

COMUNICACIÓN BREVE

Neumonía en el paciente crítico: diagnóstico sintromico rápido de PCR múltiple en un hospital general de agudos

Laura Scorzato , Néstor Pinca, Mariana Montoto, Paola Maddonni, Rosa Grignet

RESUMEN

Está demostrado en diversos estudios que los avances en el diagnóstico microbiológico reducen el tiempo de entrega de resultados y poseen un impacto clínico evidente. Hoy en día, las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos nos permiten hacer diagnóstico directamente de la muestra y sumar la posibilidad de detectar más de un agente. Esto impacta tanto en el control de la multiresistencia (MR) como en el inicio de una terapéutica apropiada. La implementación de un sistema de PCR múltiple rápido para neumonía puede ser útil en áreas críticas, donde son frecuentes las infecciones respiratorias agudas (IRA) y el tiempo es un condicionante del éxito terapéutico. El objetivo de nuestro proyecto fue evaluar la implementación del diagnóstico sintromico rápido por PCR múltiple para neumonía en el manejo del tratamiento de IRA en una unidad de cuidados intensivos. La conducta terapéutica fue la variable relevante. Este nuevo diagnóstico nos proporcionó una herramienta ágil, con un tiempo de respuesta de tres a cuatro horas. La ausencia o presencia de genes de resistencia y el microorganismo identificado fueron lo que condujo a la conducta terapéutica acertada en el 75% de los casos. Constituyó una herramienta importante para el control de la multiresistencia bacteriana y aumentó la oportunidad de éxito terapéutico.

Palabras clave: diagnóstico rápido, neumonía, PCR, conducta terapéutica.

Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora responsable para correspondencia:

Laura Scorzato
laurascorzato@hotmail.com

Recibido: 31/5/23 **Aceptado:** 22/9/23

Introducción

En los últimos años, la tendencia en las nuevas metodologías para el diagnóstico de enfermedades infecciosas y sus opciones terapéuticas es ir creciendo en cuanto a rapidez, precisión, accesibilidad y sencillez (1). El aumento de las tasas de infecciones graves causadas por gérmenes con multiresistencia antimicrobiana condiciona aún más la necesidad de este tipo diagnóstico, con el objeto de minimizar la probabilidad de error en el tratamiento de inicio (2, 3, 4).

Actualmente estamos asistiendo a cambios importantes en los laboratorios de diagnóstico clínico, en donde los avances tecnológicos incorporan tanto al diagnóstico molecular (5) como a las técnicas de espectrometría de masas en el ámbito de la microbiología (6).

Está demostrado en diversos estudios que los avances en el diagnóstico microbiológico reducen el tiempo de entrega de resultados y poseen un impacto clínico evidente (7, 8, 9).

En infecciones respiratorias agudas, hasta hace algunos años se seguían evaluando distintas estrategias de rápido diagnóstico presuntivo, como tinciones directas de muestras del tracto respiratorio. Estas técnicas clásicas, como la coloración de Gram, nos daban alguna aproximación al sugerir la presencia de microorganismos potencialmente patógenos en un contexto clínico de neumonía (10).

Posteriormente fuimos testigos de la llegada de técnicas de tinción de inmunofluorescencia directa y de inmunocromatografía que intentaban detectar de forma rápida las neumonías agudas adquiridas en la comunidad (11). Aún así, se estima que aproximadamente la mitad carece de diagnóstico definitivo. Otra limitación a la cual nos enfrentamos es no saber cuál es el verdadero impacto de la neumonía por más de un patógeno. En las infecciones respiratorias un diagnóstico basado en la clínica no es confiable, ya que los síntomas y signos se superponen según distintos agentes etiológicos.

Hoy en día, las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos nos permiten hacer diagnóstico directamente de la muestra y sumar la posibilidad de detectar más de un agente, como es el caso de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiples disponibles en el mercado (12). Sin embargo, no debe-

mos olvidar que las técnicas moleculares no diferencian microorganismos viables de no viables, y no diferencian entre portación y enfermedad, ya que muchos de ellos se encuentran normalmente colonizando el tracto respiratorio (13). Con técnicas cuantitativas moleculares se pudo resolver esta situación, dándole el valor patógeno al agente según valores de corte en recuento de copias y con una clínica que lo sustente. Si bien no resuelve el esquema final antibiótico, lo acerca, al determinar el agente causal junto con la detección de la presencia o corroborar la ausencia de mecanismos de resistencia. Este hecho hace indispensable la recuperación del germen en cultivo, para posteriores análisis en cuanto a determinar la susceptibilidad antibiótica y así poder optar por el tratamiento que más se ajuste al paciente. Actualmente se aplican protocolos clínico-microbiológicos para la interpretación y valoración de resultados.

El diagnóstico microbiológico rápido, entonces, brinda la oportunidad de tomar decisiones terapéuticas tempranas y más acertadas (14) tanto para el paciente como para la epidemiología de la resistencia local (15). Detecta mecanismos de resistencia de alto grado de diseminación en el microorganismo portador, que le confiere multiresistencia (MR) con opciones terapéuticas acortadas y costosas. También proporciona una respuesta inmediata, tanto para el control de la MR como para una terapéutica apropiada desde el inicio (16, 17).

El uso no adecuado de los antibióticos en el hospital aumenta las tasas de infección y la MR bacteriana; implica efectos indeseados, mayor estadía hospitalaria y empeora el pronóstico de los pacientes (18).

La implementación de un sistema de PCR múltiple rápido para neumonía puede ser útil en áreas críticas donde son frecuentes las infecciones respiratorias agudas (IRA) y el tiempo es un condicionante del éxito terapéutico (19, 20).

Objetivo

El objetivo de nuestro proyecto fue evaluar la implementación del diagnóstico sindrómico rápido por PCR múltiple para neumonía en el manejo del tratamiento de infecciones respiratorias en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en nuestro hospital.

Materiales y métodos

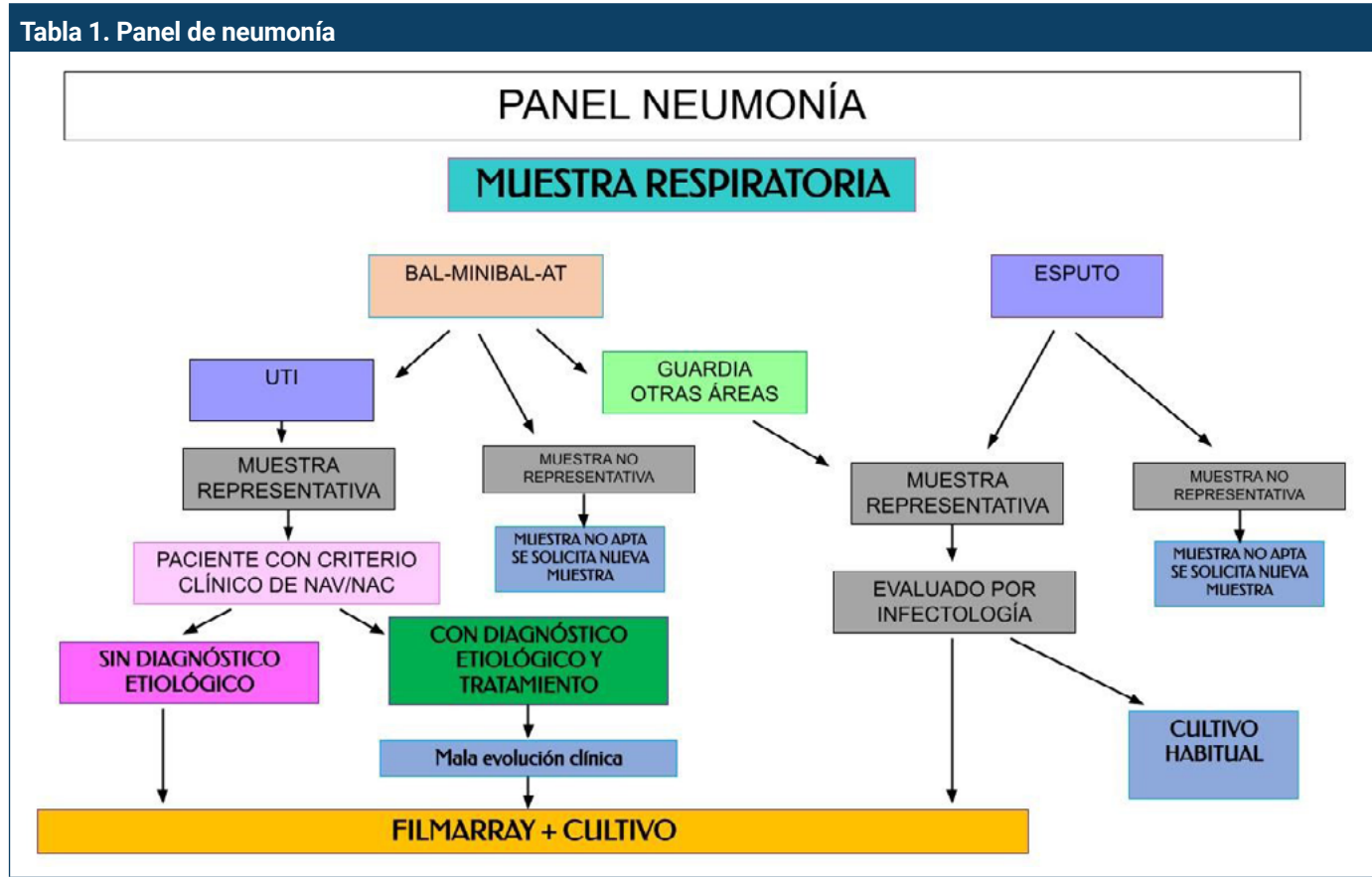
El tipo de estudio fue descriptivo prospectivo, donde fueron incluidos 19 pacientes ventilados críticos de entre 24 y 87 años, con una mediana de 56 años. Se presentaron 28 eventos de neumonía según criterios clínicos y radiológicos en la UCI de nuestro hospital general de agudos durante el período de enero a junio de 2022. De ellos, 4 se definieron como neumonías agudas de las comunidades, con menos de 48 hs de ingreso al diagnóstico (NAC) y 24 fueron asumidos como neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAV) (21): 7 definidas como neumonías tempranas (con cuatro a siete días de evolución) y 17 neumonías tardías (con más de siete días) (22).

Todas las muestras se obtuvieron de aspirados traqueales de alta calidad según Murray & Washington como criterio de aceptación: presencia de células epiteliales menor a 10 y leucocitos mayor a 25 por campo (23).

El diagnóstico molecular se realizó con el sistema de FilmArray® (BioFire®, Salt Lake City UT, EE. UU.) (FA) con su panel de neumonía (PP) en PCR múltiple que incluye a los 26 microorganismos de mayor frecuencia relacionados con neumonía y a 7 genes de resistencia (MR) de

mayor relevancia según variantes circulantes; los resultados se obtienen en 1:40 h con un tiempo de preparación de las mismas de menos de 5 min. Estos resultados se presentan en forma semicuantitativa (copias/mL) y se asume de relevancia diagnóstica aquellos recuentos que superen las 10⁵ copias/ml, para las 15 bacterias que usualmente producen neumonía, a excepción de *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* y de 8 virus, donde el resultado es cualitativo (positivo o negativo) (24).

Las muestras fueron analizadas en paralelo con cultivo convencional (CC). Se asume como jerarquizable aquellos aislados que en recuento cuantitativo (QC) resulten de 10⁵ o 10⁶ UFC/ml (25). Se utilizó VITEK 2 COMPACT Biomerieux para tipificación y antibiograma del agente según el caso. Ante el resultado FA se comunica en forma inmediata al efector de la decisión terapéutica y lo mismo sucede a las 24/48 y hasta 72 horas ante los resultados preliminares y final. Todos los eventos y decisiones están ajustados a un algoritmo de trabajo consensuado por el equipo de salud implicado (Tabla 1) y el tratamiento empírico o de inicio se basa en la epidemiología local de la resistencia en UCI, actualizada cada tres meses por el Comité de Control de Infecciones (CCI).



La conducta terapéutica (CT) fue la variable relevante. Se toma como base la situación de tratamiento del paciente antes de la toma de muestra (resultaron 12 eventos con tratamiento previo) y como CT aquella tomada ante el resultado de FA y según epidemiología local.

Las distintas CT fueron: 1) inicia (I): paciente sin tratamiento previo; 2) sin cambio (SC): el paciente continúa con su tratamiento de base; 3) suspende o no inicia (S): el paciente con tratamiento previo lo suspende o no se indica que inicie tratamiento; 4) escalona (E): un paciente con tratamiento de base rota a un antibiótico de mayor categoría según OMS (acceso, precaución y último recurso) o desescala tratamiento (D): indica un antibiótico de menor categoría (26).

La conducta terapéutica acertada (tratamiento adecuado) (CT/A) fue definida como aquella que coincida con el tratamiento dirigido que se hubiese tomado ante el resultado del CC, en términos de especie/s y mecanismo de resistencia detectado o no en cada aislado.

Resultados

De los 28 eventos, se obtuvo un total de 21 aciertos (CT/A), 0 desaciertos y en 7 ausencia de base de datos en FilmArray®, detectados por CC. En un evento se aisló *Corynebacterium striatum* en CC, el cual no se encuentra entre los microorganismos detectados en FA; en este caso se corrigió CT con el agregado de vancomicina (detectado previamente por coloración de Gram). Tampoco se encuentra en el panel *Stenotrophomonas maltophilia*, que se obtuvo en dos oportunidades en cultivo (CC) y corrigió CT con TMS, en cuatro eventos, donde *Acinetobacter baumannii* resultó resistente a colistin, detectados por técnica colistin spot y no por FA, ya que no lo incluye en su base de datos. De todas formas, en este caso nos dejó sin opción terapéutica. A pesar de no haber corrección en CT, se asumió como discrepancia por no tener la capacidad de detección de dicho mecanismo.

Se detectó la presencia de 9 genes de resistencia que se asocian a los agentes etiológicos identificados en 8 de los eventos: 1NDM, 1VIM, 3CTX-M, 4MR y la ausencia en dos genes de resistencia relevantes (ausencia de carbapenemasas en *Klebsiella pneumoniae* y ausencia de meticilino resistencia en *Staphylococcus aureus*) en dos eventos que condujeron a tomar la CT acertada.

Las distintas CT tomadas se pueden visualizar en la Tabla 2.

EVENTOS	FA	MR (+/-)	CT/A	I	SC	S	E	D
POSITIVOS	22	8/2	16	6	1	3	4	2
NEGATIVOS	6	-	5	-	-	5	-	-
TOTALES	28	8	21	6	1	8	4	2

Referencias: FA: FilmArray; MR (+/-): presencia o ausencia de mecanismo de resistencia; CT/A: acierto en la conducta terapéutica; I: inicia tratamiento; SC: sin cambio terapéutico; S: no inicia o suspende; E: escala en categoría antibiótica; D: descala en categoría antibiótica

Conclusión

El FA nos proporcionó una herramienta ágil, con un tiempo de respuesta de 3 a 4 horas contra 48 a 72 horas en CC. La ausencia de dos genes o presencia de ocho genes de resistencia y el microorganismo identificado fueron lo que condujo a la conducta terapéutica (CT) acertada en 21 de 28 eventos (75%). Constituyó una herramienta importante para el control de la MR bacteriana al desescalar, suspender y/o no iniciar tratamiento en 10 eventos (35,7%) y al iniciar, continuar esquema o escalonar en 11 eventos (39,2%) se aumentó la oportunidad de éxito terapéutico. Así también pudimos valorar el trabajo interdisciplinario y creemos es indispensable para la obtención de resultados que sostengan el costo-beneficio de FilmArray® como recurso diagnóstico en nuestro hospital.

Referencias

- Vila J, Gómez MD, Salavert M, Bosch J. Methods of rapid diagnosis in clinical microbiology: Clinical needs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jan 35(1):41-46
- Poole S, Clark TW. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. *J Infect*. 2020 Jan;80(1):1-7.
- Fleming V, Buck B, Nix N, Kumar P, Southwood R. Community-acquired pneumonia with risk for drug-resistant pathogens. *South Med J*. 2013 Mar;106(3):209-16.
- Maataoui N, Chemali L, Patrier J, Tran Dinh A, Le Fèvre L, Lortat-Jacob B, et al. Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Oct;40(10):2227-2234.
- Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations From the IDSA's Diagnostics Committee. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2744-2751.
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1247-54.
- Posteraro B, Cortazzo V, Liotti FM, Menchinelli G, Ippoliti C, Vargas J, et al. Diagnosis and Treatment of Bacterial Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19 Using a Multiplex PCR Assay: A Large Italian Hospital's Five-Month Experience. *Microbiol Spectr*. 2021 Nov 9:e00695-21.
- Kollef MH, Burnham CD. Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Emerging Diagnostic Technologies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(3):253-263.
- Pickens C, Wunderink RG, Qi C, Mopuru H, Donnelly H, Powell K, Sims MD. A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Dec;98(4):115179.
- Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27;71(3):499-513.
- Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 15: 15-64
- Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, Hsueh PR. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Dec;52(6):920-928.
- Chaïbi K, Péan de Ponfilly G, Dortet L, Zahar JR, Pilmis B. Empiric Treatment in HAP/VAP: "Don't You Want to Take a Leap of Faith?". *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 8;11(3):359.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
- (15) Erich BJ, Kilic A, Palavecino E, Williamson J, Johnson J, Ohl C, Luther V, Beardsley J. Evaluation of the Potential Impact of a Multiplex Rapid Diagnostic Panel in Critically Ill Patients With Hospital-Acquired Pneumonia. *Cureus*. 2022 Jan 29;14(1):e21716.
- High, J., Enne, V.I., Barber, J.A. et al. INHALE: the impact of using FilmArray Pneumonia Panel molecular diagnostics for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia on antimicrobial stewardship and patient outcomes in UK Critical Care—study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials* 2021 Oct; 22 (680)
- (17) Yoo IY, Huh K, Shim HJ, Yun SA, Chung YN, Kang OK, et al. Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid detection of respiratory bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in sputum and endotracheal aspirate specimens. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun;95:326-331.
- Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD007577.
- Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, Grocott MPW, Dushianthan A, Moyses H, Clark TW. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU:

- Results of a randomised controlled trial. *J Infect.* 2022 Dec;85(6):625-633
20. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, *et al.* Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2020 Jun 19;24(1):366.
 21. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30571062. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>
 22. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, *et al.* Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 63(5):575-82.
 23. Murray P, Washington J. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(6):339-44.
 24. Soloaga R, Barcán L, Bettiol M., Carrión N, Cornistein W, De Cristofano A, *et al.* Estudio multicéntrico argentino sobre la utilidad del panel de neumonía de FilmArray®. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2021; 55(3), 347-355.
 25. Lopardo H, Hernández C, Soloaga R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias. *Apuntes de laboratorio.* Buenos Aires: Laboratorios Britania; 1999.
 26. Miembros del 21.º Comité de Expertos OMS. Selección y Uso de Medicamentos Esenciales –se celebró del 27 al 31 de marzo de 2017 en la sede de la OMS. Comunicado de prensa: 6 de junio de 2017 <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/es/>

Pneumonia in the critically ill patient: rapid syndromic diagnosis by multiplex PCR in a general hospital for acute care

It has been shown in various studies that advances in microbiological diagnosis reduce the delivery time of results and have an evident clinical impact. Today, techniques based on nucleic acid amplification allow us to diagnose directly from the sample and add the possibility of detecting more than one agent. This impacts both the control of MR and the initiation of appropriate therapy. The implementation of a rapid multiplex PCR system for pneumonia can be useful in critical areas where acute respiratory infections (ARI) are frequent and time is a determining factor for therapeutic success. The objective of our project was to evaluate the implementation of rapid syndromic diagnosis by multiple PCR for pneumonia in the management of ARI treatment in an Intensive Care Unit. The therapeutic behavior was the relevant variable. This new diagnosis provided us with an agile tool, with a response time of 3 to 4 hours. The absence or presence of resistance genes and the identified microorganism was what led to the correct therapeutic approach in 75% of the cases. It constituted an important tool for the control of bacterial multiresistance and increased the opportunity for therapeutic success.

Keywords: rapid diagnosis, pneumonia, pcr, therapeutic behavior



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>