

ORIGINAL

Utilidad de la combinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria y escalas clínicas para la estratificación del riesgo en pacientes atendidos en urgencias por sospecha de infección

Carlota Clemente¹, Manuel Enrique Fuentes Ferrer², Dolores Ortega Heredia³, Agustín Julián-Jiménez⁴, Francisco Javier Martín-Sánchez^{1,5}, Juan González del Castillo^{1,5}

Objetivo. Investigar si la combinación de biomarcadores de respuesta inflamatoria (BMRI) y escalas clínicas mejora la estratificación pronóstica de pacientes atendidos en servicios de urgencias hospitalarios (SUH) por sospecha de infección.

Método. Estudio analítico, observacional y prospectivo que incluyó pacientes con sospecha de infección atendidos en un SUH. Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, datos clínicos a la llegada al SUH, foco de infección y los siguientes BMRI: leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, lactato y región medial de la proadrenomedulina (MR-proADM). Se calcularon los valores de las escalas SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) y NEWS (*National Early Warning Score*). La variable de resultado principal fue una compuesta que incluía mortalidad a 30 días o necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados. Se incluyeron 473 pacientes, con una edad media de 70 (DE 19) años y el 54,3% (257). Hubo 31 fallecimientos (6,6%) y 16 (3,4%) ingresos en UCI. La variable de resultado se produjo en 45 (9,5%) pacientes. La MR-proADM mostró la mejor área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) en comparación con el resto de biomarcadores y escalas clínicas [0,739 (IC 95% 0,671-0,809)], aunque sin diferencias respecto a lactato ($p = 0,144$) ni a la escala NEWS ($p = 0,064$). Al combinar MR-proADM con los diferentes biomarcadores y escalas clínicas, no se obtuvo ninguna combinación que mejore significativamente la precisión pronóstica individual del MR-proADM.

Conclusiones. La estratificación del riesgo de los pacientes con infección es una cuestión clave para la toma de decisiones en los SUH. La determinación de MR-proADM supera a otros BMRI y escalas clínicas para la estratificación pronóstica de los pacientes a corto plazo en los SUH. La combinación con otros biomarcadores o escalas clínicas no mejora su capacidad pronóstica.

Palabras clave: Biomarcadores de respuesta inflamatoria. Infección. Servicio de Urgencias.

Usefulness of combining inflammatory biomarkers and clinical scales in an emergency department to stratify risk in patients with infections

Objective. To determine whether combining biomarkers of inflammatory response and clinical scales can improve risk stratification of patients with suspected infection in a hospital emergency department (ED).

Methods. Prospective observational study of ED patients treated for infections. We collected the following information on arrival: demographic and baseline clinical data, comorbidities, the focus of infection, and values for the following inflammatory biomarkers: leukocyte counts, and C-reactive protein, procalcitonin, and midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations. Scores on the following clinical scales were recorded based on the variables gathered: the SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) criteria, the qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment), and the NEWS (National Early Warning Score). The main outcome was a composite measure that included 30-day death or need for intensive care unit (ICU) admission.

Results. A total of 473 patients with a mean (SD) age of 70.3 (19.2) years were included. The majority were men (257, 54.3%). Thirty-one (6.6%) died within 30 days and 16 (3.4%) were admitted to the ICU. The composite outcome (death or ICU admission) occurred in 45 patients (9.5%). The MR-proADM concentration, with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.739 (95% CI, 0.671-0.809) was a better predictor than the other biomarkers or clinical scales, although the differences between MR-proADM and either lactate concentration or the NEWS were not significant in the comparisons ($P = .064$). Combining the MR-proADM concentration with any of the scales did not significantly improve risk prediction.

Conclusions. Risk stratification of patients with infection is a key part of ED decision-making. MR-proADM concentration is superior to other biomarkers and clinical prediction scales for predicting short-term prognosis in the ED. Combining MR-proADM measurement with other scales or measures does not improve the yield.

Keywords: Biomarkers: inflammatory response. Infection. Emergency department.

DOI: 10.55633/s3me/04.2023

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

²Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España.

³Servicio de Análisis Clínicos, Instituto de Medicina de Laboratorio, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

⁴Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

⁵Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Madrid, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Juan González del Castillo. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico:

jgonzalezcast@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 20-6-2023

Aceptado: 25-8-2023

Online: 20-10-2023

Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé

DOI:

10.55633/s3me/04.2023

Introducción

Las infecciones constituyen un motivo frecuente de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), y representan el 14,3% de las asistencias¹. Suponen un grave problema de salud debido a que se asocian a una elevada morbimortalidad². Sin embargo, el espectro de gravedad es muy amplio, desde una enfermedad leve a sufrir un proceso sistémico que condicione la aparición de sepsis o *shock* séptico. En estas últimas circunstancias, la mortalidad puede alcanzar el 10 y el 40%, respectivamente³.

La estratificación del riesgo del paciente, de cara a identificar aquellos que pueden presentar una mala evolución clínica, es uno de los aspectos clave durante la primera atención en un SUH y puede condicionar la toma de decisiones y los resultados clínicos. Una pronta identificación del paciente grave lleva a evitar altas inadecuadas y a la instauración de un tratamiento intensivo precoz, que ha demostrado disminuir la mortalidad⁴. La identificación adecuada de los pacientes de bajo riesgo permite evitar ingresos hospitalarios innecesarios y disminuye los costes para el sistema sanitario.

Sin embargo, la estratificación e identificación del paciente grave no es sencilla, sobre todo en la actualidad, en donde cada vez con más frecuencia se atiende a pacientes de edad avanzada, con importante comorbilidad o con inmunosupresión¹. En estos pacientes las manifestaciones clínicas pueden ser larvadas y los signos vitales están condicionados por el tratamiento previo o los cambios fisiológicos propios de la edad o de la enfermedad de base⁵, lo que dificulta su adecuada estratificación.

En este contexto, es necesaria la introducción de herramientas objetivas que ayuden a los médicos en la toma de decisiones iniciales. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria (BMRI) se han utilizado en los últimos años para facilitar esta toma de decisiones. Sin embargo, los estudios han mostrado sus limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, especialmente en población mayor e inmunodeprimida^{6,7}. El lactato es un biomarcador barato y de rápida determinación a pie de cama del paciente, y valores altos se han asociado en múltiples estudios a un mayor riesgo de resultados adversos^{8,9}. Por este motivo, la medición de lactato en el SUH es el biomarcador más utilizado para la estratificación pronóstica. Otro biomarcador de uso muy extendido es la proteína C reactiva (PCR), también muy económico, pero con limitaciones importantes en cuanto a su precisión pronóstica⁶. La procalcitonina (PCT) se ha mostrado de gran utilidad para identificar pacientes con riesgo de infección bacteriana, establecer un pronóstico inicial, guiar la decisión de inicio de antibioterapia y monitorizar la respuesta terapéutica¹⁰. La región medial de la pro-adrenomodulina (MR-proADM) es un nuevo biomarcador cuyos niveles se elevan en situaciones de estrés celular, especialmente cuando existe daño endotelial, y que ha destacado en los primeros estudios por su poder predictivo de mortalidad, y encontrarse valores elevados incluso antes de que se produzca el deterioro clínico del paciente¹¹.

Otras herramientas utilizadas para la estratificación pronóstica de los pacientes son las escalas clínicas. En los últimos años, se han publicado múltiples estudios que evalúan la precisión del *quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la escala *National Early Warning Score* (NEWS) en la evaluación inicial del paciente con sospecha de infección¹²⁻¹⁵, se han observado discrepancias en los resultados que podrían estar relacionados con la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas.

Ninguna de las herramientas de estratificación pronóstica mencionadas previamente han mostrado por sí solas una precisión suficiente para establecer el pronóstico del paciente. Sin embargo, la utilización de distintos biomarcadores y escalas clínicas de manera conjunta podría mejorar la capacidad predictiva durante la primera evaluación del paciente con infección.

En base a lo expuesto previamente, el objetivo del presente estudio fue investigar si la combinación de una serie de biomarcadores que son accesibles en los SUH (MR-proADM, PCT, PCR, lactato y leucocitos) y escalas clínicas ampliamente utilizadas en la práctica clínica habitual (qSOFA, SIRS, NEWS) pueden mejorar la estratificación pronóstica de los pacientes atendidos en los SUH por sospecha de infección, y ayudar así en la toma inicial de decisiones.

Método

Diseño

Para el presente estudio se seleccionaron los pacientes incluidos en los estudios SIDED¹⁶ y ADAPTED¹¹ en un hospital universitario de tercer nivel con 800 camas. Se trata, por tanto, de un análisis secundario de los datos obtenidos en los mencionados trabajos de investigación. Ambos estudios tuvieron un diseño similar: fueron estudios observacionales, de cohorte prospectiva y multicéntricos, e incluyeron a pacientes adultos que acudieron al SUH con sospecha clínica de infección y en los que era precisa la obtención de sangre para una analítica convencional según los protocolos rutinarios de atención. El objetivo de ambos fue valorar la utilidad de MR-proADM para estratificar el riesgo de estos pacientes. Se estableció un periodo de seguimiento de 30 días desde la visita índice. Se realizaron durante el periodo de tiempo comprendido entre el año 2017 y el 2018. Las variables relacionadas con el episodio agudo se recogieron de forma prospectiva, al igual que el seguimiento, que se hizo mediante contacto telefónico y consulta de la historia clínica.

La única intervención extraordinaria, en ambos trabajos, fue la obtención de 500 microlitros de sangre total en un tubo de EDTA para la medición de PCT y MR-proADM. Las muestras sanguíneas se obtuvieron a la llegada del paciente al SUH, con su previo consentimiento para la inclusión en el estudio y poder realizar la medición de MR-proADM y PCT. Las muestras de

sangre se analizaron retrospectivamente en los dos trabajos. En el estudio SIDED, para determinar las concentraciones de PCT y MR-proADM, se utilizó un inmunoensayo disponible en el mercado (KRYPTOR, Thermo Fisher Scientific, Alemania). En el estudio IDEAL, se utilizó un dispositivo de biomarcador dúplex de punto de atención no disponible (Samsung LABGEO IB10, Nexus, EE, UU.). El resto de parámetros, leucocitos, PCR y lactato, se obtuvieron a través del laboratorio estándar. Los resultados de estos biomarcadores (MR-proADM y PCT) no fueron comunicados al médico asistencial y, por tanto, no influyeron en su toma de decisiones.

Los protocolos de ambos estudios fueron aprobados por el comité ético del hospital participante. Todos los pacientes o sus tutores legales dieron su consentimiento escrito para la participación en los estudios.

Selección de pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva pacientes de edad ≥ 18 años con un diagnóstico clínico de sospecha de infección durante su atención en el SUH, a los que fue preciso por rutina asistencial la obtención de una muestra sanguínea y que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron a las pacientes embarazadas.

Definición de variables

Se recogieron datos demográficos (edad y sexo), comorbilidades (patología cardíaca, respiratoria, inmunodeficiencia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, enfermedades del sistema nervioso y otras patologías), datos clínicos a la llegada del paciente al SUH [estado mental según la escala de coma de Glasgow, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), temperatura, saturación de oxígeno], tipo de infección (cardiovascular, respiratoria, infección del tracto urinario, infección de piel y partes blandas, gastroenteritis, infección intrabdominal, infección de dispositivo, fiebre de origen desconocido, infección del sistema nervioso central y otro) y los niveles de los siguientes BMRI: leucocitos, PCR, PCT, lactato y MR-proADM. Se calcularon los valores de las escalas SIRS, qSOFA y NEWS en base a las variables recogidas. La presión arterial media se calculó *a posteriori* según la fórmula: $PAM = (2 \cdot PAD + PAS) / 3$.

La variable de resultado principal fue una variable compuesta que incluía la mortalidad a 30 días o la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se generó un cuaderno de datos electrónico donde se registraron los datos de las variables.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar (DE), o como mediana y rango intercuartil si no se ajustaban a una distribución normal. La comparación de las

variables cualitativas con la variable de resultado se realizó mediante la prueba de ji cuadrado, o prueba exacta de Fisher si fue necesario. Las variables continuas con distribución normal se compararon mediante la prueba *t* de Student, y el resto mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se estimó el área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR) de cada biomarcador y escala clínica para la predicción de la variable de resultado.

En primer lugar, se compararon las ABC-COR de manera individual de cada uno de los biomarcadores, y posteriormente se comparó el ABC-COR con mejor capacidad de predicción frente a la combinación de los diferentes biomarcadores. En segundo lugar, se comparó el biomarcador o combinación de biomarcadores con mayor ABC-COR frente a cada una de las escalas clínicas. Las ABC-COR de las combinaciones se obtuvieron mediante un modelo de regresión logística binario multivariado. La comparación de las diferentes ABC-COR se realizó mediante el método no paramétrico de DeLong. Para todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula para un error tipo I ($\alpha < 0,05$).

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 26,0® IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. IBM Corp (Armonk, Nueva York, EE.UU.) y STATA 15.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, EE.UU.).

Resultados

Se incluyeron a un total de 473 pacientes (Figura 1), con una edad media de 70 años (DE 19) y un predominio de varones [257 (54,3%)]. Durante el seguimiento de los pacientes se produjeron 31 fallecimientos (6,6%) y 16 (3,4%) ingresos en la UCI. La variable de resultado compuesta, muerte o ingreso en UCI, se produjo en 45 (9,5%) pacientes.

Las características de los pacientes en términos de comorbilidad, foco de infección, constantes vitales, variables analíticas, biomarcadores y escalas clínicas se recogen en la Tabla 1. Los pacientes con malos resultados clínicos presentaban con mayor frecuencia edad avanzada ($p = 0,001$), inmunosupresión ($p = 0,018$), cáncer ($p < 0,001$) y otras comorbilidades ($p = 0,040$). No existieron diferencias entre los grupos en función del foco de infección. Respecto a las constantes vitales, sólo se observó diferencia en la saturación de oxígeno, que fue menor en los pacientes con peor evolución ($p = 0,009$). No hubo diferencias significativas en el recuento de leucocitos ($p = 0,098$) ni en el resto de variables analíticas. Por otra parte, los pacientes con mala evolución clínica presentaban valores más altos para los 4 biomarcadores analizados: MR-proADM ($p < 0,001$), PCT ($p = 0,009$), PCR ($p = 0,035$) y lactato ($p < 0,001$). Por último, en referencia a las escalas clínicas, los pacientes con malos resultados presentaron mayores puntuaciones de qSOFA ($p < 0,001$) y NEWS ($p < 0,001$), pero no de SIRS ($p = 0,234$), y una menor puntuación en la escala de Glasgow ($p < 0,001$).

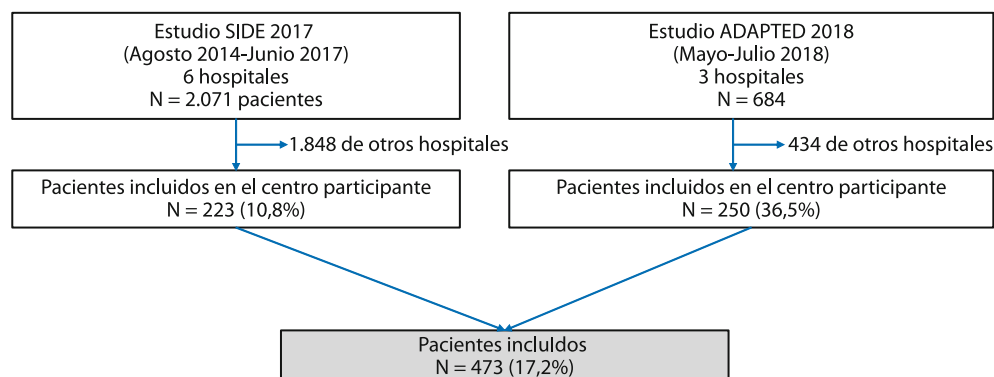


Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.

En la Figura 2 se representan las ABC-COR para la variable de resultado principal de los biomarcadores y las escalas clínicas. Se observó que MR-proADM presentaba la mejor de ellas. Al comparar el ABC-COR de MR-proADM con el resto de biomarcadores se observó que era superior a PCR ($p < 0,001$), PCT ($p < 0,001$) y leucocitos ($p < 0,001$), pero no a lactato ($p = 0,144$). En comparación con las escalas clínicas, se mostró superior a SIRS ($p < 0,001$), y qSOFA ($p = 0,036$) y existió una tendencia a ser superior a NEWS ($p = 0,064$).

Las Tablas 2 y 3 representan las ABC-COR de MR-proADM combinado con otros biomarcadores o con las escalas clínicas. No hubo ninguna combinación que mejorara significativamente la precisión pronóstica del MR-proADM aislada, considerando el ABC-COR, salvo las combinaciones de MR-proADM con lactato y MR-proADM con lactato y leucocitos. Al comparar los modelos, MR-proADM sola (ABC-COR = 0,739) o combinada con lactato (AB-ROC = 0,741) o combinada con lactato y leucocitos (ABC-COR = 0,740), no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,631$ en la comparativa con el modelo que incluye el lactato y de $p = 0,865$ para el modelo que incluye el lactato y los leucocitos). Por otra parte, añadir MR-proADM a las escalas clínicas tomadas como valores continuos no mejoraba su capacidad pronóstica frente a la utilización de MR-proADM de manera aislada.

Discusión

Los resultados del presente estudio mostraron que la MR-proADM supera en precisión pronóstica al resto de BMRI y escalas clínicas analizados para establecer el riesgo de muerte o necesidad de ingreso en UCI a los 30 días de la visita índice. La combinación de diferentes biomarcadores y escalas clínicas no mejoró la precisión pronóstica que ofreció el MR-proADM de manera individual, de manera que el uso combinado de MR-proADM con otros BMRI o con escalas clínicas no aportó valor añadido a la información obtenida mediante la utilización de MR-proADM de forma exclusiva.

No obstante, aunque el ABC-COR de MR-proADM fue superior a lactato, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas. En este sentido,

para la aplicación adecuada de ambos biomarcadores, deberíamos tener en cuenta la principal diferencia entre ellos. Mientras que el lactato se eleva cuando se establece una mala perfusión periférica, es decir, ante la presencia de un paciente grave, la MR-proADM comienza su incremento en fases más precoces de la sepsis, fundamentalmente en los estadios iniciales de la disfunción endotelial¹⁷. Esto se traduce en que MR-proADM da información más temprana sobre la posibilidad de un deterioro clínico del paciente. En un estudio desarrollado en una unidad de quemados alemana, que monitorizó diariamente los niveles de distintos biomarcadores, se observó que MR-proADM se elevaba 24 horas antes que el resto de biomarcadores en los pacientes que desarrollaban sepsis. Los autores concluyeron que MR-proADM puede ser más adecuada para el reconocimiento temprano de la sepsis¹⁸. Por otra parte, en los estudios SIDED¹⁶ y ADAPTED¹¹ se observó que la elevación de MR-proADM se producía en los pacientes con malos resultados clínicos, antes de establecerse el deterioro clínico de los pacientes, evaluado por el incremento del valor de lactato y de las escalas clínicas habitualmente utilizadas en los SUH, como son la CRB-65 (*confusion, respiratory rate, blood pressure, and age* ≥ 65), la qSOFA y la NEWS.

La superioridad pronóstica de MR-proADM respecto a otros biomarcadores y escalas clínicas ya ha sido descrita previamente en diversos estudios^{6,11,16}, incluida una revisión sistemática y metanálisis¹⁹. Una reciente revisión narrativa concluyó que MR-proADM puede ser útil como biomarcador pronóstico para estratificar el riesgo de mortalidad en casos de sepsis y *shock séptico* con diferentes grados de daño orgánico directamente en el SU²⁰. Sin embargo, la sepsis es un síndrome heterogéneo, donde la supervivencia del paciente está condicionada por diferentes variables, como puede ser su reserva funcional, su comorbilidad, el tiempo de evolución hasta la primera atención médica, el microorganismo responsable o el foco de infección. Esta complejidad puede hacer pensar que la estratificación pronóstica del paciente puede no ser completa u óptima si se utiliza una única herramienta. El uso combinado de BMRI y escalas clínicas podría tener varias ventajas, como permitir un diagnóstico más rápido, una estratificación de riesgo más precisa y una optimización del tratamiento,

Tabla 1. Características de los pacientes, análisis univariable en función de la variable de resultado compuesta (mortalidad o ingreso en medicina intensiva)

	Total N = 473 n (%)	Buena evolución N = 428 n (%)	Mortalidad o ingreso en UCI N = 45 n (%)	Valor de p
Edad [media (DE)]	70 (19)	69 (19)	76 (14)	0,001
Edad [mediana (RIC)]	76 (61-84)	76 (60-84)	79 (73-85)	0,050
Sexo varón	257 (54,3)	231 (54,0)	26 (57,8)	0,626
Comorbilidad				
Enfermedad cardiovascular	248 (52,4)	222 (51,9)	26 (57,8)	0,450
Enfermedad respiratoria	143 (30,2)	128 (29,9)	15 (33,3)	0,634
Inmunodeficiencia	47 (9,9)	38 (8,9)	9 (20,0)	0,018
Diabetes	121 (25,6)	109 (25,5)	12 (26,7)	0,861
Enfermedad renal	86 (18,2)	74 (17,3)	12 (26,7)	0,121
Enfermedad hepática	36 (7,6)	33 (7,7)	3 (6,7)	0,802
Cáncer	130 (27,5)	111 (25,9)	19 (42,2)	< 0,001
Enfermedad del SNC	119 (25,2)	109 (25,5)	10 (22,2)	0,633
Otro	156 (33)	135 (31,5)	31 (46,7)	0,040
Foco de infección				
Respiratorio	219 (46,3)	195 (45,6)	24 (53,3)	0,320
SNC	2 (0,4)	2 (0,5)	0 (0)	0,646
GEA	30 (6,3)	27 (6,3)	3 (6,7)	0,925
IIA	48 (10,1)	41 (9,6)	7 (15,6)	0,207
ITU	138 (29,2)	130 (30,4)	8 (17,8)	0,077
Dispositivo	10 (2,1)	9 (2,1)	1 (2,2)	0,958
IPPB	12 (2,5)	10 (2,3)	2 (4,4)	0,392
Desconocido	18 (3,8)	16 (3,7)	2 (4,4)	0,814
Constantes vitales [mediana (RIC)]				
Temperatura	37,1 (36,5-38,0)	37,2 (36,6-38,0)	36,8 (36,5-38,0)	0,073
Frecuencia cardíaca	89 (77-103)	89 (77-103)	91 (74-108)	0,938
Frecuencia respiratoria	19 (16-22)	19 (16-22)	20 (18-24)	0,084
Presión arterial sistólica	125 (108-142)	125 (108-141)	130 (110-145)	0,310
Presión arterial diastólica	70 (60-80)	70 (60-80)	66 (57-74)	0,192
Presión arterial media	88 (78-98)	89 (78-98)	86 (77-97)	0,554
Saturación de oxígeno	95 (92-97)	95 (92-97)	93 (91-95)	0,009
Variables analíticas [mediana (RIC)]				
Leucocitos	11,1 (7,8-15,0)	11,0 (7,6-14,9)	12,6 (8,2-18,0)	0,098
Plaquetas	197 (152-254)	197 (154-254)	186 (141-290)	0,878
Urea	47 (33-69)	47 (33-68)	53 (37-82)	0,139
Creatinina	1 (0,96-1,2)	1 (0,97-1,19)	1 (0,77-1,27)	0,857
Bilirrubina	0,8 (0,4-1)	0,8 (0,4-1,0)	0,8 (0,4-1,5)	0,460
Biomarcadores [mediana (RIC)]				
MR-proADM	1,31 (0,84-1,98)	1,26 (0,80-1,85)	2,11 (1,56-2,88)	< 0,001
PCT	0,26 (0,11-1,42)	0,23 (0,11-1,18)	0,66 (0,18-3,86)	0,009
Lactato	1,5 (1,1-2,2)	1,4 (1,1-2,1)	1,9 (1,5-2,7)	< 0,001
PCR	7,58 (2,42-14,60)	7,20 (2,23-13,97)	11,1 (5,73-17,80)	0,035
Escalas clínicas				
Glasgow < 15	79 (16,7)	68 (15,2)	12 (38,7)	0,001
SIRS [mediana (RIC)]	1,5 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	0,234
qSOFA [mediana (RIC)]	0,6 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,001
NEWS [mediana (RIC)]	4 (2-6)	4 (2-6)	5 (3-8)	0,001

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SNC: sistema nervioso central; GEA: gastroenteritis; IIA: infección intraabdominal; ITU: infección del tracto urinario; IPPB: infección de piel y partes blandas; MR-proADM: región medial de proadrenomodulina; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; qSOFA: *Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*; NEWS: *National Early Warning Score*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

con el consiguiente beneficio para el paciente e incluso una reducción de los costes²¹.

De hecho, diversos estudios se han centrado en la búsqueda de mejores estrategias de evaluación pronóstica mediante la combinación de biomarcadores²². Dudar *et al.*²³ mostraron como la combinación de lactato a la llegada a urgencias y la escala NEWS mejoraba los pobres resultados predictivos de mortalidad que tenían am-

bos tomados de manera individual en pacientes geriátricos. En pacientes atendidos por disnea, la utilización de PCT en combinación con MR-proADM mejoraba su estratificación del riesgo y era capaz de predecir tanto la rehospitalización como la muerte a los 30 y 90 días²⁴. La misma combinación de biomarcadores se mostró de utilidad para predecir una hospitalización posterior en pacientes atendidos en urgencias por un cuadro febril²⁵.

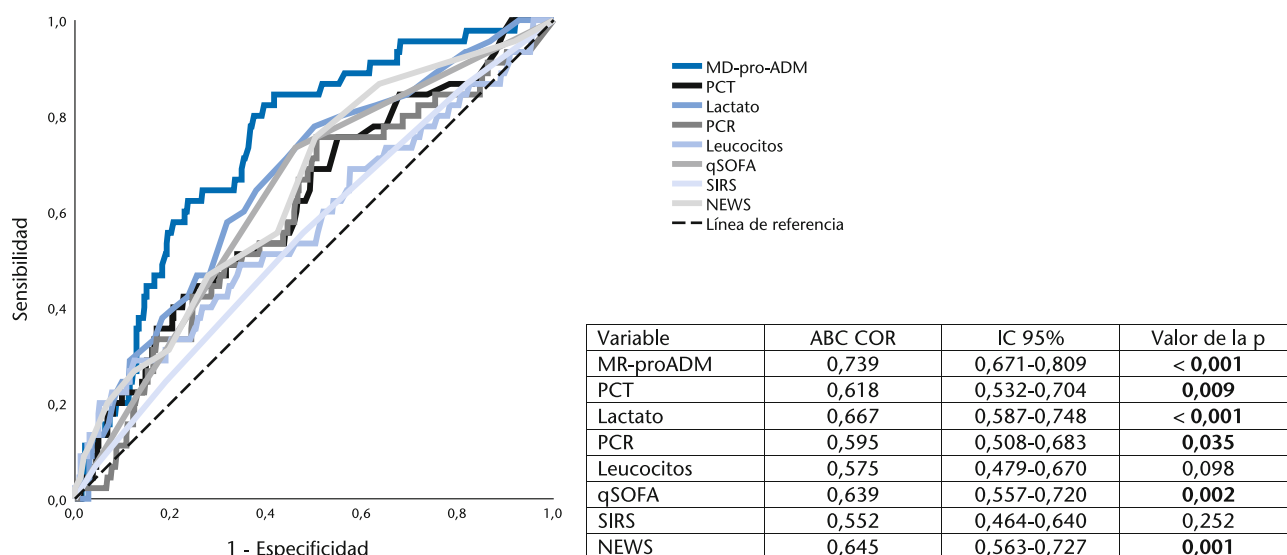


Figura 2. Curvas COR para los biomarcadores y escalas clínicas tomadas como variable continua.

ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor; MR-proADM: región medial de proadrenomodulina; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; qSOFA: *Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; NEWS: *National Early Warning Score*.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

Lenihan *et al.*²⁶ observaron que la combinación de MR-proADM y PCT se asociaron con una mayor probabilidad de progresión posterior de la enfermedad.

De manera similar, se han publicado estudios que evalúan la combinación de biomarcadores con las escalas clínicas más habitualmente utilizadas en la práctica clínica. Graziadio *et al.*²⁷ mostraron como la combinación de NEWS y MR-proADM mejoraba la precisión pronóstica al incrementarse el ABC-COR para la predicción de deterioro clínico en las primeras 72 horas del ingreso hospitalario, definido éste como la transferencia del paciente a un área de monitorización o muerte. También encontró resultados similares en la combinación para rehospitalización una vez el paciente era dado de alta. Otro estudio que evaluó la combinación de PCT, MR-proADM, SOFA y qSOFA en pacientes con sepsis y *shock* séptico observó que la combinación de PCT y MR-proADM era superior al resto para discriminar a los supervivientes²⁸.

Estos estudios, por tanto, contradicen los hallazgos del presente trabajo que muestra que la combinación de biomarcadores o escalas clínicas no aporta valor a la capacidad pronóstica de MR-proADM. La razón podría ser la distinta definición de la variable de resultado, así como la población incluida en los distintos trabajos en comparación con el presente. Los estudios que abordan el problema de la estratificación del riesgo habitualmente evalúan la mortalidad a 30 días de los pacientes como variable de resultado principal. En este sentido, hay que tener en cuenta que el hecho de que el paciente sobreviva no implica que no haya sufrido un cuadro clínico grave que haya requerido el ingreso en la UCI. Es decir, que a pesar de un buen resultado final, haya precisado un tratamiento intensivo. Por lo tanto, a la hora de valorar el efecto de un modelo de riesgo de-

bería evaluarse tanto la supervivencia como la necesidad de ingreso en UCI, motivo por el cual se decidió establecer esta variable compuesta y no sólo la supervivencia. Así se puede evaluar de forma más adecuada la capacidad de estratificación del riesgo de mala evolución de los pacientes durante su primera valoración en urgencias. Por este motivo, pensamos que la variable combinada del presente trabajo ofrece una mayor seguridad sobre el pronóstico real de los pacientes y ayuda a una mejor toma de decisiones. Por otra parte, los estudios suelen incluir un perfil de paciente que ya presenta sepsis o con un foco de infección concreto y, por tanto, tienen alto riesgo de peores resultados clínicos. Aquí se han incluido pacientes con sospecha de cualquier proceso infeccioso a su llegada, con independencia de la gravedad que presentarían. Por último, cabe remarcar que la utilización de una única herramienta en la estratificación pronóstica es más parsimoniosa que usar escalas de riesgo o la combinación de biomarcadores, lo que implica una aplicación clínica más sencilla.

Actualmente, en el centro donde se realizó el estudio dispone de manera rutinaria de MR-proADM, accesible de forma continua, con un tiempo de obtención del resultado de unos 60 minutos. La utilización del biomarcador se limita a pacientes donde existe incertidumbre por parte del médico asistencial sobre la seguridad del alta hospitalaria durante la atención de un paciente con infección, una vez conocidos los resultados de otros biomarcadores utilizados con más frecuencia en el abordaje del paciente infectado, como son la PCR y la PCT, y valores normales en las escalas SOFA y NEWS, las cuales son calculadas de forma automática por el sistema informático del hospital. En aquellos pacientes con niveles de MR-proADM menores de 1 nmol/l, se podría proceder al alta hospitalaria con la se-

Tabla 2. Curvas ROC para los biomarcadores combinados

	ABC-COR	IC 95%	Valor de p*
MR-proADM sola	0,739	0,671-0,809	Ref.
Leucocitos	0,738	0,663-0,812	0,903
Lactato	0,741	0,673-0,810	0,631
PCR	0,710	0,634-0,786	0,042
PCT	0,732	0,663-0,802	0,406
Lactato y leucocitos	0,740	0,663-0,812	0,865
Lactato y PCR	0,712	0,637-0,788	0,048
Lactato y PCT	0,733	0,665-0,802	0,522
Leucocitos y PCR	0,717	0,641-0,795	0,219
Leucocitos y PCT	0,738	0,665-0,811	0,924
PCR y PCT	0,699	0,622-0,778	0,032
Lactato, leucocitos y PCT	0,737	0,663-0,812	0,868
Lactato, leucocitos y PCR	0,718	0,642-0,796	0,241
Lactato, PCR y PCT	0,700	0,623-0,778	0,032
Leucocitos, PCR y PCT	0,716	0,639-0,793	0,209
Todos juntos	0,716	0,640-0,794	0,225

*El valor de la p indica la comparativa entre la combinación de variables y el MR-proADM tomado de manera individual.

Ref.: referencia; MR-proADM: región medial de proadrenomodulina; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

guridad de que no va a producirse un deterioro clínico. El coste unitario de este biomarcador está entre 15-25 euros. No obstante, un reciente estudio mostró que el ahorro medio de costes por paciente podría ser de 626, 1.484 y 1.154 euros en España, Italia, Alemania, respectivamente, y de 1.113 libras esterlinas en Reino Unido²¹. La solidez de estos hallazgos fue confirmada por un análisis de sensibilidad. El ahorro se justificó fundamentalmente por una reducción global de la hospitalización del 22%²¹.

Entre las escalas clínicas seleccionadas para este trabajo ninguna valora la comorbilidad de los pacientes ni su posible fragilidad, lo cual puede ser importante por la edad de los pacientes incluidos en este trabajo (edad media de 70 años). Trabajos previos han puesto de manifiesto como la escala GYM, que incluye como variables la puntuación en la escala de Glasgow, la taquipnea y la comorbilidad, es más sensible que el SIRS y el qSOFA para identificar en urgencias pacientes mayores infectados con alto riesgo de malos resultados²⁹. Por otra parte, escalas de fragilidad como la *Clinical Frailty Scale* (CFS), *Functional Index – eMergency* (FIM) e *Identification Senior at Risk* (ISAR) han mostrado una buena capacidad para identificar al paciente mayor frágil dado de alta del SUH con alto riesgo de presentar mala evolución clínica (muerte, deterioro funcional, hospitalización o revisita al SUH) a corto plazo tras la valoración en urgencias, y que la presencia de fragilidad es un factor independiente de presentarlos³⁰. Por tanto, es posible que la inclusión de la valoración de la comorbilidad y la fragilidad tenga un efecto beneficioso y aporte valor a la determinación aislada de MR-proADM en el paciente mayor atendido en urgencias, lo que representa una vía de investigación abierta para el futuro. No obstante, las escalas clínicas utilizadas en este trabajo son las más aplicadas en la práctica clínica asistencial

Tabla 3. Curvas ROC para las escalas clínicas combinadas con el MR-proADM

Variable	ABC ROC	IC 95%	Valor de p
MR-proADM sola	0,739	0,671-0,809	Ref.
MR-proADM y NEWS	0,730	0,660-0,801	0,653
MR-proADM y SIRS	0,720	0,643-0,798	0,733
MR-proADM y qSOFA	0,735	0,666-0,805	0,809

Ref.: referencia; MR-proADM: región medial de proadrenomodulina; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; qSOFA: *Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment*; NEWS: *National Early Warning Score*; ABC-COR: área bajo la curva de la característica operativa del receptor.

a día de hoy para la valoración del paciente infectado atendido en urgencias.

A pesar de los resultados mostrados, es importante señalar que el papel de los BMRI es complementar, no sustituir, el juicio clínico de médico responsable del paciente. No obstante, se puede decir que son herramientas que ayudan a la toma rápida de decisiones durante la primera atención de los pacientes evaluados en urgencias por sospecha de infección, y podría mejorar las decisiones sobre el inicio precoz del tratamiento antibiótico o su destino final.

Como limitaciones, en primer lugar, no se han considerado en los análisis variables que pueden tener efecto sobre el pronóstico de los pacientes, como la inadecuación del tratamiento antibiótico o la instauración precoz del mismo en los pacientes más graves. No obstante, éstas son variables que no se suelen controlar en los estudios observacionales de biomarcadores. En segundo lugar, se trata de un estudio unicéntrico y observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos. La prevalencia de mortalidad y hospitalización en otros hospitales y entornos clínicos puede diferir significativamente entre sí y, por tanto, estos resultados no son directamente transferibles. En tercer lugar, los pacientes fueron incluidos en los años 2017 y 2018, por lo que es posible que haya existido un cambio en las características de la población atendida en urgencias, aunque pensamos que este riesgo es bajo. Finalmente, el número relativamente bajo de pacientes, así como la baja mortalidad e ingreso en UCI sólo permiten formular hipótesis iniciales y dificultan las conclusiones más detalladas. A pesar de las limitaciones consideramos que el estudio refleja la realidad clínica de un SUH y el potencial beneficio del uso de la MR-proADM para la estratificación del riesgo de los pacientes atendidos por un proceso infeccioso.

En conclusión, la estratificación del riesgo de los pacientes con sospecha de infección es una cuestión clave para la toma de decisiones en los SUH. La determinación de MR-proADM supera a otros BMRI y escalas clínicas para la estratificación pronóstica a corto plazo en los SUH y su combinación con otros biomarcadores o escalas clínicas no mejora su capacidad pronóstica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación al presente artículo.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pa-

cientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. Los protocolos de ambos estudios fueron aprobados por el Comité Ético del hospital participante.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Bibliografía

- Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURGSEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.
- Freund Y, Ortega M. Sepsis and prediction of in-hospital mortality. *Emergencias*. 2017;29:79-80.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376:2235-44.
- Martín-Sánchez FJ, Julián-Jiménez A, Candel González FJ, Llopis Roca F, Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J. Perfil y manejo inicial de los ancianos atendidos por infección en los servicios de urgencias hospitalarios. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:9-14.
- Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-Del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. en representación del grupo INFURG-SEMES. Prognostic power of biomarkers for short-term mortality in the elderly patients seen in Emergency Departments due to infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37:11-8.
- Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias [Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177-90.
- Del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ, Gaijeski DF, Goya IM, et al. Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. *Acad Emerg Med*. 2010;17:260-8.
- Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Roca G, Dennis R, et al. Láctico sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:246-51.
- Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1308-18.
- Gonzalez Del Castillo J, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al; INFURG-SEMES investigators. Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. *Crit Care*. 2019;23:335.
- Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the QuickSOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153:646-55.
- Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochwerg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:266-75.
- Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:906-11.
- Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. Early Warning Scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literatura. *J Infect*. 2018;76:241-8.
- Saeed K, Wilson DC, Bloos F, Schuetz P, van der Does Y, Melander O, et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019;23:40.
- van Lier D, Kox M, Pickkers P. Promotion of vascular integrity in sepsis through modulation of bioactive adrenomedullin and dipeptidyl peptidase 3. *J Intern Med*. 2021;28:792-806.
- Gille J, Ostermann H, Dragu A, Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients. *J Burn Care Res*. 2017;38:290-8.
- Li Q, Wang BS, Yang L, Peng C, Ma LB, Chai C. Assessment of adrenomedullin and proadrenomedullin as predictors of mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42:416-24.
- Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S, Valletta F, Santoro MC, de Cunzio T, et al. Proadrenomedullin in Sepsis and Septic Shock: A Role in the Emergency Department. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:920.
- Porta C, Houshmand H, Povero M, Pradelli L, Monterosso F, Pinciroli M, et al. Benefits of MR-proADM-guided decision-making in the emergency department: clinical and economic evaluation in Italy, Germany, Spain, and the UK. *J Med Eco*. 2023;26:826-34.
- Cetinkaya HB, Koksall O, Sigirli D, Leylek EH, Karasu O. The predictive value of the modified early warning score with rapid lactate level (ViEWS-L) for mortality in patients of age 65 or older visiting the emergency department. *Intern Emerg Med*. 2017;12:1253-7.
- Dundar ZD, Kocak S, Girisgin AS. Lactate and NEWS-L are fair predictors of mortality in critically ill geriatric emergency department patients. *Am J Emerg Med*. 2020;38:217-21.
- Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellin G, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the Verifying Dyspnea trial. *Am J Emerg Med*. 2014;32:334-41.
- Travaglino F, De Berardinis B, Magrini L, Bongiovanni C, Candelli M, Silveri NG, et al. Utility of Procalcitonin (PCT) and Mid regional pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in risk stratification of critically ill febrile patients in Emergency Department (ED). A comparison with APACHE II score. *BMC Infect Dis*. 2012;12:184.
- Lenihan RAF, Ang J, Pallmann P, Romaine ST, Waldron CA, Thomas-Jones E, et al. Mid-Regional Pro-Adrenomedullin in Combination With Pediatric Early Warning Scores for Risk Stratification of Febrile Children Presenting to the Emergency Department: Secondary Analysis of a Nonprespecified United Kingdom Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23:980-9.
- Graziadio S, O'Leary RA, Stocken DD, Power M, Allen AJ, Simpson AJ, et al. Can mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) increase the prognostic accuracy of NEWS in predicting deterioration in patients admitted to hospital with mild to moderately severe illness? A prospective single-centre observational study. *BMJ Open*. 2019;8:e020337.
- Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazarropi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-Proadrenomedullin Combination with SOFA and qSOFA Scores for Sepsis Diagnosis and Prognosis: A Diagnostic Algorithm. *Shock*. 2018;50:44-52.
- González Del Castillo J, Julián-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, Navarro-Bustos C, et al; representing the Infectious Disease Group of the Spanish Emergency Medicine Society (see addendum). Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;3:2361-9.
- Fernández Alonso C, Del Arco Galán C, Torres Garate R, Madrigal Valdés JF, Romero Pareja R, Bibiano Guillén C, et al; Registro Frail-ED-Madrid. Performance of 3 frailty scales for predicting adverse outcomes at 30 days in older patients discharged from emergency departments. *Emergencias*. 2023;35:196-204.