



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Cartas al Editor

### Biomarcadores: otra herramienta de ayuda para predecir bacteriemia en el servicio de urgencias



### *Biomarkers: Another help tool to predict bacteriemia in the emergency department*

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la revisión «Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares» de Guna Serrano et al.<sup>1</sup>. Excelente artículo donde se pone de relieve que la detección de la bacteriemia y la fungemia constituyen una prioridad para el servicio de microbiología clínica por su trascendental relevancia diagnóstica y pronóstica. Así como, la importancia que tiene para los pacientes con sepsis la obtención adecuada y previa al tratamiento antibiótico de los hemocultivos<sup>2</sup>, lo que podrá determinar su evolución y mortalidad<sup>3</sup>. Por otro lado, los autores, señalan que «en estos momentos ya no se puede hablar del diagnóstico de la sepsis sin tener presente la detección de biomarcadores»<sup>1</sup>.

En este escenario, teniendo en cuenta que alrededor del 60% de las sepsis se diagnostican en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>2</sup> y que en dichos servicios se obtienen la gran mayoría de hemocultivos que se envían al servicio de microbiología para su procesamiento<sup>4</sup>, nos gustaría resaltar la importancia que tiene para el paciente acertar en la sospecha y predicción de la existencia de bacteriemia en el SUH. Las nuevas definiciones de sepsis (y las clásicas) tienen sus limitaciones al ser poco específicas<sup>4</sup>, por lo que en la actualidad existen controversias y distintas propuestas para incluir otros criterios en el diagnóstico de infección, sepsis y/o bacteriemia<sup>5</sup>. En los últimos años se han publicado distintas revisiones que proponen distintos criterios para optimizar las indicaciones de obtención de los hemocultivos, así como mejorar su eficacia (aumentando el número de positivos), efectividad (disminuyendo el número de contaminados) y su eficiencia (coste de obtención y procesamiento, mejora de la adecuación y precocidad del tratamiento antibiótico, decisión de alta o ingreso)<sup>6</sup>. De esta manera, encontrar un modelo predictivo de bacteriemia aplicable y realmente útil para los SUH se ha convertido en el objetivo de muchos autores combinando distintas variables clínicas, epidemiológicas y analíticas, entre las que hoy en día resaltan los biomarcadores, como la procalcitonina (PCT), que aumenta el rendimiento predictivo de dichos modelos y está disponible en la gran mayoría de SUH en nuestro país<sup>4,7</sup>.

En nuestro centro, desde que se implantó hace años el «código sepsis» (CS) utilizamos el triaje dirigido (donde desde la primera valoración del paciente se extrae la analítica con lactato y PCT,

y si existen datos de sospecha, los hemocultivos)<sup>8</sup>. Y utilizamos las recomendaciones de Julián-Jiménez et al.<sup>7</sup>, donde con una concentración de PCT > 1 ng/ml se indica la toma de hemocultivos. En esta línea, elaboramos un estudio retrospectivo en relación con los 2 procesos que mayor número de sepsis y bacteriemias originan en los SUH, las infecciones del tracto urinario (ITU) y las neumonías. En dicho trabajo, hemos comprobado, durante el segundo semestre del año 2017 sobre pacientes adultos ( $\geq 18$  años), que la PCT es el biomarcador, habitualmente disponible en los SUH, que obtiene el mejor rendimiento pronóstico de bacteriemia (por encima de la proteína C reactiva). Se incluyeron 346 pacientes en los que se tomaron hemocultivos (125 neumonías de las cuales tuvieron bacteriemia 18 [14,4%] y 221 ITU con 25 [11,31%]), con una edad media de  $56 \pm 24$  años, el 54% mujeres. Para predecir la existencia de bacteriemia la PCT obtuvo la mayor área bajo la curva-Receiver Operating Characteristic (ABC-ROC) de 0,94 (IC 95%: 0,91-0,98;  $p < 0,001$ ) y con un punto de corte  $\geq 0,95$  ng/ml se consiguió una sensibilidad del 98%, especificidad del 94%, un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo del 98%. Por su parte la PCR (mg/l) obtuvo rendimiento predictivo con un ABC-ROC de 0,652 ( $p = 0,28$ ). Los valores medios al comparar la PCT en pacientes con neumonía e ITU con/sin bacteriemia fueron  $9,26 \pm 16,42$  vs.  $0,36 \pm 0,38$  ng/ml;  $p < 0,001$ . Como conclusión de nuestro estudio y experiencia, al igual que recomiendan otros autores, podemos referir que es indudable que la PCT posee utilidad y gran rendimiento diagnóstico para predecir bacteriemia en el SUH, mejorando las indicaciones y los resultados de los hemocultivos, y nos ayuda a acertar en la toma de decisiones urgentes como la administración precoz y adecuada del antibiótico, y la decisión de ingreso y el lugar más adecuado.

Por tanto, tal y como Guna Serrano et al. afirman en su artículo, consideramos que es pertinente y necesario incluir, como herramientas de ayuda, los biomarcadores en la valoración y confirmación de los pacientes con sepsis, así como para confirmar la sospecha de bacteriemia en el SUH<sup>4,9</sup>.

### Bibliografía

- 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*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.005>
- 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;43:304–77.
- Freund Y, Ortega M. Sepsis y predicción de la mortalidad hospitalaria. *Emergencias*. 2017;29:79–80.
- Julián-Jiménez A, Candel González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:145–256.
- García-Villalba e, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesí-Gómez C, Piñera-Salmerón P, Marín I. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA. *Emergencias*. 2017;29:81–6.

6. Tudela P, Giménez M, Mòdol JM, Prat C. Hemocultivos en los servicios de urgencias. ¿hacia un nuevo enfoque? *Med Clin (Barc)*. 2016;146:455–9.
7. 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.
8. Corral Torres E, Quiroga Mellado J, Giménez Mediavilla JJ. Triage: sencillo y protocolizado, protocolizado y sencillo. *Emergencias*. 2018;30:217–8.
9. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S, Bou G, del Pozo JL, Estrada O, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:298–315.

Sadaf Zafar Iqbal-Mirza<sup>a</sup>, Raquel Estévez-González<sup>a</sup>,  
Vicente Serrano-Romero de Ávila<sup>a</sup> y Agustín Julián-Jiménez<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

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

<sup>c</sup> Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, España

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [ajulianjimenez@gmail.com](mailto:ajulianjimenez@gmail.com),  
[agustinj@sescam.jccm.es](mailto:agustinj@sescam.jccm.es) (A. Julián-Jiménez).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.10.009>

0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: A proposal for antibiotic consumption measurement in children



### Dosis diaria definida ajustada por peso: una propuesta para la medición de consumo antimicrobiano en pediatría

Dear Editor,

We read with great interest the article “Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children” by Montecatine-Alonso et al. The authors provide novel data to formulate and establish a measurement that better reflects the actual use of antibiotics in hospitalized children.<sup>1</sup> Quantifying antimicrobial use (AU) is essential in antimicrobial stewardship (AS) since it allows both the measurement of the impact of the program and benchmarking. Currently, an optimal standardized metric of antimicrobial consumption is lacking, especially for the pediatric population. Days of Therapy (DOT) has become the preferred measurement in children and adults, while Defined Daily Dose (DDD) is listed as an alternative option in recent guidelines and publications.<sup>2–5</sup> The simultaneous use of at least two metrics to express AU has also been recommended in order to make up for the drawbacks of each one.<sup>6</sup>

Aiming to define suitable DDD for children, the authors retrospectively collected the age and sex of 45,575 pediatric patients admitted to 10 Spanish hospitals during a 12-month period and also the most frequently used weight-based doses of 29 antibiotics and 4 antifungals. The mean WHO weight for age was then used to estimate DDD for the children. Although the authors acknowledge the main limitations of their study, we would like to further comment on the methodological approach and data interpretation in the current validation phase of the proposed tool.

Firstly, the rate of AU in the included patients was unknown. The AU rate may vary between age ranges, but also between different centers and physicians, according to the reason for admission, the duration of hospital stay, and the individual medical history. Also, even if a 12-month study period may be of reasonable length for the purpose of the study, it should be borne in mind that it only partly avoids the potential impact of seasonality (e.g. the number and severity of infants admitted due to bronchiolitis could change significantly from one year to another).

In addition to the potential deviation of the estimated median age, the calculation of a unique value may oversimplify the high

variability of children’s weight, precluding the comparison between centers admitting children with different age or weight ranges. In accordance with Porta et al.,<sup>7</sup> the authors suggest the use of weight bands to calculate weight-adjusted DDD to allow easier benchmarking. Moreover, to improve the validity of the weight estimation method, data on the actual weight of the study cohort and how these agree with WHO or Spanish reference weight charts would be of great value.

Accurate details on antimicrobial inclusion and exclusion criteria are lacking and it is unclear why some of them were left out, such as voriconazole and the most frequently used antivirals. When surveying the most frequently prescribed doses, the need for consensus could obviate not only variations in patients’ complexity among different centers, but also not so uncommon dosages (e.g. the oral use of amoxicillin at 80 mg/kg/day). Finally, the discrepancy in the most frequently prescribed doses in nearly one quarter of cases may be higher in daily clinical practice than what is reflected in a questionnaire under study conditions.

Currently, DOT remains the metric of choice in all age ranges despite its limitations. We believe that efforts should be made into obtaining the most precise AU data (antimicrobial administration and/or prescription data versus purchasing or dispensing data), and improving the homogenization of denominators (days-present versus patient-days) and reliable estimations (patient-days calculation based on calendar days versus passages of midnight).<sup>6,8</sup> Likewise, finding complementary tools to overcome the limitations of DOT such as the potential to favor the use of less antimicrobials even when these are of broader spectrum is mandatory.<sup>9</sup>

The large number of patients and participating centers and a 1-year study period are remarkable strengths of the present study. We believe that this work and future ones could significantly contribute to improving the quantification of AU in children, providing a novel metric complementary to DOT. The proposed DDD adjusted by weight needs internal and external validation. Also, the use of weight bands and focus on a specific age range with more homogeneous weights, such as the neonatal age, should be considered.<sup>10</sup>

## Bibliografía

1. Montecatine-Alonso E, Gil-Navarro MV, Fernández-Llamazares CM, Fernández-Polo A, Soler-Palacín P, Llorente-Gutiérrez J, et al. Antimicrobial defined daily dose adjusted by weight: a proposal for antibiotic consumption measurement in children. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;37:301–6.
2. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious