado, tipo de proceso infeccioso y situación basal y epidemiológica del paciente (neutropenia, inmunodepresión, etc.)

una capacidad inferior significativamente a la PCT, pero también superior a la de la PCR^{5,36,38}. Posiblemente es el reflejo de la relación existente entre el mayor número de pacientes que tienen hipoperfusión e hipotensión cuando existe bacteriemia respecto a los que no la presentan. Pereira et al³⁶ publican un ABC para el lactato de 0,71 y para la PCR de 0,70. Por otro lado, Julián et al., en pacientes con NAC³⁸ y con ITU⁵, confirman ABC de 0,86 y 0,84, para un PC de > 3 mmol/L de lactato, y la relación existente entre HC+, lactacidemia y los casos con hipotensión.

Interleucinas. Se sintetizan por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierten, junto al factor de necrosis tumoral (FNT) α , en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda (PCR, PCT)^{24,25}. Las IL-6 e IL-8 destacan como las citoquinas con mayor S y E para poder predecir la bacteriemia, pero su rendimiento es menor que otros BMR II. Además, su vida media corta (2-3 horas) y su inestabilidad ofrecen grandes limitaciones para los SUH²⁵. Así, Anand et al³², con un PC de 219,85 pg/ml de IL-6 solo consigue una S del 47% y un VPN del 42%. Naffaa et al³¹ confirman su escaso poder predictivo (ABC de 0,61) frente a la PCT (ABC de 0,85).

Péptidos natriuréticos. El precursor del péptido natriurético atrial (proANP) ha sido evaluado como predictor de bacteriemia en pacientes con el diagnóstico de pielonefritis encontrando un rendimiento similar al de la PCR (ABC 0,69 y 0,66, respectivamente) pero inferior de nuevo a la PCT (ABC 0,78)⁴⁵. Por otro lado, una revisión sistemática⁴⁶ de distintos biomarcadores para identificar endocarditis bacteriana otorga una posible utilidad, a confirmar, para el proANP en combinación con otros biomarcadores.

Supar. Son numerosos ya los estudios que evalúan el diagnóstico de sepsis y pronóstico de mortalidad del receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (supar)⁴⁸, pero escasos para predecir bacteriemia. Ioonen et al.²⁷ observaron que, como ocurre con otros BMR II, es superior a la PCR (ABC de 0,77 frente a 0,48) pero menor de forma muy evidente a la PCT (0,80).

Presepsina. El receptor soluble subtipo CD14 o presepsina ha sido reconocido y validado como marcador para el diagnóstico de sepsis e infección bacteriana^{39,40}. Puede ser un promotor BMR II para sospechar bacteriemia, pero los buenos resultados de Romualdo et al⁴¹, que con un PC de presepsina de 729 pg/ml obtiene un ABC de 0,75 y un VPN de 94%, parecido al de la PCT (ABC 0,78) y superior a PCR (ABC 0,60), deberán ser validados en futuros estudios.

Otros biomarcadores. En este apartado se incluyen BMR II de distintos tipos que no están disponibles para los SUH en la gran mayoría de los centros y que no tienen el nivel de evidencia o los resultados comparables, y por tanto la utilidad ni el valor para los SUH, que los descritos anteriormente. No

obstante, algunos de ellos sí tienen un papel reconocido en la valoración del paciente con fiebre, infección o sepsis en los SUH²⁵, como la proADM³⁸, el sTREM1⁴⁷, el dímero D⁴³ o moléculas de adhesión como las selectinas⁴⁹.

PREDICCIÓN DE BACTERIEMIA DE LOS BIOMARCADORES EN SITUACIONES ESPECIALES

Algunos procesos, por su importancia cuantitativa (ITU y NAC) o bien por su importancia cualitativa (pacientes ancianos, inmunodeprimidos y neutropénicos)²⁵, donde las manifestaciones clínicas son más inespecíficas y el pronóstico más incierto y difícil, merecen algunas consideraciones especiales.

Neumonía. La existencia de bacteriemia confirmada en los pacientes con NAC en el SUH se encuentra entre el 10-25%, dependiendo de los criterios utilizados para extraer HC⁹ y la gravedad del paciente^{7,84}. En más del 75-80% de las NAC con bacteriemia se confirma *S. pneumoniae* como el patógeno causal^{7,38}. Se han publicado numerosos estudios y revisiones que señalan la utilidad de los BMR II, especialmente de la PCT, que muestra una capacidad muy superior respecto a los otros BMR II (PCR, proADM, lactato)^{7,38,84-86}. Por ello, encontrar un PC de PCT que pueda descartar la existencia de bacteriemia en la NAC ha sido empeño de distintos autores, aunque las propuestas varían considerablemente en un intervalo entre 0,10-2 ng/ml^{7,25,38,84-86}.

En relación con las pocas publicaciones que comparan la PCT con la hsPCR, hay que destacar que aunque ésta última aumenta su E y VPP frente a la PCR, y hay diferencias significativas entre los valores de las NAC con y sin bacteriemia (91,28 \pm 67,34 mg/L frente a 180,72 \pm 98,29 mg/L; $p < 0,01$), continua siendo inferior al de la PCT⁸⁷. Resultados similares son los obtenidos por Schuetz et al⁸⁸, en cuyo estudio la PCT consigue ser significativamente superior [ABC 0,84 (IC 95%: 0,74-0,93)] a la PCR [ABC 0,67 (IC 95%: 0,56-0,78)] y el recuento de leucocitos [ABC 0,66 (IC 95%: 0,55-0,78)]. En este mismo sentido, un primer estudio³⁸ de un grupo español sobre 127 pacientes (23% con HC+) obtiene, con un PC de PCT \geq 0,95 ng/ml, un gran rendimiento, superior a PCR, recuento de leucocitos, proADM y lactato, con ABC 0,95 (IC95%: 0,89-1), S del 93%, E del 90%, VPP del 73% y VPN del 98%. Este mismo grupo diseñó entonces un estudio⁷ para confirmar dichos resultados. Incluyeron 474 pacientes, hubo 85 (17,9%) casos con HC+, y 75 (88,4%) de ellos con aislamiento de *S. pneumoniae*. La mortalidad a los 30 días de la NAC con/sin bacteriemia fue del 25,9% y del 2,3%, respectivamente ($p < 0,001$). De estos resultados se traduce la importancia pronóstica de la sospecha de bacteriemia^{19,25}. En este segundo estudio⁷ se obtuvieron resultados muy similares respecto a la PCT, que se mostró superior al resto de BMR II utilizando un PC \geq 0,95 ng/ml [ABC 0,98 (IC95%: 0,91-0,99), $p < 0,001$; S del 94%; E del 91%; y VPN >98%]. Cuando se analizaron solo los casos de NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* utilizando un PC \geq 0,95 ng/ml los resultados fueron muy parecidos con ABC de 0,97 (IC95%: 0,90-0,99), una S del 95%, una E del 91% y un VPN del 99%.

Infección del tracto urinario. El interés de los BMRII en las ITU en los SUH⁸⁹ se ha centrado en distinguir las infecciones no complicadas de los casos de pielonefritis agudas (PNA) y las sepsis de origen urológico. Van Nieuwkoop et al.⁹⁰, en un estudio de 581 pacientes adultos, encontraron que para distinguir una ITU no complicada de una PNA con una PCT > 0,25 ng/ml se obtenía una S del 95% (IC 95%: 0,89-0,98) y una E del 50% (IC 95%: 0,46-0,55), por lo que una PCT > 0,25 ng/ml debe hacer sospechar PNA, y valores > 1 ng/ml bacteriemia y sepsis urológica^{25,90}. En este estudio, con un PC > 0,25 ng/ml de PCT, consigue una S del 95% (IC 95%: 89%-98%) y E del 50% (IC 95%: 46%-55%) para sospechar bacteriemia. No obstante, no se ha aclarado algo cuestionado desde hace años, y es *a qué pacientes con ITU se les debería indicar la extracción de HC*⁹¹. Julián et al.⁵ (ver tabla 2) recomiendan obtener HC en los pacientes con ITU siempre que la PCT sea > 1 ng/ml, ya que establecen que para un PC \geq 1,16 ng/ml el rendimiento es muy importante con una S del 100%, una E del 97%, un VPN del 100%, y un ABC de 0,99 (IC95%: 0,98-1). En esa línea Ha et al.⁹², con un PC de 1,63 ng/ml de PCT en pacientes con PNA, consigue predecir bacteriemia con un ABC de 0,74 (IC95%: 0,66-0,82), una S del 62%, una E del 81%, un VPP del 81% y un VPN del 61%. Por otra parte, esas concentraciones de PCT (como de proADM > 1,42 ng/ml) predicen mayor mortalidad y evolución a shock séptico⁹³.

Inmunodeprimidos, neutropenia febril y ancianos. Recientemente un trabajo de revisión⁹⁴ ha resaltado la importancia de los BMRII en los pacientes con neutropenia febril para, primero detectar infección bacteriana y, segundo, predecir bacteriemia, con la importancia para estos de la administración adecuada y precoz de la pauta antibiótica⁹⁵ y del aislamiento del patógeno en el HC⁹. En esta situación el PC debe ser muy bajo y la S y el VPP el mayor que se pueda obtener y, siempre, ante la duda sacar HC y administrar el tratamiento²⁵. En un estudio sobre 285 episodios de neutropenia febril de bajo riesgo en el SUH con un 7,8% de HC+, tras el análisis multivariante, solo la PCT \geq 0,5 ng/ml (OR 4,7; IC 95%: 1,38-16,29) y la frecuencia respiratoria \geq 24 (OR 4,1; IC 95%: 1,20-13,63) mantuvieron su significación frente a otros BMRII y datos clínicos⁹⁶. De la misma forma, un reciente metaanálisis establece que la PCT es el BMRII con mayor capacidad de diagnosticar infección bacteriana OR 11,5 (IC 95%: 7,6-17,3)⁹⁷. Los enfermos con este perfil atendidos por infección en el SUH han aumentado en la última década, del 1,3% al 4,3%¹, por lo que es fundamental comprobar que la PCT tiene el mismo rendimiento que en el resto de pacientes adultos y ancianos. En todos ellos con un PC \geq 0,55 ng/ml se consigue un ABC de 0,94 (neutropénicos) y 0,95 (ancianos) con S del 91% y 92%, E del 89% y 88%, VPP del 73% y 70% y VPN del 96% y 97%, respectivamente⁹⁸. En cuanto a los pacientes ancianos, también se confirma que la PCR no tiene ningún poder predictivo y la PCT con un PC de 0,38 ng/ml consigue un ABC de 0,81 con una S del 96% y un VPN > 98%¹¹, resultados superponibles en la mayoría de trabajos (tabla 2). No obstante, algunos autores incluso recomiendan bajar el PC a solo 0,2 ng/ml porque se consiguen resultados menores pero "seguros" para los ancianos⁹⁹.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En la valoración del paciente con infección es muy importante la sospecha y la detección de bacteriemia, ya que ésta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer HC, administrar el antimicrobiano adecuado y precoz, etc.). Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios, y sus consecuencias, se ha convertido en el objetivo de muchos autores que combinan distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que se incluyen los BMRII, ya que estos aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos. Entre todos los BMRII destaca la PCT como el factor predictivo individual con mayor rendimiento.

A partir del análisis de la evidencia acumulada en esta revisión sobre la capacidad de la PCT para predecir bacteriemia y el rendimiento conseguido de la extracción de HC en los SUH, se proponen unas recomendaciones prácticas iniciales de extracción de HC en los SUH (tabla 3). En todo paciente con concentraciones > 0,5 ng/ml se deberían obtener HC, independientemente del proceso infeccioso y su situación clínica, situación basal y edad. Cuando la PCT se encuentra entre 0,1-0,5 ng/ml solo en caso de la no existencia de criterios de sepsis clásicos y nuevos (Sepsis-3), se deberá valorar individualmente. Cuando la PCT sea < 0,1 ng/ml también habría que hacer una valoración individual si existieran criterios de SRIS. Y en el caso de no existencia de criterios de sepsis (clásicos y actuales), si el proceso no lo requiere y la PCT < 0,1 ng/ml no estarían indicados la obtención de los HC.

En un futuro próximo, combinaciones de PCT con otros BMRII, como la presepsina y el lactato mejorarán los modelos predictivos de bacteriemia, lo que nos permitirá mejorar el manejo de los pacientes con infección grave en el SUH.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el artículo

CONFLICTO DE INTERESES

AJJ ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Boehringer, Esteve, GSK, Lilly, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Roche, Thermo Scientific Biomarkers, B.R.A.H.M.S. AG y Biomerieux.

FJC ha participado en reuniones organizadas por MSD, Pfizer, Astellas, Gilead, Novartis, Astra-Zeneca, Tedec Meiji, Angelini, Bayer, GSK y ERN

JGC ha participado en reuniones científicas organizadas por Bayer, Boehringer, GSK, MSD, Pfizer, Tedec Meiji, Thermo Scientific Biomarkers, Laboratorios Rubio, Rovi, LeoPharma, Sanofi, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Novo Nordisk y Angelini.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013; 25:368-78.
- Cisneros Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 111-30.
- Mòdol JM, Tudela P. Bacteriemia oculta o bacteriemia en pacientes adultos dados de alta desde Urgencias. *Med Clin (Barc)* 2014; 142: 111-3.
- Gálvez San Román JL, Jiménez Hidalgo C, Portillo Cano MM, García Sánchez M, Navarro Bustos C, Julián-Jiménez A, et al. (En representación del grupo INFURG-SEMES). Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar*. 2016; 39: 370-6.
- Julián-Jiménez A, Gutiérrez Martín P, Lizcano Lizcano A, López Gurrero MA, Barroso Manso A, Heredero Gálvez E. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en las infecciones del tracto urinario en el servicio de urgencias. *Actas Urol Esp*. 2015; 39: 502-10.
- Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir MS. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar*. 2013; 36: 387-95.
- Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Parejo R, Flores-Chacartegui M, Gallardo P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142: 285-92.
- Martín-Sánchez FJ, González del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios? *Emergencias*. 2015; 27: 73-4.
- Tudela P, Giménez M, Mòdol JM. Hemocultivos en los servicios de urgencias, ¿hacia un nuevo enfoque? *Med Clin (Barc)*. 2016; 146: 455-9.
- Almena Quilis A, Millán Soria J, Sorando Serra R, Cano Cano MJ, Llorens Soriano P, Beltrán Sánchez A. Proyecto PIPA: consenso de recomendaciones y propuestas de mejora para el manejo del paciente anciano con sospecha de infección en los servicios de urgencias de la Comunidad Valenciana. *Emergencias*. 2015; 27: 87-94.
- Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58: 518-22.
- Gamazo del Río JJ, Gallardo Rebolal MS, Aller García O, Aguirre Larracochea U, Ortega Marcos ME, Sánchez Fernández M. Infecciones en urgencias: grado de cumplimiento con las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign y su influencia en la evolución. *Emergencias*. 2015; 27:406-7.
- Julián-Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 594-5.
- Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2016; 51: 529-39.
- Chiarella F, González-Del Castillo J, Candel FJ, García-Lamberechts, Nuñez-Orantos MJ, et al. Key issues in the infected patient care in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29: 318-27.
- Shapiro N I, Wolfe R E, Wright S B, Moore R, Bates D W. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008; 35: 255-64.
- Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes F A. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 150-8.
- Tudela P, Lacoma A, Pract C, Mòdol J M, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 685-90.
- Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta E J, Timón-Zapata J, Cabezas-Martínez A. Importancia de la sospecha clínica y confirmación de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 426-7.
- Burrell AR, McLaws ML, Fullick M, Sullivan RB, Sindhusake D. SEPSIS KILLS: early intervention saves lives. *Med J Aust*. 2016; 204: 73.e1-7.
- Carballo Cardona C. Triage avanzado: es la hora de dar un paso adelante. *Emergencias*. 2015; 27: 332-5.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
- Monclús Cols E, Capdevilla Reniu A, Roedberg Ramos D, Pujol Fontrodona G, Ortega Romero M. Manejo de la sepsis grave y shock séptico en un servicio de urgencias de un hospital urbano de tercer nivel. Oportunidades de mejora. *Emergencias*. 2016; 28: 229-34.
- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139: 33-7.
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 177-90.
- Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e2264
- Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014; 9: e87315.
- Chotirmall SH, Callaly E, Lyons J, O'Connell B, Kelleher M, Byrne D, et al. Blood cultures in emergency medical admissions: a key

- patient cohort. *Eur Jf Emer Med* 2016; 23:38-43-
29. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta.* 2012; 413: 1731-6.
 30. Lin KJ, Lin J, Hanasawa K, Tani T, Kodama M. Interleukin-8 as a predictor of the severity of bacteremia and infectious disease. *Shock.* 2000; 14: 95-100.
 31. Naffaa M, Makhoul BF, Tobia A, Kaplan M, Aronson D, Azzam ZS, et al. Procalcitonin and interleukin 6 for predicting blood culture positivity in sepsis. *Am J Emerg Med.* 2014; 32: 448-51.
 32. Anand D. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care.* 2015; 30: 218:e7-12.
 33. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resus Emerg Med.* 2011; 19: 74.
 34. Julián-Jiménez A, Márquez Alonso JA, Fernández Elías E, Flores-Chacartegui M. Capacidad del lactato y la procalcitonina para predecir bacteriemia y mortalidad en urgencias. *Med Clin (Barc).* 2014; 143: 330-1.
 35. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2011; 57: 291-5.
 36. Pereira JM, Teixeira-Pinto A, Basílio C, Sousa-Dias C, Mergulhão P, Paiva JA. Can we predict pneumococcal bacteremia in patients with severe community-acquired pneumonia? *J Crit Care.* 2013; 28: 970-4.
 37. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Muller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005; 9: R816-24.
 38. Julián-Jiménez A, Timón J, Laserna EJ, Sicilia-Bravo I, Palomo MJ, Cabezas-Martínez A, et al. Poder diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores para mejorar el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014; 32: 225-35
 39. Leli C, Ferranti M, Marrano U, Al Dhabab ZS, Bozza S, Cenci E, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteriemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol.* 2016; 65: 713-9.
 40. Ali FT, Ali MAM, Elnakeeb MM, Bendary HNM. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta.* 2016; 460: 93-101.
 41. Romualdo LG, Torrella PE, González MV, Sánchez RJ, Holgado AH, Freire AO, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response decision in the Emergency Department. *Clin Biochem.* 2014; 47: 505-8.
 42. Carrillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. *Med Int Mex.* 2013; 29: 380-7.
 43. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. *Eur J Inter Med.* 2015; 26: 782-6.
 44. Esposito S, Di Gandi M, Cardinale F, Baraldi E, Corsini I, Da Dalt L, et al. Sensitivity and Specificity of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, Midregional Proatrial Natriuretic Peptide and Midregional Proadrenomedullin for Distinguishing Etiology and to Assess Severity in Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* 2016; 11: e0163262.
 45. Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, Quinquis L, Schmidt J, Kierzek G, et al. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? *Biomarkers.* 2011; 16: 355-63.
 46. Snipsøyr MG, Ludvigsen M, Petersen E, Wiggers H, Honoré B. A systematic review of biomarkers in the diagnosis of infective endocarditis. *Int J Cardiol.* 2016; 202: 564-70.
 47. Su L, Liu D, Chai W, Liu D, Long Y. Role of sTREM-1 in predicting mortality of infection: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016; 6: e010314.
 48. Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. SuPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 46: S33-S34.
 49. Kung CT, Hsiao SY, Su CM, Tsai TC, Cheng HH, Tsai NW, et al. Serum decision molecules as predictors of bacteremia in adult severe sepsis patients at the emergency department. *Clin Chim Acta.* 2013; 421:116-20.
 50. Kauppi AM, Edin A, Ziegler I, Mölling P, Sjöstedt A, Gylfe Å, et al. Metabolites in Blood for Prediction of Bacteremic Sepsis in the Emergency Room. *PLoS One.* 2016; 11: e0147670
 51. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 206-17.
 52. De Kruif MD, Limper M, Gerritsen H, Spek CA, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department. *Crit Care Med.* 2010; 38: 457-63.
 53. Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y de la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias* 2009; 21: 23-7.
 54. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Shock.* 2015; 43: 212-21.
 57. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteriemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 474-81.
 58. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e2264
 59. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin

- measurement. *J Infect.* 2012; 65: 292-301.
60. Ruiz-Ruiz FJ, Ferreras-Amez JM. Acerca de las oportunidades de mejora en el manejo de la sepsis grave y el *shock* séptico en urgencias. *Emergencias* 2016; 28: 422-28.
61. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31:173-80.
62. Candel F.J, Julián-Jiménez A, González-Del Castillo J. Current status in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a practical view. *Rev Esp Quimioter.* 2016; 29: 55-68.
63. Chotirmall SH, Callaly E, Lyons J, O'Connell B, Kelleher M, Byrne D, et al. Blood cultures in emergency medical admissions: a key patient cohort. *Eur J Emerg Med.* 2016;23:38-43.
64. Almela Quilis A, Millán Soria J, Alonso Íñigo JM, García Bermejo P. Monitorización hemodinámica no invasiva o mínimamente invasiva en el paciente crítico en los servicios de urgencias y emergencias. *Emergencias.* 2015; 27:386-95.
65. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Parejo R, Laín-Terés N, Cuenca-Boy R, Lozano-Ancín A. Mejora del manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en el servicio de urgencias. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49: 230-40.
66. Tomás Vecina S, Mozota Duarte J, Ortega Marcos M, Ruiz Navarro MG, Borillo V, San Juan Gago L, et al. Estudio sobre la reducción de eventos adversos en pacientes y problemas de bioseguridad de los profesionales derivados de la aplicación de catéteres vasculares en urgencias. *Emergencias.* 2016; 28: 89-96.
67. Ibero Esparza C, Regidor Sanz E, Díaz Pedroche C, García de Casasola G. Si fiebre, ¿hemocultivos? *Rev Clin Esp.* 2010; 210: 559-66.
68. Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Cabezas-Martínez A. Utilidad de los hemocultivos en los servicios de urgencias. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 609-10.
69. Jessen MK, Mackenhauer J, Hvass AMW, Ellermann-Eriksen S, Skibsted S, Kirkegaard H, et al. Prediction of bacteremia in the emergency department: An external validation of a clinical decision rule. *CONSIDER Sepsis Network.* *Eur J Emerg Med.* 2016; 23: 44-9.
70. Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes F A. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados por el servicio de urgencias con sospecha de infección. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 150-8.
71. Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 89-95.
72. Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med.* 2003; 29: 530-8.
73. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801-10.
74. Tejedor Fernández M, Ferrer Higuera MJ, Tejedor Benítez R. Seguridad del paciente, resultados clínicos y eficiencia en los servicios de emergencias. *Emergencias* 2016; 28: 141-2.
75. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Marre R, Suttorp N, et al. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – Influence of antimicrobial pre-treatment. Results from the German competence network CAPNETZ. *Clin Chim Acta.* 2010; 411: 1929-34.
76. Riedel S, Meléndez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 135: 182-9.
77. Hoenigl M, Raggam RB, Wagner J, Pruellner F, Grisold AJ, Leitner E, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. *Int J Clin Pract.* 2014; 68: 1278-81.
78. Tsalik EL, Jaggars LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* 2012; 43: 97-106.
79. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011; 52: 276-81.
80. Watanabe Y, Oikawa N, Hariu M, Fuke R, Seki M. Ability of procalcitonin to diagnose bacterial infection and bacteria types compared with blood culture findings. *Int J Gen Med.* 2016; 9: 325-31.
81. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Braz J Microbiol.* 2015; 45: 1415-21.
82. Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection: An Observational Study of 35,343 Consecutive Patients (A STROBE-Compliant Article). *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e1774
83. Kim SY, Jeong TD, Lee W, Chun S, Min WK. Procalcitonin in the assessment of bacteriemia in emergency department patients: results of a large retrospective study. *Ann Clin Biochem.* 2015; 52: 654-9.
84. Vail GM, Xie YJ, Haney DJ, Barnes CJ. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without *Streptococcus pneumoniae*. *Infection.* 2009; 37: 358-64.
85. Montull B, Menéndez R, Torres A, Reyes S, Méndez R, Zalacain R, et al. Predictors of severe sepsis among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS ONE* 2016; 11: e0145929
86. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010; 138: 121-9.
87. Ho Park J, Hee Wee J, Pill Choi S, Hoon S. The value of procalcitonin level in community-acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2012; 30: 1248-54.
88. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013; 26: 159-67.
89. Stalenhoef JE, Van Dissel JT, van Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28:106-11
90. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groene-

- veld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010; 14: R206.
91. Hsu CY, Fang HC, Chou KJ, Chen CL, Lee PT, Chung HM. The clinical impact of bacteriemia in complicated acute pyelonephritis. *Am J Med Sci*. 2006; 332: 175-80.
 92. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73: 444-8.
 93. Van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1048-54.
 94. Richter ME, Neugebauer S, Engelmann F, Hagel S, Ludewig K, La Rosée P, et al. Biomarker candidates for the detection of an infectious etiology of febrile neutropenia. *Infection*. 2016; 44: 175-86.
 95. Monclús Cols E, Nicolás Ocejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2015; 27: 50-4.
 96. Ahn S, Lee YS, Chun YH, Lim KS, Kim W, Lee JL. Predictive factors of bacteriemia in low-risk patients with febrile neutropenia. *Emerg Med J*. 2012; 29: 715-9.
 97. Wu CW, Wu JY, Chen CK, Huang SL, Hsu SC, Lee MT, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2863-72.
 98. Julián-Jiménez A, Moreno-Alonso F, Morales-Casado MI, Muñoz-López D. Utilidad de procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia en el paciente anciano o con inmunodepresión. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 365-8.
 99. Caterino JM, Scheatzle MD, Forbes ML, D'Antonio JA. Bacteremic elder emergency department patients: Procalcitonin and white count. *Acad Emerg Med*. 2004; 11: 393-6.