

Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad

PERE TUDELA¹, CRISTINA PRAT^{2,4}, ALICIA LACOMA^{2,4}, JOSEP MARIA MÒDOL¹, JOSÉ DOMÍNGUEZ^{2,4}, MONTSE GIMÉNEZ², JORDI TOR³

¹Unitat de Curta Estada-Urgències, ²Servei de Microbiologia, ³Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España. ⁴CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Pere Tudela
Unitat de Curta Estada-Urgències
Crta. del Canyet, s/n
08916 Badalona.
Barcelona, España
E-mail: ptudela.germanstrias@gencat.net

FECHA DE RECEPCIÓN:

17-10-2011

FECHA DE ACEPTACIÓN:

2-12-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Objetivos: Analizar la posible utilidad de algunas variables clínicas y de laboratorio, así como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), la proadrenomedulina (proADM) y la neopterina para predecir infección bacteriana (IB), bacteriemia y gravedad en el servicio de urgencias (SU).

Método: Se incluyó a los pacientes atendidos en el SU en los que se tomaron muestras para hemocultivos, de quienes se registró: edad, sexo, índice de Charlson, leucocitosis, células en banda, neutropenia, resultados microbiológicos y niveles de PCR, PCT, proADM y neopterina. La existencia de gravedad se definió como un ingreso en la unidad de cuidados intensivos, fallecimiento o necesidad de cirugía urgente. Se realizó el análisis univariado y multivariado, las curvas ROC y se calculó el rendimiento diagnóstico.

Resultados: Se incluyó a 412 pacientes, que fueron clasificados en cuatro grupos: (I) infecciones microbiológicamente documentadas (28,3%), (II) posible infección, sin documentación microbiológica (39,3%), (III) fiebre no aclarada (9,9%) y (IV): ausencia de enfermedad infecciosa (22,3%). Los hemocultivos fueron positivos en 53 casos (12,8%), y 34 casos fueron considerados graves (8,2%). Para la predicción de IB, las variables independientes fueron PCR \geq 70 mg/L, PCT \geq 0,4 ng/mL y presencia de bandas, aunque la precisión diagnóstica fue limitada. Para la predicción de bacteriemia, las variables independientes fueron PCT > 1 ng/mL y proADM > 2 nmol/L, con valores predictivos negativos (VPN) del 94% y 93%, respectivamente. Para la predicción de la gravedad, las variables independientes fueron PCT > 1 ng/mL y proADM > 1,94 nmol/L, con VPN en torno al 96% para ambas.

Conclusiones: En los pacientes con sospecha de infección en el SU, la existencia de bandas y los niveles de PCR y PCT pueden ser orientativos de IB, aunque con un valor diagnóstico limitado. En cambio, la determinación de PCT y proADM muestran un considerable rendimiento diagnóstico para la exclusión de bacteriemia y de gravedad. [Emergencias 2012;24:348-356]

Palabras clave: Bacteriemia. Biomarcadores. Urgencias.

Introducción

El diagnóstico de los pacientes con fiebre o sospecha de enfermedad infecciosa aguda en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) no es un tema resuelto y constituye un escenario complejo. Por un lado, sabemos que el inicio precoz del tratamiento antibiótico mejora el pronóstico del paciente cuando se halla afectado por una infección bacteriana (IB), pero la confirmación mi-

crobiológica de ésta no suele ser inmediata y plantea frecuentemente el inicio de un tratamiento antibiótico empírico a la espera de los datos de laboratorio^{1,2}. No obstante, se considera que el tratamiento antimicrobiano empírico no debería ser indiscriminado si queremos evitar problemas ecológicos de sensibilidad, así como gastos económicos injustificados. Por otra parte, tenemos evidencia de que existen dificultades diagnósticas en los SUH, como por ejemplo la detección im-

prevista de bacteriemia en pacientes dados de alta^{3,4}. Se estima que entre el 3 y el 29% del total de bacteriemias detectadas en urgencias han sido remitidas al domicilio. La mayoría de ellas corresponden a bacteriemias de origen urinario, en las que se suele haber prescrito un tratamiento antibiótico adecuado y en el que no se producen eventos desfavorables. Pero en una fracción variable, que puede alcanzar el 45%, se trata de bacteriemias primarias no controladas, en las que cabe replantear totalmente el diagnóstico y el tratamiento del paciente. Los diagnósticos realizados a través de este circuito clínico no son intrascendentes e incluyen endocarditis, procesos abdominales, osteomielitis, infecciones de partes blandas, de catéter venoso y bacteriemias de origen incierto, entre otros³⁻⁶. Finalmente, en los últimos años las indicaciones para la práctica de hemocultivos, su rendimiento clínico y su interés diagnóstico han sido motivo de controversia, especialmente en lo que respecta a los SUH. De forma concreta, se ha planteado diferentes objetivos de mejora, como el incremento del porcentaje de hemocultivos positivos, la reducción del número de contaminaciones y la limitación del número de hemocultivos en pacientes que finalmente no son ingresados en el hospital^{7,8}.

Todo ello plantea la necesidad por parte de los clínicos de disponer de criterios para facilitar y mejorar la toma de decisiones en cuanto a la indicación de estudios microbiológicos, de ingreso hospitalario y de tratamiento antibiótico empírico. Diferentes estudios han planteado la búsqueda de las variables clínicas que podrían ser indicadoras de IB y/o de gravedad, en un intento de establecer criterios predictivos, con resultados dispares. En los últimos años a este debate se ha incorporado la posibilidad de que la determinación de algunos marcadores plasmáticos como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), entre otros, pudieran ser de utilidad y mejorar el rendimiento diagnóstico respecto a algunas variables clínicas como la temperatura, la taquicardia, la hipotensión, la anemia o la leucocitosis⁹⁻¹¹. También se ha postulado la posibilidad de que neopterina pueda ser un marcador de infección viral y de esta forma constituir un criterio para evitar tratamientos antibacterianos^{9,12}. La incorporación reciente de un nuevo marcador, la proadrenomedulina (proADM), que podría ser útil como marcador de IB y de gravedad¹³ abre nuevas expectativas y plantea la comparación de las respectivas capacidades diagnósticas y/o pronósticas entre las diferentes moléculas. Diversos trabajos han evaluado la utilidad de estos marcadores para discriminar la existencia de IB en

pacientes críticos y pediátricos, pero en el ámbito de los SUH su utilidad no ha sido bien establecida. El objetivo de nuestro estudio es analizar la capacidad que puedan tener algunas variables clínicas y de laboratorio y los biomarcadores PCR, PCT, proADM y neopterina para la predicción de IB, bacteriemia y gravedad en el área de urgencias.

Método

El estudio es observacional, prospectivo, descriptivo y analítico. La población de estudio la constituyen los pacientes que consultaron el área médica del SUH (con exclusión de las áreas quirúrgica, ginecológica y pediátrica) y en los que, con sospecha de IB, se tomaron muestras para hemocultivos. Nuestro centro es un hospital público y universitario de 624 camas, que atiende anualmente alrededor de 30.000 urgencias médicas. Según el protocolo asistencial del área médica de urgencias, se practicaron hemocultivos a los pacientes que consultaron por fiebre (salvo sospecha de infección viral respiratoria) o en los que se detectó una temperatura axilar superior a 37°C en algún momento, y también en aquellos con deterioro inespecífico (si presentaban limitada expresividad por demencia, disminución psíquica, enfermedad psiquiátrica o edad avanzada) en los que el clínico que valoró al paciente consideró que debía descartarse un proceso infeccioso. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital. Se incluyeron los casos desde el 1 de marzo hasta el 30 de abril de 2009. A diario se registró el listado de pacientes con muestras para hemocultivo y se inició el seguimiento a través de la historia clínica informatizada. En todos los casos se recogió la edad, el sexo, la comorbilidad según el índice de Charlson¹⁴, si existía o no leucocitosis superior a $15 \times 10^9/L$, presencia o no de bandas (neutrófilos segmentados), existencia o no de neutropenia (menos de $1 \times 10^9/L$) y valor de la PCR, todo ello según el estudio de laboratorio inicial en urgencias. Se realizaron posteriormente, en la misma muestra, las determinaciones de PCT, proADM y neopterina.

Los hemocultivos (2 frascos aeróbicos y 1 anaeróbico) se procesaron mediante el sistema automático Bact/Alert (bioMérieux, Durham, Carolina del Norte, EE.UU.). El aislamiento de estafilococo coagulasa negativo sólo se consideró significativo cuando se detectó en al menos dos hemocultivos y el cuadro clínico era compatible. La determinación de PCR se realizó en muestras de suero mediante un ensayo turbidimétrico (RCRP, Siemens

Dimension Rxl Max, Siemens), y se consideró como valor normal un valor inferior a 3 mg/L. La de PCT y de proADM se determinó en plasma, mediante un ensayo inmunofluorescente (Kryptor, BRAHMS AG, Alemania), se consideraron valores normales inferiores a 0,5 ng/mL y 0,39 nmol/L respectivamente. Finalmente la neopterin se determinó en suero mediante un ELISA competitivo (Neopterin ELISA, IBL, Alemania) y se consideró un valor normal inferior a 10 nmol/L.

Con el seguimiento de los casos hasta 30 días, se recogió el diagnóstico definitivo según el juicio clínico expresado en el informe médico de urgencias, del ingreso hospitalario o del seguimiento en las consultas. En episodios dudosos, el caso fue analizado por 3 observadores para consensuar el diagnóstico definitivo. En función del diagnóstico clínico y los datos microbiológicos se agruparon los pacientes en: a) grupo I: infección documentada microbiológicamente (bacteriana, fúngica o viral), b) grupo II: posible infección, sin documentación microbiológica, c) grupo III: síndrome febril no aclarado, d) grupo IV: enfermedad no infecciosa (investigación microbiológica negativa y existencia de diagnóstico alternativo). El índice de Charlson se clasificó en 4 categorías según un modelo previo¹⁵. La bacteriemia fue definida como la presencia de bacterias en los hemocultivos. Se registraron los eventos de gravedad, que fueron definidos como el ingreso en la unidad de cuidados intensivos o fallecimiento en los primeros 7 días o cirugía en las primeras 48 horas de ingreso.

Los datos fueron expresados como proporciones, o medianas con rango intercuartil. Se realizaron las curvas ROC de eficacia diagnóstica con la determinación de las áreas bajo la curva (AUC) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% para la predicción de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad, que sirvió para determinar los puntos de corte óptimos (aquellos que hacía máxima la suma de la especificidad y la sensibilidad) para convertir las variables continuas en dicotómicas. Se compararon las diferentes variables analizadas en tres ámbitos: a) entre los grupos con infección bacteriana demostrada y sin enfermedad infecciosa, b) los grupos con y sin bacteriemia, y finalmente c) los grupos con y sin gravedad. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba de ji al cuadrado o el test de Fisher para las variables categóricas, y la prueba de la t de Student para las continuas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de P inferior a 0,05. El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística. Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con IC del 95% y

valor de P. Finalmente se valoró el rendimiento diagnóstico de las pruebas con los cálculos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y cocientes de probabilidad. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 14.0 para Windows®.

Resultados

Durante el periodo analizado se practicaron hemocultivos en 457 pacientes, de los cuales se desestimaron 45 por no haber obtenido los datos necesarios, por lo que se incorporaron al estudio 412 (90,1%) casos. Las características clínicas y la distribución por grupos diagnósticos se muestran en la Tabla 1. La infección documentada (grupo I) representó el 28,3%, mayoritariamente constituido por IB; los casos con infección posible (grupo II), el 39,3%, la fiebre no aclarada (grupo III), el 9,9%; y los casos con enfermedad no infecciosa (grupo IV),

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	N (%)
Edad, mediana (rango)	69 (54-78)
Sexo	
Hombres	249 (60,4%)
Mujeres	163 (39,6%)
Índice de Charlson	
0	59 (14,3%)
1-2	232 (56,3%)
3-4	65 (15,8%)
≥ 5	56 (13,6%)
Grupo I. Infección documentada	117 (28,3%)
Bacteriana	113 (27,4%)
Fúngica	3 (0,7%)
Viral	1 (0,2%)
Grupo II. Infección posible	162 (39,3%)
Grupo III. Fiebre no aclarada	41 (9,9%)
Grupo IV. Enfermedad no infecciosa	92 (22,3%)
Diagnósticos finales de los procesos no infecciosos	
Enfermedad neoplásica	24 (26%)
Cirrosis hepática	14 (15,2%)
Artritis no infecciosa	8 (8,6%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	6 (6,5%)
Enfermedad autoinmune*	5 (5,4%)
Insuficiencia cardiaca	5 (5,4%)
Insuficiencia renal aguda	4 (4,3%)
Fibrilación auricular	3 (3,2%)
Epilepsia	2 (2,1%)
Hipotensión arterial	2 (2,1%)
Miscelánea**	19 (20,6%)
Episodios con bacteriemia	53 (12,8%)
Episodios con gravedad	34 (8,2%)
Mortalidad	21 (5%)
Críticos	14 (3,3%)
Cirugía	2 (0,4%)

*Incluye: lupus eritematoso sistémico, vasculitis leucocitoclástica, poliarteritis nodosa, polimalgia reumática y enfermedad de Still.

**Incluye: anemia, ictus, bloqueo aurículo-ventricular, infarto de miocardio, colestasis, colitis isquémica, colon irritable, diabetes, demencia, deshidratación, fibrosis pulmonar, insuficiencia suprarrenal, lumbalgia, ansiedad, traumatismo craneal, toxicodermia, pericarditis, picadura de insecto, trombosis venosa profunda.

Tabla 2. Descripción de los diagnósticos, la documentación microbiológica y los microorganismos de los pacientes de los grupos I y II

Diagnósticos	N	Documentación microbiológica	Hemocultivos positivos	Otras determinaciones	Microorganismos
Neumonía	87	30 (34,8%)	6 (7,1%)	AO: 11, CE: 10; AL: 2	<i>S. pneumoniae</i> (18), <i>H. influenzae</i> (2), <i>P. jirovecii</i> (2), <i>Streptococcus</i> spp (2), <i>E. coli</i> (1), <i>Moraxella catarrhalis</i> (1), <i>Klebsiella</i> spp (1), <i>Pseudomonas</i> spp (1)
Bronquial	78	8 (10,2%)	0 (0%)	CE: 8	<i>H. influenzae</i> (3), <i>S. pneumoniae</i> (2), <i>S. aureus</i> (2), <i>Pseudomonas</i> spp (2)
Urinaria	44	42 (95,5%)	18 (40%)	UC: 42	<i>E. coli</i> (32), <i>Klebsiella</i> spp (7), <i>Enterococcus</i> spp (3), <i>S. anginosus</i> (1) <i>Citrobacter</i> spp (1), <i>Providencia</i> spp (1)
Neutropenia febril	17	1 (5,8%)	1 (5,8%)	–	<i>Comamomas testosteroni</i>
Bacteriemia primaria	14	14 (100%)	14 (100%)	–	<i>Enterococcus</i> spp (4), <i>S. aureus</i> (3), <i>Pseudomonas</i> spp (3), <i>S. gallolyticus</i> (3), <i>E. coli</i> (2), <i>Klebsiella</i> spp (1), <i>Proteus</i> spp (1), <i>Salmonella</i> spp (1)
Celulitis	9	7 (77,7%)	4 (44,4%)	CEx: 3	<i>Streptococcus</i> spp (5), <i>S. aureus</i> (3)
Enteritis	7	2 (28,5%)	1 (14,2%)	AH: 1	<i>E. coli</i> (1), <i>Clostridium difficile</i> (1)
Vía biliar	4	1 (25%)	1 (25%)	–	<i>E. coli</i>
Meningitis	3	3 (100%)	3 (100%)	CLCR: 1	<i>S. pneumoniae</i> (3)
Catéter venoso	3	3 (100%)	3 (100%)	–	<i>Enterobacter</i> spp (1), <i>Pseudomonas</i> spp (1), <i>S. epidermidis</i> (1) <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (1)
Endocarditis	1	1 (100%)	1 (100%)	–	<i>S. epidermidis</i>
Peritonitis	1	1 (100%)	0 (0%)	CLA	<i>Bacteroides</i> spp
Artritis	1	1 (100%)	0 (0%)	CLAr	<i>S. aureus</i>
Empiema	1	1 (100%)	0 (0%)	CLP	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Aspergilosis	1	1 (100%)	0 (0%)	AO y CE	<i>Aspergillus</i> spp
Hepatitis	1	1 (100%)	–	IgM	Virus de hepatitis A
Miscelánea*	7	0 (0%)	–	–	–

*Incluye: faringitis (2), flemón dentario, fiebre botonosa mediterránea, encefalitis viral, herpes bucal, absceso de psoas. AO: antígenos en orina, CE: cultivo esputo; BAL: lavado broncoalveolar; UC: urocultivo; CEx: cultivo exudado; AH: antígeno en heces; CLCR: cultivo del líquido cefalorraquídeo; CLA: cultivo del líquido ascítico; CLAr: cultivo del líquido articular; CLP: cultivo del líquido pleural.

el 22,3%. Los hemocultivos fueron positivos en 53 (12,8%) casos. El microorganismo más frecuente fue *E. coli* con 18 (33,3%) y fueron polimicrobianos 7 (13,2%) casos. Cumplían criterios de gravedad 34 (8,2%) casos. La Tabla 2 muestra la distribución por diagnósticos clínicos, porcentaje de documentación microbiológica, de bacteriemia y microorganismos detectados en los grupos I y II.

Al considerar que los objetivos del estudio eran la predicción de IB, el análisis estadístico se realizó al tener en cuenta sólo los pacientes con IB documentada (grupo I), con exclusión de los 4 casos no bacterianos (3 por hongos y 1 viral) (Tablas 1 y 2). En cuanto a la predicción de IB, los valores de AUC para cada biomarcador fueron los siguientes: 0,685 (IC 95%: 0,613-0,757) para PCT, 0,648 (IC 95%: 0,572-0,725) para PCR; 0,585 (IC 95%: 0,507-0,663) para proADM y 0,574 (IC 95%: 0,495-0,652) para neopterin. El análisis univariado y multivariado se muestra en la Tabla 3. Las variables independientes fueron la presencia de neutrófilos en banda, PCR \geq 70 mg/L y la PCT \geq 0,4 ng/mL. Los valores de rendimiento diagnóstico de estas últimas tres variables, consideradas por separado y en combinación (Tabla 4) fueron muy limitados.

Para la predicción de bacteriemia, los valores de AUC para cada biomarcador fueron los siguientes: 0,799 (IC 95%: 0,734-0,864) para la PCT, 0,711 (IC 95%: 0,625-0,796) para la pro-

ADM; 0,617 (IC 95%: 0,526-0,708) para la neopterin y 0,558 (IC 95%: 0,475-0,640) para la PCR. El análisis univariado y multivariado se muestra en la Tabla 5. Las variables independientes fueron la PCT $>$ 1 ng/mL y la proADM $>$ 2 nmol/L. En cuanto al rendimiento diagnóstico, PCT y proADM mostraron especificidad del 84,1% y 85,2% respectivamente, destacando un elevado valor predictivo negativo, del 94,1% para la PCT y del 92,7% para la proADM (Tabla 4).

Para la predicción de la gravedad, los valores del AUC para cada biomarcador fueron los siguientes: 0,729 (IC 95%: 0,627-0,832) para la proADM, 0,716 (IC 95%: 0,612-0,820) para la PCT, 0,668 (IC 95%: 0,567-0,770) para la neopterin y 0,661 (IC 95%: 0,565-0,756) para el PCR. El análisis univariado y multivariado se muestra en la Tabla 6. Las variables independientes fueron: sexo masculino, una PCT $>$ 1 ng/mL y una proADM $>$ 1,94 nmol/L. En cuanto al rendimiento diagnóstico, PCT y proADM mostraron especificidad del 80,7% y 82,5% respectivamente, con un alto valor predictivo negativo, del 95,9% para la PCT y del 96% para proADM (Tabla 4).

Discusión

Nuestros resultados, en cuanto al perfil general de la muestra, resultan similares a otras series y

Tabla 3. Comparación de los casos con o sin infección bacteriana

Variables		Total N = 205 n (%)	Análisis univariado		P	Análisis multivariado	
			No infección (Grupo IV) N = 92 n (%)	Infección (Grupo I) N = 113 n (%)		OR [95%IC]	P
Edad	Mediana [RIC]	69 [54-78]	68,5 [54-76]	60,5 [71-79]	0,138		
Sexo	Hombre	116 (56,6)	46 (50)	70 (61,9)	0,086		
	Mujer	89 (43,4)	46 (50)	43 (38,1)			
Índice de Charlson	0	33 (16,1)	15 (16,3)	18 (15,9)	0,231		
	1-2	109 (53,2)	45 (48,9)	64 (56,6)			
	3-4	36 (17,6)	15 (16,3)	21 (18,6)			
	≥ 5	27 (13,2)	17 (18,5)	10 (8,8)			
Leucocitos (≥ 15.000/mL)	No	142 (69,3)	70 (76,1)	72 (63,7)	0,056		
	Sí	63 (30,7)	22 (23,9)	41 (36,3)			
Neutrófilos con bandas	No	127 (62)	69 (75)	58 (51,3)	0,001	2,383 [1,258-4,514]	0,008
	Sí	78 (38)	23 (25)	55 (48,7)			
Neutropenia (< 1.000/mL)	No	197 (96,1)	88 (95,7)	109 (96,5)	0,999		
	Sí	8 (3,9)	4 (4,3)	4 (3,5)			
PCR (mg/L)	< 70	98 (47,8)	58 (63)	40 (35,4)	< 0,001	2,254 [1,195-4,251]	0,012
	≥ 70	107 (52,2)	34 (37)	73 (64,6)			
PCT (ng/mL)	< 0,4	117 (57,1)	67 (72,8)	50 (44,2)	< 0,001	2,254 [1,168-4,350]	0,015
	≥ 0,4	88 (42,9)	25 (27,2)	63 (55,8)			
proADM (nmol/L)	≤ 2,1	157 (77)	79 (86,8)	78 (69)	0,003		
	> 2,1	47 (23)	12 (13,2)	35 (31)			
Neopterin (nmol/L)	≤ 19	77 (37,6)	41 (44,6)	36 (31,9)	0,062		
	> 19	128 (62,4)	51 (55,4)	77 (68,1)			

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; proADM: proadrenomedalina; RIC: rango intercuartil.

parecen representativos del escenario habitual en los SUH. En general, la sospecha de infección se confirma posteriormente en el 57-83% de los casos, aunque con demostración microbiológica tan sólo en el 34-49%. Esto supone que la fracción de pacientes que no presentaba infección alcanza el 16-46% y sugiere que el nivel de sospecha de infección en los SUH es probablemente muy elevado. La frecuencia de bacteriemia se sitúa en el 15-19% y la mortalidad en el 6-12%¹⁶⁻¹⁹.

En cuanto a la predicción de IB, en nuestro estudio ningún marcador por separado presenta un rendimiento suficiente. Diversos estudios previos han obtenido resultados variables, aunque resultan poco comparables por tener planteamientos diferentes en cuanto a los criterios de inclusión

(fiebre, leucocitosis, sospecha de infección), a los puntos de corte para PCR o PCT, o a los ámbitos de estudio (urgencias, críticos, ingresados)¹⁶⁻²⁰. Cuando utilizamos marcadores en combinación, tanto PCR como PCT combinadas con bandas, se consigue una mayor sensibilidad aunque con baja especificidad. En conjunto, este limitado rendimiento diagnóstico de las pruebas nos sugiere proponerlas tan sólo con una utilidad orientativa, pero sin capacidad para establecer limitaciones diagnósticas o terapéuticas.

Consideramos, no obstante, que al abordar de forma global la sospecha de IB en los SUH estamos analizando un aspecto de predicción difícil, probablemente por ser un fenómeno heterogéneo y polifactorial. La gran variabilidad en la respuesta

Tabla 4. Rendimiento diagnóstico para la predicción de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad	VP +	VP -	CP+	CP-
Predicción de infección bacteriana						
Neutrófilos con bandas	48,7 (39,2-58,2)	75,0 (64,7-83,2)	70,5 (59,0-80,0)	54,3 (45,3-63,1)	1,9	0,6
PCR ≥ 70 mg/L	64,6 (55,0-73,2)	63,0 (52,3-72,7)	68,2 (58,4-76,7)	59,2 (48,8-68,9)	1,7	0,5
PCT ≥ 0,4 ng/mL	55,8 (46,1-65,0)	72,8 (62,4-81,3)	71,6 (60,8-80,4)	57,3 (47,8-66,3)	2	0,6
PCR ≥ 70 mg/L y/o neutrófilos con bandas	80,5 (71,8-87,1)	50,0 (39,5-60,5)	66,4 (57,8-74,1)	67,6 (55,1-78,2)	1,6	0,3
PCT ≥ 0,4 ng/mL y/o neutrófilos con bandas	73,5 (64,2-81,1)	58,7 (47,9-68,7)	68,6 (59,4-76,6)	64,3 (53,0-74,2)	1,7	0,4
Predicción de bacteriemia						
PCT > 1,0 ng/mL	64,2 (49,7-76,5)	84,1 (79,8-87,7)	37,4 (27,6-48,2)	94,1 (90,8-96,3)	4,2	0,4
proADM > 2 nmol/L	54,7 (40,6-68,2)	85,2 (81,0-88,6)	35,4 (25,3-46,8)	92,7 (89,2-95,2)	3,9	0,5
Predicción de gravedad						
PCT > 1 ng/mL	61,8 (43,6-77,3)	80,7 (76,3-84,5)	22,3 (14,7-32,3)	95,9 (92,9-97,7)	3,2	0,4
proADM > 1,94 nmol/L	61,8 (43,6-77,3)	82,5 (78,2-86,1)	24,1 (15,9-34,7)	96,0 (93,1-97,8)	3,5	0,4

VP: valor predictivo; CP: cociente de probabilidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; proADM: proadrenomedalina.

Tabla 5. Comparación de los casos con o sin bacteriemia

Variables		Total N = 412 n (%)	Análisis univariado		P	Análisis multivariado	
			No bacteriemia N = 359 n (%)	Bacteriemia N = 53 n (%)		OR [95%IC]	P
Edad	Mediana [RIC]	69 [54-78]	68 [53-78]	72 [62-79]	0,039		
Sexo	Hombre	249 (60,4)	221 (61,6)	28 (52,8)	0,225		
	Mujer	163 (39,6)	138 (38,4)	25 (47,2)			
Índice de Charlson	0	59 (14,3)	52 (14,5)	7 (13,2)	0,929		
	1-2	232 (56,3)	203 (56,5)	29 (54,7)			
	3-4	65 (15,8)	55 (15,3)	10 (18,9)			
	≥ 5	56 (13,6)	49 (13,6)	7 (13,2)			
Leucocitos (≥ 15.000/mL)	No	313 (76)	281 (78,3)	32 (60,4)	0,004		
	Sí	99 (24)	78 (21,7)	21 (39,6)			
Neutrófilos con bandas	No	271 (65,8)	245 (68,2)	26 (49,1)	0,006		
	Sí	141 (34,2)	114 (31,8)	27 (50,9)			
Neutropenia (< 1.000/mL)	No	385 (93,4)	335 (93,3)	50 (94,3)	0,999		
	Sí	27 (6,6)	24 (6,7)	3 (5,7)			
PCR (mg/L)	≤ 65,5	194 (47,1)	177 (49,3)	17 (32,1)	0,019		
	> 65,5	218 (52,9)	182 (50,7)	36 (67,9)			
PCT (ng/mL)	≤ 1,0	321 (77,9)	302 (84,1)	19 (35,8)	< 0,001	5,887 [2,904-11,932]	< 0,0001
	> 1,0	91 (22,1)	57 (15,9)	34 (64,2)			
proADM (nmol/L)	≤ 2	329 (80)	305 (85,2)	24 (45,3)	< 0,001	3,090 [1,518-6,291]	0,002
	> 2	82 (20,0)	53 (14,8)	29 (54,7)			
Neopterinina (nmol/L)	≤ 71,9	372 (90,3)	335 (93,3)	37 (69,8)	< 0,001		
	> 71,9	40 (9,7)	24 (6,7)	16 (30,2)			

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; proADM: proadrenomedalina; RIC: rango intercuartil.

de los biomarcadores puede ser atribuible a las características biológicas de las diferentes especies bacterianas, a la respuesta inflamatoria en cada paciente y en cada foco de infección y, finalmente, a aspectos cinéticos, que comportan limitaciones en mediciones puntuales. En base a todo ello, este limitado rendimiento diagnóstico en nuestro

estudio, podría ser explicado por la existencia de casos con escasa repercusión sistémica y/o por determinaciones iniciales correspondientes a un momento muy precoz del proceso^{10,21,22}. A este respecto, cabría considerar la posibilidad de realizar al menos dos determinaciones (en 12 o 24 horas) cuando se plantea excluir una IB con mayor segu-

Tabla 6. Comparación de los casos con o sin gravedad

Variables		Total N = 412 n (%)	Análisis univariado		P	Análisis multivariado	
			Ausencia criterios N = 378 n (%)	Presencia criterios N = 34 n (%)		OR [95%IC]	P
Edad	Mediana [RIC]	68 [57-74,3]	69 [54-78]	69 [53-8,3]	0,846		
Sexo	Hombre	26 (76,5)	249 (60,4)	223 (59,0)	0,046	0,308 [0,127-0,747]	0,009
	Mujer	8 (23,5)	163 (39,6)	155 (41,0)			
Charlson	0	3 (8,8)	59 (14,3)	56 (14,8)	0,019		
	1-2	19 (55,9)	232 (56,3)	213 (56,3)			
	3-4	2 (5,9)	65 (15,8)	63 (16,7)			
	≥ 5	10 (29,4)	56 (13,6)	46 (12,2)			
Leucocitos (> 15.000/mL)	No	21 (61,8)	313 (76,0)	292 (77,2)	0,043		
	Sí	13 (38,2)	99 (24,0)	86 (22,8)			
Neutrófilos con bandas	No	17 (50,0)	271 (65,8)	254 (67,2)	0,043		
	Sí	17 (50,0)	141 (34,2)	124 (32,8)			
Neutropenia (< 1.000/mL)	No	30 (88,2)	385 (93,4)	355 (93,9)	0,264		
	Sí	4 (11,8)	27 (6,6)	23 (6,1)			
Bacteriemia	No	20 (58,8)	359 (87,1)	339 (89,7)	< 0,001		
	Sí	14 (41,2)	53 (12,9)	39 (10,3)			
PCR (mg/L)	≤ 126,5	15 (44,1)	288 (69,9)	273 (72,2)	0,001		
	> 126,5	19 (55,9)	124 (30,1)	105 (27,8)			
PCT (ng/mL)	≤ 1	13 (38,2)	318 (77,2)	305 (80,7)	< 0,001	3,601 [1,499-8,654]	0,004
	> 1	21 (61,8)	94 (22,8)	73 (19,3)			
proADM (nmol/L)	≤ 1,94	13 (38,2)	324 (78,8)	311 (82,5)	< 0,001	4,582 [1,902-11,038]	0,001
	> 1,94	21 (61,8)	87 (21,2)	66 (17,5)			
Neopterinina (nmol/L)	≤ 32,5	12 (35,3)	268 (65,0)	256 (67,7)	< 0,001		
	> 32,5	22 (64,7)	144 (35,0)	122 (32,3)			

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; proADM: proadrenomedalina; RIC: rango intercuartil.

ridad. En cambio, el rendimiento diagnóstico en la detección de bacteriemia es sensiblemente superior. Mientras que la PCR ha mostrado escasa capacidad predictiva, lo cual resulta concordante con estudios previos²³, la PCT con un punto de corte de 1 ng/mL presenta valores elevados de especificidad y predicción negativa, que sugieren su utilidad como prueba de exclusión. Algunos trabajos previos han planteado esta utilidad clínica de la PCT, al proponer puntos de corte de 0,2 o 0,4 ng/mL para excluir la bacteriemia, con un valor predictivo negativo de 97-99%^{24,25}. En un reciente estudio, Müller *et al.*²⁶ plantean que la PCT es un buen indicador para predecir la bacteriemia en los pacientes con neumonía comunitaria. Sugieren practicar hemocultivos sólo cuando la PCT sea superior a 0,25 µg/L dado que en pacientes con niveles inferiores la probabilidad es muy baja. No obstante, algunos metanálisis otorgan a la PCT sólo una moderada capacidad predictiva de bacteriemia y sugieren utilizarla en combinación con otros datos clínicos o de laboratorio^{27,28}. En este sentido, nuestro equipo en un trabajo reciente ha planteado un modelo predictivo que combina la PCT < 0,4 ng/mL y el índice de Charlson, con el que se podría diferenciar un grupo de muy baja probabilidad para bacteriemia (0-2,9%) con un valor predictivo negativo del 95%²⁹. Estudios recientes han obtenido resultados muy similares³⁰⁻³².

Además, diferentes estudios muestran que la PCT puede ser útil y segura para mejorar la prescripción antibiótica empírica³³. Sabemos que la indicación de tratamiento antibiótico se realiza en ocasiones de forma intuitiva y no del todo justificada. En el estudio de Hausfater *et al.*¹⁷ se prescribió un tratamiento antibiótico en el 83% de los pacientes cuando en cambio se consideró que tenían una IB sólo el 71%, e incluso se prescribió en el 35% de las consideradas infecciones virales. A pesar de que el criterio clínico para predecir una IB resultó aceptable, el tratamiento antibiótico se prescribió en exceso, tal vez por no disponer de otros elementos de apoyo. En este sentido, la utilización de un biomarcador podría ser de ayuda para racionalizar su uso.

En cuanto a la predicción de gravedad, la PCT y especialmente la proADM tienen elevados valores de especificidad y de valor predictivo negativo, hecho que plantea su utilidad para excluir la gravedad en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. Estos resultados son concordantes con estudios previos^{13,34}. La previsión de gravedad en los SUH tiene una gran trascendencia, ya que condiciona algunas decisiones como la vía de administración del tratamiento inicial, la ubicación

del paciente y el inicio de medidas de apoyo. Es en realidad en este subgrupo donde el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano tiene mayor beneficio clínico. Existen diferentes modelos para la estimación de la gravedad elaborados con variables clínicas como taquicardia, taquipnea, *shock* o alteración del nivel de conciencia, con resultados aceptables³⁵, pero la presencia de estas manifestaciones puede ser de interpretación variable e implica a menudo una situación de gravedad ya instaurada. En este sentido, consideramos que la predicción a través de los biomarcadores podría ser de ayuda para establecer una estimación de gravedad con mayor anticipación y objetividad³⁶.

Consideramos que nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Por un lado, a diferencia de otros estudios, no incluyó la medición inicial de la temperatura como variable predictiva, por considerarla frecuentemente artefactada por la automedicación con antipiréticos. El criterio de inclusión, basado en última instancia en la indicación del clínico para extraer hemocultivos, puede introducir un componente importante de subjetividad y suponer un sesgo. Por otro lado, la mayoría de diagnósticos han sido asumidos en función de la valoración de los clínicos que atendieron al paciente y por tanto existe la posibilidad de que exista algún caso erróneo. Además, en el grupo II pueden existir casos de IB que no haya sido documentada por diferentes factores (toma previa de antibióticos, falta de muestras biológicas), lo cual puede haber establecido una cierta pérdida de casos en el grupo I. No obstante, ésta es una cuestión de fondo todavía no definida, ya que no disponemos de un patrón de certeza de IB. Cuando en los pacientes con diagnóstico clínico de infección no se dispone de documentación microbiológica, establecer un diagnóstico definitivo plantea dilemas de difícil solución^{21,22}. En nuestro trabajo, la constitución de los grupos a comparar parece un tanto excluyente, pero nos parece el planteamiento más riguroso, a la espera de una mejor determinación futura, y por otra parte ha sido similar a la de otros estudios¹⁶. Los casos de infección viral están probablemente infravalorados, ya que no se realizó una investigación exhaustiva de ellos y por tanto pueden estar incluidos en el grupo II ó III sin quedar definidos. Tal vez esto justifique que la neopterinina no resulte discriminadora. Los valores de los biomarcadores pueden estar alterados por la presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal o cardiaca, pero esto no fue contemplado. La categorización del índice de Charlson, así como el punto de corte para la leucocitosis, pueden ser cuestionables, pero recogen

la propuesta de trabajos previos y en definitiva pretenden facilitar su aplicación práctica. No se determinó los casos en los que el paciente había recibido tratamiento antibiótico previamente, así como el tiempo de evolución del cuadro clínico, factores ambos que podrían introducir modificaciones en algunos biomarcadores. Finalmente, los criterios de admisión en unidades de críticos pueden diferir entre hospitales y ello dificulta la extrapolación de nuestros resultados a otros centros.

En conclusión, para la predicción global de infección bacteriana en urgencias, la existencia de neutrófilos con bandas en el hemograma y los niveles de PCR ≥ 70 mg/L y el PCT $\geq 0,4$ ng/mL pueden ser orientativos, aunque con capacidad diagnóstica limitada. En cambio, una PCT ≤ 1 ng/mL y una proADM $\leq 1,9$ nmol/L tienen un rendimiento diagnóstico considerable para una predicción más específica, la exclusión de bacteriemia y de gravedad, en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. De esta forma, y a la espera de que las nuevas técnicas moleculares permitan una detección bacteriana precoz, la PCT y la proADM pueden ser un elemento de ayuda en la toma de algunas decisiones clínicas trascendentes, en los SUH como el inicio de tratamiento antibiótico empírico, la necesidad de ingreso hospitalario y la previsión de gravedad.

Bibliografía

- Talan DA. Infectious disease issues in the emergency department. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1-12.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventos A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2007;31:375-87.
- Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinnon AM. Adult patients with occult bacteremia discharged from the emergency department: epidemiological and clinical characteristics. *Clin Infect Dis*. 2001;32:559-65.
- Tudela P, Queralt C, Giménez M, Carreres A, Tor J, Sopena N, et al. Detección de bacteriemia en pacientes dados de alta en urgencias: estudio de 61 episodios. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:201-4.
- Ramos JM, Masia M, Elia M, Gutiérrez F, Royo G, Bonilla F, et al. Epidemiological and clinical characteristics of occult bacteremia in an adult emergency department in Spain: influence of blood culture results on changes in initial diagnosis and empiric antibiotic treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:881-7.
- Villamil I, Rodríguez L, Villacián MJ, Van den Eyden A, García-Zabarte M. Bacteriemia en pacientes dados de alta en el servicio de urgencias. *Emergencias*. 2005;17:62-6.
- Wilson ML. Outpatient blood cultures: progress and unanswered questions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:879-80.
- Ibero Esparza C, Regidor Sanz E, Díaz Pedroche C, García de Casola G. Si fiebre, ¿hemocultivos? *Rev Clin Esp*. 2010;210:559-66.
- Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15:581-7.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006;22:503-19.
- 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.
- Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006;52:169-77.
- Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care*. 2005;9:R816-24.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Murray SB, Bates DW, Ngo L, Ufberg JW, Shapiro NI. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2006;13:530-6.
- De Kruijff 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.
- Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care*. 2007;11:R60.
- Indino P, Lemarchand P, Bady P, de Torrente A, Genne L, Genne D. Prospective study on procalcitonin and other systemic infection markers in patients with leukocytosis. *Int J Infect Dis*. 2008;12:319-24.
- Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, et al. Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care*. 2007;11:R38.
- Julián A, Palomo MJ, Ortiz R, Pedrosa A, Parejo R, Salcedo R. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:23-7.
- Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:2290-8.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections--hope for hype? *Swiss Med Wkly*. 2009;139:318-26.
- Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteremia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol*. 2005;58:352-6.
- Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis*. 2002;35:156-61.
- Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1752-61.
- Müller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, Krause M, Zimmerli W, Müller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
- Becker KL, Snider R, Nysten ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-52.
- Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50:34-41.
- Tudela P, Lacoma A, Prat C, Módol J, 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.
- 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.
- 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.
- Su CP, Chen TH, Chen SY, Ghiang WC, Wu GH, Sun HY, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: A preliminary report. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012 (en prensa).
- Tang H, Huang T, Jing J, Shen H, Cui W. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2009;37:497-507.
- Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, et al. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock*. 2008;29:322-7.
- Knott JC, Tan SL, Street AC, Bailey M, Cameron P. Febrile adults presenting to the emergency department: outcomes and markers of serious illness. *Emerg Med J*. 2004;21:170-4.
- Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:96-104.

Biological markers for predicting bacterial infection, bacteremia, and severity of infection in the emergency department

Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, Tor J

Objectives: To analyze the utility of using clinical and laboratory variables (C-reactive protein [CRP], procalcitonin [PCT], proadrenomedullin [proADM] and neopterin concentrations) as predictors in cases of bacterial infection in an emergency department.

Methods: The patients were enrolled from the emergency department when blood was extracted for culture. We recorded age; sex; Charlson index, white blood cell count, presence of band cells, neutrophil count, microbiology findings and CRP, PCT, proADM, and neopterin concentrations. Severity of infection was defined by a patient's admission to the intensive care unit, death, or emergency surgery. The data were analyzed by univariate and multivariate analyses; the area under the receiver operating characteristic curve and diagnostic yield were calculated for each variable.

Results: We included 412 patients with bacterial infection confirmed by microbiology (28.3%), possible infection not confirmed by microbiology (39.3%), fever of unknown origin (9.9%), and no bacterial infection (22.3%). Blood cultures were positive in 53 (12.8%) and 34 infections (8.2%) were considered severe. The independent predictors of bacterial infection were CRP ≥ 70 mg/L, PCT ≥ 0.4 ng/mL, and presence of band cells, although diagnostic precision was limited. The independent variables that best predicted bacteremia were PCT > 1 ng/mL and proADM > 2 nmol/L; these variables had negative predictive values of 94% and 93%, respectively. The variables that predicted severity of infection were PCT > 1 ng/mL and proADM > 1.94 nmol/L, which both had negative predictive values around 96%.

Conclusions: CRP and PCT concentrations and the presence of band cells can suggest bacterial infection in emergency patients, although the diagnostic value of these markers is limited. However, the diagnostic yields are high for PCT and proADM concentrations and these measurements can be useful for ruling out bacteremia and severity of infection. [Emergencias 2012;24:348-356]

Key words: Bacteremia. Biological markers. Emergency health services.