

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias

Agustín Julián-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Francisco Javier Candel-González<sup>b</sup> y Juan González del Castillo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de agosto de 2012

Aceptado el 8 de enero de 2013

On-line el 9 de marzo de 2013

#### Palabras clave:

Urgencias  
Biomarcadores  
Bacteriemia  
Procalcitonina  
Proteína C reactiva  
Lactato  
Proadrenomedulina  
Sepsis  
Shock séptico

#### Keywords:

Emergency department  
Biomarkers  
Bacteremia  
Procalcitonin  
C-reactive protein  
Lactate  
Pro-adrenomedullin  
Sepsis  
Septic shock

### R E S U M E N

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias están relacionadas con procesos infecciosos. Administrar el tratamiento antibiótico de manera precoz y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave (bacteriemia, sepsis grave o shock séptico). En este contexto, el servicio de urgencias representa uno de los eslabones clave donde se establecen la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento, lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de esta actuación. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables, lo que dificulta el reconocimiento precoz de estos enfermos y estas situaciones. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección se han posicionado desde hace años como herramientas de gran ayuda para el médico de urgencias, mejorando el diagnóstico y el manejo de la infección en urgencias. La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas, aclarar las controversias existentes, comparar la utilidad de los principales biomarcadores de inflamación e infección y generar, a partir de ella, una serie de recomendaciones para su uso con objeto de mejorar el diagnóstico, la valoración pronóstica y el manejo de los pacientes con infección en urgencias.

© 2012 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department

#### A B S T R A C T

Infectious processes account for 10% of patient seen in the emergency department. To administer antibiotics early, and before any other therapeutic-diagnostic decisions (complementary tests, microbiological samples, intensity of hemodynamic support, need for admission, etc.) have direct repercussions on the survival of patients with severe bacterial infections (bacteremia, severe sepsis or septic shock). In this context, the emergency department represents a critical level where the suspicion of infection and its diagnosis is made and treatment is started, and the progression and prognosis will be determined by the speed of this action. However, the clinical manifestations of infectious diseases are often non-specific and variable which makes early recognition of these patients and situations difficult. Inflammation and infection biomarkers have been around for years as helpful tools for improving emergency medical diagnoses and management of infection in the emergency department. The aim of this review is to summarize the published scientific evidence, in order to clarify the existing controversies, comparing the usefulness of the major biomarkers of inflammation and infection. It will also suggest recommendations for their use in order to improve diagnosis, prognostic evaluation and management of infected patients in the emergency department.

© 2012 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).

## Introducción

El 10% de las asistencias en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) están relacionadas con procesos infecciosos<sup>1</sup>. La administración precoz del tratamiento antibiótico (AB) y la toma inmediata de otras decisiones diagnóstico-terapéuticas (pruebas complementarias, obtener hemocultivos y otras muestras microbiológicas, intensidad del soporte hemodinámico, necesidad de ingreso, etc.) repercuten directamente en la supervivencia de los enfermos con infección bacteriana grave: sepsis, sepsis grave (SG) y shock séptico (SS)<sup>2-5</sup>. La sepsis es un claro ejemplo de enfermedad «tiempo-dependiente»<sup>6</sup>. El 61% de las sepsis que se diagnostican en los hospitales son valoradas en los SUH<sup>6,7</sup> y su incidencia se ha incrementado en los últimos años, estimándose recientemente en 367 casos/100.000 adultos/año<sup>8</sup>. El SUH representa uno de los eslabones clave donde se establece la sospecha y el diagnóstico y se inicia el tratamiento guiado por objetivos («paquetes de medidas»), lo que determinará la evolución y el pronóstico en función de la rapidez de estas actuaciones<sup>2</sup>.

La definición de sepsis es sencilla: presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con 2 de los 4 criterios siguientes: temperatura > 38 o < 36 °C, leucocitosis > 12.000 o < 4.000/mm<sup>3</sup>, taquipnea > 20 respiraciones/min y taquicardia > 90 latidos/min en un paciente con infección<sup>9,10</sup>. Pero las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el paciente anciano o en el inmunodeprimido), lo que dificulta el reconocimiento precoz de estos enfermos y estas situaciones<sup>2,11-13</sup>. Además, estos 4 signos de SRIS, aunque muy sensibles son poco específicos y muy comunes en otras situaciones inflamatorias no infecciosas<sup>2,14,15</sup>, lo que favorece que se prescriban AB innecesarios sin la certeza de que el cuadro sea infeccioso, sobre todo en pacientes con síndrome febril en el SUH (en el 30 al 50% de las ocasiones de etiología no infecciosa se prescriben AB), con la consiguiente presión antibiótica y la posibilidad de aumento de las resistencias y de la virulencia bacterianas<sup>2,16</sup>. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRleI) se han posicionado como herramientas de gran ayuda para el clínico a la hora de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la infección al facilitar y adelantar la toma de decisiones vitales en el SUH<sup>17-19</sup>. Ya en la conferencia de expertos en sepsis del año 2001, conscientes de la dificultad para reconocer y distinguir por los signos y síntomas al paciente con sepsis del SRIS no infeccioso, se estableció la importancia de los biomarcadores, en concreto la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), en el reconocimiento precoz del paciente con infección grave (SG-SS), en la valoración del grado de respuesta inflamatoria y en la estratificación del riesgo de los pacientes de acuerdo con el sistema PIRO (Predisposición, Infección causal, Respuesta a la infección valorada por lactato y biomarcadores y disfunción de Órganos)<sup>10</sup>. Incluso se definió un punto de corte inicial (valores de PCR y/o PCT por encima de 2 veces su desviación estándar). Posteriormente, en 2007 la *Food and Drug Administration* (FDA) consideró a la PCT como indicador pronóstico (de progresión a SG-SS) en pacientes con sepsis para uso conjunto con datos de laboratorio y clínicos. En la actualidad más de 170 BMRleI han sido estudiados pero ninguno tiene suficiente sensibilidad y especificidad para ser empleado rutinariamente en todos los enfermos y en todas las situaciones<sup>18,20</sup>. Entre ellos, la PCR, el lactato y la PCT (con métodos cuantitativos o semicuantitativos) son los utilizados casi exclusivamente<sup>15</sup>. Por otra parte, es conocido que en un porcentaje de SUH españoles no existe disponibilidad de cuantificar los BMRleI.

La intención de esta revisión es poner de manifiesto las evidencias científicas publicadas, aclarar las controversias existentes, comparar la utilidad de los principales BMRleI (con especial interés en los validados y recomendados por las sociedades científicas

de enfermedades infecciosas y medicina de urgencias) y generar a partir de ella una serie de recomendaciones para su uso con objeto de mejorar el diagnóstico, la valoración pronóstica y el tratamiento de los pacientes con infección potencialmente grave en los SUH.

## Biomarcadores de inflamación e infección

### ¿Qué entendemos por biomarcador de inflamación e infección?

Se define como biomarcador (BM) a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar la respuesta al tratamiento<sup>20-22</sup>. El BM debe proporcionar información adicional a la que se obtiene con los datos clínicos del paciente y ayudar a la hora de tomar decisiones urgentes en los SUH<sup>17</sup>.

Al BMRleI ideal, que no existe, se le debería reconocer y exigir la capacidad para:

1. Establecer un diagnóstico precoz (incluso antes de que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos). Por lo tanto, aumentará la seguridad y acortará el tiempo del diagnóstico clínico de la sepsis (frente a otras causas de SRIS provocados por otras enfermedades sistémicas, inflamatorias, infecciones víricas, etc.), permitiendo el inicio más precoz de las medidas terapéuticas adecuadas<sup>2,20,21,23</sup>.
2. Cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo, identificar a los pacientes con infección grave (sepsis, SG y SS) con la máxima sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), y descartar los casos con riesgo de mala evolución (como en el caso de bacteriemia) con la mayor especificidad y valor predictivo negativo (VPN)<sup>17,21</sup>.
3. Monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento, de forma que sirva de guía para la terapia antibiótica (indicación, cese o cambio del AB)<sup>17,18</sup>.

El punto de corte a establecer en cada BMRleI (una de las clásicas controversias) va a depender de la situación clínica, del tipo de enfermo, del foco o lugar de la infección y del rendimiento diagnóstico (especificidad, sensibilidad, VPN y VPP) que se quiera conseguir para una decisión determinada (p. ej., si el objetivo es identificar los pacientes con gran riesgo de muerte, bacteriemia o posible evolución a SG-SS, se buscará el BMRleI y el punto de corte que consiga una mayor especificidad y VPN para estos objetivos). En la *tabla 1* se muestran algunas de las utilidades más relevantes para los SUH<sup>17</sup>.

### Clasificación de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección

En una revisión reciente en Medline del año 2010 Pierrakos y Vincent<sup>20</sup> encontraron 178 BM diferentes en los 3.370 estudios que relacionaban la sepsis con estos, la mayoría de ellos con el objetivo de evaluar su capacidad pronóstica y, en menor medida, la diagnóstica y otras utilidades, sobre todo en el contexto de pacientes críticos y en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Una búsqueda con los mismos criterios («biomarker» and «sepsis») en agosto de 2012 mostró 4.794 referencias que implican ya a casi 200 BM<sup>24</sup>, de las cuales 573 se referían a PCR y 507 a PCT, lo que nos da una idea del interés y la experiencia crecientes que existe en la actualidad sobre ellos. La naturaleza de los BMRleI es muy variable (*tabla 2*), incluyendo citoquinas, proteínas de fase aguda, factores de la coagulación, vasodilatación, daño endotelial, disfunción orgánica, receptores solubles, receptores de superficie celular, etc., aunque solo unos «elegidos» son accesibles desde los SUH y han sido validados<sup>17,18,20</sup>.

**Tabla 1**  
Principales utilidades y características de los BMRIel

- Distinción entre SRIS no infeccioso y S
- Distinción entre infección bacteriana y viral
- Distinción entre infección bacteriana focal o localizada y sistémica
- Detección precoz del paciente con infección grave: S, SG, SS
- Predicción de bacteriemia e indicación de obtener hemocultivos y otras pruebas microbiológicas
- Estratificación del riesgo de mala evolución, progresión a SG-SS y mortalidad a corto, medio y largo plazo
- Orientación en la decisión de alta o ingreso (en observación, UCE, planta o UCI)
- Detección de subgrupos de pacientes con indicación de ingreso en la UCI al necesitar tratamientos y/o vigilancia clínica más intensivos
- Orientación diagnóstica hacia determinados patógenos en distintas infecciones o situaciones particulares (NAC grave, meningitis, sepsis urológicas, etc.)<sup>a</sup>
- Indicación de tratamiento de soporte agresivo en fases precoces de la respuesta inflamatoria antes de la aparición de determinados síntomas y signos como la hipotensión
- Indicación de administración inmediata de antibióticos
- Indicación y monitorización del tratamiento antibiótico, su mantenimiento, cese o cambio de pauta
- Monitorización de la evolución del paciente y de su grado de respuesta inflamatoria sistémica
- Fiabilidad y seguridad de algunos BMRIel en pacientes neutropénicos, inmunodeprimidos, oncohematológicos, ancianos, con insuficiencia renal o hepática y enfermedades reumatológicas<sup>b</sup>
- Seriación de los BMRIel (6, 8, 12 y/o 24 h) para confirmar un diagnóstico precoz o dudoso a partir de su incremento o de su aclaramiento según un porcentaje estimado<sup>c</sup>
- Aumento del poder predictivo de otros BM, escalas pronósticas o modelos de predicción al utilizarse en combinación entre ellos («sinergia de los BM»), con variables clínicas o con índices de comorbilidad (p. ej: índice de Charlson)
- Definición de distintos puntos o intervalos (detecciones semicuantitativas)<sup>b</sup> de corte en función de la situación clínica, características del enfermo, foco o lugar de infección y de las decisiones que se necesiten tomar en el SUH según el porcentaje de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo o negativo a aplicar

BM: biomarcador; BMRIel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; S: sepsis; SG: sepsis grave; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; SUH: servicio de urgencias hospitalario; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Adaptada de las referencias 15,17–20.

<sup>a</sup> Solo procalcitonina.

<sup>b</sup> Procalcitonina, interleucinas 6 y 8.

<sup>c</sup> Lactato y procalcitonina.

### Consideraciones y cinética de los biomarcadores de inflamación e infección

La utilidad de los BMRIel estará determinada por la «necesidad» de ayuda que tenga el clínico para el diagnóstico de una infección o su pronóstico, la claridad de lo que se pretende conseguir con su determinación («saber para qué se solicita») y el entorno donde se realice la valoración (SUH, UCI, planta, posquirúrgicos, etc.)<sup>17</sup>, ya que este puede influir tanto por las características de los pacientes como por las posibilidades y por los medios para evaluarlos<sup>148</sup>. Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente (algunos BMRIel precisan ser ajustados en ancianos o neonatos), del foco o tipo de infección y microorganismo, del punto de corte adoptado (y por consiguiente una determinada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), se deben tener en cuenta otros factores importantes a la hora de interpretar los niveles de cada BMRIel, ya que puede existir una gran variabilidad en los resultados<sup>17,18</sup>. Se

debe considerar si el enfermo ha tomado AB durante las 72 h previas (un tratamiento adecuado puede disminuir los valores)<sup>69,76,149</sup> y el tiempo de evolución de la sintomatología y de la posible agresión bacteriana<sup>17,18</sup>. Junto a ello, la propia cinética de los BMRIel (tiempo de pico máximo sanguíneo de respuesta del BM y vida media) condicionará su utilidad y determinará cuáles de ellos son los más indicados en los SUH (fig. 1). Por estos motivos se hará necesario repetir algunas determinaciones de los BMRIel a las 6-12 o 24 h en los SUH. Dado que la mayoría de los pacientes con fiebre e infección grave acuden al SUH entre las 6 y 48 h posteriores al inicio de la sintomatología<sup>1,2,6</sup>, se estima que la ventana de tiempo entre la segunda y la vigésimo cuarta horas del inicio del estímulo bacteriano (zona sombreada en la fig. 1) sería el periodo clave para poder realizar un diagnóstico inicial precoz, valorar la gravedad con una medición aislada del BMRIel y, así, poder iniciar cuanto antes la administración del AB adecuado y el resto de medidas terapéuticas<sup>2,17</sup>. En la figura 1 se reproduce la secuencia de liberación de los BMRIel en modelos experimentales y humanos tras la administración de endotoxina de *Escherichia coli* en pacientes sanos o tras infundir en sangre sustancias contaminadas con bacterias. Tanto el factor de necrosis tumoral (TNF) como las interleucinas 1 (IL-1), 6 (IL-6), 8 (IL-8) y 10 (IL-10) tienen una rápida respuesta y alcanzan su máximo nivel a las 2-3 h. Sin embargo, estas moléculas tienen poca bioestabilidad y una vida media corta, por lo que podrían escapar fácilmente a una sola determinación, lo que limitaría su utilidad en los SUH<sup>17,18,20</sup>. La PCR tiene una cinética más lenta que la PCT, lo que la hace menos útil en el diagnóstico agudo inicial. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 2-3 h después de la agresión bacteriana, la PCR lo hace a las 12 h, justo cuando la PCT alcanza su máximo nivel. El hígado continúa sintetizando PCR durante varios días incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que puede estar elevada aun cuando la infección esté remitiendo. Además, existen múltiples procesos inflamatorios, agudos y crónicos, que pueden elevar sus niveles disminuyendo su sensibilidad y especificidad significativamente respecto a la PCT<sup>45</sup>, como se comentará posteriormente. La PCT se eleva en el torrente sanguíneo a las 2-6 h tras el estímulo bacteriano y los valores máximos se encontrarán a las 12-36 h, ya que tiene una semivida de 20-30 h. Se considera que una reducción de 30-50% de PCT en sangre significa que el estímulo ha cesado o que el proceso está en resolución adecuada<sup>15,50,75</sup>. Por su parte, el sTREM1 tiene un patrón de respuesta más variable a partir de la segunda-tercera horas pero puede mantenerse elevado durante varios días (esto condiciona su utilidad diagnóstica precoz)<sup>109</sup>. La cinética del lactato dependerá de la existencia de hipoperfusión e hipoxia, por lo que, generalmente, cuando sus niveles se elevan ya nos muestra la existencia de disfunción orgánica y «no nos sirve para un diagnóstico precoz»<sup>135,136</sup>.

### Interleucina 6

La IL-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierte en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda. Destaca, junto a la IL-8, como la citoquina con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un SRIS no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad<sup>30</sup>. Especialmente ha sido utilizada en urgencias de pediatría y neonatos (donde los niveles de PCT son fisiológicamente muy superiores a los valores normales en población adulta)<sup>39,51</sup> con la ventaja de disponer de un test rápido para los SUH. También se ha demostrado (como con IL-8) su capacidad diagnóstica y pronóstica en neutropénicos<sup>31,32,97</sup>. Distintos autores han confirmado que la IL-6 posee mayor capacidad diagnóstica de sepsis en adultos que la IL-8, pero significativamente menor que la PCT<sup>38,60</sup>. En uno de estos estudios, Harbarth et al.<sup>60</sup> encontraron para la PCT, la IL-6 y la IL-8 un área bajo la curva (ABC) de 0,92 (IC 95%: 0,85-1) vs 0,75 (IC 95%:

**Tabla 2**  
Clasificación de BMRlel y utilidades relevantes reconocidas en urgencias

BMRlel	Capacidad diagnóstica <sup>a</sup>	Capacidad pronóstica <sup>b</sup>	Otras <sup>c</sup>	Comentarios	Referencias
<i>Citoquinas</i>					
TNF $\alpha$	–	++	–	Primer mediador que estimula a su vez la aparición de IL-1, IL-6, IL-8	18,20,25–28
IL-6	+++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO), mortalidad a los 28–30 días, sepsis neonatal y en pacientes pediátricos. Utilidad demostrada en neutropénicos	18,20,25–27,29–31, 38,39,97
IL-8	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), mortalidad a los 28–30 días. Utilidad en neutropénicos. Sensibilidad y especificidad > 90%	18,20,25–27,31–33,38,97
IL-10	+	+	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a 28 días	20,25–27,34–36
IL-12	+++	++	–	Se ha relacionado con infección bacteriana y sepsis, más en pacientes pediátricos. Sensibilidad y especificidad > 90%	18,20,25–27
<i>Proteínas de fase aguda</i>					
PCR	+++	++	+	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), bacteriemia, mala evolución, mortalidad, como guía de tratamiento AB. Menor sensibilidad y especificidad que la PCT	15,17–20,25,26,38,40–50
PCT	+++++	++++	+++	Se ha relacionado con infección bacteriana, sepsis, gravedad (SG-SS), mortalidad, bacteriemia, mala evolución (FMO, necesidad de UCI), guía de tratamiento AB (sepsis, NAC, EPOC), evolución según aclaramiento porcentual. Sensibilidad y especificidad > 90% según puntos de corte. Utilidad en: neutropénicos, pacientes oncohematológicos, reumatológicos, con insuficiencia renal o hepática. Utilidad en pacientes ancianos con similar sensibilidad y especificidad. Asociación con escalas pronósticas de gravedad. Orientación de etiología microbiana específica (NAC, meningitis). Estimación de puntos de corte, intervalos semicuantitativos y VRC. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Es el BM con mayor poder diagnóstico <sup>a</sup>	15,17–20,25–28,31,34, 37,38,43–47,49–105
ET1 y Pro-ET1	–	++	–	Mortalidad a los 28 días y correlación con SOFA	106,107
<i>Receptores solubles</i>					
sTREM1	++	+++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Estudios recientes le otorgan menor poder predictivo que PCT y otros BM. Más útil en UCI que en SUH. Receptores de superficie celular	18,20,37,108–111
CD14	–	+	–	Mortalidad a los 28 días	20,112
CD64	+++	++	–	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Correlación con APACHE II y SOFA	20,113,114
CD11b	+++	+	–	En sepsis frente a SRIS con sensibilidad y especificidad > 90%. Utilidad en neonatos	18,20
<i>Factores de la coagulación</i>					
Trombopenia	–	++	+	Predice FMO y mortalidad a los 28–30 días	20,115
Dímero D	–	+++	–	Se ha relacionado con la gravedad (SG-SS), mala evolución (FMO, CID), APACHE II y mortalidad a los 28 días	20,116
TTPa	+	++	–	Correlación con FMO, CID y mortalidad	20,117,118
AT-III	–	++	–	Predicen FMO y mortalidad	20,119
Proteínas C y S	–	++	–	Descenso de proteínas C y S predicen mala evolución y mortalidad	20,120
<i>Daño vascular endotelial y/o vasodilatación</i>					
Endocan	++	++	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a los 28 días. Diagnóstico de sepsis frente a SRIS no infeccioso	20,121
Neopterin	+	++	++	Se relaciona con infección vírica y mortalidad a los 28 días. Orientación etiológica en NAC	17–20,25,26,43,122,123
Pro-ADM	+	+++++	+	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS) y mortalidad a las 3, 28, 90, 180 días. Asociación con escalas pronósticas de gravedad en NAC. Es el BM con mayor poder pronóstico <sup>b</sup> de mortalidad	17–20,43,49,124–130
MR-proADM	–	++	–	Se relaciona con mortalidad a los 28 días en pacientes con SS con depresión miocárdica y distensión auricular. Disfunción orgánica	17–20,131
Pro-ANP	–	++	–	Mortalidad a los 28 días y correlación con APACHE II	18,20,132
Copeptina	+	++	–	Se ha relacionado con gravedad (SG-SS)	18,20
<i>Otros BM</i>					
FosfolipasaA2 tipo II	+++	+++	–	Se ha relacionado con S y bacteriemia con sensibilidad y especificidad > 90%. Mortalidad a los 28 días.	18,20,133
Lactato	–	+++++	+	Mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular. Predictor de mala evolución, gravedad (SG-SS) y mortalidad. Utilidad de seriación y medición del aclaramiento. Respuesta al tratamiento	17,18,20,134–145
Complemento (C3, C4, C5a)	+	++	–	Mortalidad a los 28 días. Distingue entre S y SRIS. No adecuado para el SUH	18,20,146,147

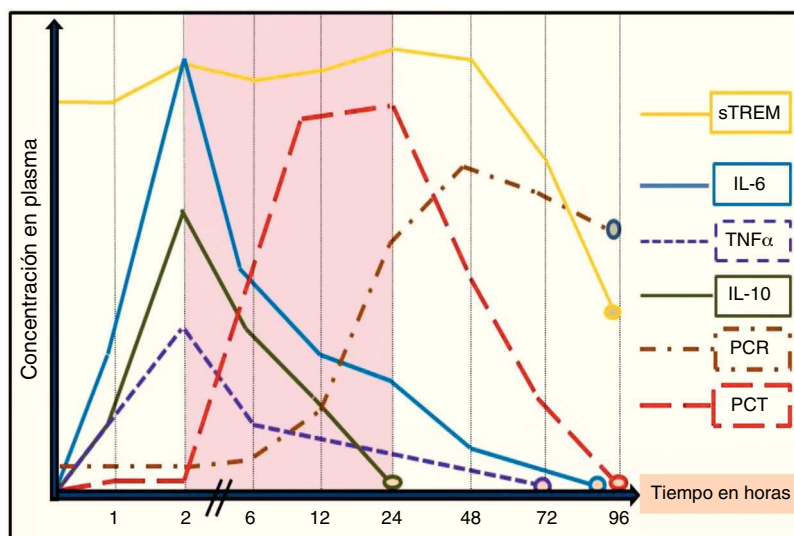
Valoración estimada (–, +, ++, +++, +++++, +++++).

AB: antibiótico; AT: antitrombina; BMRlel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; CID: coagulación intravascular diseminada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ET-1: endotelina-1; FMO: fracaso multiorgánico; IL: interleucina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonin; Pro-ANP: péptido natriurético atrial; S: sepsis; SG: sepsis grave; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment*; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; sTREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*); SUH: servicio de urgencias hospitalario; TNF: factor de necrosis tumoral; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; UCI: unidad de cuidados intensivos; VRC: valor de referencia del cambio clínico.

<sup>a</sup> Capacidad diagnóstica de infección bacteriana y/o sepsis sobre infección viral y otras causas de SRIS.

<sup>b</sup> Capacidad pronóstica de mala evolución, desarrollo de sepsis grave o shock séptico y mortalidad.

<sup>c</sup> Otras utilidades, como monitorización clínica, guía de terapia antibiótica.



**Figura 1.** Cinética de los biomarcadores de inflamación e infección. Adaptada de: Reinhart et al.<sup>47</sup>, Meisner<sup>150</sup> y Knapp et al.<sup>151</sup>.

0,63-0,87) vs 0,71 (IC95%: 0,59-0,83) y sensibilidad y especificidad del 97 y 78, del 67 y 72, y del 63 y del 78%, respectivamente. Recientemente, Meynarr et al.<sup>38</sup> publicaron en otro trabajo unos resultados superponibles.

#### sTREM1

El receptor de superficie expresado en las células mieloides (sTREM1) es una molécula emparentada con las inmunoglobulinas que se encuentra en los neutrófilos y en los monocitos. Si bien hace años captó gran interés por los investigadores<sup>108,109</sup> y se ha demostrado su incremento en pacientes con sepsis y su relación con la mortalidad y con la gravedad (evolución a SS), estudios posteriores le han adjudicado un menor poder predictivo que la PCT y otros BMRIel<sup>110,111</sup>. También se han señalado sus mayores limitaciones en ancianos e inmunodeprimidos. Por ello y por su cinética (fig. 1), en la actualidad su utilidad es controvertida y se centra en las UCI<sup>20,110,111</sup>.

#### Neopterina

La neopterina, un derivado de las pteridinas, es liberada por macrófagos activados que han sido estimulados por el interferón gamma. Se ha considerado como un marcador de infección vírica ya que en esta se eleva de forma más precoz y acentuada que en la infección bacteriana, con buena sensibilidad y especificidad<sup>18,20,25</sup>. Estudios recientes han corroborado esta utilidad de la neopterina para distinguir entre etiología vírica y bacteriana en infecciones respiratorias (especialmente en la neumonía)<sup>43,122,123</sup>, pero hay que recordar que también se eleva en las infecciones pulmonares por bacterias intracelulares. Su uso conjunto con la PCT puede elevar su capacidad y el rendimiento diagnóstico mutuo<sup>47</sup>, pero al evaluar su utilidad, alcanza su pico máximo tras varios días del inicio de la infección y, además, se ha relacionado con otras enfermedades no infecciosas<sup>20</sup>.

#### Proadrenomedulina

Como nuevo BMRIel desde hace unos años se utiliza la proadrenomedulina (proADM). Dado que la medición de ADM es difícil (vida media corta y gran unión a receptores), se utiliza la región medial de la proADM (MRproADM), que tiene más estabilidad. Su

concentración aumenta en las situaciones de estrés celular y es reconocida como BMRIel, pero también de otras enfermedades, entre las que destacan las cardiovasculares<sup>17-20</sup>. La MRproADM se ha mostrado superior respecto a la PCT en la capacidad predictiva de mortalidad a corto (7-30 días) y a medio plazo (90-180 días)<sup>6</sup> e incluso en estudios con seguimiento de un año<sup>130</sup>. La mayoría de los estudios publicados de MRproADM evaluaron su capacidad predictiva de riesgo de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>126-130</sup> de forma independiente o combinada con las escalas pronósticas (PSI, CURB-65) con excelentes resultados. También se demostró su utilidad en el diagnóstico de infección bacteriana frente a la vírica<sup>49</sup>, de sepsis y su evolución a SS<sup>124,125</sup> y como predictor de bacteriemia<sup>43</sup>. Un aspecto importante de la MRproADM es que sus niveles aumentan con la edad, hecho que hay que tener en cuenta y «corregir» en los mayores de 70 años<sup>127,152</sup>. En un estudio de Christ-Crain et al.<sup>125</sup> que comparó MRproADM, PCT, IL-6 y PCR en 101 pacientes con SRIS (de ellos 53 con SG-SS) con 160 controles sanos se comprobó que los niveles de MRproADM (nmol/l) al ingreso son superiores en los SRIS, sepsis, SG-SS ([1,1, rango 0,3-3,7], [1,8, rango 0,4-5,8] y [2,3, rango 1-17,6]), respectivamente, con los de pacientes sanos de la misma edad (0,4, rango 0,21-0,97), con  $p < 0,01$ . En los pacientes que fallecieron con SG-SS la MRproADM al ingreso era significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que en los que sobrevivieron (8,5 nmol/l; 0,8-21) vs (1,7 nmol/l; 0,4-17,6), consiguiendo en análisis ROC un ABC de 0,81 similar a la escala de gravedad APACHE II.

#### Lactato

Es considerado el mejor marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular, su obtención es rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de los pacientes con sepsis, SG y SS en los SUH<sup>5,6</sup>. Por otro lado, hay que remarcar que el lactato no es un BMRIel que nos ayude a diferenciar la sepsis de un SRIS no infeccioso, sino que su utilidad se centra en la demostración de hipoperfusión tisular y la valoración de la respuesta al tratamiento en los SUH.

En la tabla 3 se muestran algunos estudios relevantes en los SUH con distintos puntos de corte de lactato. Kruse et al.<sup>136</sup>, en una revisión sistemática reciente establecieron que todos los pacientes con lactato  $> 2,5$  mmol/l deben ser estrechamente vigilados y

**Tabla 3**  
Estudios relevantes del lactato elaborados en los SU en pacientes con infección

Características básicas del estudio	Muestra (número pacientes)	Características de la muestra de lactato	Objeto del estudio	Puntos de corte (mmol/l)	Resultados	Autor - referencia
Prospectivo observacional	1.278 de más de 18 años diagnosticados de infección	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 3 y 28 días	0-2,5 2,5-4 > 4	<i>Mortalidad a los 3 días:</i> 1,5% (si 0-2,5 mmol/l) con una S: 76% y E: 71% 4,5% (si 2,5-4 mmol/l) y 22,4% (si > 4 mmol/l) con una S y E del 91% (IC 95%, 90-93%) <i>Mortalidad a los 28 días:</i> 4,9% (si 0-2,5 mmol/l) 9% (si 2,5-4 mmol/l) con S: 59% y E: 71% 28,4% (si > 4 mmol/l) con S: 36% y E: 92%	Shapiro et al. <sup>137</sup>
Prospectivo observacional	1.287 diagnosticados de infección	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 28 días	< 2,5 2,5-4 > 4	El lactato predice mortalidad independientemente de la PA (p < 0,0001). Si > 4 mmol/l en pacientes con SS la mortalidad es del 28,8% y en pacientes sin SS del 26,5%. (ABC = 0,87). Cuando aún no hay hipoPA (hipoperfusión oculta) un lactato de > 4 mmol/l traduce hipoxia periférica y se relaciona con mortalidad muy elevada	Howell et al. <sup>141</sup>
Retrospectivo	1.655 con 65 o más años con y sin infección	Muestra en urgencias	Mortalidad a los 30 y 60 días	2	En pacientes ≥ 65 años con infección un lactato de ≥ 2 mmol/l fue asociado con un RR de mortalidad durante la hospitalización de 1,9-3,6 cuando se comparaba con los pacientes con lactato < 2 mmol/l. A los 30 días de 1,7-2,6 y a los 60 días de 1,4-2,3 (p < 0,01)	Del Portal et al. <sup>134</sup>
Prospectivo observacional	1.177 de más de 18 años con infección o sepsis (707 de urgencias)	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 3 días	4	Grupos según los niveles de lactato iniciales: bajo de 0-2; intermedio de 2,1-3,9 y alto ≥ 4 mmol/l. Según esto se estima la posible mortalidad en el hospital de los grupos del 15, del 25 y del 38% Pacientes con lactato > 4 mmol/l tienen un OR: 6,1 (3,7-10,5) de muerte para los 3 primeros días con S: 35% y E: 92% y ABC 0,63. La mortalidad hospitalaria con lactato > 4 mmol/l se presenta con OR: 3 (2-4,6) con S: 19% y E: 93%	Trzeiak et al. <sup>140</sup>
Prospectivo observacional	111 pacientes de más de 18 años con SG o SS	Sangre arterial en urgencias y seriación a las 6 h	Mortalidad a los 60 días	-	Pacientes tratados en urgencias donde se comprueba un aclaramiento del lactato > 10% a las 6 h tienen mayor supervivencia que en los que el aclaramiento es < 10% (p = 0,005) con S: 44,7% y E: 84,4%. Por cada 10% de aclaramiento del lactato inicial disminuye un 11% la probabilidad de morir	Nguyen et al. <sup>139</sup>
Prospectivo observacional	830 pacientes adultos con SG en urgencias	Sangre venosa en urgencias	Mortalidad a los 28 días	< 2 2-3,9 ≥ 4	El grupo con lactato 2-3,9 mmol/l sin SS o con SS se asociaba a una mayor mortalidad con una OR de 2,05 (p = 0,024) y OR de 3,27 (p = 0,022), respectivamente. El grupo con lactato ≥ 4 mmol/l se asocia a mayor mortalidad tanto sin SS como con SS con la misma OR: 4,87 (p = 0,001). Es decir, independientemente de la disfunción clínica y existencia o no de shock, un lactato de > 2 mmol/l se asocia a mayor mortalidad	Mikkelsen et al. <sup>138</sup>

ABC: área bajo la curva; E: especificidad; OR: Odds ratio; PA: presión arterial; RR: riesgo relativo; S: sensibilidad; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias.

monitorizados clínicamente en el SUH, pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad (SG-SS), mala evolución clínica y mortalidad. Del mismo modo concluyeron que la correlación entre los niveles de lactato arterial, venoso periférico y capilar es aceptable, por lo que, como refieren también otros autores<sup>7,142,144,145</sup>, se recomendaría realizar el lactato venoso como medición inicial y realizar una muestra arterial si el resultado es > 2,5 mmol/l<sup>7,136</sup>. No obstante, y como ocurre con el resto de BMRIel, distintos estudios han señalado el mayor rendimiento pronóstico cuando se combinan varios BMRIel. Green et al.<sup>135</sup> encontraron en pacientes adultos con procesos infecciosos valorados en los SUH que cuando el lactato es ≥ 4 mmol/l y la PCR ≥ 10 mg/dl el riesgo de muerte a los 28 días es muy alto (odds ratio [OR]: 12,3; IC 95%: 6,8-22,3). Otro aspecto importante fue comprobar que el aclaramiento del lactato en las 6 primeras horas tras recibir el tratamiento se relacionaba con el pronóstico<sup>143</sup>, de forma que por cada 10% de aclaramiento del lactato que se consigue, se disminuye un 11% la probabilidad de morir<sup>139</sup>.

### 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<sup>20</sup>. Desde hace décadas ha sido clásicamente el BMRIel de referencia de respuesta inflamatoria sistémica (tabla 2), pero plantea bastantes limitaciones y su capacidad diagnóstica (de infección bacteriana, sepsis, SG-SS) y pronóstica (bacteriemia, mortalidad) son insuficientes<sup>17,18,45</sup> (salvo que no se disponga de otro BMRIel), aunque sí superiores a síntomas como la fiebre o el recuento leucocitario<sup>45-48</sup>. Entre sus debilidades se encuentran su cinética (fig. 1) y su elevación en múltiples procesos infecciosos y no infecciosos<sup>45,49</sup>. Sus valores normales (0-8 mg/l) dependen de la edad, del sexo y de la raza, de forma que para mujeres de 25-70 años se fija su límite superior normal sumando 7 mg/l al cociente edad/65, y para hombres de 25-70 años sumando 1 mg/l al cociente edad/65. A partir de los

**Tabla 4**

PCT: puntos de corte, valores normales, falsos positivos y negativos

<b>Puntos de corte de PCT (ng/ml):</b>	<b>FP o situaciones donde la PCT puede estar elevada:</b>
Sanos < 0,05	Neonatos (a partir de 48-72 h regresan a valores normales)
Posible infección bacteriana > 0,1	Trauma grave o cirugía mayor reciente (considerar IB si PCT > 1,5-2 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC (0,45 ng/ml) o del 50% del valor inicial)
Probable infección bacteriana > 0,25	Invasión fúngica masiva (puede mostrar niveles > 2-5 ng/ml)
Posible sepsis (gravedad clínica) > 0,5	Shock cardiogénico grave (considerar IB si PCT > 2-5 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC o del 30-50% del valor inicial)
Probable bacteriemia > 1-2	Infección por <i>Plasmodium falciparum</i> (puede mostrar niveles > 2-5 ng/ml)
Posible SG-SS > 5-10 ng/ml	Anomalías importantes de perfusión (considerar IB si PCT > 2-5 ng/ml o si existe un aumento de VRC o entre 2 mediciones del 30-50% del valor inicial)
Pacientes con infección viral < 0,5	Carcinoma medular de tiroides (puede mostrar niveles muy altos)
Pacientes con infección bacteriana localizada < 0,5	Carcinoma microcítico de pulmón (puede mostrar niveles muy altos)
Inflamación crónica y enfermedades autoinmunes < 0,5	Síndrome carcinoide (puede mostrar niveles altos)
<b>FN o situaciones donde la PCT puede estar en rangos normales existiendo una infección:</b>	Isquemia mesentérica y pancreatitis (considerar IB si PCT > 2-5 ng/ml o si existe un aumento entre 2 mediciones de VRC del 30-50% del valor inicial)
Fases precoces de la infección (6 primeras horas). Repetir determinación a las 6-12 o 24 h	
Infección localizada (empiema, absceso)	
Endocarditis subaguda-crónica	
Infecciones por bacterias intracelulares	

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; IB: infección bacteriana; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; VRC: valor de referencia de cambio clínico. Adaptada de las referencias 45,46,51,56.

70 años se sube a 10 mg/l el límite superior<sup>26,47</sup>. No obstante, se han publicado estudios que consiguen resultados muy superiores al utilizar la PCR conjuntamente con otros BMRIel y con las escalas pronósticas de gravedad<sup>126,135</sup>, como se puede comprobar en una revisión reciente sobre la utilidad de los BMRIel en la NAC<sup>153</sup>.

#### Procalcitonina

La PCT, precursor polipeptídico de la calcitonina, es una proteína sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y las células neuroendocrinas del pulmón (células de Kultschitzky). En condiciones normales toda su producción es procesada, por lo que en personas sanas su concentración habitual es casi indetectable (0,043 ng/ml en hombres y 0,038 ng/ml en mujeres)<sup>54,55</sup> y se consideran valores normales a concentraciones < 0,05 ng/ml<sup>51,54,55</sup>. Pero se ha visto que muchos otros tejidos pueden producir PCT en situaciones de infección bacteriana y sepsis, incluso en pacientes tiroidectomizados, y sus niveles tienen relación con la carga bacteriana (concentración de endotoxina). Se ha considerado que las citoquinas y las endotoxinas liberadas en los procesos bacterianos inhiben el paso final de PCT a calcitonina, hecho que origina que esta aumente específicamente<sup>51</sup>. En la [tabla 4](#) se muestran distintos puntos de corte para los métodos sensibles cuantitativos y las situaciones donde estos se deben corregir. Se debe recordar que en muchos SUH y otros dispositivos asistenciales de urgencias se utilizan técnicas semicuantitativas que asignan los valores en intervalos (< 0,5, 0,5-2, 2-10 y > 10 ng/ml de PCT). Si este es el método disponible, también resulta útil, pues tiene gran capacidad diagnóstica y pronóstica para sepsis, SG y SS, bacteriemia, mala evolución clínica y otras funciones<sup>44,46,82</sup>. En trabajos recientes, Oh et al.<sup>82</sup> y Julián et al.<sup>46</sup> confirmaron la utilidad de la PCT semicuantitativa que ofrece una sensibilidad y una especificidad mayores del 90% con PCT > 2 ng/ml y un ABC de 0,916 (IC 95%: 0,83-0,96) para distinguir sepsis, SG y SS de SRIS no infeccioso, y si PCT > 10 ng/ml con sensibilidad del 98% y especificidad del 87%. De especial interés para los clínicos resulta definir el porcentaje de variación entre 2 mediciones de PCT que nos pueda indicar con seguridad la progresión de la respuesta inflamatoria y la infección, así como un valor numérico fijo comparativo entre 2 mediciones que nos señale que realmente existe evolución en la situación clínica (favorable o no). Estos son, por un lado, el aclaramiento de PCT (30-50% de ascenso o descenso son muy significativos de progresión o resolución, y si estos son del 100% alcanzan una probabilidad del 99%)<sup>15,50,55</sup> y, por otro lado, el valor de referencia de cambio clínico (VRC), estimado en 0,45 ng/ml<sup>54,55</sup>, que evita la variabilidad interpersonal y los posibles errores de laboratorio con las

técnicas cuantitativas. De forma que si se encuentra una variación entre 2 mediciones de PCT mayor al VRC, siempre habrá que considerar una evolución clínica (mejoría o empeoramiento). Suberviola et al.<sup>50</sup> demostraron que la determinación seriada de PCT precedía mejor que una determinación única el pronóstico en los pacientes con SS, de forma que el aclaramiento del 70% a las 48-72 h discriminaba la supervivencia hospitalaria con sensibilidad del 94,7% y especificidad del 53%. A la PCT se le han reconocido todas las funciones y utilidades enumeradas en la [tabla 1](#), y dada su particular cinética (elevación precoz a las 4-6 h, pico máximo a las 12 h, vida media 20-36 h) resulta muy útil para tomar decisiones de cribado en la atención al paciente sospechoso de padecer una infección bacteriana<sup>15,17</sup>. Un aspecto muy interesante de este BMRIel es que su capacidad diagnóstica y predictiva se mantiene en caso de enfermos con insuficiencia renal<sup>94</sup>, cirrosis<sup>96</sup>, oncohematológicos y neutropénicos<sup>97-99</sup>, ancianos<sup>100-103</sup> o con enfermedades autoinmunes o reumatológicas<sup>104,105</sup>.

#### Proteína C reactiva vs procalcitonina

Se trata de la comparación entre 2 BMRIel más estudiada, evaluada y validada en centenares de estudios<sup>34,37,38,43,46,49,58-63</sup> y revisiones<sup>44,45,47,64-66</sup>, por lo que se constituye en una clara referencia cuando se comparan distintos BMRIel<sup>17,18,20</sup>, pero pocas veces orientada a los SUH<sup>18</sup>. Simon et al.<sup>44</sup> elaboraron un metaanálisis clásico de 22 estudios y 1.386 pacientes para evaluar la PCR y la PCT. Seguidamente publicaron una fe de erratas<sup>45</sup> sobre el mismo que cambió datos del texto y del abstract (probablemente los más difundidos de su manuscrito que no han sido corregidos por otros autores), pero no así las conclusiones y la discusión, donde la PCT se muestra claramente superior a la PCR ([tabla 5](#)) para distinguir infección bacteriana tanto de otras causas de respuesta inflamatoria como de infección vírica. Otras revisiones más recientes<sup>47,64,65</sup> han confirmado estas conclusiones respecto a la

**Tabla 5**

Comparación de la proteína C reactiva frente a procalcitonina

	Diagnóstico de IB frente a otras causas de RI no infecciosas		Diagnóstico de IB frente a IV	
	S	E	S	E
PCR	78%	60%	73%	81%
	IC 95%: 70-85%	IC 95%: 38-79%	IC 95%: 62-82%	IC 95%: 55-93%
PCT	85%	83%	82%	88%
	IC 95%: 76-91%	IC 95%: 68-92%	IC 95%: 65-92%	IC 95%: 50-98%

E: especificidad; IB: infección bacteriana; IC: intervalo de confianza; IV: infección viral; RI: respuesta inflamatoria; S: sensibilidad.

Adaptada de Simon et al.<sup>45</sup>. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2005;40:1386-8.

**Tabla 6**  
Recomendaciones de actuación en los pacientes con sospecha de infección bacteriana con repercusión sistémica y/o bacteriemia en los servicios de urgencias

	Valores de procalcitonina cuantitativa (ng/ml) <sup>a</sup>		
	< 0,5 ng/ml <sup>b</sup> Bajo riesgo de bacteriemia, de gravedad y de evolución a SG-SS	0,5-1 ng/ml <sup>b</sup> Bajo riesgo de gravedad y evolución a SG-SS	> 1 ng/ml <sup>b</sup> Riesgo de bacteriemia, gravedad y evolución a SG-SS
Situación clínica	Actuación inicial recomendada en urgencias		
Sin criterios de sepsis (SRIS más infección)	-No HC -Valorar individualmente necesidad de AB e ingreso según diagnóstico	-Valorar individualmente HC -Valorar ingreso en observación o UCE de urgencias	Sí → HC, AB e ingreso en observación o UCE de urgencias para monitorización clínica
Criterios de sepsis	Valorar individualmente HC, necesidad de AB e ingreso	Sí → HC, AB e ingreso en observación o UCE de urgencias para monitorización clínica	Sí → HC, AB e ingreso hospitalario para monitorización clínica y tratamiento
Sepsis grave	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)	Sí → HC, AB e ingreso en UCI (o planta según evolución y disponibilidad)
Shock séptico	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos	Sí → HC, AB e ingreso en UCI inmediatos
	<i>Considerar:</i> -Posible infección localizada -Valorar e interpretar toma previa de AB (72 h) -Si clínica reciente (<6 h): valorar repetir PCT a las 6-12 o 24 h en observación o ingresado según situación clínica	<i>Considerar:</i> -Seriar PCT, si se incrementa >30% del inicial o equivalente a VRC: considerar causa bacteriana con riesgo -Descartar falsos positivos (situaciones explicadas en el texto y en la <a href="#">tabla 3</a> )	<i>Considerar:</i> -Si PCT > 10 ng/ml existe más de 95-98% de probabilidad de bacteriemia y evolución a SG-SS (y gran riesgo mortalidad): valorar ingreso en UCI

AB: antibiótico; HC: hemocultivos; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SS: shock séptico; UCE: unidad de corta estancia; UCI: unidad de cuidados intensivos; VRC: valor de referencia del cambio clínico (0,45 ng/ml).

Adaptada de las referencias [45,46,86,87,92](#).

<sup>a</sup> En caso de utilizar PCT con valoración semicuantitativa los intervalos serán ajustados (<0,5; 0,5-2 y >2 ng/ml).

<sup>b</sup> Independientemente del valor de PCT: si lactato >2-2,5 mmol/l indica gravedad (investigar causas infecciosas y no infecciosas); si lactato >4 mmol/l indica alta probabilidad de muerte (actuar como etiología bacteriana con riesgo hasta confirmar o descartar). Ambas situaciones (unidas a las recomendaciones de la PCT) nos obligan a estrecha vigilancia clínica y seriación de los niveles de lactato.

superioridad de la capacidad diagnóstica de la PCT para sospechar infección bacteriana, sepsis, SG y SS. Aunque alguna revisión sistemática (Tang et al.<sup>66</sup>) minimiza el valor de PCT, y no la recomendaría de rutina, esta se basa en pacientes de 18 estudios de los cuales solo 3 (440 pacientes en total) proceden del SUH, por lo que estas limitaciones no permiten sacar conclusiones definitivas. Otro metaanálisis sobre 25 estudios y 2.966 pacientes de otro tipo (politraumatizados y posquirúrgicos) elaborado por Uzzan et al.<sup>154</sup> obtuvo para la PCT una OR de 15,7 (IC95%: 9,1-27,1) frente a la de PCR de 5,4 (IC95%: 3,2-9,2),  $p < 0,0001$ , y también encontraron diferencias significativas con superioridad de la PCT entre las infecciones bacterianas y las infecciones víricas. En este sentido, un estudio español<sup>46</sup> en 300 pacientes con SRIS de causa no infecciosa, 100 con sepsis y 30 con SG y SS, demostró que la elevación de la PCT es más sensible y específica que la PCR. Este artículo concluyó que si la PCT es >2 ng/ml se debería ingresar al paciente, obtener hemocultivos y administrar AB de forma inmediata. Esto es debido a que cuando la PCR >60 mg/l y la PCT >2 ng/ml la probabilidad de sepsis es >90%, y cuando la PCR >90 mg/l y la PCT >10 ng/ml esta se eleva a más del 98%. Además, cuando la PCT es superior a 2 ng/ml se asocia significativamente ( $p < 0,05$ ) con mayor gravedad clínica (SG-SS), mayor mortalidad a los 30 días (21% vs 8%), mayor tasa de ingresos (88% vs 36%), mayor estancia hospitalaria (8,5 vs 5,5 días) y mayor tasa de bacteriemia comprobada (20% vs 2%).

### Utilidades particulares de los biomarcadores de infección

#### Predicción de bacteriemia

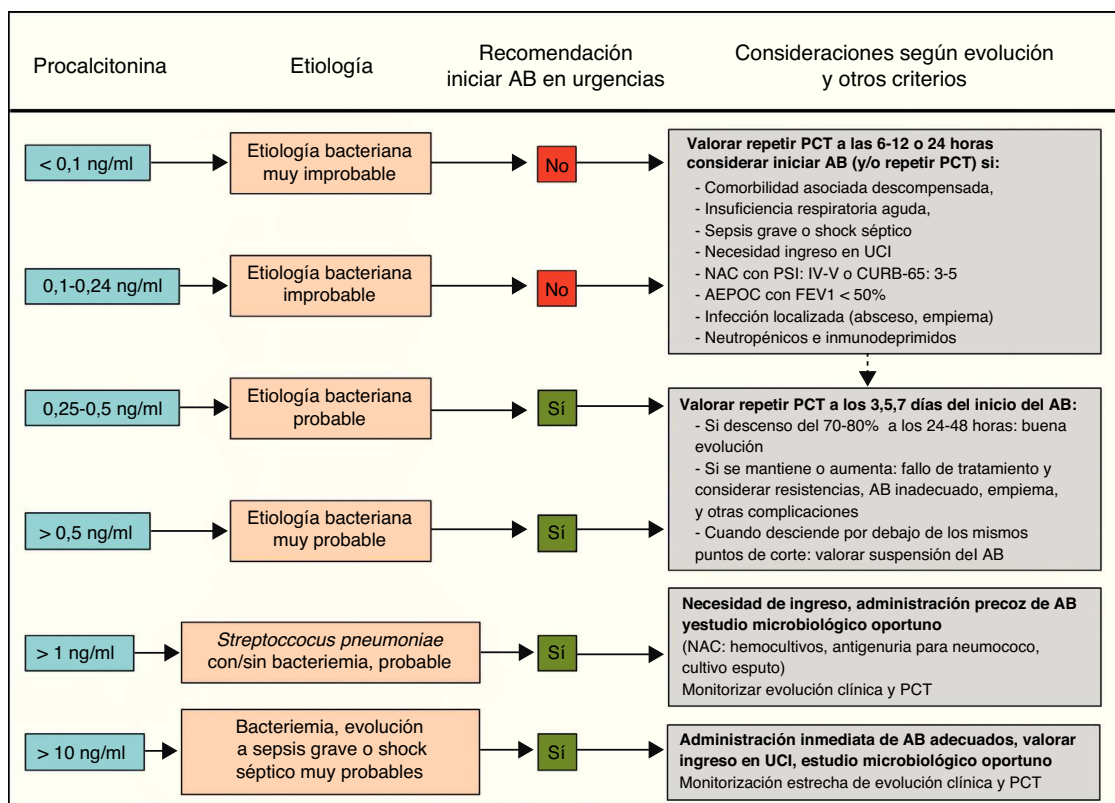
En la valoración del paciente con una infección es muy importante la sospecha y la detección de bacteriemia, ya que esta tiene un significado diagnóstico, pronóstico y obliga a cambiar algunas de las decisiones más importantes (alta-ingreso, extraer hemocultivos, administrar AB adecuado y precoz, etc.)<sup>2,155</sup>. Por ello, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia útil y aplicable en los SUH que evite altas improcedentes e ingresos innecesarios<sup>156</sup>, 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 BMRleI, ya que aumentan significativamente el poder predictivo de dichos modelos<sup>85-93</sup>. La propuesta de Tudela et al.<sup>86</sup>, que relacionó variables clínicas, analíticas y el índice de comorbilidad de Charlson, consiguió un VPN >95% (IC95%: 90,8-97,6) con una PCT >0,4 ng/ml y un índice de Charlson  $\geq 2$ , lo que la convierte en una opción muy interesante. Otros autores han realizado estudios en la misma línea incluso con puntos de corte muy bajos (PCT de 0,147 ng/ml con VPN del 98%)<sup>89</sup>. Caterino et al.<sup>100</sup> llegaron a reducir (para los mayores de 65 años) el punto de corte a 0,2 ng/ml con VPN 97% (IC95%: 92-100). En cualquier caso, ante los distintos modelos, la duda lógica surge al establecer el punto de corte de la PCT >0,4 ng/ml, como se establece en algunos modelos, o con PCT >1 o 2 ng/ml, como recomiendan otros autores<sup>87,93</sup>. Por otro lado, se comprobó que al añadir la situación clínica (sepsis, SG o SS) y la PCT al modelo predictivo clásico de Shapiro et al.<sup>28</sup> en el SUH, también se mejoró la predicción de bacteriemia (con PCT >2 ng/ml predice peor evolución clínica y probabilidad del 20% de bacteriemia). En otro estudio sobre 984 pacientes en urgencias con sospecha de bacteriemia se encontró el 1% de hemocultivos positivos cuando la PCT era <0,5 ng/ml, el 8% si PCT era 0,5-2 ng/ml, el 20% si >2 ng/ml y el 46% cuando era >10 ng/ml. Y 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%, lo que demostró la relación entre bacteriemia, los niveles de PCT >0,5 ng/ml y la situación clínica (sepsis, SG o SS)<sup>46,57,89</sup>. A partir de todo lo comentado proponemos unas recomendaciones de actuación ante los pacientes con sospecha de infección bacteriana grave y/o bacteriemia para los SUH ([tabla 6](#)).

#### Como guía de administración de la terapia antibiótica

Distintos estudios han demostrado las ventajas del tratamiento guiado por la PCT a la hora de evitar la prescripción innecesaria de AB en procesos donde existe la duda de que la etiología sea





**Figura 2.** Algoritmo de recomendaciones guiadas por PCT en infecciones respiratorias del tracto inferior en los servicios de urgencias hospitalarios. AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AB: antibiótico/s; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; UCI: unidad de cuidados intensivos. Adaptada de las referencias 71-73,81.

bacteriana y para reducir la duración del tratamiento cuando este puede ser excesivo<sup>69-81</sup>. De esta forma, la estrategia terapéutica basada en la PCT podría reducir el uso de los AB sin empeorar la supervivencia y lograr una disminución de las resistencias, los costes y los posibles efectos adversos en los pacientes<sup>71,76,157-159</sup>. Los 2 campos de acción más estudiados para estas indicaciones son los pacientes críticos con sepsis<sup>74-76</sup> y las infecciones respiratorias bajas (fundamentalmente la NAC<sup>73,77-79,81</sup> y la agudización de la EPOC<sup>80</sup>). Una PCT < 0,25 ng/ml desaconsejaría la administración inicial de AB ante la baja probabilidad de etiología bacteriana o recomendaría su supresión ante la aparente resolución del cuadro en pacientes con NAC<sup>70-72</sup>. En el caso de pacientes críticos de vigilancia intensiva el punto de corte de PCT para estas decisiones sería de 0,5 ng/ml. Con estas guías se ha podido reducir el tiempo de tratamiento de la NAC y en pacientes con sepsis<sup>69-71</sup>. En un novedoso estudio con pacientes críticos (307 con tratamiento guiado por PCT y 311 sin PCT<sup>76</sup>) se observó una diferencia de duración de tratamiento con AB en la UCI de 14,3 ± 9,1 días a 11,6 ± 8,2 días cuando se realizaba este con la guía de la PCT, p < 0,0001. A partir de distintas revisiones recientes<sup>71-73,81</sup> proponemos un algoritmo de actuación ante las infecciones respiratorias bajas guiadas por la PCT (fig. 2).

#### En la neumonía adquirida en la comunidad

Últimamente se han publicado numerosos estudios y recomendaciones en relación a la utilidad de los BMRIel en la NAC<sup>153,160,161</sup> que han incluido, entre otros, a la PCR, la IL-6, la IL-8, la proendotelina-1, la copeptina, el dímero D, la proANP, el sTREM-1, etc. Pero entre ellos destacan la MRproADM<sup>126-131</sup>, con resultados comparables a las escalas pronósticas de gravedad (EPG) en cuanto a la estimación de mortalidad a los 28-30, 90, 180 y 365 días, y la

PCT, muy sensible y específica para predecir infección bacteriana en la NAC<sup>153,158</sup>, su evolución clínica (a SG-SS)<sup>162</sup>, la posibilidad de bacteriemia<sup>163</sup>, la mortalidad, para poder orientar hacia el patógeno causante de la NAC<sup>83,122,123</sup> (según punto de corte elegido) y para servir de guía de inicio, duración y fracaso del tratamiento AB<sup>71-73,81</sup>. Las últimas guías de práctica clínica publicadas de NAC de distintas sociedades incorporan los BMRIel como criterios adicionales a considerar con mayor o menor intensidad<sup>164-167</sup>. En cuanto a la orientación etiológica se encuentra mayor inflamación sistémica y niveles más elevados de BMRIel en las NAC con bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* que progresan a SG o SS. Este patógeno hay que sospecharlo como causante de la NAC si la PCT es > 2 ng/ml, y en esta situación habría que cubrir empíricamente la posibilidad de una NAC bacteriémica<sup>83,122,123,168</sup>.

Respecto a la valoración pronóstica de la NAC, la combinación de los BM (PCR, MRproADM o PCT) con las EPG ha demostrado aumentar la capacidad predictiva de estas, por lo que si están disponibles en los SUH podrían mejorar la adecuación de los ingresos en la NAC<sup>161,169-172</sup>. Menéndez et al.<sup>172</sup> demostraron que al añadir la PCR (> 25 mg/ml) y/o la PCT (> 0,5 ng/ml) como BMRIel al PSI (0,81; IC 95%: 0,75-0,87) o al CURB65 (0,82; IC 95%: 0,76-0,89) se incrementaba el valor predictivo de estas EPG, y esta mejora era aún mayor cuando se combinaban ambos BM con una EPG (PSI + PCR + PCT [0,85; IC 95%: 0,79-0,91]) o ambas EPG con un BM (PSI + CURB65 + PCR [0,88; IC 95%: 0,83-0,93]). Por su parte, Krüger et al.<sup>126</sup> encontraron que la MRproADM con un punto de corte de 0,95 nmol/l (menor que otros autores) y la PCT (> 0,48 ng/ml), junto con las EPG y el buen uso del juicio o experiencia del clínico, se convertían en el mejor modelo predictivo de mortalidad a los 28 y 180 días.

Recientemente, Albrich et al.<sup>129</sup> dieron a conocer los resultados de la EPG conocida como CURB65A (que añadía la MRproADM

**Tabla 7**  
Capacidad predictiva de mortalidad de los biomarcadores en la NAC

	30 días ROC-ABC (IC 95%)	1 año ROC-ABC (IC 95%)
MRproADM	0,85 (0,80-0,90)	0,80 (0,73-0,86)
PSI	0,85 (0,80-0,90)	0,79 (0,71-0,85)
PSI + MRproADM	0,91 (0,86-0,94)	0,82 (0,75-0,88)
CURB65	0,85 (0,79-0,89)	0,82 (0,75-0,88)
CURB65 + MRproADM	0,90 (0,85-0,93)	0,87 (0,80-0,92)

MRproADM: región medial de la proadrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PSI: *Pneumonia Severity Index*; ROC-ABC: *Receiver Operating Characteristic*-área bajo la curva.

PCT en el análisis ROC para mortalidad a corto y largo plazo con  $p < 0,0001$ .

Adaptada de Bello et al.<sup>130</sup>.

al CURB65) que establecía 3 grupos de riesgo: clase I (CURB65 0-1 y MRproADM  $\leq 0,75$  nmol/l) con riesgo bajo de mortalidad y de desarrollo de episodios adversos (0,65 y 3,9%, respectivamente) donde se recomendaba el alta; clase II (CURB65 2 y MRproADM  $\leq 1,5$  nmol/l o CURB65 0-1 y MRproADM  $\leq 0,75$ -1,5 nmol/l) con riesgo moderado (2,6% de riesgo de mortalidad y 8,6% de riesgo de episodios adversos) donde se indicaba el ingreso en la unidad de corta estancia (UCE)-observación del SUH; clase III: riesgo alto (MRproADM  $> 1,5$  nmol/l con cualquier CURB65) en el que se recomendaba la hospitalización. Bello et al.<sup>130</sup>, en un estudio prospectivo de cohortes de 228 pacientes con NAC también consiguieron aumentar significativamente el poder predictivo a corto y a largo plazo de las EPG PSI y CURB65 (tabla 7).

La combinación de los BMRIel con las EPG se considera la asociación con mayor poder predictivo, pero no se debe olvidar el considerar si el paciente ha recibido tratamiento AB previamente, ya que esta situación altera la interpretación y el valor predictivo tanto de las EPG como de los BM. En este sentido, Krüger et al.<sup>149</sup> concluían su estudio afirmando que los niveles de PCT, PCR y leucocitos son predictores de mortalidad a los 28 días en pacientes sin tratamiento AB previo, pero no si el paciente lo estaba recibiendo en las 72 h anteriores.

#### En otros procesos infecciosos

##### Meningitis agudas

El punto de corte de la PCT para distinguir una meningitis bacteriana aguda (MBA) de una vírica (MVA) es muy variable según los distintos autores (de 0,2 a 5 ng/ml con sensibilidad y especificidad mayores del 90%)<sup>173-178</sup>. Algunos señalan valores entre 0,2-0,5 ng/ml de PCT como los óptimos para el diagnóstico de sospecha<sup>173,175</sup>, con especificidad y VPN del 90%. Otros, como Ray et al.<sup>174</sup>, aplicando un valor de 2,13 ng/ml de PCT consiguieron una sensibilidad del 87%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99%. También cuando la PCT es  $> 2$  ng/ml ( $p < 0,05$ ) se pueden distinguir una MBA (por *Streptococcus pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*) de una MVA<sup>176,177</sup>, e incluso cuando la PCT es superior a 10 ng/ml en estos pacientes sugiere con gran probabilidad la existencia de bacteriemia y una evolución clínica a SG-SS y su ingreso en la UCI, como han demostrado otros estudios<sup>176</sup>. A la vista de estos resultados, siempre se debería considerar una MBA en los SUH cuando la PCT inicial sea  $> 0,25$  ng/ml y así obtener las pruebas microbiológicas pertinentes<sup>179</sup> y administrar la cobertura AB adecuada de forma inmediata<sup>2</sup>.

##### Infecciones del tracto urinario

El interés en estos procesos se ha centrado en distinguir las infecciones del tracto urinario (ITU) no complicadas de los casos de pielonefritis agudas (PNA) y sepsis de origen urológico<sup>46,93</sup>. Van Nieuwkoop et al.<sup>180</sup>, 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 sensibilidad del 95% (IC 95%: 0,89-0,98) y una especificidad del 50% (IC 95%: 0,46-0,55), por lo que una PCT  $> 0,25$  ng/ml debe hacer sospechar PNA, y valores  $> 1$ -2 ng/ml, bacteriemia y sepsis urológica<sup>46,93</sup>.

#### Perspectivas de futuro

Junto con los nuevos BMRIel que se están evaluando, en la actualidad se estudia con interés por distintos grupos la relación entre los niveles de BMRIel con la carga bacteriana y la concentración de endotoxina, con el objeto de poder poner en marcha terapias neutralizantes de las mismas de forma precoz y así poder modular la respuesta inflamatoria y mitigar la amplificación de la señal de los mediadores implicados en la cascada inflamatoria. En esta línea iría el uso de eritoran tetrasódico para bloquear el reconocimiento de los patógenos en la unión de los *toll-like receptors* específicos (TLR-4) con la endotoxina a nivel extracelular, los anticuerpos anti-PCT que disminuyen la toxicidad de la misma y la multiplicación de la respuesta, o los dispositivos adsorbentes de endotoxina (cartuchos de polimixina B para hemoperfusión extracorpórea capaces de adsorber la endotoxina circulante en pacientes con SG por gramnegativos)<sup>181</sup>. Se busca un punto de corte de PCT que sirva de indicación para poner en marcha estas terapias.

#### Recomendaciones y conclusiones

Las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables (especialmente en el anciano o inmunodeprimido), lo que dificulta el reconocimiento precoz de estas enfermedades y situaciones. Como herramientas de ayuda los BMRIel son capaces de mejorar el manejo de los pacientes con infección en urgencias al proporcionar una información adicional a la valoración clínica y a las exploraciones habituales y así ser capaces de aumentar en su conjunto la capacidad diagnóstica y pronóstica. El BMRIel nunca puede sustituir a la valoración clínica ni al estudio microbiológico oportuno. El objetivo en pacientes leves será asegurar el diagnóstico (buscando la máxima sensibilidad y el VPP para que «no se escape ninguno»). En los pacientes graves (SG-SS o con sospecha de bacteriemia) se buscará el punto de corte y el BMRIel que consiga más especificidad y VPN, para poder descartar con la mayor seguridad estas posibilidades.

Dentro de los clásicos BMRIel, los más representativos son la PCT, la PCR y el lactato. Aunque no existe el BMRIel perfecto, la PCT se muestra como el más sensible y adecuado, gracias a su particular cinética tanto para una determinación aislada inicial como para su seriación en el SUH, para descubrir al paciente con infección dentro de los que se presentan con fiebre y/o un SRIS, y el más óptimo para el diagnóstico precoz de infección bacteriana, para la valoración de la gravedad (sospecha de bacteriemia y SG-SS) y de la predicción de mortalidad. Junto a ello, su disponibilidad en muchos SUH, la rapidez y la facilidad de su técnica y la gran experiencia acumulada la sitúan como el BMRIel de referencia. El lactato, marcador de hipoperfusión tisular y elemento clave en el manejo de la SG-SS, ha demostrado su magnífica capacidad predictiva de mortalidad, lo que añadido a su fácil y rápida obtención y a su bajo coste hacen que se mantenga intacta su importancia y utilidad para los SUH como recomiendan los expertos y todas las guías relevantes. Entre los «nuevos» BMRIel y como probable complemento futuro en distintos procesos y situaciones para la capacidad diagnóstica de infección bacteriana de la PCT se sitúa la MRproADM con el mejor rendimiento pronóstico de mortalidad demostrado. Por estas razones, los autores proponen unas recomendaciones prácticas para la utilización de los BMRIel en los SUH (tabla 8). Otro aspecto fundamental a considerar siempre es el relacionado con la relación

**Tabla 8**  
Recomendaciones prácticas del uso de BMRIel en los SUH

¿Cuál?	¿Cuándo?	¿Cómo?
Lactato	Determinación a su llegada al SUH: pacientes con SG o SS o sospecha de bacteriemia Seriación a las 8-12 y 24 h para comprobar el aclaramiento en pacientes en observación con lactato inicial > 2 mmol/l con SG	Muestra venosa inicial a la llegada al SU Si lactato > 2,5 mmol/l obtener muestra arterial
PCT	Determinación inicial en: Pacientes con sepsis grave y shock séptico o sospecha de bacteriemia Pacientes con criterios de sepsis con NAC, meningitis aguda o ITU Pacientes inmunodeprimidos, ancianos o con Índice de Charlson $\geq$ 2 Seriación a las 8-12 y 24 h para comprobar el aumento o disminución de > 0,45 ng/ml (VRC) y estimar la resolución, estabilización o progresión de la respuesta inflamatoria e infección	Preferiblemente muestra cuantitativa. En su defecto, semicuantitativa
PCR	En caso de no disponer de PCT en: Pacientes con sepsis grave y shock séptico o sospecha de bacteriemia	Muestra cuantitativa
MRproADM	Como complemento a la PCT y escalas pronósticas de gravedad en: Pacientes con sepsis grave, shock séptico o NAC que presentan comorbilidad respiratoria o cardiovascular	Muestra cuantitativa

BMRIel: biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección; ITU: infecciones del tracto urinario; MRproADM: región medial de la proadrenomedulina; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SG: sepsis grave; SS: shock séptico; SU: servicio de urgencias; SUH: servicio de urgencias hospitalario; VRC: valor de referencia de cambio clínico.

coste-beneficio y la conveniencia de que los SUH puedan disponer de los BMRIel. A nuestro juicio, y siempre que exista una de las indicaciones comentadas, el precio de una determinación de lactato en la gasometría venosa (1-2 €), de PCR (3-4 €), PCT (8-10 €) o en los casos seleccionados de MRproADM (12 €) (medias de los precios de compra comunicados en nuestros centros hospitalarios) no debería ser un obstáculo para su disponibilidad en el SUH, donde una visita al mismo se valora en 228 € y las decisiones de tratamientos AB inadecuados, ingresos improcedentes o altas inapropiadas pueden suponer miles de euros al sistema y un peor pronóstico vital para el enfermo.

Además de la situación clínica, de las características y de la edad del paciente, del foco o tipo de infección y de microorganismo, del punto de corte adoptado (y por consiguiente una determinada sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), se debe tener en cuenta si el enfermo ha tomado AB durante las 72 h previas y el tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología y posible agresión bacteriana. El futuro próximo, que ya es realidad clínica en algunos centros, pasará por disponer de un panel de BMRIel y la clave estará en saber elegir y combinar, entre ellos y con las escalas y modelos pronósticos, los que nos puedan hacer mejorar el manejo del enfermo con infección grave.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
- González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.025>.
- Pines JM. Timing of antibiotics for acute, severe infections. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26:245-57.

- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
- León C, García-Castrillo L, Moya M, Artigas A, Borges M, Candel 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 Hospitalarias. *Med Intensiva*. 2007;31:375-87.
- Talan DA, Moran GJ, Abrahamian FM. Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:1-31.
- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35:1284-9.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-55.
- Levy MM, Fink MP, 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.
- Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Laín N, Esteban J. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave, pero sin olvidar los viejos retos: detección y manejo precoz de los pacientes. *Med Intensiva*. 2011;35:588-90.
- De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med*. 2006;24:553-9.
- Jiménez Fábrega X, Espila Etxeberria JL, Gallardo Meno J. Códigos de activación: pasado, presente y futuro en España. *Emergencias*. 2011;23:311-8.
- Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González de Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina. *Análisis de 24 horas en un hospital general*. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25:205-8.
- Martínez-Sagasti F, Candel FJ. Utilidad de biomarcadores en la infección en urgencias. En: González del Castillo J, Candel González FJ, Julián Jiménez A, editores. *Manejo de Infecciones en Urgencias*. 2.ª ed. Madrid: Grupo SANED; 2012. p. 21-6.
- Beceiro A, Tomás M, Bou G. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:492-9.
- Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias: ¿cuáles pueden ser útiles? *Emergencias*. 2012;24:343-5.
- Tudela P, Prat C, Lacombe A, Mòdol JM. Biomarcadores y sospecha de infección en los servicios de urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:33-7.
- Lacombe A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:263-5.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
- Biomarkers Definitions Working Group (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95.
- Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115:949-52.
- Letham K, Gray A. El objetivo de las 4 horas (4-hour target) en los servicios de urgencias del National Health Service: un comentario crítico. *Emergencias*. 2012;24:69-72.
- US National Library of Medicine. National Institutes of Health. PubMed [consultado 18 Ago 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Mitaka C. Clinical laboratory differentiation on infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta*. 2005;351:17-29.
- Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem*. 2008;15:581-7.
- Martí L, Moreno A, Filella X, Marín JL, Almela M, Benito N, et al. Valor de las citosinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:361-6.
- Julián A, Salcedo R, Moreno S. Síndromes de sepsis. En: Moya Mir MS, Piñera Salmerón P, Mariné Blanco M, editores. *Tratado de Medicina de Urgencias*. Madrid: Ergon; 2011. p. 985-1000.
- Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, et al. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')<sub>2</sub> fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2004;32:2173-82.
- Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 1994;81:1306-8.
- 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.
- El Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:131-6.

33. Fujishima S, Sasaki J, Shinozawa Y, Takuma K, Kimura H, Suzuki M, et al. Serum MIP-1 alpha and IL-8 in septic patients. *Intensive Care Med.* 1996;22:1169-75.
34. Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:481-91.
35. Wang CH, Gee MJ, Yang C, Su YC. A new model for outcome prediction in intra-abdominal sepsis by the linear discriminant function analysis of IL-6 and IL-10 at different heart rates. *J Surg Res.* 2006;132:46-51.
36. Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Pierard G, Marecaux G, Friedman G, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol.* 1995;15:266-73.
37. 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.
38. Meynarr IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6, or LBP. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:594645.
39. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003;49:60-8.
40. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36:213-9.
41. Couto RC, Barbosa JA, Pedrosa TM, Biscione FM. C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late-onset sepsis: an intervention study. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:240-5.
42. Sellar-Perez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc).* 2005;125:761-5.
43. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias.* 2012;24:348-56.
44. 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.
45. 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. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2005;40:1386-8.
46. 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.
47. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorts FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-19.
48. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteremia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol.* 2005;58:352-6.
49. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kasprkova N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection.* 2011;39:411-7.
50. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva.* 2012;36:177-84.
51. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135:451-60.
52. Plebani M, Lippi G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:189-90.
53. Fraser CG, Lippi G, Plebani M. Reference change values. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:963-4.
54. Barassi A, Pallotti F, Melzi GV. Biological variation of procalcitonin in healthy individuals. *Clin Chem.* 2004;50:1878.
55. Pineda D, Rodelgo L, Cabezas A, Ramos R, Lamuña D, Julián-Jiménez A, et al. Significación clínica de la concentración de procalcitonina durante la monitorización de la sepsis. Estimación de la variabilidad biológica y del valor de referencia del cambio. *Rev Lab Clin.* 2012;5 Supl C:380.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Harbarth S, Holecikova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:396-402.
61. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2002;34:895-901.
62. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:2596-602.
63. Viallon A, Guyomarc'h S, Marjollet O, Berger C, Carricajo A, Robert F, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin. *Eur J Emerg Med.* 2008;15:26-33.
64. Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, Brandjes DP, van Gorp EC. The diagnostic role of procalcitonin and others biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect.* 2010;60:409-16.
65. Riedel S. Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73:221-7.
66. Tang B, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:210-7.
67. 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.* 2009;37:322-7.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine.* 2011;9:107.
72. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 2:ii33-40.
73. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14:203.
74. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
75. Charles PE, Tinel C, Narbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and outcome. *Crit Care.* 2009;13:R38.
76. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Álvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-74.
77. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnosis guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556-73.
78. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-7.
79. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber P, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84-93.
80. Stolz D, Christ-Crain M, Binguisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
81. Kook JL, Chao SR, Jennifer L, Robinson PA. Impact of the use of procalcitonin assay in hospitalized adult patients with pneumonia at a community acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:424-6.
82. Oh JS, Kim S, Oh YM, Choe SM, Choe GH, Choe SP, et al. The usefulness of semi-quantitative procalcitonin test kit as a guideline for starting antibiotic administration. *Am J Emerg Med.* 2009;27:859-63.
83. Julián-Jiménez A, Palomo MJ, Sentenac JG, Aguilar J. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en la neumonía adquirida en la comunidad en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:666-7.
84. Julián Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar las neumonías adquiridas en la comunidad? *Emergencias.* 2011;23:161-3.
85. 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.
86. Tudela P, Lacoma A, Prat C, Mòdol 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.
87. Julián-Jiménez A, Laserna-Mendieta EJ, 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.

88. 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.
89. 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.
90. Su CP, Chen TH, Chen SY, Chiang 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.* 2011;44:449–55.
91. Peters RP, Twisk JW, van Agtmael MA, Groeneveld AB. The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infection in febrile patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1207–13.
92. Julián-Jiménez A, Timón-Zapata J, Laserna-Mendieta EJ, Cabezas-Martínez A. Utilidad de los hemocultivos en urgencias. *Rev Clin Esp.* 2011;211:609–10.
93. 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.
94. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26:S212–6.
95. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2006;97:503–8.
96. Li CH, Yang RB, Pang JHS, Chang SS, Lin CC, Chen CH, et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011;18:122–6.
97. Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballester P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:273–7.
98. Schüttrumpf S, Binder L, Hagemann T, Berkovic D, Trümper L, Binder C. Utility of procalcitonin concentration in the evaluation of patients with malignant diseases and elevated C-reactive protein plasma concentrations. *Clin Infect Dis.* 2006;43:468–73.
99. Ferrá C, Lacomina A, García O, Marcos P, Domínguez J, Ribera JM. Relación entre los valores séricos de procalcitonina y las complicaciones y supervivencia de pacientes con hemopatías malignas ingresados en una unidad de vigilancia intensiva. *Med Clin (Barc).* 2012;138:385–8.
100. 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.
101. Stuker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1392–5.
102. 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.
103. Martí L, Cervera C, Filalla X, Marin JL, Almela M, Gatell JM, et al. Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:146–9.
104. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol.* 2008;35:114–9.
105. Silva L, Barbadillo C, Fernández M, Otón T. Los otros biomarcadores. ¿Qué debe saber el reumatólogo? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12:67–72.
106. Piechota M, Banach M, Irzanski R, Barylski M, Piechota-Urbanska M, Kowalski J, et al. Plasma endothelin-1 levels in septic patients. *J Intensive Care Med.* 2007;22:232–9.
107. Schuetz P, Stolz D, Mueller B, Morgenthaler NG, Struck J, Mueller C, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2008;8:22.
108. Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Cravoisy A, Levy B, Faure GC, et al. Plasma level of a triggering receptor expressed on myeloid cells-1: its diagnostic accuracy in patients with suspected sepsis. *Ann Intern Med.* 2004;141:9–15.
109. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:792–6.
110. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Valor pronóstico de los niveles plasmáticos de sTREM-1 en pacientes con sepsis: un estudio de cohortes. *Med Intensiva.* 2010;34:231–6.
111. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García MA, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Conteras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem.* 2010;43:720–4.
112. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Siitonen S, Repo H. Monocyte CD14 and soluble CD14 in predicting mortality of patients with severe community acquired infection. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:596–603.
113. Cardelli P, Ferraironi M, Amodeo R, Tabacco F, De Blasi RA, Nicoletti M, et al. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21:43–9.
114. Hoffmann J. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:903–16.
115. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martín VA, Quintana-Díaz M, Rodríguez-Villar S, Pérez-Pedrero MJ, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica. *Med Intensiva.* 2012;36:185–92.
116. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care.* 2004;8:R82–90.
117. Zakariah AN, Cozzi SM, van Nuffelen M, Clausi CM, Pradier O, Vincent JL. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit Care Med.* 2008;36:1507–12.
118. Schneider CP, Angele MK, Hartl WH. Activated partial thromboplastin time waveform analysis as specific sepsis marker in cardiopulmonary bypass surgery. *Crit Care.* 2010;14:R104.
119. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2002;30:271–5.
120. Heuer JG, Sharma GR, Gerlitz B, Zhang T, Bailey DL, Ding C, et al. Evaluation of protein C and other biomarkers as predictors of mortality in a rat cecal ligation and puncture model of sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:1570–8.
121. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:532–7.
122. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiologies in patients presenting with lower respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:131–6.
123. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52:169–77.
124. Jiang W, Jiang HF, Cai DY, Pan CS, Qi YF, Pang YZ, et al. Relationship between contents of adrenomedullin and distributions of neutral endopeptidase in blood and tissues of rats in septic shock. *Regul Pept.* 2004;118:199–208.
125. 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.
126. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, and the German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short and long-term survival in community-acquired pneumonia. Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1426–34.
127. Herrero P, Fernández D, Gil JJ, Prieto B, Vázquez J, Miguel D, et al. Estudio piloto de la utilidad de la región medial de la proadrenomedulina (RM-proADM) en la valoración de la disnea de origen respiratorio en urgencias. *Emergencias.* 2012;24:357–65.
128. Huang DT, Angus DC, Kellum JA, Pugh NA, Weissfeld LA, Struck J, et al. Midregional proadrenomedullin as a prognostic tool in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2009;136:823–31.
129. Albrich WC, Dusemund F, Rüggeger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis.* 2011;11:1–12.
130. Bello S, Lasiera AB, Mincholé E, Fandos S, Ruiz MA, Vera E, et al. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur Respir J.* 2012;39:1144–55.
131. Prat C, Lacomina A, Domínguez J, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Andreo F, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide as a prognostic marker in pneumonia. *J Infect.* 2007;55:400–7.
132. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2008;12:R11.
133. Uusitalo-Seppälä R, Peuravuori H, Koskinen P, Vahlberg T, Rintala EM. Role of plasma bactericidal/permeability-increasing protein group IIA phospholipase A(2), C-reactive protein, and white blood cell count in the early detection of severe sepsis in the emergency department. *Scand J Infect Dis.* 2012;44:697–704.
134. Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaieski DF, Goyal M, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med.* 2010;17:260–8.
135. 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.
136. 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 Resusc Emerg Med.* 2011;19:74.
137. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524–8.
138. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670–7.
139. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637–42.

140. Trzeziak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 2007;**33**:970–7.
141. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;**33**:1892–9.
142. Shapiro NI, Fisher C, Donnino M, Cataldo L, Tang A, Trzeciak S, et al. The feasibility and accuracy of point-of-care lactate measurement in emergency department patients with suspected infection. *J Emerg Med.* 2010;**39**:89–94.
143. Cardinal PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento del lactato en las primeras 6 horas de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2009;**33**:166–70.
144. Gallagher EJ, Rodríguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med.* 1997;**29**:479–83.
145. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med.* 1996;**3**:730–4.
146. Gressner OA, Koch A, Sanson E, Trautwein C, Tacke F. High C5a levels are associated with increased mortality in sepsis patients no enhancing effect by actin-free Gc-globulin. *Clin Biochem.* 2008;**41**:974–80.
147. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C. Circulating complement (C3 and C4) for differentiation of SIRS from sepsis. *Adv Ther.* 2006;**23**:893–901.
148. Flores CR. La saturación de los servicios de urgencias: una llamada a la unidad. *Emergencias.* 2011;**23**:59–64.
149. 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. *Clinica Chimica Acta.* 2010;**411**:1929–34.
150. Meisner M. Procalcitonin. Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med.* 1999;**23**:263–72.
151. Knapp S, Gibot S, de Vos A, Versteeg HH, Colonna M, van der Poll T. Cutting edge: expression patterns of surface and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in human endotoxemia. *J Immunol.* 2004;**173**:7131–4.
152. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem.* 2005;**51**:1823–9.
153. Julián-Jiménez A, González-Castillo J, Candel González FJ. ¿Cuándo, dónde y cómo ingresar al paciente con neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2012.02.006>.
154. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;**34**:1996–2003.
155. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;**25**:111–30.
156. Parra P, Curbelo JJ, Gullón A, Ruiz-Giménez N, Suárez C, Del Arco C. Mortalidad precoz en un hospital terciario: análisis de la calidad asistencial. *Emergencias.* 2011;**23**:430–6.
157. Tomás S, Chánovas M, Roqueta F, Toranzo T. La seguridad del paciente en urgencias y emergencias: balance de cuatro años del Programa SEMES Seguridad Paciente. *Emergencias.* 2012;**24**:225–33.
158. Fowler CL. Procalcitonin for triage of patients with respiratory tract symptoms: a case study in the trial design process for approval of a new diagnostic test for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis.* 2011;**52**:S351–6.
159. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis.* 2011;**52**:S346–50.
160. Lacombe A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;**31**:825–33.
161. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med.* 2012;**6**:203–14.
162. Huang DT, Weissfeld LA, Kellum JA, Yealy DM, Kong L, Martino M, et al. Risk prediction with procalcitonin and clinical rules in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;**52**:48–58.
163. Muller 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.
164. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;**17** Suppl 6:1–24.
165. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2010;**46**:543–58.
166. Julián-Jiménez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya MS, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Monografías de Emergencias.* 2009;**3**:1–21.
167. Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;**183**:157–64.
168. 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.
169. Julián-Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Laín-Terés N, Esteban-Martín J. ¿Es posible mejorar la decisión de ingreso en el hospital en la neumonía adquirida en la comunidad? *Rev Clin Esp.* 2012;**212**:52–3.
170. Juan A, Jacob J, Llopis F, Gómez-Vaquero C, Ferré C, Pérez-Mas JR, et al. Análisis de la seguridad y la eficacia de la unidad de corta estancia en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Emergencias.* 2011;**23**:175–82.
171. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Scott D, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why Emergency Department providers do not rely on the Pneumonia Severity Index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;**49**:e100–8.
172. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;**64**:587–91.
173. Ziai WC, Lewin III JJ. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin.* 2008;**26**:427–68.
174. Ray P, Baradou-Accosi G, Viallon A, Boutoille D, Arthaud M, Trystam D, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis in case of negative gram-stained smear. *Am J Emerg Med.* 2007;**25**:179–84.
175. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzetto B, Tardy B, Venet C, et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 1999;**28**:1313–6.
176. Julián-Jiménez A, Flores M, Palomo MJ, Brea S. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en las meningitis agudas en urgencias. *Neurología.* 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.009>.
177. Mills GD, Lala HM, Oehley MR, Craig AB, Barrat K, Hood D, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;**25**:501–9.
178. Honda H, Warren DK. Central nervous system infections: meningitis and brain abscess. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;**23**:609–23.
179. Codina MG, de Cueto M, Vicente D, Echevarría JE, Prats G. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;**29**:127–34.
180. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care.* 2010;**14**:R206.
181. Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Borges M, Maseda M, Herrera-Gutiérrez M, Garnacho-Montero J, et al. La depuración de endotoxina como tratamiento coadyuvante en la sepsis grave por microorganismos gramnegativos. *Rev Esp Quimioter.* 2010;**23**:115–21.