

M. Cecilia Yañez Palma<sup>1</sup>   
Francisco Roman<sup>2</sup>  
Ferrán Llopis-Roca<sup>3</sup>   
Marcos Fragiell<sup>4</sup>   
Agustín Julián Jiménez<sup>5</sup>   
Francisco Javier Martín-Sánchez<sup>6</sup>  
Juan González del Castillo<sup>7</sup> 

# Utilidad de la región medial de la pro-adrenomodulina para la detección de bacteriemia verdadera en pacientes mayores atendidos en urgencias por sospecha de infección

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Alicante, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España.

<sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

## Article history

Received: 7 September 2023; Revision Requested: 30 October 2023; Revision Received: 8 November 2023;

Accepted: 20 November 2023; Published: 18 December 2023

## RESUMEN

**Introducción.** La predicción de bacteriemia en urgencias es importante para la toma de decisiones iniciales. La población mayor un reto diagnóstico. El objetivo fue evaluar la capacidad de la región medial de la pro-adrenomodulina (MR-proADM) para identificar bacteriemia verdadera (BV) en pacientes mayores atendidos en tres servicios de urgencias.

**Metodología.** Estudio observacional incluyendo pacientes  $\geq 75$  años atendidos por sospecha de infección en los que se extrajo un hemocultivo (HC). Se recogieron variables sociodemográficas, comorbilidad, hemodinámicas, analíticas y biomarcadores [MR-proADM, procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y lactato]. La variable de resultado fue un verdadero positivo en el hemocultivo.

**Resultados.** Se incluyeron 109 pacientes con edad media de 83 (DE 5,5) años. En 22 pacientes (20,2%) se obtuvo un diagnóstico final de BV. Las variables independientes para predecirla fueron PCT (OR13,9; IC95%: 2,702-71,703;  $p=0,002$ ), MR-proADM (OR4,081; IC95%: 1,026-16,225;  $p=0,046$ ) y temperatura (OR 2,171; IC95%: 1,109-4,248;  $p=0,024$ ). Considerando el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el MR-proADM (2,13 mg/dl), se obtuvo una sensibilidad (Se) de 73%, una especificidad (E) de 71%, un valor predictivo positivo (VPP) de 39%, un valor predictivo negativo (VPN) de 91%, un coeficiente de verosimilitud positivo (LHR+) de 2,53 y un coeficiente de verosimilitud negativo (LHR-) de 0,38; para PCT (0,76 mg/dl) se obtuvo una Se de 90%, E de 65%, VPP de

40%, VPN de 96%, LHR+ 2,64 y un LHR- de 0,14. Al combinar ambos, se observó una Se de 69%, E de 84%, VPP de 52%, VPN de 91%, LHR+ de 4,24 y un LHR- de 0,38.

**Conclusión.** Niveles elevados de PCT y MR-proADM se asocian a un riesgo incrementado de BV y la combinación de ambos mejora la capacidad para identificar estos pacientes.

**Palabras clave:** Pro-adrenomodulina, biomarcador, bacteriemia, anciano, servicio de urgencias.

## Utility of the medial region of pro-adrenomodulin for the detection of true bacteremia in elderly patients treated in the emergency department for suspected infection

## ABSTRACT

**Background.** The prediction of bacteremia in the emergency department (ER) is important for initial decision-making. The elderly population is a diagnosis challenge. The objective was to evaluate the accuracy of mid regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) to identify true bacteremia (BV) in elderly patients attended in 3 hospital emergency departments.

**Methods.** Observational study including patients  $\geq 75$  years of age or older attended in the ER for suspected infection in whom a blood culture (BC) was extracted. Sociodemographic, comorbidity, hemodynamic and analytical variables, biomarkers [MR-proADM, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and lactate] and final diagnosis were collected. The primary outcome was a true positive on a blood culture.

**Results.** A total of 109 patients with a mean age of 83

Correspondencia:  
Juan González del Castillo  
Hospital Clínico San Carlos  
Calle Profesor Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, España  
E-mail: jgonzalezcast@gmail.com

(SD: 5.5) years were included. A final diagnosis of BV was obtained in 22 patients (20.2%). The independent variables to predict it were PCT (OR: 13.9; CI95%: 2.702-71.703;  $p=0.002$ ), MR-proADM (OR: 4.081; CI95%: 1.026-16.225;  $p=0.046$ ) and temperature (OR: 2.171; CI95%: 1.109-4.248;  $p=0.024$ ). Considering the cut-off point for MR-proADM (2.13 mg/dl), a sensitivity (Se) of 73%, specificity (E) of 71%, a positive predictive value (PPV) of 39%, a negative predictive value (NPV) of 91%, a positive likelihood ratio (LHR+) of 2.53 and a negative likelihood ratio (LHR-) of 0.38; for PCT (0.76 mg/dl) a Se of 90%, E of 65%, PPV of 40%, NPV of 96%, LHR+ 2.64 and a LHR- of 0.14 were obtained. When combining both, a Se of 69%, E of 84%, PPV of 52%, NPV of 91%, LHR+ of 4.24 and LHR- of 0.38 were observed.

**Conclusions.** Elevated levels of PCT and MR-proADM were independently associated with an increased risk of BV and the combination of both improves the accuracy to identify these patients.

**Keywords:** Pro-adrenomedullin, biomarker, bacteremia, elderly, emergency department.

## INTRODUCCIÓN

Los procesos infecciosos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son cada vez más frecuentes. Su pronóstico depende de la virulencia del microorganismo infectante, la respuesta fisiológica del huésped y la adecuación del tratamiento instaurado [1]. Un diagnóstico precoz y una evaluación de la gravedad es crucial para poder poner en marcha estrategias terapéuticas adecuadas [2].

Durante la valoración inicial, ante la sospecha de un cuadro infeccioso, la toma de hemocultivos (HC) en los SUH se lleva a cabo en el 15% de los casos [3]. El mayor número de bacteriemias confirmadas se obtienen de los pacientes con infección del tracto urinario y neumonías, siendo los agentes causales más frecuente *Escherichia coli*, con un 35%, y *Streptococcus pneumoniae*, con un 75%, para cada uno de los modelos de infección entre los HC positivos extraídos en los SUH. No obstante, un 10% de las bacteriemias corresponden a un foco desconocido [3,4].

Cabe destacar que la rentabilidad diagnóstica de los HC obtenidos en los SUH es muy variable, entre el 2-20% de los casos [3], de los cuales el 3-5% de los HC positivos corresponden a "bacteriemias ocultas" (HC con aislamiento significativos de pacientes que han sido dados de alta) y un 3% corresponden a "HC contaminados" [3,5]. Estos hechos conllevan, incremento de las pruebas diagnósticas, de la estancia hospitalaria y de la administración de tratamientos antibióticos innecesarios con una repercusión directa en los costes sanitarios [6]. Por otro lado, los aislamientos microbiológicos en pacientes dados de alta de los servicios de urgencias puede acarrear un retraso en el inicio del tratamiento, así como un aumento de la morbilidad [6].

La bacteriemia comunitaria, que se define como la presencia de bacterias en la sangre dentro de las primeras 48 horas

de su hospitalización [6], presenta una incidencia creciente de hasta 1-2/1000 de las atenciones en los SUH y de unos 6-10 episodios/1000 de los ingresos hospitalarios [7]. Además, alcanza una mortalidad a los 30 días de entre un 10-25% [7], en relación directa con la gravedad, el foco primario y las características de los pacientes (edad, comorbilidad) [8,9].

Es de destacar que el 51% de las NAC y el 36% de las ITU se diagnostican en pacientes mayores de 70 años [10-12]. Establecer una indicación adecuada para la extracción de HC en éste subgrupo de pacientes es más complicado debido a que sus manifestaciones clínicas no son tan evidentes como en el paciente adulto. Se ha observado que hasta un 15% de éstos pacientes con bacteriemia pueden presentarse afebriles y es por todo ello que las tasas de mortalidad a corto y largo plazo son superiores [13].

Poder predecir las bacteriemias verdaderas (BV) en pacientes que acuden al SUH es muy importante. De ello depende el diagnóstico, pronóstico y la toma de decisiones más importantes como altas, ingresos hospitalarios o administración de forma precoz y adecuada del antimicrobiano [14]. Conocer esta información puede ser de utilidad para evitar las altas improcedentes o ingresos innecesarios. Es por ello que el objetivo de muchos autores se ha centrado en encontrar modelos predictivos que combinen distintas variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, incluyendo los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) que aumenten el poder predictivo de los modelos clínicos [15-17]. De todos ellos, se ha visto que la procalcitonina (PCT) es muy sensible y específica para predecir BV, con un alto VPN, que permitiría descartarla y evitar la toma innecesaria de hemocultivos [18].

La región medial de la pro-adrenomedulina (MR-proADM) es un potente péptido vasodilatador cuyos niveles se elevan en situaciones de estrés celular, especialmente cuando existe daño endotelial. La distribución tisular de la adrenomedulina es amplia y está especialmente presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, glándula suprarrenal y en el adipocito. La MR-proADM es un buen biomarcador para estratificar el riesgo de malos resultados asociados a los procesos infecciosos [19]. Su utilidad para este propósito en población de edad avanzada también ha sido comunicada [20]. No existen, sin embargo, estudios que evalúen su capacidad para identificar la bacteriemia, ni en población general ni específicamente en pacientes mayores.

En base a lo expuesto previamente, el objetivo de este trabajo fue evaluar la precisión de la MR-proADM para predecir BV en pacientes de edad avanzada atendidos en el SUH por un proceso infeccioso.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio.** Se trata de un análisis secundario de los datos obtenidos en los estudios SIDED [21] y ADAPTED [19]. Ambos fueron estudios de cohortes prospectivas, observacionales y multicéntricos que incluyeron, de manera consecutiva, pacientes atendidos en los SUH de los hospitales participantes

(Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona y Hospital Clínico San Carlos, Madrid) con sospecha clínica de infección y en los que era precisa la obtención de sangre para una analítica convencional siguiendo los protocolos rutinarios de atención, el primero de carácter internacional y el segundo nacional. El objetivo de ambos fue valorar la utilidad de MR-proADM para estratificar el riesgo de mortalidad de estos pacientes, estableciéndose un periodo de seguimiento de 30 días desde la visita índice. Los estudios 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 consultando la historia clínica hospitalaria.

Durante ambos estudios, las mediciones de proteína C reactiva (PCR) y lactato se obtuvieron como parte de la evaluación de rutina estándar. 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 servicio de urgencias, con su previo consentimiento para la inclusión en el estudio y poder realizar la medición de MR-proADM y PCT. En el estudio SIDED, para medir las concentraciones de PCT y MR-proADM se utilizó una plataforma de inmunoensayo comercializada (KRYPTORTM, Thermo Fisher Scientific, Alemania). En el estudio ADAPTED, se utilizó un dispositivo de biomarcador dúplex en el punto de atención, no disponible comercialmente (Samsung LABGEO IB10, Nexus, EE.UU.). Las muestras, en este caso, se midieron durante los 15 minutos siguientes a ser extraídas. En ninguno de los dos estudios, los resultados de PCT ni de MR-proADM estuvieron disponibles para el médico tratante durante la valoración en inicial u hospitalización del paciente.

La extracción de los HC se realizó por la técnica estándar por venopunción percutánea. En cada paciente se realizaron dos extracciones separadas entre sí en el tiempo y asegurando que los sitios de venopunción fueran diferentes. Los HC se transportaron manualmente al servicio de Microbiología para su procesamiento inmediato con el sistema automático de lectura Bactec/Alert® (BioMérieux, Durham, NC, EE. UU). El tiempo de incubación de los HC fue de 5-7 días. Se definió como BV el aislamiento de bacterias habitualmente patógenas en uno o los dos HC con un cuadro clínico compatible. Se definió como HC contaminado ante el aislamiento en una sola botella de HC de *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Bacillus* spp, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus* spp, *Propionibacterium* spp, *Corynebacterium* spp, y otros bacilos grampositivos cuando se interpretó la ausencia de significado clínico en estos casos (confirmado según la historia, el criterio del médico responsable y de Microbiología). La solicitud o no de hemocultivos en los pacientes se basó en los protocolos de práctica clínica habitual en los servicios de urgencia, que incluye la presencia de temperatura mayor o igual a 38°C en población general o mayor o igual de 37,5°C en población mayor de 75 años, o la sospecha clínica de bacteriemia por la presencia de escalofríos o tiritona.

El coordinador local del estudio fue el responsables de

recopilar y registrar todos los datos clínicos en un formulario estandarizado para cada paciente a lo largo de la investigación. Todos los pacientes fueron incluidos de acuerdo con la Declaración de Helsinki y se obtuvo la aprobación ética de los Comités Éticos correspondientes de todos los hospitales participantes (referencia HCSC/17/088-E).

**Centro de estudio.** Los Servicios de Urgencias participantes pertenecen a 3 hospitales universitarios de tercer nivel (> 800 camas) y están involucrados en la red de investigación del grupo de infección de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

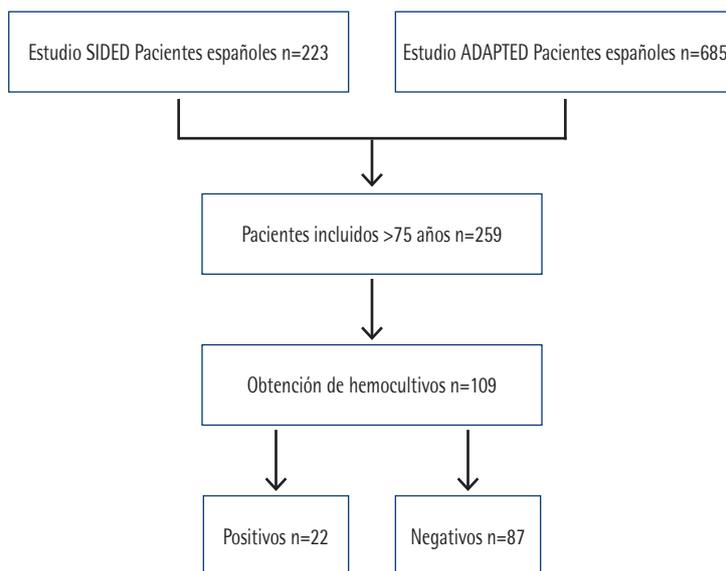
**Criterios de inclusión.** Para el presente estudio se seleccionaron los pacientes de 75 o más años incluidos en los centros españoles participantes en ambos estudios, SIDED y ADAPTED, en los que se obtuvo un hemocultivo durante su atención urgente por sospecha clínica de infección.

**Definición de variables.** Se recogieron los datos sociodemográficos de los pacientes (sexo, edad), la existencia de comorbilidades (enfermedad cardiovascular, respiratoria, inmunodeficiencias, diabetes, enfermedad renal, hepática, cáncer y enfermedad del sistema nervioso central), variables hemodinámicas [temperatura en grados centígrados (°C), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y saturación de oxígeno (Sat O2%)], variables analíticas (leucocitos, plaquetas, urea, creatinina, bilirrubina) y el diagnóstico final del paciente. Respecto a los biomarcadores de respuesta inflamatoria, se recogieron los resultados MR-proADM, lactato, PCT y PCR.

Las escalas clínicas SOFA (*Sepsis related Organ Failure Assessment*), qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment*) y NEWS (*National Early Warning Score*) se calcularon retrospectivamente. Por último, se recogió información sobre los resultados clínicos de los pacientes: estancia media, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), reingreso hospitalario y mortalidad. La supervivencia se censuró a 30 días después de la evaluación en el servicio de urgencias, y los pacientes dados de alta antes de este momento fueron contactados posteriormente por teléfono para determinar el estado de supervivencia.

Para el presente trabajo, se definió como variable principal un resultado verdadero positivo en un hemocultivo extraído durante la atención en Urgencias, es decir, la presencia de BV. Para ello se recogieron los resultados de los mismos.

**Análisis estadístico.** Las variables categóricas se expresan como números y porcentajes y las variables cuantitativas como medias y desviaciones estándar. Las variables categóricas se compararon con la prueba ji-cuadrado de Pearson o Fisher y las variables cuantitativas con la prueba t de Student (o la prueba U de Mann-Whitney si la distribución no era normal). Todos los pacientes fueron clasificados en 2 grupos: pacientes con BV o sin BV. Para la identificación de BV se calcularon los valores de sensibilidad (Se), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva (LHR+) y razón de verosimilitud negativa (LHR-).



**Figura 1** Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes

La eficacia para la predicción de BV se estudió mediante el análisis de las curvas *receiver operating characteristic* (ROC) con el intervalo de confianza (IC) 95% del área bajo la curva (ABC) de la curva ROC. El estudio multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística. Se eligió el método «introducir», que fuerza la inclusión de todas las variables elegidas del modelo, que fueron aquellas que tuvieron significación estadística en el análisis univariable. Los resultados de las comparaciones se expresaron por los valores de  $p$  y las *odds ratio* (OR), con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), aceptándose como significativo un valor de  $p < 0,05$  o si el IC 95% de la OR excluye el valor 1. Debido a la naturaleza exploratoria del presente trabajo, no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra a priori.

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS para Windows 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). En este estudio se utilizó la declaración STARD para la realización de estudios de precisión diagnóstica [22].

## RESULTADOS

Del total de 908 pacientes incluidos en los SUH españoles en las dos cohortes de pacientes, 259 presentaban 75 años o más y de ellos en 109 se solicitaron hemocultivos, quienes representan la muestra final para el presente estudio (Figura 1). En 22 de los pacientes se obtuvo un diagnóstico final de bacteriemia verdadera. En 3 pacientes se aisló un *Staphylococcus coagulasa* negativo que se consideró contaminación.

La edad media de los pacientes en los que se obtuvo HC fue de 83 (DE 5,5) años, con predominio del sexo varón con el 58,7% (64). Del total de episodios, los procesos del tracto res-

piratorio inferior (45%) y urinarios (26,6%) fueron los orígenes más comunes de la infección. Las características de los pacientes, signos vitales, datos de laboratorio, modelo de infección, cálculo de las escalas clínicas, resultados de los biomarcadores e indicadores clínicos, se muestran en la Tabla 1 en función de la presencia o no de BV. En el análisis univariante, destacar que los pacientes con BV presentaban con más frecuencia temperatura y frecuencia cardíaca más elevada. Respecto a los BMRII, los pacientes con BV presentaban niveles más bajos de lactato, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la PCR y tenían incrementados los niveles de PCCT y MR-proADM. Los puntos de corte óptimos para diferenciar a los pacientes con BV fueron para PCT  $> 0,76$  mg/dl y para MR-proADM  $> 2,13$  mg/dl.

La etiología agrupada y por microorganismo de las BV se observan en la Tabla 2. Los aislamientos más frecuentes en nuestra serie fueron Gram positivos en 14 (63,9%) de los pacientes. Entre los microorganismos Gram negativos, el aislamiento más frecuente fue *E. coli* en 5 oportunidades (22,7%). Por parte de los grampositivos, *Enterococcus faecalis* fue el más prevalente, aislado también en 5 (22,7%) pacientes.

En el análisis de ABC-ROC para los BMRII (PCT, Lactato, PCR y MR-proADM) y la variable clínica temperatura, se encontró que MR-proADM tuvo un ABC-ROC de 0,739 (IC 95%: 0,613-0,865;  $p < 0,001$ ) y PCT de 0,820 (IC95%: 0,732-0,908,  $p < 0,001$ ), mientras que las ABC-ROC de la temperatura, lactato y PCR fueron  $< 0,7$  (Figura 2). Para el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el MR-proADM (2,13 mg/dl), se obtuvo una Se de 73%, E de 71%, un VPP de 39%, VPN de 91%, un LR+ de 2,53 y un LR- de 0,38 (Tabla 3). Para el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico de la PCT

<b>Tabla 1</b>		<b>Características de los pacientes incluidos en el estudio en función de presentar o no una bacteriemia verdadera.</b>			
	Total (n=109)	HC positivo (n=22)	HC negativo (n=87)	p	
<b>Datos demográficos</b>					
Edad (años) [media (DE)]	83,5 (5,5)	83,1 (5,6)	83,8 (5,5)	0,282	
Varón [n(%)]	64 (58,7)	12 (54,5)	52 (59,8)	0,657	
<b>Comorbilidad</b>					
Cardiovascular [n(%)]	72 (66,1)	13 (59,1)	59 (67,8)	0,440	
Respiratoria [n(%)]	42 (38,5)	7 (31,8)	35 (40,2)	0,469	
Inmunodeficiencia [n(%)]	14 (12,8)	3 (13,6)	11 (12,6)	0,901	
Diabetes [n(%)]	29 (26,6)	5 (22,7)	24 (27,6)	0,645	
Enfermedad renal [n(%)]	22 (22,2)	5 (22,7)	17 (19,5)	0,739	
Enfermedad hepática [n(%)]	8 (7,3)	3 (13,6)	5 (5,7)	0,205	
Cáncer [n(%)]	40 (36,7)	11 (50,0)	28 (33,3)	0,275	
Enfermedad del SNC [n(%)]	35 (32,1)	3 (13,6)	32 (36,8)	0,038	
Otra [n(%)]	41 (37,6)	8 (36,4)	33 (37,9)	0,892	
Índice de Charlson [media (DE)]	3,2 (1,8)	3,3 (1,9)	3,2 (1,7)	0,601	
<b>Signos vitales</b>					
Temperatura (°C) [mediana (RIC)]	38 (37-38,2)	38,3 (38-39)	38 (37,2-38,2)	0,003	
Frecuencia cardíaca (lpm) [mediana (RIC)]	90 (78-106)	95 (80-110)	90 (75-105)	0,020	
Frecuencia Resp. (rpm) [mediana (RIC)]	18 (16-22)	18 (16-23)	20 (17-22)	0,483	
PAS (mm Hg) [mediana (RIC)]	130 (110-147)	118 (99-140)	130 (108-147)	0,194	
PAD (mm Hg) [mediana (RIC)]	65 (56-77)	61 (55-67)	67 (56-77)	0,129	
PAM (mm Hg) [mediana (RIC)]	86 (76-99)	82 (69-93)	87 (77-99)	0,095	
Sat O2 (%) [mediana (RIC)]	94 (91-96)	95 (93-96)	93 (90-95)	0,752	
<b>VARIABLES ANALÍTICAS</b>					
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) [mediana (RIC)]	11,1 (7,6-15,5)	10,7 (5,9-15,4)	11,6 (8-15,6)	0,375	
Trombocitos (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) [mediana (RIC)]	188 (134-262)	157 (116-221)	189 (141-270)	0,036	
Urea (mg/dL) [mediana (RIC)]	47 (27-70)	50 (35-61)	51 (33-74)	0,287	
Creatinina (mg/dL) [mediana (RIC)]	1 (0,9-1,5)	1,2 (1-1,5)	1 (0,9-1,4)	0,629	
Bilirrubina (mg/dL) [mediana (RIC)]	1,0 (0,5-2,1)	0,9 (0,7-1)	1 (0,5-2)	0,785	
<b>Tipo de infección</b>					
Respiratoria [n(%)]	49 (45,0)	8 (36,4)	41 (47,1)	0,365	
Gastrointestinal [n(%)]	10 (9,2)	1 (4,5)	9 (10,3)	0,400	
Intraabdominal [n(%)]	13 (11,9)	5 (22,7)	8 (9,2)	0,080	
Urinaria [n(%)]	29 (26,6)	6 (27,3)	23 (26,4)	0,937	
Catéter [n(%)]	4 (3,7)	2 (9,1)	2 (2,3)	0,130	
IPPB [n(%)]	4 (3,7)	1 (4,5)	3 (3,4)	0,807	
Foco desconocido [n(%)]	6 (5,5)	1 (4,5)	5 (5,7)	0,825	
Otro [n(%)]	8 (7,3)	3 (13,6)	5 (5,7)	0,205	
<b>Escalas clínicas</b>					
qSOFA [mediana (RIC)]	6 (1,9)	3 (2,7)	3 (1,4)	0,423	
NEWS score [mediana (RIC)]	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	0,082	
NEWS score [mediana (RIC)]	5 (3-8)	6 (4-10)	7 (4-8)	0,080	
SOFA score [mediana (RIC)]	2 (0-4)	2 (1-3)	2 (0-4)	0,858	
<b>Biomarcadores</b>					
Proteína C reactiva (mg/dL) [mediana (RIC)]	9,1 (3-17,4)	6,7 (3,3-12,5)	9,1 (3-16,3)	0,664	
Lactato (mg/dL) [mediana (RIC)]	1,6 (1,2-2,5)	2 (1,2-2,9)	2,2 (1,5-3,1)	0,014	
Procalcitonina (mg/dL) [mediana (RIC)]	0,6 (0,1-2)	3,7 (1-13,5)	1,2 (0,3-6,5)	<0,001	
MR-proADM (mg/dL) [mediana (RIC)]	1,6 (1,2-2,7)	2,8 (2-3,8)	2,2 (1,5-3)	<0,001	
<b>Indicadores de resultado</b>					
Estancia media (días) [media (DE)]	11,8 (11,4)	12,1 (12,0)	11,7 (11,2)	0,336	
Ingreso en UCI [n(%)]	5 (4,6)	1 (4,5)	4 (4,6)	0,992	
Reingreso [n(%)]	6 (5,5)	2 (9,1)	4 (4,6)	0,409	
Mortalidad [n(%)]	10 (9,2)	0 (0)	10 (11,5)	0,095	

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; SNC: Sistema Nervioso Central; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; Sat O2: saturación basal de oxígeno; IPPB: infección de piel y partes blandas; qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment; SOFA: Sepsis related Organ Failure Assessment; NEWS: National Early Warning Score

Microorganismo	N	%
<b>Gramnegativo</b>	<b>8</b>	<b>36,4</b>
<i>Escherichia coli</i>	5	22,7
<i>Escherichia coli</i> BLEE	2	9,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4,5
<b>Grampositivo</b>	<b>14</b>	<b>63,6</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	22,7
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	13,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	4,5
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	3	13,7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	4,5

BLEE: betalactamasas de espectro extendido

(0,76 mg/dl), se obtuvo una Se de 90%, E de 65%, VPP de 40%, VPN de 96%, LR+ 2,64 y un LR- de 0,14. Al combinar ambos BMRII se observa una Se de 69%, E de 84%, VPP de 52%, VPN de 91%, LHR+ de 4,24 y un LHR- de 0,38 (Tabla 3), es decir se incrementa el LHR+ sin modificarse el LHR-.

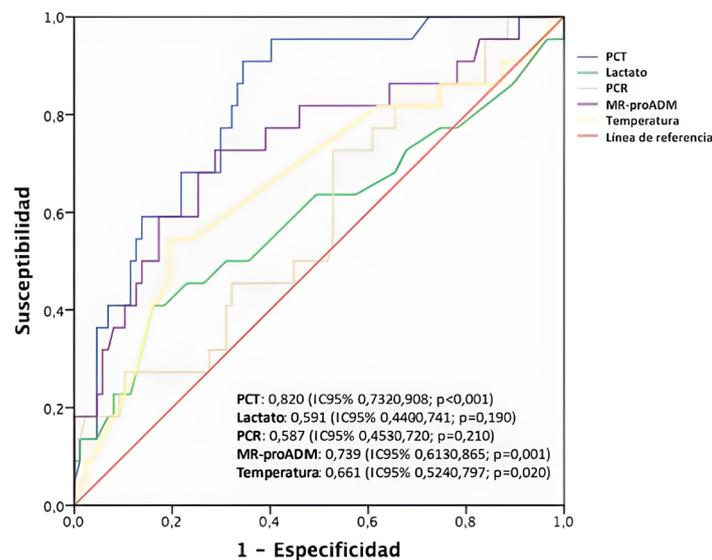
Las variables independientes que mantuvieron la significación estadística para predecir BV, tras realizar análisis multivariado, fueron PCT (OR 13,9; IC95%: 2,702-71,703;  $p=0,002$ ), MR-proADM (OR 4,081; IC 95%: 1,026-16,225;  $p=0,046$ ) y temperatura (OR 2,171; IC 95% 1,109-4,248;  $p=0,024$ ) (Tabla 4).

Finalmente, reseñar que no hubo fallecimientos a los 30 días entre los pacientes que presentaban BV, mientras que en los pacientes con HC negativos hubo 10 (11,5%) fallecidos. En cuanto al reingreso hospitalario, hubo 2 (9,1%) casos en los pacientes con BV frente a 4 (4,6%) en pacientes con HC negativos. La estancia media y el ingreso en UCI fueron similares en ambos grupos.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que en una población mayor atendida en urgencias por sospecha de infección, los BMRII que presentaron una precisión significativamente mayor para detectar BV fueron MR-proADM y PCT, siendo los puntos de corte óptimos de 2,13 mg/dl y 0,76 mg/dl, respectivamente. PCT presentó el mejor ABC-ROC de entre todos los biomarcadores analizados. La combinación de PCT y MR-proADM mejoró el LHR+ sin empeoramiento del LHR-. La utilización de estos biomarcadores de manera combinada podría, por tanto, ayudar a mejorar la toma de decisiones en urgencias sobre la necesidad o no de obtener hemocultivos en población anciana e iniciar de forma precoz el tratamiento antibiótico. Existen múltiples estudios en la literatura sobre la combinación de BMRII para mejorar la predicción de progresión de la infección [23], mortalidad [24] o rehospitalización [25].

Los estudios realizados con MR-proADM se han centrado en su capacidad pronóstica en el paciente que acude a urgencias por sospecha de infección, siendo superior al resto de BMRII para identificar pacientes graves en un estadio precoz, incluso antes de que se desarrolle el deterioro clínico del



PCT: procalcitonina; MR-proADM: región medial de la proadrenomodulina; PCR: proteína C reactiva

Figura 2 Capacidad predictiva de bacteriemia. ABC-ROC

Tabla 3		Rendimiento diagnóstico de los biomarcadores para predecir bacteriemia.				
	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)	VPP % (IC 95%)	VPN % (IC 95%)	LHR+ % (IC 95%)	LHR- % (IC 95%)
PCT >0,76	0,90 (0,72-0,97)	0,65 (0,55-0,75)	0,4 (0,27-0,53)	0,96 (0,88-0,99)	2,64 (1,92-3,62)	0,14 (0,04-0,52)
MR-proADM >2,13	0,73 (0,52-0,87)	0,71 (0,61-0,80)	0,39 (0,25-0,54)	0,91 (0,82-0,95)	2,53 (1,67-3,84)	0,38 (0,19-0,77)
PCT + ADM	0,69 (0,47-0,84)	0,84 (0,75-0,91)	0,52 (0,34-0,68)	0,91 (0,83-0,96)	4,24 (2,42-7,45)	0,38 (0,20-0,70)

VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; LHR+: razón de verosimilitud positiva; LHR-: razón de verosimilitud negativa ; IC: Intervalo de Confianza; PCT: procalcitonina; MR-proADM: región medial de la proadrenomodulina.

Tabla 4		Análisis multivariante		
	Odd Ratio	IC95%	P	
Temperatura	2,171	1,109-4,248	0,024	
PCT	13,918	2,702-71,703	0,002	
MR-proADM	4,081	1,026-16,225	0,046	

PCT: procalcitonina; MR-proADM: región media de la proadrenomodulina

paciente o se eleven el resto de biomarcadores [26]. Nuestro trabajo muestra que puede dar información acerca de la probabilidad de BV, lo que complementa lo conocido hasta ahora sobre este marcador.

Es conocido que la bacteriemia es una condición médica grave que puede llevar a complicaciones potencialmente mortales. En los últimos años los estudios sobre factores predictores de bacteriemia se han multiplicado, proponiendo distintos modelos, aunque ninguno adaptado a pacientes > 75 años [27,28]. En ellos, el biomarcador PCT, a diferencia de MR-proADM, ha sido el más estudiado adquiriendo gran relevancia como factor independiente bacteriemia, con una capacidad diagnóstica incluso mayor que algunos modelos [29,30], resultado concordantes con nuestros hallazgos.

Aunque existen escasos estudios en la literatura que hayan evaluado la capacidad de MR-proADM para la detección de bacteriemia, sus resultados se alinean con los de nuestro trabajo, mostrando que la elevación de MR-proADM se correlaciona con la presencia de bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e infección urinaria [31,32]. No obstante, esta correlación no se encontró en pacientes pediátricos oncológicos evaluados por fiebre neutropénica [33]. No existen en la literatura estudios específicos en población mayor para evaluar su capacidad como predictor de bacteriemia.

En general, los procesos infecciosos en los pacientes mayores de >75 años son más complejos de diagnosticar y de estratificar el riesgo de mala evolución por las características de esta población, por lo que la utilización de BMRII resulta fundamental para un manejo clínico más preciso de esta población. No obstante, los datos publicados en población general sobre la utilidad de los biomarcadores hay que comprobarlos en esta población de manera específica debido a que la respuesta podría estar condicionada por la reserva funcional de los pacientes y no ser, por tanto, útiles. Un ejemplo de ello es lo conocido respecto a la PCR, que en los pacientes adultos mayores suele presentar valores superiores a la normalidad, y sin capacidad para diferenciar la etiología del proceso [20,34]. Es decir, una determinación elevada en los SU tiene un rendimiento diagnóstico limitado para confirmar o determinar la presencia de infección bacteriana, bacteriemia o para estratificar el pronóstico de los pacientes.

Por su parte, no debemos olvidar que el lactato como marcador de hipoperfusión tisular, es un excelente biomarcador pronóstico que se correlaciona con un incremento de la mortalidad, a la vez que es inespecífico y no es útil para el proceso diagnóstico de infección ni para la detección de bacteriemia, tampoco en población anciana [35]. La investigación de MR-proADM no se limita a la patología infecciosa. Una reciente revisión sistemática evaluó su utilidad pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio, mostrando que es un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes y su utilización podría contribuir a su estratificación del riesgo durante la evaluación inicial [36].

Por último cabe reseñar que el coste de la determinación de MR-proADM varía entre 15 y 25 € en los diferentes centros. No obstante, un reciente estudio evaluó el impacto económico de la inclusión de MR-proADM en la práctica clínica habitual, mostrando que era una medida coste-eficaz al lograr una reducción de los costes globales por paciente en España, Italia, Alemania y Reino Unido de 626 a 1.277 euros [37], por lo que debería valorarse su inclusión en práctica clínica habitual considerando estos datos, así como su utilidad para la toma inicial de decisiones.

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones a señalar. En primer lugar, al tratarse de un estudio observacional, la indicación de extracción de HC estaría condicionada por la decisión del médico responsable. Aunque existen unos criterios comunes, reseñados en la metodología, existe un componente subjetivo en la evaluación médica que puede influir en la toma o no de hemocultivos. En un 57,9% de los pacientes que acudieron a urgencias por un proceso infeccioso no se obtuvieron HC, lo que podría estar condicionado por la presentación clínica de los pacientes, incurriendo en un sesgo de selección. En segundo lugar, tampoco se registró si los pacientes incluidos habían recibido tratamiento antibiótico previamente, lo que podría condicionar el resultado del HC. En tercer lugar, se trata de un estudio observacional, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos. La prevalencia de BV y mortalidad en otros hospitales y entornos clínicos puede diferir significativamente entre sí y, por tanto, los resultados de nuestro estudio no son directamente transferibles. En cuarto lugar, los pacientes fueron incluidos en este estudio 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 criterio de inclusión en el estudio, es que existiera un diagnóstico clínico de infección en el SUH, algo que puede o no confirmarse posteriormente durante la evolución del paciente. A pesar de las limitaciones consideramos que nuestro estudio refleja la realidad clínica de un SUH y el potencial beneficio del uso de la MR-proADM en población mayor para la identificación de pacientes con BV durante su atención inicial en urgencias por un proceso infeccioso.

## CONCLUSIÓN

Niveles elevados de PCT y MR-proADM se asocian a un riesgo incrementado de BV y la combinación de ambos mejora la capacidad para identificar estos pacientes. La implementación de la determinación de dichos biomarcadores puede aumentar la rentabilidad diagnóstica de los hemocultivos, posibilitando una mejora en la calidad asistencial y una mejora de los costes, al mejorar la toma de decisiones por parte del médico asistencial sobre la necesidad o no de su extracción y la instauración de tratamiento antibiótico precoz. En definitiva, el uso de éste parámetro podría mejorar la práctica clínica habitual en los SUH.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo es un análisis secundario a partir de pacientes incluidos en los estudios SIDED y ADAPTED. Ambos estudios fueron financiados por una subvención no condicionada de Thermo Fisher (Alemania). Sin embargo, la organización de la financiación no tuvo ningún papel en la recopilación, gestión, análisis, interpretación de los datos, preparación, revisión, aprobación del manuscrito ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Díaz R, Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, et al. Capacidad del lactato, procalcitonina y de los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias*. 2022;34:181-9.
2. Julián-Jiménez A, García DE, González Del Castillo J, López Tapia JD. De la guías internacionales "Campaña para sobrevivir a la sepsis 2021" a las guías para "Detectar, prevenir la progresión y atender a los pacientes con infección grave en urgencias" elaboradas por urcenciólogos. *Emergencias*. 2022;34:471-3.
3. Módol Deltell JM, Tudela Hita P. Bacteriemia oculta o bacteriemia en pacientes adultos dados de alta desde Urgencias. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):111-3.
4. Julián-Jiménez A, Timón Zapata J, Laserna Mendieta EJ, Parejo Miguez R, Flores Chacartegui M, Gallardo Schall P. Capacidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)*. 2014 Apr;142(7):285-92.
5. Martín-Sánchez FJ G del CJ. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios? *Emergencias*. 2015;27:73-4.
6. Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(5):335-40.
7. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Aspiroz C, Ezpeleta Galindo A, Boned Juliani B. Estacionalidad de las bacteriemias en urgencias. *Emergencias*. 2019;31:399-403
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 18;43(3):304-77.
9. Julián-Jiménez A, Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Santillán-Santos DA, Rosas Romero FA, Sánchez Arreola D, et al. Declaración de Guadalajara: una visión constructiva desde el servicio de urgencias a partir de la Surviving Sepsis Campaign 2021. *Emergencias*. 2023;35:53-64.
10. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias*. 2013;25:368-78.
11. Gálvez San Román JL, Jiménez Hidalgo C, Portillo Cano MM, García Sánchez M, Navarro Bustos C, Julián-Jiménez A, et al. (En representación del grupo INFURG-SEMES). Características y cambios

- epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar.* 2016;39: 370-6.
12. Julián-Jiménez A, González del Castillo J, Martínez Ortiz de Zárate M, Candel González FJ, Piñera Salmerón P, Moya Mir MS. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Sist Sanit Navar.* 2013 Dec;36(3):387-95.
  13. Lai CC, Chen SY, Wang CY, Wang JY, Su CP, Liao CH, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin for Bacterial Infection in Elderly Patients in the Emergency Department. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(3):518-22.
  14. De Santos Castro PA, Alonso Avilés R. Sobre la capacidad de lactato, procalcitonina y los criterios definitorios de sepsis para predecir mortalidad a 30 días, bacteriemia o infección confirmada microbiológicamente en los pacientes atendidos por sospecha de infección en urgencias. *Emergencias.* 2022;34:406-406.
  15. Julián-Jiménez A, Iqbal-Mirza SZ, de Rafael González E, Estévez-González R, Serrano-Romero de Ávila V, Heredero-Gálvez E, et al. Modelo 5MPB-Toledo para predecir bacteriemia en los pacientes atendidos por infección en el servicio de urgencias. *Emergencias.* 2020;32:81-9.
  16. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R. Hemocultivos en el servicio de urgencias: ¿podemos predecir las bacteriemias? . *Emergencias.* 2019;31:375-376.
  17. Tudela P, Lacombe A, Prat C, Mòdol JM, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc).* 2010;135(15):685-90
  18. Velly L, Freund Y. Biomarcadores de la sepsis: ¿historia pasada o futuro apasionante?. *Emergencias.* 2022;34:474-5.
  19. González del Castillo J, Wilson DC, Clemente-Callejo C, Román F, Bardés-Robles I, Jiménez I, et al. Biomarkers and clinical scores to identify patient populations at risk of delayed antibiotic administration or intensive care admission. *Crit Care* 2019;23(1):335.
  20. Julián-Jiménez A, Yañez MC, González-del Castillo J, Salido-Mota M, Mora-Ordoñez B, Arranz-Nieto MJ, et al. Poder pronóstico de mortalidad a corto plazo de los biomarcadores en los ancianos atendidos en Urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37(1):11-8.
  21. 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(1):40.
  22. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Education and debate Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. [consultado el 18 de Julio de 2023]; Disponible en: <http://www.bmj.com/>
  23. 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(12):980-989.
  24. 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(8):1253-1257.
  25. Travaglino F, Russo V, De Berardinis B, Numeroso F, Catania P, Cervellini G, et al. Thirty and ninety days mortality predictive value of admission and in-hospital procalcitonin and mid-regional proadrenomedullin testing in patients with dyspnea. Results from the Verifying Dyspnea trial. *Am J Emerg Med* 2014;32(4):334-341.
  26. Rosenqvist M, Wilson DC, Tegnér L, Bengtsson-Toni M, Peyman M, Del Castillo JG, et al. Biomarkers to guide antibiotic timing and administration in infected patients presenting to the emergency department. *Crit Care.* 2019;23(1):141. doi: 10.1186/s13054-019-2422-9.
  27. Julián-Jiménez A, Rubio-Díaz R, González Del Castillo J, Candel FJ; grupo INFURG-SEMES (grupo de estudio de infecciones de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias). Nuevos modelos predictivos de bacteriemia en el servicio de urgencias: un paso adelante [New predictive models of bacteremia in the emergency department: a step forward]. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(4):344-356. doi: 10.37201/req/015.2022.
  28. Clemente-Callejo C, Julián-Jiménez A, Candel FJ, González Del Castillo J. Models for bacteraemia risk prediction. Clinical implications. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl 3(Suppl 3):89-93. doi: 10.37201/req/s03.19.2022.
  29. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, García-Lamberechts EJ, Huarte Sanz I, Navarro Bustos C, Rubio Díaz R, et al; INFURG-SEMES investigators. A bacteraemia risk prediction model: development and validation in an emergency medicine population. *Infection.* 2022;50(1):203-221. doi: 10.1007/s15010-021-01686-7.
  30. Julián-Jiménez A, García-Lamberechts EJ, González del Castillo J, Navarro Bustos C, Llopis-Roca F, Martínez-Ortiz de Zárate M, et al. Validación del modelo predictivo de bacteriemia (5MPB-Toledo) en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias por infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022 Mar;40(3):102-12.
  31. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Wilson DC, van der Starre WE, van der Reijden TJK, Delfos NM, et al. Procalcitonin, mid-regional proadrenomedullin and C-reactive protein in predicting treatment outcome in community-acquired febrile urinary tract infection. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):161. doi: 10.1186/s12879-019-3789-6
  32. van der Starre WE, Zunder SM, Vollaard AM, van Nieuwkoop C, Stalenhoef JE, Delfos NM, et al. Prognostic value of pro-adrenomedullin, procalcitonin and C-reactive protein in predicting outcome of febrile urinary tract infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(10):1048-54. doi: 10.1111/1469-0691.12645
  33. Agnello L, Bivona G, Parisi E, Lucido GD, Iacona A, Ciaccio AM, et al. Presepsin and Midregional Proadrenomedullin in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Lab Med.* 2020;51(6):585-591. doi: 10.1093/labmed/lmaa011
  34. Yañez MC, Salido Mota M, Fuentes Ferrer M, Julián-Jiménez A, Pi-

- ñera P, Llopis F, et al. Comparison of different strategies for short-term death prediction in the infected older patient]. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Apr;32(2):156–64.
35. Londoño J, León AL, Rodríguez F, Barrera L, de la Rosa G, Dennis R, et al. Lactato sérico en urgencias como factor pronóstico en pacientes con sepsis sin hipotensión. *Med Clin (Barc)* 2013;141(6):246–51.
  36. Yuyun MF, Narayan HK, Ng LL. Prognostic significance of adrenomedullin in patients with heart failure and with myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2015;115(7):986-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.027.
  37. Porta C, Houshmand H, Povero M, Pradelli L, Monterosso F, Pinciroli M, Schuetze T, Kirsch S, Del Castillo JG. Benefits of MR-proADM-guided decision-making in the emergency department: clinical and economic evaluation in Italy, Germany, Spain, and the UK. *J Med Econ*. 2023;26(1):826-834. doi: 10.1080/13696998.2023.2225354.