

## Biomarcadores como predictores de mortalidad en pacientes graves con infecciones

Biomarkers as mortality predictors in severely-ill patients with infections

José Antonio Candel Herrero<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4227-8548>

Yordanys Páez Candelaria<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7168-7239>

Lázaro Ibrahin Romero García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3248-3110>

Hidelisa Herrero Aguirre<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5964-528X>

Denise Bringuez Segura<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0296-6322>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba. Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora Torres”. Santiago de Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [hidelisa@infomed.sld.cu](mailto:hidelisa@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Actualmente se buscan biomarcadores que se modifiquen paralelamente con la historia natural de la sepsis.

**Objetivo:** Describir las variaciones de la proteína C reactiva, la eritrosedimentación y el conteo de eosinófilos en pacientes graves portadores de enfermedad infecciosa en diferentes etapas.

**Método:** Se realizó una investigación aplicada y analítica de cohorte, según el estado de la temática, alcance y aplicabilidad de los resultados. Se realizó en pacientes graves con enfermedades infecciosas ingresados en la unidad cuidados intensivos del Hospital “Saturnino Lora”, durante marzo de 2018 hasta marzo de 2019. El universo estuvo constituido luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión por 41 pacientes, 21 fallecidos y 20 vivos. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, origen, gravedad y seguimiento del proceso infeccioso, biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección y estado al egreso. Para el procesamiento de la información estadística se emplearon valores promedios como medidas de resumen para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Para la asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés se aplicó el Test  $X^2$  de Independencia.

**Resultados:** La sepsis resultó más frecuente en pacientes masculinos en edades intermedias de la vida, fundamentalmente de origen respiratorio y fue la eosinopenia el biomarcador que más se alteró en los diferentes momentos de la investigación

**Conclusión:** El biomarcador asociado a la sepsis que más se alteró en los diferentes momentos del estudio fue la eosinopenia con mayor asociación como predictor de mortalidad en los diferentes momentos que se realizó el análisis.

**Palabras clave:** biomarcadores; sepsis; unidad de cuidados intensivos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently, biomarkers are being sought that become modified in parallel with the natural history of sepsis.

**Objective:** To describe the variations in C-reactive protein, erythrocyte sedimentation and eosinophil count in severely-ill patients with infectious disease at different stages.

**Method:** An applied and analytical cohort research was carried out, according to the state of the subject, scope and applicability of the outcomes. It was carried out in severely-ill patients with infectious diseases admitted to the intensive care unit of the Saturnino Lora Hospital, from March 2018 to March 2019. The study population was made up after applying the inclusion and exclusion criteria in 41 patients, 21 deceased and 20 alive. The variables studied were age, sex, origin, severity, and monitoring of the infectious process, biomarkers of inflammatory response and infection, and discharge status. For the processing of statistical information, mean values were used as summary measures for quantitative variables and percentages for qualitative variables. For the statistically significant association between the criteria of interest, the chi-square Independence test was applied.

**Results:** Sepsis was more frequent among male patients in intermediate ages of life, mainly of respiratory origin; while eosinopenia was the biomarker that was most altered at different moments of the investigation

**Conclusion:** The biomarker associated with sepsis that was most altered at different times of the study was eosinopenia, with the greatest association as a predictor for mortality at the different times when the analysis was performed.

**Keywords:** biomarkers; sepsis; intensive care units.

Recibido: 19/02/2020

Aprobado: 04/05/2020

## Introducción

La sepsis es reconocida como una respuesta sistémica del huésped ante un agente infeccioso a través de mecanismos inmunológicos y metabólicos que determinan el proceso de disfunción celular, afecta a un 12-34 % de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) y se considera una de las enfermedades más frecuentes y menos reconocidas del mundo.<sup>(1)</sup> Actualmente es un proceso de elevada mortalidad, con un incremento exponencial de 9 %, se estima que entre

200-300 casos por cada 100 000 habitantes la presentan, este incremento se atribuye a: envejecimiento, enfermedades crónicas, inmunodepresión, uso indiscriminado de antimicrobianos, corticoides, inmunodepresores, dispositivos intravasculares y quimioterápicos.<sup>(1,2,3)</sup>

En Cuba, en los últimos 10 años las tasas se encuentran entre 2,6 % y 3,4 % por cada 100 egresados, con un promedio anual de 50 000 infectados. La provincia de Santiago de Cuba según el anuario estadístico nacional hasta 2018 exhibe una tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas de 9,3 % por cada 100 000 habitantes, representando el 1.1 del total de defunciones.<sup>(4)</sup>

Se define como biomarcador a aquella molécula medible en una muestra biológica cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico.<sup>(5)</sup> En las últimas décadas se utilizaron múltiples marcadores biológicos para predecir complicaciones de órganos a corto y largo plazo, y de esta forma evitar la progresión de la infección, pero desafortunadamente, la disponibilidad de un biomarcador altamente específico y sensible de infección aún no está bien dilucidado y no siempre están disponibles con la urgencia necesaria en todas las instituciones de salud.<sup>(6,7,8)</sup>

Se realizó esta investigación con el objetivo de describir las variaciones de la proteína C reactiva, la eritrosedimentación y el conteo de eosinófilos en pacientes graves portadores de enfermedad infecciosa en diferentes etapas.

## Métodos

Se realizó una investigación en dos etapas: la primera descriptiva en la cual se detallaron las características clínicas, epidemiológicas y variaciones de los estudios de laboratorio y la segunda explicativa (estudio analítico de cohorte) para estimar el valor predictivo de mortalidad. La población objeto de estudio estuvo constituido por 41 pacientes de ambos sexos, provenientes de servicios clínicos y quirúrgicos, que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Provincial “Saturnino Lora” en el período de tiempo desde marzo de 2018 hasta marzo de 2019.

Los criterios de inclusión fueron que: el diagnóstico de infección grave se realizó en la UCI o ingresó con este diagnóstico, consentimiento a participar en la investigación y edad mayor o igual a 18 y menor o igual a 60 años (teniendo en cuenta que a partir de esta edad algunos biomarcadores se modifican por el proceso natural de envejecimiento). Los de exclusión fueron los pacientes con situaciones de salud que pudieran interferir con los resultados tales como: neoplasias, gestantes, puérperas, reacciones alérgicas cutáneas, crisis asmática, enfermedades inmunológicas, sistémicas, politraumatizados, quemados, síndrome coronario agudo, falla renal y hepática, tuberculosis pulmonar y enfermedad cerebrovascular aguda. Además, consumo de esteroides, betabloqueadores, dextrano, metildopa, anticonceptivos orales, inmunomoduladores, procainamida,

penicilamina, teofilina, vitamina A y antimicrobianos 30 días antes del proceso infeccioso o una semana antes del ingreso.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, origen, gravedad y seguimiento del proceso infeccioso, biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMRII) y estado al egreso.

Para el procesamiento de la información se calcularon valores promedios como medidas de resumen para variables cuantitativas y porcentajes como medida de resumen para variables cualitativas. Para identificar asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés se aplicó el Test  $\chi^2$  de Independencia. La magnitud de los cambios se identificó por el exponencial de los coeficientes del modelo (riesgo relativo) y sus respectivos intervalos de confianza. Para estimar el riesgo porcentual de infección asociado a la presencia de eosinopenia, proteína C reactiva positiva y eritrosedimentación acelerada se utilizó la fórmula:  $100 \times [\exp \beta - 1]$ .

## Resultados

Al analizar la distribución de los pacientes según edad y sexo (tabla 1), se encontró un discreto predominio del sexo masculino con 22 pacientes (53,6 %) y el grupo de edad más afectado fue el de 45 a 60 años, con 28 pacientes (68,4 %).

Tabla 1 - Pacientes según grupo de edad y sexo

Edad	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18-44	9	21,9	4	9,7	13	31,6
45-60	13	31,7	15	36,7	28	68,4
Total	22	53,6	19	46,4	41	100

Considerando que los pacientes pueden tener más de un origen de proceso infeccioso (tabla 2) hubo un predominio de las infecciones del aparato respiratorio en 78,0 %, seguido de piel y partes blandas con 12,1 % y la localización gastrointestinal con 9,7 %.

Tabla 2 - Pacientes según origen del proceso infeccioso y sexo

Origen del proceso infeccioso	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total n=41	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%*
Aparato respiratorio	15	36,5	17	41,6	32	78,0
Piel y partes blandas	5	12,1	0	0	5	12,1
Gastrointestinal	3	7,3	1	2,4	4	9,7
Geniourinaria	2	4,8	1	2,4	3	7,3
Cardiovascular	1	2,4	1	2,4	2	4,8
Sistema nervioso	1	2,4	0	0	1	2,4

Los porcentajes se calcularon en base al origen y el total de pacientes

No se encontró relevancia entre los egresados vivos y fallecidos con 48,7 % y 51,2 % respectivamente (tabla 3).

**Tabla 3** - Distribución según resultados de los biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección y estado al egreso

BMII	Estado al egreso				
	Vivo			Fallecido	
	Resultado	Nº	%	Nº	%*
VSG	N	9	45,0	3	14,3
	A	11	55,0	18	85,7
	Total	20	100	21	100
PCR	N	17	85,0	8	38,0
	P	3	15,0	13	62,0
	Total	20	100	21	100
CE	N	19	95,0	2	9,6
	E+	0	0	0	0
	E-	1	5,0	19	90,4
	Total	20	100	21	100

\*El porcentaje se calculó en base al total de vivos y fallecidos.

N- Normal, A- Acelerada, P-Positiva, E+ Eosinofilia, E- Eosinopenia, biomarcadores de respuesta inflamatoria e infección (BMII), velocidad de eritrosedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y conteo de eosinófilos (CE).

El modelo logístico multivariable (tablas 4 y 5), permitió identificar la presencia de eosinopenia al primer y quinto día como marcador de mayor asociación a la muerte en esta población, con valores del riesgo (Odds Ratio) de 6,5 y 63,7; respectivamente. Esto permite interpretar que en los enfermos con presencia de sepsis según su gravedad, es 6,5 veces más probable que fallezca si presentaban eosinopenia al primer día y 63,7 veces más al quinto día.

**Tabla 4** - Análisis de regresión logística de la eosinopenia, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación como factor predictor de infección en el primer día de ingreso

Variables	B	(exp) <sup>β</sup>	Signif	I.C 95 % para (exp) <sup>β</sup>	
				Inferior	Superior
Eosinopenia	1,872	6,504	,019	1,365	30,981
Proteína C reactiva	,277	1,320	,710	,306	5,689
Velocidad de Eritrosed	,152	1,164	,863	,208	6,516

**Tabla 5** - Análisis de regresión logística de la eosinopenia, proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación como factor predictor al quinto día de estadía

Variables	B	(exp) <sup>β</sup>	Signif.	I.C 95 % para (exp) <sup>β</sup>	
				Inferior	Superior
Eosinopenia	4,155	63,743	,002	4,440	915,030
Proteína C reactiva	2,574	13,114	,065	,850	202,375
Velocidad de Eritrosed	,630	1,878	,700	,076	46,101

## Discusión

Las manifestaciones clínicas de los procesos infecciosos son a menudo inespecíficas y variables. Como herramienta de ayuda, los Biomarcadores de Respuesta Inflamatoria e Infección (BMRII) son capaces de mejorar el manejo de los pacientes al proporcionar información adicional a la valoración clínica y a las exploraciones habituales y ser capaces de aumentar la capacidad diagnóstica y pronóstica. El punto de corte a establecer en cada uno va a depender de la situación clínica, el tipo de enfermo (edad, sexo, comorbilidades), el foco de infección y el rendimiento diagnóstico que se quiera conseguir para una decisión determinada.<sup>(8,9)</sup>

Se encontró un predominio del sexo masculino, lo que coincide con el estudio realizado por *Tinoco Sánchez*<sup>(7)</sup> en pacientes con diagnóstico de sepsis del Hospital General de Xoco, donde la mayoría eran hombres y el promedio de edad fue de 51 años.

Esto pudiera estar relacionado con una mayor susceptibilidad de los varones a las infecciones, por la hipótesis genética que confiere al cromosoma X una relación con los factores que regulan la síntesis de inmunoglobulinas, por tanto, la presencia de dos cromosomas X produce más diversidad genética a las defensas inmunológicas de las hembras.<sup>(7,10,11)</sup> Por lo que se puede inferir que la edad y sexo son variables a tener en cuenta ya que pueden influir en la evolución de los casos estudiados.

El envejecimiento poblacional en nuestro país hace que los pacientes que ingresen en UCI tengan mayor promedio de edad. Este proceso de envejecimiento está asociado a alteraciones en el sistema inmunitario, que se conoce globalmente con el nombre de inmunosenescencia y que conducen a una pérdida de determinadas actividades inmunológicas junto al incremento de otras, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria inapropiada. Así, en el adulto mayor se observa un incremento en el número de linfocitos T inmaduros (CD2+) y de las células natural killer, además de un incremento de los linfocitos T de memoria, junto a un descenso en linfocitos T naive y una modificación del cociente CD4/CD8.<sup>(10,11)</sup>

El predominio del origen del proceso infeccioso en el aparato respiratorio pudiera estar relacionado con las defensas del huésped que se encuentran disminuidas, la capacidad invasiva del microorganismo y la fuente de colonización.

Los resultados de este estudio han sido similares a otros en los que se observó también que el origen de la infección más frecuentemente es respiratoria y digestiva, seguido del origen urológico, lo que evidencia que los porcentajes de

cada sitio de origen del proceso infeccioso se han mantenido sin cambios relevantes a lo largo de los años, coincidiendo con los resultados del presente estudio.<sup>(9,12,13)</sup>

Además de la situación clínica, las características del paciente, del foco o tipo de infección y microorganismo, se deben tener en cuenta otros factores en la interpretación de los niveles de cada BMRII. Debido a que puede existir una gran variabilidad en los resultados y será necesario repetir algunas determinaciones dado que la mayoría de los pacientes con fiebre e infección grave acuden entre las 6 y 48 h posteriores al inicio de la sintomatología. Se estima que la ventana de tiempo entre la segunda y la vigésimo cuarta horas del inicio del estímulo bacteriano sería el período clave para poder realizar un diagnóstico inicial precoz, valorar la gravedad con una medición aislada del BMRII y así poder iniciar cuanto antes la administración del antibiótico adecuado y el resto de medidas terapéuticas.<sup>(14)</sup>

Llama la atención que la VSG se mantuvo acelerada en la mayoría de los casos independientemente de la gravedad del proceso infeccioso. La PCR no mostró diferencias relevantes, no siendo así con el conteo de eosinófilos, ya que a medida que profundizó el proceso infeccioso era mayor la eosinopenia, lo cual coincide con la bibliografía consultada.<sup>(5,10,14)</sup>

La VSG es una de las pruebas más solicitadas al laboratorio clínico; sin embargo, como prueba de utilidad clínica que debería continuar utilizándose en las enfermedades infecciosas, no aporta mayor información y no parece tener buena relación costo-eficiencia, como sí la tienen los reactantes de fase aguda, en particular la proteína C reactiva y el conteo de eosinófilos según los artículos que la soportan en la literatura médica mundial.<sup>(8,10,14)</sup>

Cuando se analiza el comportamiento de los BMRII al egreso, la VSG se mantuvo acelerada tanto en los egresados vivos como en los fallecidos para 55 % y 85,7 % respectivamente, lo que refuerza lo referido en cuanto a la especificidad, sensibilidad y valor predictivo de la prueba.

La PCR resultó positiva en 13 de los 21 pacientes egresados fallecidos (62 %) y normal en 17 de los 20 pacientes egresados vivos (85 %), lo que coincide con *Pertuz Y*,<sup>(1)</sup> que en un estudio de casos y controles compara la efectividad de varios biomarcadores en el diagnóstico y pronóstico de gravedad de la sepsis y determinaron que la PCR era la de menor valor predictivo.

De los 20 pacientes egresados vivos, 19 presentaron conteo de eosinófilos normal para un 95 %; sin embargo, de los 21 pacientes egresados fallecidos 19 presentaron eosinopenia, para 90,4 %, el conteo de eosinófilos fue el que mostró mayor frecuencia en comparación con el resto de los analitos.

Esto coincide con estudios realizados por *Tinoco Sánchez M* y otros<sup>(7)</sup> quienes han demostrado que la eosinopenia es un buen marcador de sepsis con una alta sensibilidad y especificidad, en el estudio realizado con 60 pacientes con estado crítico que requirieron apoyo multiorgánico. Al comparar el puntaje del *Sequential Organ Failure Assessment* del grupo con eosinopenia vs sin

eosinopenia, encontraron diferencias significativas, lo que pareciera indicar que la eosinopenia tiene un efecto clínico directo en el estado del paciente; es decir, el grupo con eosinopenia presentó mayor hipoperfusión tisular o insuficiencia orgánica en comparación con el grupo sin eosinopenia, se encontró además una elevación significativa de eosinófilos a las 72 h del tratamiento.

La reducción en el número de eosinófilos sigue siendo un fenómeno inexplicado, pero puede estar vinculado con la acción de las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, reactantes de fase aguda, glucocorticoides y epinefrina. La eosinopenia, acompañada de la disminución concomitante de CRTH2 (molécula homóloga del receptor expresada en los linfocitos Th2) y CCR3 (receptor de quimiocinas CC tipo 3) se ha observado durante la aparición y mantenimiento del choque séptico.<sup>(15,16,17)</sup>

La variable de aumento de eosinófilos después de 72 h se relacionó más estrechamente con la mejoría clínica de los pacientes, probablemente debido a que refleja un comportamiento dinámico de respuesta a tratamiento. Se ha demostrado que este biomarcador, durante los primeros siete días puede utilizarse como marcador pronóstico de mortalidad en los pacientes en estado crítico y puede ser una herramienta clínica útil en la unidad de cuidados intensivos.<sup>(18,19,20)</sup>

El pronóstico de fallecer con eosinopenia de los enfermos con sepsis en la terapia intensiva es aceptable, pues se obtuvo una sensibilidad del modelo de 90,5 % y especificidad de 90,0 %, lo que permitió alcanzar una concordancia global de 90,2 %.

El resultado alcanzado coincide con estudios realizados por *Hernández Oliva, Bertullo M y Batún Garrido*<sup>(16,17,19)</sup> que plantean que con un corte de eosinófilos < 60 cel/mm<sup>3</sup> se presentó una especificidad de 89,7 % ( $p < 0,05$ ), afirmándose que los valores con eosinófilos inferiores son los más específicos para infección.

Puede concluirse que el biomarcador asociado a la sepsis que más se alteró en los diferentes momentos del estudio fue la eosinopenia con mayor asociación como predictor de mortalidad en los diferentes momentos que se realizó el análisis.

En sentido general después de analizar nuestros resultados, es lógico pensar que aún queda mucho por hacer y por tanto es necesario generar protocolos en los cuales incluyan dos o más biomarcadores que ayuden a aumentar la sensibilidad para el diagnóstico de la sepsis y así contribuir en la disminución de la morbilidad y mortalidad al realizar un diagnóstico oportuno para elegir el tratamiento adecuado.

## Referencias bibliográficas

1. Pertuz M, González R, Acosta M. Uso de biomarcadores de inflamación o infección en el diagnóstico de sepsis en unidades de cuidados intensivos de Santa Marta, Colombia. *Revista Biosalud*. 2016;15(2):28-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.17151/biosa.2016.15.2.4>



2. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin in levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;(35):579-83.
3. 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[acceso: 10/11/2019];315(8):801-10. Disponible en: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
4. MINSAP. Dirección de registros médicos y estadísticas en Salud. Anuario Estadístico de Salud. Versión electrónica ISSN:1561-4433. 2018[acceso: 10/11/2019]:75-78. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
5. Castro Rebollo P. Tablas de referencia y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales. En: Farrera Rozman, editores. *Medicina Interna*, 18ed. Barcelona: Elsevier; 2016.p.2647-59.
6. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of Gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2015;349(6):499-504.
7. Tinoco Sánchez M, Suárez Cuenca JA, Rubio Guerra AF. Utilidad de la eosinopenia como marcador pronóstico de severidad en sepsis. *Med Int Méx*. 2017;33(5):572-79. DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1555>
8. Ruiz C, Díaz MA, Zapata JM, Bravo S. Características y evolución de los pacientes que ingresan a una Unidad de Cuidados Intensivos de un hospital público. *Rev Med Chile*. 2016;144(20):1297-1304.
9. Hernández López GD, Amezcua Gutiérrez MA, Gorordo Delsol LA, Cruz-Montesinos S, Zamora Gómez E, Lima Lucero IM. Sepsis en el paciente anciano críticamente enfermo. *Rev Hosp Juárez Mex*. 2018;85(4):222-27.
10. Chiarella F, González del Castillo J, Candel FJ, García L, Núñez Orantos MJ. Key issues in the infected patient care in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(6):318-27.
11. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia, an early marker of increased mortality in critically ill medical patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:1136-42. DOI: <https://doi.org/1.1007/s00134-011-2170-z>
12. Julián Jiménez A. Importancia de la predicción de bacteriemia en los servicios de urgencias. *Rev Chilena Infectol*. 2016;(33):594-95.
13. Julián Jiménez A, Candel F, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Revista Cubana de Quimioterapia*. 2017;30(4):245-56.
14. Alonso A. Los eosinófilos: ¿solo parasitosis y alergia? *Revista de la Asociación Médica Argentina*. 2016;129(2):34-39.
15. Cuervo A, Correa J, Garcés D, Ascuntar J, León A, Jaimes FA. Desarrollo y validación de un modelo predictor para bacteriemia en pacientes hospitalizados

por el servicio de urgencias con sospecha de infección. Rev Chilena Infectol. 2016;(33):150-8.

16. Hernández Oliva M, Merlán Pérez AI, Álvarez González R. Factores pronósticos de pacientes con sepsis en cuidados intensivos. Rev Cub de Medicina Intensiva y Emergencias. 2018;17(1):36-46.

17. Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Tejera D, *et al.* Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. Rev Méd Urug. 2016;32(3):178-89.

18. Long B, Koyfman A. Best Clinical Practice: Blood Culture Utility in the Emergency Department. The Journal of emergency medicine. 2016;51(4):529-39.

19. Batún Garrido JA, García Padrón OA, Salas Magaña M. Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. Rev Cub Reumatología. 2016;18(2):111-19.

20. Mena Ramírez JR, Valdez Euan J, Castro Sansores CJ, Martínez Díaz G. Análisis de la supervivencia en pacientes con choque séptico. Med Int Mex. 2014;30(4):399-406.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **Contribuciones de los autores**

*José Antonio Candel Herrero*: Trabajo de campo o asistencial; revisión, análisis y selección bibliográfica; aplicación de encuestas; realización de entrevistas o consultas a expertos; procesamiento estadístico; confección del informe final; revisión y corrección del informe; revisión y aprobación final.

*Yordany Páez Candelaria*: Revisión, análisis y selección bibliográfica; revisión y corrección del informe.

*Lázaro Ibrahín Romero García*: Procesamiento estadístico.

*Hidelisa Herrero Aguirre y Denise Bringuez Segura*: Revisión y corrección del informe.