



**Trabajo Fin de Grado**  
**Paula Velayos García**  
**6º Curso de Grado. Medicina**

# **VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DE BIOMARCADORES EN PACIENTES SEPTICOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS**

**Tutor: Raúl López Izquierdo.** Profesor asociado departamento de Cirugía. Universidad de Valladolid. Servicio de Urgencias Hospitalarias. Hospital Universitario Río Hortega.

## INDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción .....	4
3. Objetivos .....	8
4. Material y métodos .....	9
5. Resultados .....	10
6. Discusión .....	12
7. Conclusiones .....	16
8. Bibliografía .....	17
9. ANEXO 1: Tablas y Figuras.....	20
10. ANEXO 2: Miniatura del póster.....	28
11. ANEXO 3: Informe favorable del CEIC 137/16 del HURH.....	29

## RESUMEN

**Introducción:** La sepsis constituye una alteración analítica y orgánica que se presenta con relativa frecuencia en los SUH. Recientemente, el concepto de sepsis y shock séptico ha cambiado, poniéndose de manifiesto la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de los mismos para llevar a cabo un abordaje óptimo del paciente y mejorar su supervivencia. Actualmente contamos con una serie de biomarcadores que nos permiten orientar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes.

**Objetivo:** Valorar la utilidad diagnóstica y pronóstica de los biomarcadores (ácido láctico, PCR y PCT) en los pacientes sépticos que son incluidos en el código sepsis de un servicio de urgencias hospitalario. Describir el perfil clínico del paciente con sepsis en el servicio de urgencias. Estudiar la prevalencia de bacteriemia y mortalidad hospitalaria entre este grupo de población.

**Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Ámbito: urgencias hospitalarias. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 14 años incluidos en el código sepsis del Servicio de Urgencias Hospitalario del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) desde Noviembre del 2013- Noviembre 2016. Variables independientes: edad, género, comorbilidad: índice de Charlson, ácido láctico, PCR y PCT, foco de infección. Variables dependientes: mortalidad hospitalaria y hemocultivos positivo. Estudio descriptivo de la muestra, estudio univariante mediante comparación de variables: cuantitativas: t-student; cualitativas: Chi-cuadrado. Calculo del Área bajo la curva (AUC) de la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) tanto global como por focos del ácido láctico, PCR y PCT para su capacidad pronóstica de MH y diagnóstica según bacteriemia, determinación de los mejores valores de corte en términos de sensibilidad y especificad. Software: SPSS 20.0. Significación estadística:  $p < 0,05$ .

**Resultados:** N=539. Varón: 55,1%. Edad media: 73,29(17,37). Mortalidad hospitalaria: 22,1%. Análisis de AUC de curvas ROC para mortalidad hospitalaria se obtuvo el lactato con el mejor AUC: 0,690 (IC95% 0,631-0,745). Análisis de AUC de curvas ROC para bacteriemia se obtuvo a la PCT con el mejor AUC: 0,724 (IC 95% 0,667-0,781). En el estudio univariante de las diferentes variables analizadas se observó que la edad, género, comorbilidad, foco, Lactato > 2,85 mmol/L, PCR > 52 mg/L y PCT > 0,80 ng/mL se asociaron significativamente con la mortalidad. La bacteriemia se asoció significativamente con la edad, foco, lactato > 2,75 mmol/L PCR < 112 mg/L y PCT > 2,53 ng/mL. En el análisis de la bacteriemia según resultados, se observa que bacteriemia por GN está asociada significativamente con el foco urinario y abdominal.

**Conclusiones:** El lactato se confirma como el mejor predictor de mortalidad y la PCT de bacteriemia mientras que la PCR no resulta tan útil en estos pacientes. Se demuestra que cada punto de corte en las cifras de los biomarcadores es diferente en función del foco y por ello sería de utilidad individualizarlo en los SUH.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye una alteración analítica y orgánica que se presenta con relativa frecuencia en los servicios de urgencias hospitalarias (SUH). Se trata de una respuesta inflamatoria sistémica del sistema inmunitario frente a una infección causada por un microorganismo patógeno presente en el organismo. Esta entidad cursa con una perturbación de la perfusión tisular y disfunción orgánica. Un diagnóstico clínico precoz del paciente séptico y la implementación rápida de las intervenciones necesarias son imprescindibles para la supervivencia del mismo<sup>1</sup>. La fisiopatología de la sepsis no está en absoluto aclarada. Sin embargo, en los últimos años se han producido grandes avances en la biología molecular que han permitido identificar los mecanismos mediante los cuales los componentes bacterianos interactúan con el sistema inmune e intentan explicar la capacidad del huésped a responder ante cualquier estímulo identificado como no propio<sup>2</sup>.

La sepsis constituye un problema sanitario que precisa un abordaje prioritario con una elevada mortalidad y que además, es tiempo dependiente. A pesar de tratarse de una enfermedad que fue definida por primera vez en el año 1991 por la American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) no se ha tomado conciencia de la misma hasta años posteriores a través de un largo recorrido de estudios y avances significativos. Las definiciones de sepsis y shock séptico centradas en la respuesta inflamatoria del huésped, permanecieron prácticamente invariables desde la primera conferencia de consenso hasta que en febrero del 2016 se celebró el Tercer Consenso Internacional<sup>3-5</sup>, donde tuvo lugar la actualización más reciente de las mismas. En el momento actual se distinguen dos conceptos el de sepsis y el de shock séptico, habiendo desaparecido el concepto de sepsis grave. Actualmente la sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal provocada por una respuesta no regulada del huésped frente a una infección, mientras el término de shock séptico hace referencia a un subtipo de sepsis en el que subyacen alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas lo suficientemente graves como para aumentar la mortalidad de forma sustancial<sup>4</sup>. Por otra parte, también se han definido nuevos criterios para el diagnóstico de estas dos entidades. De esta

manera, el diagnóstico de sepsis se basa en la aplicación de escalas de fallo orgánico como es la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) y el shock séptico se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media por encima de 65 mmHg y presentar un lactato sérico igual o superior a 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia<sup>3</sup>.

Como ya ha demostrado la Surviving Sepsis Campaign (SSC) en los últimos años, la sepsis constituye una entidad patológica tiempo dependiente, la cual, por tanto, se puede beneficiar de la implantación de un código de activación rápida de actuación. Estos códigos llevan asociados un diagnóstico precoz junto con una serie de medidas terapéuticas iniciales. En los últimos meses la SSC ha aportado una actualización de las medidas a realizar en estos pacientes<sup>6</sup>. Una de las medidas diagnósticas que ya lleva años implementada en las actuaciones precoces es la obtención de hemocultivos y si es posible obtenerlos previamente al inicio de la terapia antibiótica la cual suele ser empírica según el foco y el microorganismo sospechado. No obstante, es importante no dar un tratamiento empírico indiscriminado por el hecho de evitar problemas de sensibilidad y gastos económicos injustificados<sup>7</sup>. En este sentido se está trabajando para buscar factores que ayuden al clínico en la toma de decisiones en cuanto a la elección del mejor tratamiento antimicrobiano y se discrimine aquellos pacientes que presenten tanto un peor pronóstico como o una mayor probabilidad de presentar una bacteriemia. En relación a este último aspecto en los últimos años se ha desarrollado algún modelo diagnóstico como el propuesto por Shapiro et al<sup>5</sup> que intenta identificar una serie de factores indicativos de bacteriemia en los servicios de urgencias hospitalarios, este modelo está basado en criterios clínicos y analíticos. (Tabla 1)

Por otra parte hace ya unos años han aparecido una serie de biomarcadores asociados a la respuesta inflamatoria de la infección. Un biomarcador se puede definir como aquella molécula medible en una muestra biológica de manera objetiva, sistemática y precisa cuyos niveles se constituyen en indicadores de si un proceso es normal o patológico y son de utilidad en la monitorización durante el tratamiento. El biomarcador ideal no existe pero se le

han de reconocer las siguientes características<sup>4</sup>: establecer un diagnóstico precoz, cuantificar la gravedad y estratificar el riesgo y poder monitorizar la evolución de la infección bacteriana y su respuesta al tratamiento. Los biomarcadores de respuesta inflamatoria se han posicionado, desde hace unos años, como una herramienta de gran utilidad para los médicos de urgencias para el diagnóstico del paciente con infección. En el caso de la predicción de bacteriemia, un biomarcador debería ser capaz de identificar en el propio servicio de urgencias la probabilidad de la existencia de bacteriemia en el paciente así como la etiología de la misma, permitiendo el inicio del tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado. Existen multitud de biomarcadores de respuesta inflamatoria, este estudio se centra en tres de ellos que actualmente se puede considerar que han demostrado una relevancia significativa y están disponibles en la práctica clínica habitual: el ácido láctico, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).

El ácido láctico es considerado el mejor marcador de hipoperfusión. Es de obtención rápida y barata y está incluido en todas las recomendaciones de valoración de pacientes con sepsis. Sin embargo, no es un marcador que nos ayude a diferenciar entre sepsis y el síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (SRIS) no infeccioso, si no que su utilidad se centra en demostrar la hipoperfusión tisular y la respuesta al tratamiento en el SUH. Kruse et al<sup>8</sup> en una revisión reciente establecieron que aquellos pacientes con lactato  $>2,5$  mmol/l deben ser estrechamente vigilados y monitorizados en los SUH pues dicho valor es un predictor independiente de gravedad, mala evolución, clínica y mortalidad. Pocos son los trabajos que se han centrado en su poder pronóstico de bacteriemia. La mayoría coinciden en que tiene una capacidad significativamente inferior respecto a la PCT, pero superior a la PCR. Posiblemente es el reflejo de la relación existente entre el mayor número de pacientes que tienen hipoperfusión e hipotensión cuando existe bacteriemia respecto a los que no la presentan<sup>9</sup>.

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos por la estimulación de IL-6 e IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo causas víricas, bacterianas y otros procesos inmunológicos. Aunque ha sido considerado como el biomarcador de referencia en

las últimas décadas, cuenta con muchas limitaciones y su capacidad diagnóstica y pronóstica últimamente se considera insuficiente<sup>10</sup>. Entre sus limitaciones se encuentran su cinética y su elevación en los procesos infecciosos y no infecciosos. De cualquier manera, se ha demostrado que existen resultados muy superiores con la combinación de PCR con otros biomarcadores<sup>11</sup>. Se puede detectar en sangre a las 4-6h del inicio de la infección con un pico a las 36-50h. Varios estudios han demostrado que es un marcador menos sensible y menos específico que la PCT para detectar bacteriemias<sup>12</sup>.

La procalcitonina es el precursor polipeptídico de la calcitonina. Se trata de una molécula sintetizada primordialmente en la glándula tiroides y que es completamente procesada, por lo que habitualmente sus niveles en el cuerpo son indetectables, considerándose el valor normal de la misma por debajo de 0,05 ng/ml. Pero se ha visto que otros tejidos son capaces de producir PCT en situaciones de infección y sepsis incluso en pacientes tiroidectomizados y que además sus niveles tienen relación con la carga bacteriana. En trabajos recientes Oh et al confirmaron la utilidad de la PCT semicuantitativa que ofrece una sensibilidad y una especificidad mayor del 90% con PCT>2 ng/ml y un ABC de la curva ROC del 0,916 para distinguir sepsis, sepsis grave y shock séptico de SRIS no infeccioso.

Se han detectado cambios en los valores de procalcitonina según el tipo de microorganismo, en infecciones respiratorias, endocarditis y bacteriemia<sup>13</sup>. En cuanto al aclaramiento de PCT Suberviola et al demostraron que una determinación seriada de la PCT predecía mejor que una determinación única el pronóstico de los pacientes con shock séptico. Un aspecto importante a destacar de este biomarcador es que mantiene su capacidad diagnóstica y predictiva en casos de enfermos con insuficiencia renal aguda o crónica, cirrosis, oncohematológicos, neutropénicos, ancianos o con enfermedades inmunológicas, reumáticas<sup>14</sup>. Algunos trabajos han establecido que una concentración sérica de PCT menor de 0,25 ng/mL tiene un alto valor predictivo negativo para bacteriemia. No está claro cómo varían las concentraciones de procalcitonina en las infecciones por diferentes patógenos bacterianos (gram positivos (GP) y gram

negativos (GN))<sup>15</sup>. Se ha descrito también, que la bacteriemia por GN induce una mayor respuesta inflamatoria que la bacteriemia por GP<sup>16</sup>, lo que podría explicar el mayor aumento de los niveles de PCT en las bacteriemias por GN. Estos resultados están en concordancia con estudios previos <sup>17-19</sup> en que valores más elevados de procalcitonina se detectan en bacteriemias por GN siendo el microorganismo más prevalente la *E. coli*. Charles et al<sup>20</sup> observan que la bacteriemia por GN podría estar asociada con niveles más elevados de PCT independientemente de la gravedad de la enfermedad.

Aunque la utilidad de estos biomarcadores ha sido establecida en pacientes críticos o pediátricos no existen suficientes trabajos que la valoren desde el punto de vista de las urgencias hospitalarias por ello se plantea la realización de este trabajo y valorar su utilidad desde un punto de vista pronóstico y diagnóstico entre los pacientes sépticos en un Servicio de Urgencias Hospitalario.

## **OBJETIVOS**

- **Objetivo principal:**

- Valorar la utilidad diagnóstica y Pronóstica de los biomarcadores (ácido láctico, PCR y PCT) en los pacientes sépticos que son diagnosticados en un SUH.

- **Objetivos secundarios:**

- Describir el perfil clínico del paciente con sepsis en el SUH del Hospital Universitario Río Hortega.
- Estudiar la prevalencia de bacteriemia y mortalidad hospitalaria entre este grupo de población así como los factores de riesgo asociados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico realizado en el ámbito de las urgencias hospitalarias. La población del estudio la constituyen los pacientes mayores de 14 años incluidos en el código sepsis del Servicio de Urgencias Hospitalario del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) desde Noviembre del 2013- Noviembre 2016. Se excluyeron aquellos pacientes no incluidos en el código de activación de sepsis del SUH y aquellos pacientes en los que no se dispuso de historia clínica digitalizada. Se realizó una revisión de las historias clínicas digitalizadas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión analizando las variables que se detallan a continuación:

- Variables dependientes:
  - Mortalidad hospitalaria (MH). (Sí/No).
  - Positividad de Cultivos: presencia de microorganismos (Sí/No) y en caso de positividad se clasificaron según la presencia de GN, GP o de ambos (mixto). Se consideró un cultivo positivo cuando fue informado como tal por el servicio de microbiología en alguno de los sets enviados.
- Variables independientes:
  - Variables de filiación: Edad, grupo de edad: 14-40; 41-65; >65 género.
  - Variables clínicas: Comorbilidad mediante el índice de Charlson (IC): baja-media, alta, foco de infección: respiratorio, urinario, abdominal, indeterminado, otros, no sepsis.
- Determinación cuantitativa de los siguientes Biomarcadores: Ácido láctico, PCR, PCT.

### **Estrategia y análisis de los datos:**

Todos los datos se almacenaron en una base de datos EXCEL y finalmente se realizó un estudio estadístico mediante el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows. Se realizó un estudio descriptivo de las muestras obtenidas. Las variables cuantitativas continuas se describieron como media y desviación estándar (DS). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias

absolutas y relativas (%). Para la comparativa de medias de variables cuantitativas se utilizó la t de Student o la ANOVA de un Factor. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para tablas de contingencia 2x2 o/y contraste de proporciones para estipular la relación, asociación o dependencia entre variables cualitativas. En los test realizados se ha considerado significativo un nivel de confianza del 95% ( $p < 0.05$ ). Se calculó el Área bajo la curva (AUC) de la curva de rendimiento diagnóstico (ROC) de cada uno de los biomarcadores analizados (ácido láctico, PCR y PCT) en cuanto a la mortalidad hospitalaria y la presencia de hemocultivos positivos de forma global y para cada uno de los siguientes focos infecciosos: respiratorio, urinario, abdominal e indeterminado. Se determinaron los puntos de corte obtenidos que ofrecieron mayor sensibilidad y especificidad en cada escala mediante el índice de Younden para cada una de las curvas ROC obtenidas que presentaron significación estadística, calculándose: el valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivos (CP +) y cociente de probabilidad negativo (CP -). Se determinó significación estadística con un valor de  $p < 0,05$ .

Este proyecto cumple con los requisitos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación biomédica, protección de datos de carácter personal y bioética. Se solicitó el permiso pertinente al Comité Ético de Investigación Clínica 137/16 del HURH, que tras su pertinente evaluación emitió un informe favorable con fecha de 1 de Diciembre de 2016.

## **RESULTADOS**

Finalmente un total de 539 pacientes fueron incluidos en el estudio, de ellos 297 (55.1%) fueron varones y 242 (44,9%) mujeres. La edad media fue de 73,3 (DE 17,4). En el análisis según los grupos de edad establecidos, los mayores de 65 años supusieron el 75,3% del total. La edad media en los varones fue de 72,6 (DE 16,4) y de las mujeres de 74,1 (DE 18,4) ( $p = 0,311$ ). En el estudio de la comorbilidad se observó que sólo 166 (31%) presentaron un IC elevado. Respecto al foco se observó que el más frecuente fue el respiratorio (36,7%) seguido del

urinario (30,6%), foco indeterminado (12,8%) y del abdominal (10,9%). La mortalidad global en el ingreso hospitalario fue del 22,1% del total de los pacientes. En el grupo de 14-41 años la mortalidad fue del 0% mientras que en el de mayores de 65 años del 27,1 % ( $p < 0,001$ ). La MH ascendió al 26,4% en mujeres frente a un 18,5% de varones ( $p < 0,05$ ). En la tabla 2 se puede observar las diferencias en cuanto a la MH entre las diferentes variables analizadas.

En el estudio de la mortalidad según foco se comprobó que el 30,8% de los pacientes con patología respiratoria fallecían frente al 16,4% de aquellos con foco urinario y el 11,9% con un foco abdominal ( $p < 0,001$ ). En cuanto al análisis de la mortalidad en función de los biomarcadores se observó que fallecieron el 34,8% de los pacientes con cifras de lactato  $\geq 2,85$  mmol/L frente al 12,1% con un lactato  $< 2,85$  mmol/L ( $p < 0,001$ ). Los individuos con valores de PCR  $\geq 52$  mg/L fallecieron en un 25,5% mientras que aquellos con PCR  $< 52$  mg/L lo hicieron en un 14,3% ( $p < 0,05$ ). En el análisis de la PCT se encontró que el 28,5% de pacientes con cifras de PCT  $\geq 0,80$  ng/mL fallecieron en comparación con el 15,9% de los que tenían valores de PCT  $< 80$  ng/mL ( $p = 0,002$ ). (Tabla 2)

En cuanto al estudio de la bacteriemia, se solicitaron un total de 464 hemocultivos, de ellos fueron positivos 132 (28,2%). La bacteriemia apareció hasta en un 31,9% en el grupo de  $> 65$  ( $p < 0,05$ ). En el estudio de la bacteriemia según el foco se obtuvieron cifras de 39,9% para el urinario, seguido del abdominal con 28,6% y el respiratorio con 18,5%. En cuanto al análisis de los biomarcadores, se observó bacteriemia en el 40,2% de los pacientes con lactato  $\geq 2,75$  mmol/L ( $p < 0,001$ ), el 32,9% en aquellos con PCR  $\geq 112$  mg/L ( $p = 0,023$ ) y en el 47,6% de los pacientes cuya PCT era  $\geq 2,53$  ng/mL ( $p < 0,001$ ). (Tabla 3). En el estudio de la bacteriemia según su resultado se observó que entre los positivos el 63,3% de los cultivos eran GN mientras que el 34,8% GP y sólo 2 en 2 cultivos se obtuvo un resultado mixto (GP y GN). Tanto el lactato como la PCT presentaron unos resultados medios significativamente superiores entre los cultivos positivos para GN frente a los resultados negativos y los cultivos positivos para GP. Mientras que entre los GP la PCR tenía unas medias superiores que los GN ( $p > 0,05$ ). (Tabla 4). La bacteriemia por GN aparece con mayor frecuencia en el foco urinario (35,1%),

indeterminado (20,7%) y abdominal (18,4%) ( $p < 0,001$ ). (Tabla 4).

En el análisis del AUC de las curvas ROC para la mortalidad hospitalaria de los biomarcadores se observa que éstas van desde 0.591 (IC 95% 0,530-0,658) de la PCT a 0,690 (IC95% 0,631-0,745) del lactato (Tabla 5, figura 1). En cuanto a los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad comprobamos que estos son de 2,85 mmol/L, 52 mg/L y 0,80 ng/mL respectivamente para lactato, PCR y PCT. Siendo el lactato el que mejor CP (+) y CP (-) presenta con un VPP del 0,34 y un VPN del 0,87. (Tabla 5). Estratificando según los focos analizados, se observó que en todos ellos el lactato presentaba una AUC significativa con resultados que van desde el 0,717 (IC 95% 0,634-0,800) del foco respiratorio al 0,672 (IC95% 0,524-0,819) del foco indeterminado. Sin embargo, la PCR sólo presentó una AUC significativa en el foco urinario y la PCT en el foco respiratorio (Tabla 5).

En el caso del análisis de las AUC de las curvas ROC para la bacteriemia se comprobó que la PCT tiene el AUC más alto, con un valor de 0,724 (IC 95% 0,667-0,781) (Tabla 6, figura 2). El punto de corte para la PCT de mayor sensibilidad y especificidad fue de 2,53 ng/mL con una sensibilidad del 0,64, una especificidad del 0,71, un VPP de 0,47, un VPN del 0,83 y un CP (+) de 2,25. Si nos atenemos al estudio por cada foco analizado ninguno de los biomarcadores presentaron curvas estadísticamente significativas en todos ellos. En las sepsis respiratorias destaca el lactato, ya que obtuvo una AUC estadísticamente significativa en la predicción de bacteriemia (AUC: 0,641 (IC 95% 0,531-0,730)) ( $p < 0,05$ ). En el resto de focos la PCT presentó unas AUC por encima de 0,700 en todos ellos. Sin embargo, las AUC de la PCR no obtuvieron significación estadística en ningún foco excepto entre las sepsis de origen indeterminado (tabla 6).

## **DISCUSIÓN**

Actualmente los criterios de sepsis y shock séptico están cambiando, parece claro que el diagnóstico precoz de estos pacientes mejora el pronóstico y la supervivencia. Sobre este punto del diagnóstico de sospecha precoz hay

muchas vías de investigación abiertas. Una de ellas es el estudio de los biomarcadores para uso diagnóstico, para estratificar el riesgo de mala evolución y aparición de complicaciones y mortalidad a corto, medio y largo plazo<sup>21</sup>. De forma independiente o en combinación con los modelos predictivos se han convertido en verdaderas y valiosas herramientas de ayuda para la toma de decisiones que no pueden esperar.

Según los datos obtenidos, se observa que actualmente la sepsis es una enfermedad que afecta a personas de edades avanzadas siendo los focos respiratorio y urinario los más prevalentes. Por otra parte en la distribución de la muestra se observa un ligero predominio de varones sobre las mujeres, presentando éstas una edad media ligeramente superior a la de los varones aunque no se observan diferencias significativas al respecto.

La MH de estos pacientes es elevada asociándose la misma de forma significativa con el género femenino, presentar una edad avanzada, una elevada comorbilidad y el foco respiratorio. En cuanto a la asociación de los biomarcadores con la mortalidad se han obtenido resultados similares a estudios previos<sup>14</sup>, ya que Lactato, PCT y PCR aparecen asociados significativamente con ella. De ellos, el lactato se confirma como el mejor predictor del pronóstico de los pacientes sépticos, el AUC global obtenido se puede decir que es bueno y similar a lo descrito por otros autores en estudios realizados en urgencias<sup>7</sup>. El valor del lactato (2,85 mmol/L) calculado como el mejor para valorar la sensibilidad y especificidad de forma conjunta es algo superior a lo obtenido en otros trabajos<sup>8,14</sup>, este valor presenta fundamentalmente un VPN muy bueno lo que indica que pacientes con sospecha de sepsis en el SUH y valores inferiores a 2,85 mmol/L presentan un mejor pronóstico de forma significativa. En el análisis por foco de las curvas ROC, el lactato se presenta como el más adecuado en todos ellos siendo el foco abdominal y el respiratorio aquellos a los que mejor rendimiento pronóstico le podemos sacar. En estos focos los valores de lactato calculados como los más sensibles y específicos son mucho más elevados que los manejados habitualmente, llegando al valor de 4,60 mmol/L en el foco abdominal. Como ya se ha indicado tanto PCR y PCT tienen curvas ROC significativas en el análisis global

aunque con unas AUC inferiores a lactato de acuerdo a anteriores estudios<sup>22</sup>. Sin embargo, cuando estratificamos por foco la utilidad pronóstica tanto de PCR y de PCT queda limitada de forma importante, ya que sólo obtenemos datos de rendimiento pronóstico significativos en el foco urinario y respiratorio respectivamente. En relación con la PCT y la valoración de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), otros estudios<sup>23</sup> promueven su utilidad pronóstica tanto de forma aislada como en combinación con escalas clínicas como el Pneumonia Severity Index (PSI) o el CURB 65 lo que parece que concuerda con lo hallado en nuestro trabajo.

De todos los hemocultivos solicitados entre los pacientes incluidos en el código sepsis, casi una tercera parte de los mismos fueron positivos, datos superiores a lo hallado en otros trabajos similares<sup>7, 24</sup> en los que la bacteriemia no llegaba al 13%. Esto puede deberse a que en estos estudios los pacientes sólo tenían sospecha de infección mientras que nuestra serie incluye enfermos con una elevada sospecha de sepsis, en los que el rendimiento global de los hemocultivos solicitados en urgencias parece más elevado. La bacteriemia se asoció con aquellos pacientes de edad más elevada, con foco urinario y abdominal. Sin embargo, no se encontró una asociación significativa con respecto al género ni tampoco con una alta comorbilidad. En cuanto a la utilidad de los biomarcadores, se observa que todos ellos presentan una asociación significativa con la bacteriemia, pero es la PCT la que mejor AUC presenta. En nuestro trabajo el valor obtenido con mejor sensibilidad y especificidad para PCT es superior a otros trabajos como el de Julián et al<sup>25</sup> donde proponen que el punto de corte de mayor especificidad y sensibilidad sea de 2 ng/mL. Sin embargo, nosotros hemos obtenido un valor de corte ligeramente superior de 2,53 ng/mL. Estas diferencias pueden atribuirse de nuevo a que estos trabajos hacían referencia a pacientes infectados de forma global y no a pacientes con sospecha de sepsis como es el nuestro, parece que en estos pacientes a priori más graves, las cifras de PCT para valorar la bacteriemia deben ser algo más elevadas que lo que la literatura científica recomienda en la actualidad<sup>25</sup>. En el análisis de la bacteriemia en relación con la localización del foco, se confirma que la PCT posee, con el mayor

AUC, una muy elevada capacidad predictiva diagnóstica de bacteriemia de origen urinario y en menor medida, abdominal como ya habían apuntado otros autores anteriormente<sup>14, 26</sup>. En cuanto al foco respiratorio, es el lactato el que se muestra como el mejor predictor de bacteriemia. En este sentido llama la atención que ni PCR ni PCT presenten AUC estadísticamente significativas, algo que destaca en el caso de la PCT biomarcador, que si ha sido ampliamente recomendado para el diagnóstico de bacteriemia en la NAC<sup>23</sup>, tal vez una explicación es que en nuestro trabajo el foco respiratorio no discrimina entre los diferentes tipos de infecciones lo que puede ser la causa de los resultados obtenidos.

Destaca que de los tres Biomarcadores analizados la PCR es el que peor resultado obtendría en términos de rendimiento tanto pronóstico como diagnóstico lo que confirma su limitada utilidad ante estos pacientes en los que partimos de una sospecha inicial de sepsis, por tanto consideramos que su petición rutinaria en este tipo de pacientes podría ser limitada en determinadas sospechas clínicas y no de forma generalizada.

Analizando los episodios de bacteriemia, nos encontramos que en más de la mitad de los casos la infección se produjo por microorganismos GN. Según nuestros resultados, no se obtuvo una asociación positiva por grupos de edad, género o comorbilidad. Sin embargo, Si se muestra una clara asociación de infección por patógenos GN en función del foco, destacando especialmente el urinario. Relativo a los biomarcadores que hemos analizado, lactato y PCT muestran una asociación significativa con infecciones por microorganismos GN, a diferencia de la PCR como ya se ha propuesto en otros trabajos similares<sup>27</sup>. En concordancia con otros estudios<sup>28</sup>, se observaron valores de PCT más elevados en las bacteriemias por GN que por GP. Quizás este hecho pueda ser explicado porque la bacteriemia por GN produce una respuesta inflamatoria más potente que la bacteriemia por GP<sup>29</sup>.

Parece claro que nuestros resultados apoyarían el uso de los Biomarcadores como herramientas útiles en la valoración del pronóstico de mortalidad y diagnóstico de bacteriemia entre los pacientes con sospecha de sepsis. Sin embargo, también ponen de manifiesto que dependiendo del foco que

sospechemos deberíamos usar de forma más específica uno u otro, así como los valores más adecuados en cada caso para determinar tanto la gravedad como el diagnóstico de bacteriemia. Esto nos lleva a pensar que la determinación de los biomarcadores analizados es fundamental en el estudio de los pacientes sépticos pero que se debería individualizar en cada caso tanto el biomarcador más efectivo así como los valores que deberíamos utilizar dependiendo de si queremos valorar pronóstico o diagnóstico de bacteriemia.

Las principales limitaciones de este trabajo para generalizar sus conclusiones es que a pesar del elevado número de pacientes incluidos en el mismo, estos proceden de un único centro. Ante esto cabe plantearse la realización de otros estudios con un abordaje más amplio de pacientes así como en otros centros para poder contrastar y verificar los datos obtenidos. En tercer lugar, otra limitación es que, al tratarse de un estudio de carácter retrospectivo, la información se ha recogido de las historias clínicas de los pacientes, donde nos hemos encontrado con la carencia de alguna de las variables clínicas analizadas.

## **CONCLUSIONES**

- De los Biomarcadores analizados el lactato se confirma como la mejor opción para la valoración del pronóstico de los pacientes con sospecha de sepsis en los Servicios de Urgencias Hospitalarias.
- La PCT demuestra un elevado poder predictivo de bacteriemia cuyos valores se elevan de forma significativa si se trata de microorganismos GN.
- La PCR se puede considerar como la peor molécula en términos de rendimiento pronóstico y diagnóstico.
- En la estratificación por foco se observa que los rendimientos de cada molécula varían de forma importante así como los distintos valores obtenidos en términos de sensibilidad y especificidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventos A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2007;31:375-87.
2. Bechtel PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ*, 326 (2003), pp. 262-6.
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8); 762774.
4. 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 (8); 801-810.
5. Shapiro N I, Wolfe R E, Wright S B, Moore R, Bates D W. Who needs a blood culture. A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008; 35: 255-64.
6. R. Phillip Dellinger, MD, MCCM,Christa A. Schorr, RN, MSN, FCCM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines.2017.(45) 382-383.
7. Tudela P, Lacomá A, Práct C, Mòdol J M, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 685-90. 19.
8. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resus Emerg Med*. 2011;19:74.
9. Pereira JM, Teixeira-Pinto A, Basílio C, Sousa-Dias C, Mergulhão P, Paiva JA. Can we predict pneumococcal bacteremia in patients with severe community-acquired pneumonia? *J Crit Care*. 2013; 28: 970-4.
10. 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.
11. 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–
12. 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.
  13. Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; 49:76-84.
  14. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32: 177–90.
  15. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: Correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28:68-73.
  16. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2008;26:8:38.
  17. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* 2001;18:79-87.
  18. Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med*. 2008 ;36(4):1147-54.
  19. Leticia Gutiérrez Madroñal, Marcio Borges Sá, Lorenzo Socías Crespi, Begoña de dios García, Rosa Poyo Guerrero, Alberto del Castillo Blanco et al. Diferencias de los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes con sepsis y shock séptico. *Medicina balear* 2016; 31(2):13-18.
  20. Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious*

- Diseases 2008;26:8:38.
21. Loonen AJ, de Jager CP, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, van den Brule AJ. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014; 9: e87315. 28.
  22. Nicolas Peschanski<sup>1</sup>, Camille Chenevier-Gobeaux<sup>2\*</sup>, Lynda Mzabi<sup>3</sup>, Rémy Lucas<sup>1</sup>, Siham Ouahabi<sup>4</sup>, Vianney Aquilina<sup>1</sup> et al. Prognostic value of PCT in septic emergency patients. *Peschanski et al. Ann. Intensive Care* (2016) 6:47.
  23. Agustín Julián Jiménez, Juan González del Castillo y Francisco Javier Candel . Utilidad y valor pronóstico de los biomarcadores en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias. *Med Clin (Bar)* 2016; 3996:3-7.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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:R2016.
  27. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002;30:757-62.
  28. Leticia Gutiérrez Madroñal<sup>1</sup>, Marcio Borges Sá<sup>1,2</sup>, Lorenzo Socías Crespí<sup>1</sup>, Begoña de Dios García<sup>2</sup>, Rosa Poyo Guerrero<sup>1,2</sup>, Alberto del Castillo Blanco<sup>1,2</sup> et al. Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativo en pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Medicina Balear* 2016; 31(2): 13-18.
  29. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010; 14(2):R27.

# ANEXO 1

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Modelo diagnóstico de bacteriemia propuesto por Shapiro et al para los servicios de urgencias hospitalarios.**

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Temperatura &gt;39,4 °C (3 puntos)</li> <li>○ Sospecha clínica de endocarditis (3puntos)</li> <li>○ Portador de catéter vascular (2 puntos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Temperatura 38,3-39,3 °C (1punto)</li> <li>○ Edad&gt;65 años (1punto)</li> <li>○ Tiritona (1punto)</li> <li>○ Vómitos (1 punto)</li> <li>○ PAS&lt; 90mmHg</li> <li>○ Neutrofilia&gt;80% (1punto)</li> <li>○ Leucocitos &gt; 18.000/mm<sup>3</sup> (1punto)</li> <li>○ Porcentaje de cayados&gt;5% (1punto)</li> <li>○ Trombopenia&lt;150.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> (1punto)</li> <li>○ Creatinina&gt;2mg/dl (1punto)</li> </ul>
<b>RIESGO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Alto:</b> &gt;5 puntos ( Hemocultivos + 15-25%)</li> <li>○ <b>Moderado:</b> 2-5 puntos (Hemocultivos + 7-9%)</li> <li>○ <b>Bajo:</b> 0-1 puntos (Hemocultivos + &lt; 1%)</li> </ul>

**Tabla 2. Asociación de la mortalidad hospitalaria con las diferentes variables analizadas.**

<b>Variable</b>	<b>Total Media (dt)</b>	<b>MH Sí Media (dt)</b>	<b>MH No Media (dt)</b>	<b>'p</b>
<b>Edad media</b>	73,3 (17,4)	82,1 (9,4)	70 ,8 (18,3)	<0,001
<b>Variable</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>MH Sí n (%)</b>	<b>MH No n (%)</b>	<b>'p</b>
<b>Grupo Edad</b>				
14-40 años	33 (6,1)	0 (0)	100 (100)	
41-65 años	100 (18,6)	9 (9)	91 (91)	
>65 años	406 (75,3)	110 (27,1)	296 (72,9)	<0,001
<b>Género</b>				
Varón	297 (55,1)	55 (18,5)	242 (81,5)	
Mujer	242 (44,9)	64 (26,4)	178 (73,6)	<0,05
<b>Cormorbilidad</b>				
Nula-baja	370 ( 69)	70 (18,4)	300 (81,1)	
Alta	166 (31)	48 (28,9)	118 (71,15)	<0,001
<b>Hemocultivo</b>				
Positivo	131 (28,2)	33 (25)	99 (75)	
Negativo	333 (71,8)	64 (19,3)	268 (84,7)	NS
<b>Bacteriemia</b>				
GN	84 (63,3)	12 (26)	34 (73,9)	
GP	46 (34,8)	20 (23,8)	64 (73,9)	NS
<b>Foco</b>				
Respiratorio	198 (36,7)	61 (30,8)	137 (69,2)	
Urinario	165 (30,6)	27 (16,4)	138 (83,6)	
Abdominal	59 (10,9)	7 (11,9)	52 (88,1)	
Indeterminado	69 (12,8)	17 (24,6)	52 ( 75,4)	
Otros	31 (5,8)	2 (6,5)	29 (93,5)	
No sepsis	17 (3,2)	5 (29,4)	12 (70,6)	<0,001
<b>Lactato (mmol/L)</b>				
<2,85	290 (58)	35 (12.1)	255 (87,9)	
≥2,85	210 (42)	73 (34,8)	137 (65,25)	< 0,001
<b>PCR (mg/L)</b>				
<52	161 (31)	23 (14,3)	138 (85,7)	
≥52	357 (68,9)	91 (25,5)	266 (74,5)	<0,05
<b>PCT (ng/mL)</b>				
<0,80	189 (46,9)	30 (15,9)	159 (84,1)	
≥0,80	214 (53,1)	61 (28,5)	153 (71,5)	<0,05
<b>Total</b>	539 (100)	119 (22,1)	420 (77,9)	

**Tabla 3. Asociación de la bacteriemia con las diferentes variables analizadas.**

Variable	Total Media (dt)	Bacteriemia Sí Media (dt)	Bacteriemia No Media (dt)	'p
Edad media	73,3 (17,4)	76,7 (13,5)	71,6 (18,4)	<0,05
Variable	Total n (%)	Bacteriemia Sí n (%)	Bacteriemia No n (%)	'p
<b>Grupo Edad</b>				
14-40 años	28 (6)	3 (10,7)	25 (89,3)	<0,05
41-65 años	91 (19,6)	19 (20,9)	72 (79,1)	
>65 años	345 (74,4)	110 (31,9)	235(68,1)	
<b>Género</b>				
Varón	262 (56,5)	72 (27,5)	190 (72,5)	NS
Mujer	202 (43,5)	60 (29,7)	142 (70,3)	
<b>Cormorbilidad</b>				
Nula-baja	325 (70,3)	90 (27,7)	235 (72,7)	NS
Alta	137 (29,7)	41 (29,9)	96 (70,1)	
<b>Foco</b>				
Respiratorio	173 (37,3)	32 (18,5)	141 (81,5)	<0,05
Urinario	148 (31,9)	59 (39,9)	89 (60,1)	
Abdominal	49 (10,6)	14 (28,6)	35 871,4)	
Indeterminado	58 (12,5)	19 (32,8)	39 (67,2)	
Otros	26 85,6)	6 (23)	20 (76,9)	
No sepsis	10 (2,2)	2 (20)	8 (80)	
<b>Lactato (mmol/L)</b>				
<2,75	247 (56)	51 (20,6)	196 (79,4)	<0,001
≥2,75	194 (44)	78 (40,2)	116 (59,8)	
<b>PCR (mg/L)</b>				
<112	228 (50,7)	53 (23,2)	175 (76,8)	<0,05
≥112	222 (49,3)	73 (32,9)	149 (67,1)	
<b>PCT (ng/mL)</b>				
<2,53	230 (61,7)	39 (17)	191 (83)	<0,001
≥2,53	143 (38,3)	68 (47,6)	75(52,4)	
<b>Total</b>	464 (100)	132 (28,2)	332 (71,8)	

**Tabla 4. Asociación de la bacteriemia según su resultado.**

<b>Variable</b>	<b>Negativo Media (dt)</b>	<b>GN Media (dt)</b>	<b>GP Media (dt)</b>	<b>MIXTA Media</b>	<b>p</b>
<b>Edad media</b>	71,6 (18,4)	75,8 (14,2)	78,3 (12,09)	76,0 (11,3)	<0,05
<b>Lactato (mmol/L)</b>	2,9 (2,2)	4,0 (2,6)	3,4 (1,2)	3,3 (0,6)	<0,001
<b>PCR (mg/L)</b>	131,8 (116,4)	155,4 (128,0)	177,9 (143,8)	106,5 (31,8)	NS
<b>PCT (ng/mL)</b>	6,5 (16,4)	47,0 (78,8)	15,5 (35,5)	11,2 (15,7)	<0,001
<b>Variable</b>	<b>Negativo n (%)</b>	<b>GN n (%)</b>	<b>GP n (%)</b>	<b>MIXTA Media</b>	<b>p</b>
<b>Grupo Edad</b>					
<b>14-40 años</b>	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	0 (0)	
<b>41-65 años</b>	72 (79,1)	14 (15,4)	5 (5,5)	0 (0)	
<b>&gt;65 años</b>	235 (68,1)	68 (19,7)	40 (11,6)	2 (0,6)	NS
<b>Género</b>					
<b>Varones</b>	190 (72,5)	48 (18,3)	22 (8,4)	2(80,8)	
<b>Mujeres</b>	142 (70,3)	36 (17,8)	24 (11,9)	0 (0)	NS
<b>Cormorbilidad</b>					
<b>Nula-baja</b>	235 (72,3)	59 (18,2)	31 (9,5)	0 (0)	
<b>Alta</b>	96 (70,1)	24 (17,5)	15 (10,9)	2 (1,5)	NS
<b>Foco</b>					
<b>Respiratorio</b>	141 (81,5)	9 (5,2)	23 (13,3)	0 (0)	
<b>Urinario</b>	89 (60,1)	52 (35,1)	6 (4,1)	1 (0,7)	
<b>Abdominal</b>	35 (71,4)	9 (18,4)	5 (10,2)	0 (0)	
<b>Indeterminado</b>	39 (67,2)	12 (20,7)	6 (10,3)	1 (1,7)	
<b>Otros</b>	20 (76,9)	0 (0)	6 (23,1)	0 (0)	
<b>No sepsis</b>	8 (80)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	< 0,001
<b>Total</b>	332 (71,8)	84 (63,3)	46 (34,8)	2 (1,5)	

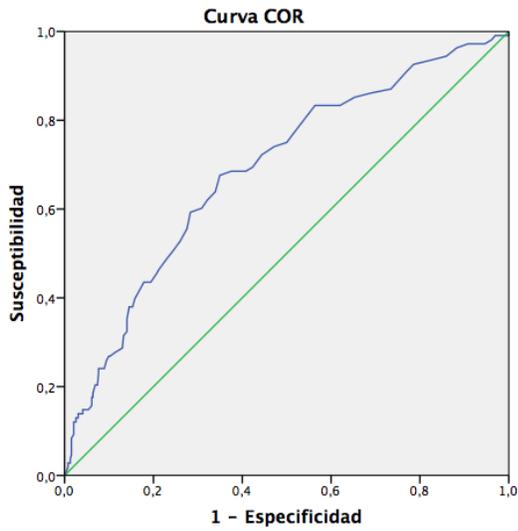
**Tabla 5. AUC y punto de corte de los diferentes biomarcadores respecto a la mortalidad global y según foco.**

	<b>AUC IC95%</b>	<b>P</b>	<b>Punto corte</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VP(+)</b>	<b>VP(-)</b>	<b>CP (+)</b>	<b>CP (-)</b>
<b>MH Global Lactato</b>	0,690 (0,631-0,745)	0,001	2,85	0,67	0,65	0,34	0,87	1,93	0,50
<b>PCR</b>	0,579 (0,520-0,638)	0,001	52	0,79	0,34	0,25	0,85	1,21	0,59
<b>PCT</b>	0,59 (0,530-0,658)	0,001	0,80	0,67	0,51	0,28	0,84	1,37	0,65
<b>MH Foco Respiratorio Lactato</b>	0,717 (0,634-0,800)	0,001	3,25	0,60	0,82	0,59	0,82	3,38	0,48
<b>PCR</b>	0,525 (0,437-0,614)	NS							
<b>PCT</b>	0,613 (0,516-0,710)	0,028	0,87	0,65	0,58	0,40	0,78	1,54	0,63
<b>MH Foco Urinario Lactato</b>	0,691 (0,574-0,809)	0,003	4,25	0,48	0,85	38,7	89,3	3,21	0,61
<b>PCR</b>	0,623 (0,494-0,0751)	0,04	280	0,37	0,93	0,50	0,87	4,93	0,72
<b>PCT</b>	0,593 (0,469-0,717)	NS							
<b>MH Foco Abdominal Lactato</b>	0,771 (0,601-0,942)	0,02	4,60	0,71	0,78	0,31	0,95	3,25	0,37
<b>PCR</b>	0,713 (0,553-0,803)	NS							
<b>PCT</b>	0,564 (0,347-0,781)	NS							
<b>MH Sin Foco Lactato</b>	0,672 (0,524-0,819)	0,04	2,00	0,93	0,33	0,30	0,94	1,41	0,19
<b>PCR</b>	0,592 (0,431-0,753)	NS							
<b>PCT</b>	0,676 (0,520-0,833)	NS							

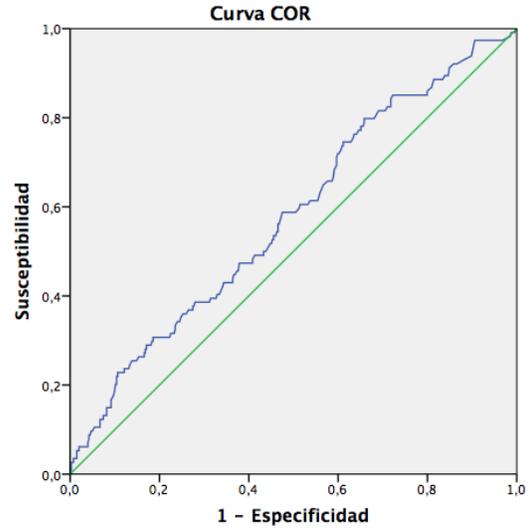
**Tabla 6. AUC y punto de corte de los diferentes biomarcadores respecto a la bacteriemia global y según foco.**

	<b>AUC IC95%</b>	<b>P</b>	<b>Punto corte</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VP(+)</b>	<b>VP(-)</b>	<b>CP (+)</b>	<b>CP (-)</b>
<b>HC+ Global Lactato</b>	0,659 (0,600-0,711)	0,001	2,75	0,61	0,63	0,40	0,79	1,63	0,63
<b>PCR</b>	0,573 (0,515-0,630)	0,017	112	0,58	0,54	0,32	0,76	1,26	0,78
<b>PCT</b>	0,724 (0,667-0,781)	0,001	2,53	0,64	0,71	0,47	0,83	2,25	0,51
<b>HC+ Foco Respiratorio Lactato</b>	0,641 (0,531-0,750)	0,015	2,45	0,70	0,58	28,9	89,5	1,72	0,49
<b>PCR</b>	0,556 (0,436-0,676)	NS							
<b>PCT</b>	0,604 (0,476-0,732)	NS							
<b>HC+ Foco Urinario Lactato</b>	0,717 (0,633-0,802)	<0,001	2,75	0,63	0,70	0,60	0,73	2,16	0,53
<b>PCR</b>	0,537 (0,442-0,632)	NS							
<b>PCT</b>	0,753 (0,668-0,839)	<0,001	3,13	0,67	0,76	0,63	0,79	2,85	0,43
<b>HC+ Foco Abdominal Lactato</b>	0,609 (0,440-0,779)	NS							
<b>PCR</b>	0,564 (0,399-0,729)	NS							
<b>PCT</b>	0,785 (0,639-0,931)	0,005	0,83	0,92	0,58	0,54	0,93	2,22	0,13
<b>HC+ Sin Foco Lactato</b>	0,593 (0,423-0,764)	NS							
<b>PCR</b>	0,771 (0,644-0,898)	<0,001	73	0,88	0,56	0,50	0,91	2,06	0,20
<b>PCT</b>	0,748 (0,598-0,898)	0,005	2,71	0,75	0,66	0,52	0,84	2,25	0,38

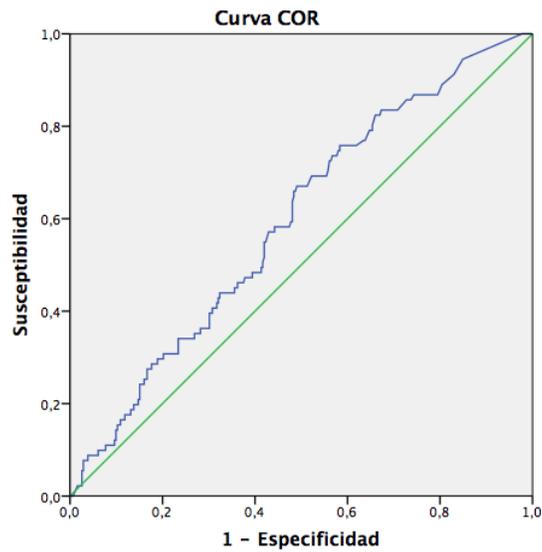
**Figura 1. Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para mortalidad hospitalaria.**



**Figura 1.1: Lactato**

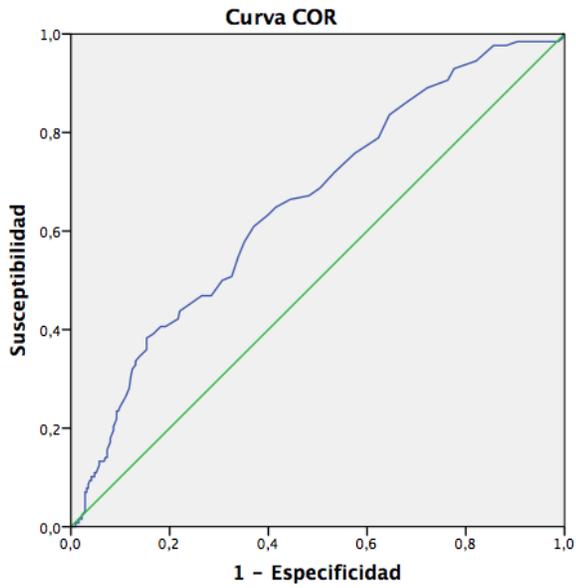


**Figura 1.2: PCR**

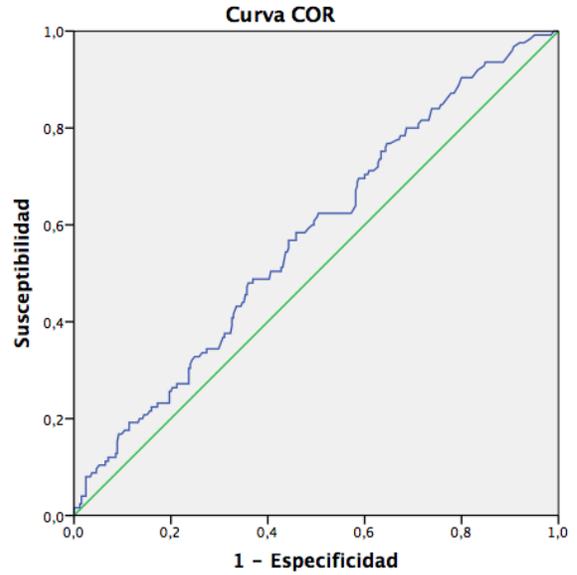


**Figura 1.3: PCT**

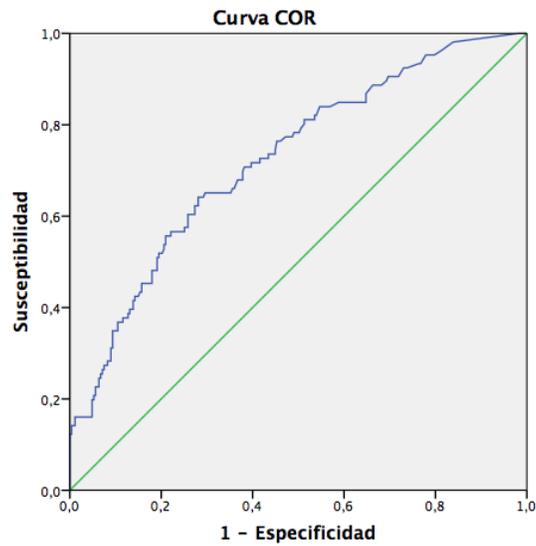
**Figura 2: Curvas ROC de los diferentes biomarcadores para bacteriemia.**



**Figura 2.1: Lactato**



**Figura 2.2: PCR**



**Figura 2.3: PCT**

# ANEXO 2

## MINIATURA DEL PÓSTER

### VALORACIÓN DE LA UTILIDAD DE BIOMARCADORES EN PACIENTES SÉPTICOS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS



**Autora :Paula Velayos García.**  
Alumno de 6º de medicina de la Facultad de Medicina de Valladolid



**Tutor: Raúl López Izquierdo.**

Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina. Médico adjunto del servicio Urgencias HURH.

#### INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye una alteración analítica y orgánica que se presenta con relativa frecuencia en los servicios de urgencias hospitalarias (SUH). Los conceptos de sepsis y shock séptico han cambiado recientemente abriéndose nuevas líneas de investigación al respecto. Existen biomarcadores (BM) que individualizados según un papel u otro, nos permiten orientar el diagnóstico y pronóstico de estos pacientes

#### OBJETIVOS

Valorar la utilidad diagnóstica y pronóstica del lactato, PCR y PCT en los pacientes sépticos en los SUH. Describir el perfil clínico del paciente con. Estudiar la prevalencia de bacteriemia y mortalidad hospitalaria entre este grupo de población

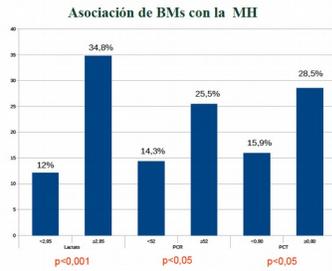
#### METODOLOGÍA

Estudio descriptivo retrospectivo. Ámbito: Urgencias Hospitalarias. Criterios inclusión: Pacientes mayores de 14 años incluidos en el código sepsis del servicio de urgencias hospitalario del Hospital Universitario Río Hortega desde Noviembre de 2013- Noviembre 2016. Variables independientes: Edad, Grupo edad: 14-40, 41-65, >65, género, comorbilidad, niveles de: lactato, PCR, PCT. Variables dependientes: mortalidad hospitalaria (MH) y hemocultivos positivos(HC+). Análisis estadístico: Descripción de la muestra. Estudio univariante mediante comparación de variables: cuantitativas: T-student, anova; cualitativas: Chi-cuadrado. Análisis de las curvas ROC de rendimiento diagnóstico para los niveles de lactato, PCR y PCT en relación con la MH y los HC+ Significación estadística:  $p < 0,05$ . Análisis estadístico: SPSS 20.0.

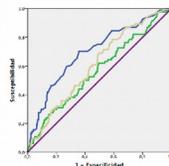
#### RESULTADOS

N: 539. Edad media: 73,3 (17,4). Varón: 55,1%. MH:119 (22,1%). Hemocultivos: 464 (100%). HC (+): 28,2%. Foco: Respiratorio: 37,3%, Urinario: 31,9%, Indeterminado: 12,5%, Abdominal: 10,9%, Otros: 5,8, No sepsis: 3,2%

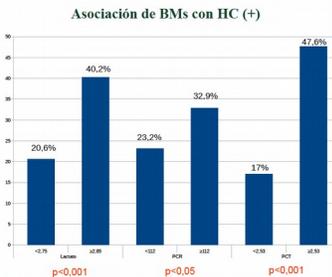
AUC significativas, punto de corte, S, E de los BM global y por por foco para MH



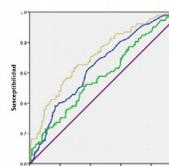
Curvas ROC de BM para MH Muestra Total



BM y FOCO	AUC IC 95%	Punto Corte	p	S	E
Global					
Lactato	0,690 (0,631-0,745)	0,001	2,85	0,67	0,65
PCR	0,579 (0,520-0,638)	0,001	52	0,79	0,34
PCT	0,590 (0,530-0,658)	0,001	0,80	0,67	0,51
Respiratorio					
Lactato	0,717 (0,634-0,800)	0,001	3,25	0,60	0,82
PCR	0,613 (0,516-0,710)	0,028	0,87	0,65	0,58
PCT					
Urinario					
Lactato	0,691 (0,574-0,809)	0,003	4,25	0,48	0,85
PCR	0,623 (0,494-0,751)	0,04	280	0,37	0,93
Abdominal					
Lactato	0,771 (0,601-0,942)	0,002	4,60	0,71	0,78
Indeterminado					
Lactato	0,672 (0,524-0,819)	0,04	2,00	0,93	0,33



Curva ROC de BM Para HC (+) Muestra Total.



AUC significativas, punto de corte, S, E de los BM global y por por foco para HC (+)

BM y FOCO	AUC IC 95%	Punto Corte	p	S	E
Global					
Lactato	0,659 (0,600-0,711)	0,001	2,75	0,61	0,63
PCR	0,573 (0,515-0,630)	0,017	112	0,58	0,54
PCT	0,724 (0,667-0,781)	0,001	2,53	0,64	0,71
Respiratorio					
Lactato	0,641 (0,531-0,750)	0,015	2,45	0,70	0,58
Urinario					
Lactato	0,717 (0,633-0,802)	0,001	2,75	0,63	0,70
PCR	0,753 (0,668-0,839)	0,001	3,13	0,67	0,76
Abdominal					
PCT	0,785 (0,639-0,931)	0,005	0,83	0,92	0,58
Indeterminado					
PCR	0,771 (0,644-0,898)	0,001	73	0,88	0,56
PCT	0,748 (0,598-0,898)	0,005	2,71	0,75	0,66

#### CONCLUSIONES

- De los Biomarcadores analizados el lactato se confirma como la mejor opción para la valoración del pronóstico de los pacientes con sospecha de sepsis en los Servicios de Urgencias Hospitalarias.
- La PCT demuestra un elevado poder predictivo de bacteriemia cuyos valores se elevan de forma significativa si se trata de microorganismos GN.
- La PCR se puede considerar como la peor molécula en términos de rendimiento pronóstico y diagnóstico.
- En la estratificación por foco se observa que los rendimientos de cada molécula varían de forma importante así como los distintos valores obtenidos en términos de sensibilidad y especificidad.

# ANEXO 3

## INFORME FAVORABLE DEL CEIC HURH



### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dña. ROSA M<sup>a</sup> CONDE VICENTE, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Valladolid Oeste

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Trabajo Fin de Grado titulado: **"Valoración de la utilidad de biomarcadores en pacientes sépticos en los Servicios de Urgencias Hospitalarios"**, Código Interno CEIC: 137/16 y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por la alumna Dña. **Paula Velayos García**, siendo su tutor en el Hospital Universitario Río Hortega, el **Dr. Raúl López Izquierdo**.

Lo que firmo en Valladolid, a 1 de Diciembre de 2016.

  
**Fdo. Dña. Rosa M<sup>a</sup> Conde Vicente**  
**Secretario CEIC**



**Sacyl**  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
"RÍO HORTEGA"  
COMITÉ ÉTICO DE  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

