



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Impacto clínico de la utilización del panel de PCR múltiple Filmarray para neumonía en pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de neumonía

Luisa Fernanda Riaño Sánchez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Especialidad en Infectología
Bogotá, D.C, Colombia
2024

Impacto clínico de la utilización del panel de PCR múltiple Filmarray para neumonía en pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de neumonía

Luisa Fernanda Riaño Sánchez

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Infectología

Director:

Dr. Jorge Alberto Cortés Luna

Codirector:

Dr. Carlos Arturo Álvarez Moreno

Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas
Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Especialidad en Infectología
Bogotá, D.C, Colombia
2024

Dedicatoria

Dedicado a mi familia quienes fueron testigos del largo proceso y de las horas interminables de trabajo. Especialmente a mi hermana, que con gran paciencia se sentó a mi lado y me dio el apoyo que hacía falta para salir adelante y a G que no se cansa de ser mi polo a tierra, mi fuente de apoyo incondicional y de ser quien me ayuda a levantar cuando caigo.

Agradecimientos

En primer lugar, al Dr Jorge Alberto Cortés Luna por ser el director de este trabajo, por tener siempre inquietudes para resolver que fomentan la búsqueda constante de conocimiento y que además me permitieron desarrollar esta idea. Por guiarme en el camino, por su capacidad de sobre pasar las dificultades y, sobre todo, por su paciencia, su disposición, sus habilidades y el tiempo que ha dedicado para obtener estos resultados.

Adicionalmente al Dr Carlos Arturo Álvarez Moreno, codirector del trabajo, quien colocó a disposición su conocimiento y destrezas, así como su gestión para poder contar con la participación de todas los centros de estudio y la obtención de los datos que permitieron a su vez llegar a estos resultados. También, agradezco mucho su guía en todo el proceso, sus consejos y su inmensa sabiduría.

Agradecimiento especial a la Jefe Luz Dary Pulido, a la Jefe María Teresa Contreras a la y a la Jefe Sindy Lorena Álvarez. Me brindaron sus conocimientos y aportaron de forma significativa con sus habilidades para llevar a feliz término la fase más larga y ardua del proyecto. Resalto también las palabras de aliento y motivación que recibí de su parte. Sin ellas no habría sido posible lograrlo.

También fue fundamental la ayuda que me brindaron desde la dirección de terapia respiratoria de Unidad de Cuidados Intensivos de Clínica Universitaria Colombia, de Clínica Santa María del Lago y al área de control de infecciones y sistemas de Clínica Reina Sofía. Así mismo, al Laboratorio de Referencia de Microbiología de Sanitas y su cabeza la Dra Claudia Sierra.

A los miembros del Semillero de Investigación el Conidióforo y que quisieron hacer parte de mi grupo de investigación: Mariana Pimiento, Camilo Buitrago, Esteban Pérez, Samuel Vargas y Diego Guaje. Sin su interés por la investigación y su valiosa ayuda tampoco

habría sido posible. Por su parte a los estudiantes que participaron voluntariamente en la prueba piloto Alejandro García y Gabriel Ortega.

A todos aquellos que fueron parte del camino, que presenciaron las dificultades en el recorrido y los múltiples obstáculos pero que me apoyaron con sus palabras y abrazos, todos aportaron y me motivaron a seguir adelante.

A la Universidad Nacional por abrirme las puertas, brindarme oportunidades y hacer posible la obtención de estos resultados. Me sentiré siempre orgullosa de pertenecer a esta casa.

Finalmente, pero no menos importante a mi hermana Ángela J Riaño Sánchez quien decidió apoyarme en esto y a quien debo mucho.

De haber sido sencillo no habría necesitado tanta ayuda.

Resumen

Impacto clínico de la utilización del panel de PCR múltiple Filmarray para neumonía en pacientes hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos con sospecha de neumonía

Introducción: La neumonía es una causa frecuente de hospitalización. En pacientes en condición crítica, la identificación del agente podría permitir ajustes oportunos de antibióticos. El objetivo es evaluar si la realización del panel de PCR múltiple para neumonía en pacientes con neumonía en unidades de cuidado intensivo (UCI) tiene efecto sobre la mortalidad, estancia hospitalaria global y en UCI y duración de la terapia antimicrobiana.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes adultos con neumonía que requirieron UCI en 4 hospitales de Bogotá entre noviembre 2019 y junio 2023. Se evaluó mortalidad a 30 días, estancia hospitalaria y en UCI, duración de antibióticos y su asociación con la realización del panel PCR múltiple de neumonía (Filmarray®), utilizando un puntaje de propensión y asignación de pesos para ajustar por covariables y potenciales confundidores.

Resultados: Se incluyeron 304 pacientes, 150 expuestos y 154 no expuestos, con una edad media de 65,0 años (DE 14,6), 206 hombres (67.8%) y con una escala de Charlson promedio de 4.5 (DE 2.8). 186 (61.2%) presentaron COVID-19 y 256 (84.2%) tuvieron neumonía adquirida en comunidad. La estancia hospitalaria fue de 20.8 (DE 17.0) días, la de UCI 12.2 (DE 10.9) días, con un promedio de antibióticos de 2.7 (DE 1.7). No se encontró asociación entre la mortalidad a 30 días y la exposición HR 1.14 (IC 95% 0.76-1.70), aunque la valoración por infectología se relaciona con menor mortalidad HR 0.29 (IC 95% 0.19-0.45). Tampoco se encontró asociación entre la duración de antimicrobianos con la exposición IRRa 1.17 (IC 95% 0.90-1.54).

Discusión: El uso del panel Filmarray® neumonía en pacientes adultos críticamente enfermos no se relaciona con cambios en la mortalidad ni en la duración de antibióticos. Se requiere integrar este tipo de pruebas a los programas de optimización de antimicrobianos para contribuir a la toma de decisiones más racionales.

Palabras clave: Neumonía, Diagnóstico, Reacción en cadena de la polimerasa múltiple, Unidades de cuidado intensivo, Programas de optimización de antimicrobianos.

Abstract

Clinical impact of using multiplex PCR pneumonia panel Filmarray in critically ill patients with suspected pneumonia

Introduction: Pneumonia is a frequent cause of hospitalization. In critically ill patients, identification of the pathogen may allow timely adjustment of antibiotics. The aim of the study was to assess whether performing a multiplex PCR pneumonia panel in patients with pneumonia in Intensive Care Units (ICU), has any effect on mortality, overall hospital stay, ICU stay and duration of antimicrobial therapy.

Materials and methods: A retrospective cohort study was conducted on adult patients with pneumonia who required ICU admission in four institutions in Bogotá between November 2019 and June 2023. Mortality at 30-day, length of hospital and ICU stay, and duration of antibiotics, and their association with the performance of the multiplex PCR pneumonia panel (Filmarray®) were evaluated using an inverse propensity of the treatment weighting to adjust for covariates and potential confounders.

Results: 304 patients were included, 150 exposed, 154 non exposed. Mean age 65,0 years (DE 14,6), 206 males (67.8%) and mean Charlson index 4.5 (SD 2.8). 186 (61.2%) patients had COVID-19 pneumonia and 256 (84.2%) community acquired pneumonia. Length of hospital stay was 20.8 days (SD 17.0), ICU stay was 12.2 days (SD 10.9), total number of antibiotics administered was 2.73 (SD 1.74). No association was found between 30-day mortality and exposition HR 1.14 (CI 95% 0.76-1.70), although the assessment by infectious diseases specialist is associated with a lower mortality HR 0.29 (CI 95% 0.19-0.45). There was no association between exposure and antimicrobial therapy duration IRRa 1.17 (CI 95% 0.90-1.54).

Discussion: The use of multiplex PCR pneumonia panel Filmarray is not associated with changes in mortality or duration of antimicrobial therapy. It is necessary to integrate this type of testing into antimicrobial stewardship programs to contribute to more rational decision-making.

Keywords: Pneumonia, Diagnosis, Multiplex polymerase chain reaction, Intensive care units, Antimicrobial stewardship

Contenido

Pág.	
Resumen	VII
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de abreviaturas	XV
Introducción	1
Capítulo 1: El diagnóstico de neumonía	5
1.1 Presentación clínica y severidad de la neumonía	6
Capítulo 2: Sobre el diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR-múltiple)	7
2.1 Paneles de PCR múltiple de neumonía	8
2.2 Evidencia de los paneles múltiples de PCR múltiple de neumonía	10
2.3 Estado de arte en Colombia	13
Capítulo 3: Metodología	15
3.1 Pregunta de investigación	15
3.2 Objetivo general	15
3.3 Objetivos específicos	15
3.4 Objetivos secundarios:	16
3.5 Hipótesis nula	16
3.6 Tipo de estudio, datos y población objeto	16
3.7 Criterios de inclusión y exclusión	17
3.8 Exposición, definiciones y procedimientos	17
3.9 Definición de Desenlaces	19
3.10 Cálculo de la muestra.....	19
3.11 Análisis estadístico	19
3.12 Consideraciones éticas	22
Capítulo 4 Resultados	24
4.1 Características de la cohorte.....	25
4.1.1 Características de la cohorte estratificadas por COVID-19.....	27
4.2 Aislamientos microbiológicos	27
4.3 Descriptivo de los desenlaces	33
4.3.1 Concordancia entre cultivos respiratorios y Filmarray®.....	35
4.3.2 Evaluación del balance de la cohorte ajustada por IPTW	37

4.3.3 Mortalidad.....	39
4.3.4 Duración de terapia antimicrobiana	39
4.3.5 Estancia hospitalaria y estancia en UCI.....	40
4.3.6 Cambios de antibiótico.....	42
Capítulo 5: Discusión de los resultados.....	43
Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones	47
6.1 Conclusiones.....	47
6.2 Recomendaciones.....	48
Bibliografía	49

Lista de figuras

Pág.

Figura 4.1:	Diagrama de flujo de la identificación de pacientes incluidos.....	24
Figura 4.2.2:	Frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivos.....	30
Figura 4.3.1:	A. Gráfico de punto medio. B. Gráfica de pesos estabilizados C. Gráfica de distribución para la variable edad. D. Gráfica de distribución para la variable proteína C reactiva (pcr).....	37
Figura 4.3.2:	Gráfico de puntos con DME de las dos poblaciones	38
Figura 4.3.3:	Curva de supervivencia para mortalidad a 30 días en relación con la exposición y la valoración por infectología	39
Figura 4.3.4:	Duración de los antimicrobianos en relación con la exposición.	40
Figura 4.3.5:	Estancia hospitalaria en relación con la exposición, la duración de antimicrobianos y la valoración por infectología.	41
Figura 4.3.6:	Estancia en UCI en relación con la exposición, la duración de antimicrobianos y la valoración por infectología.	41

Lista de tablas

Pág.

Tabla 2.1:	Blancos del Filmarray® panel de neumonía BioMérieux.	8
Tabla 2.1.2:	Blancos del panel de PCR de neumonía Unyvero	9
Tabla 4.1:	Características de la cohorte total y diferenciadas por grupo de exposición. .	25
Tabla 4.2.2:	Características de los aislamientos en cultivos de muestra respiratoria.	28
Tabla 4.2.3:	Frecuencia de aislamientos en hemocultivos discriminados por exposición.	30
Tabla 4.2.4:	Resultados de la amplificación en PCR múltiple Filmarray® panel de neumonía en los pacientes expuestos.....	31
Tabla 4.3.1:	Descripción de desenlaces en la cohorte global y diferenciados por exposición.	33
Tabla 4.3.2:	Acuerdos e índice Kappa de cultivos respiratorios y Filmarray®	35
Tabla 4.3.3:	Acuerdos entre cultivos respiratorios y Filmarray® según UFC y copias/ml	36
Tabla 4.3.4:	Acuerdos entre cultivos respiratorios y Filmarray® según número de aislamientos	37
Tabla 4.3.5:	Modelo binomial negativo para estancia Hospitalaria y estancia en UCI	40

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

<i>ACV</i>	Accidente cerebro vascular
<i>AIC</i>	Akaike information criterion
<i>APACHE-II</i>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – versión II
<i>ALAT</i>	Asociación Latinoamericana de Tórax
<i>ANG</i>	Acuerdo negativo global
<i>APG</i>	Acuerdo positivo global
<i>ATS</i>	American Thoracic Society
<i>BGN</i>	Bacilo gram negativo
<i>BN</i>	Binominal negativo
<i>CMV</i>	Citomegalovirus
<i>CNAF</i>	Cánula Nasal de Alto Flujo
<i>CRS</i>	Clínica Reina Sofía
<i>CSML</i>	Clínica Santa María del Lago
<i>CUC</i>	Clínica Universitaria Colombia
<i>COVID-19</i>	Coronavirus disease-2019
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>DME</i>	Diferencia media estandarizada
<i>DM</i>	Diabetes mellitus
<i>EE.UU</i>	Estados Unidos
<i>EPID</i>	Enfermedad pulmonar intersticial
<i>EPOC</i>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<i>ERC</i>	Enfermedad renal crónica
<i>ERS</i>	European Respiratory Society
<i>ESCMID</i>	European Society Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<i>ESICM</i>	European Society of Intensive Care Medicine
<i>ESBL</i>	Extended spectrum betalactamase
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>HTA</i>	Hipertensión arterial
<i>HR</i>	Hazard Ratio
<i>HUN</i>	Hospital Universitario Nacional de Colombia
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>IDSA</i>	Infectious Diseases Society of America
<i>IMP</i>	Imipenemase
<i>IPTW</i>	Inverse Probability Treatment Weighting
<i>IRRa</i>	Razón de tasas de incidencia ajustada
<i>KPC</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
<i>LBA</i>	Lavado broncoalveolar

Abreviatura Término

<i>MERS-Co</i>	Middle East respiratory syndrome
<i>MO</i>	Microorganismo
<i>NAAS</i>	Neumonía asociada a la atención en salud
<i>NAC</i>	Neumonía adquirida en comunidad
<i>NAV</i>	Neumonía asociada a la ventilación
<i>NN</i>	Neumonía asociada a la atención en salud o nosocomial
<i>NDM</i>	New Delhi metallo betalactamase
<i>OR</i>	Odds Ratio
<i>ORa</i>	Odds Ratio ajustado
<i>PaO2</i>	Presión arterial de oxígeno medida en mmHg
<i>POC</i>	Point of care
<i>POCUS</i>	Point of Care Ultrasound
<i>PCR</i>	Reacción en cadena de la polimerasa
<i>pcr</i>	Proteína C reactiva
<i>PROA</i>	Programa de optimización de antimicrobianos
<i>RIC</i>	Rango intercuartílico
<i>RT-PCR</i>	Reacción en cadena de la polimerasa reversa
<i>SARS-CoV-2</i>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<i>SatO2</i>	Saturación de oxígeno medida en porcentaje %
<i>SDRA</i>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<i>SOFA</i>	Sequential organ failure assessment
<i>TEP</i>	Tromboembolismo pulmonar
<i>TRR</i>	Terapia de reemplazo renal
<i>UCI</i>	Unidad de cuidados intensivos
<i>UFC</i>	Unidades formadoras de colonias
<i>VIH</i>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<i>VIM</i>	Verona integron encoded metallo betalactamase
<i>VM</i>	Ventilación mecánica
<i>VMI</i>	Ventilación mecánica invasiva
<i>VMNI</i>	Ventilación mecánica no invasiva

Introducción

La neumonía sigue siendo una de las principales causas infecciosas de morbilidad y mortalidad que afecta todos los grupos etarios (1), tanto a corto como a largo plazo (2) y que impacta de forma significativa a los menores de 5 años y mayores de 70 años dado que se consideran los grupos de mayor susceptibilidad y riesgo de complicaciones (1). Adicionalmente, ocasiona aumento de los costos relacionados con la estancia hospitalaria y los recursos invertidos durante la hospitalización (3), así como costo incremental significativo en los 6 meses posteriores al episodio de neumonía (4) y aumento de los días de trabajo/productividad perdidos por enfermedad (5).

La neumonía en Colombia es una de las principales causas de ingresos hospitalarios y morbimortalidad. Un estudio de costos realizado con población de un municipio de Boyacá en 2017 y que tomó 1576 pacientes determinó una frecuencia de neumonía no especificada en 1 año de 1.98% respecto al total de casos de infección respiratoria aguda (6). Sin embargo, recientemente un estudio de 2013-2019 estimó una incidencia de 3.5-8 personas por 100000 habitantes año (7) y tradicionalmente se ha estimado una incidencia anual que oscila de 1-11 personas por cada 1000 habitantes, de los cuales aproximadamente 20-42% tendrá la necesidad de ingresar a hospitalización y de estos, otro 10-30% requerirá manejo avanzado en las unidades de cuidados intensivos (8)(9). Su mortalidad a su vez, es variable y se describen datos de mortalidad en el contexto ambulatorio entre el 1-5% pero que aumenta al 12-18% en los pacientes que requieren

hospitalización y en pacientes con ingreso a UCI puede ser tan alta como 26% (10) e incluso superior al 50% (9)(11) para el grupo de pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud/hospitalaria, asociada al ventilador y aspirativa (12) que además tienen un riesgo mayor de mortalidad a 30 días posteriores al evento (13).

El diagnóstico de neumonía es clínico lo cual incluye signos, síntomas y hallazgos radiológicos y en la mayor parte de los casos la identificación microbiológica del agente causal no se logra con buenos rendimientos; sin embargo, la toma de cultivos de esputo, de secreciones del tracto respiratorio inferior y hemocultivos continúan teniendo valor a pesar de que no permiten un diagnóstico etiológico definitivo en la mayor parte de los casos. Por ende, las guías de manejo establecen los esquemas de tratamiento antimicrobiano más apropiados para los pacientes ambulatorios, hospitalarios y en unidades de cuidado crítico.

Con el desarrollo de pruebas basadas en biología molecular y su aplicación para el diagnóstico clínico, han aparecido en el mercado diversas herramientas basadas en PCR múltiple anidada con múltiples blancos moleculares que buscan identificar microorganismos tanto virales como bacterianos e incluso, hongos y genes asociados a resistencia a antimicrobianos. Estas herramientas se han diseñado en kits de fácil implementación con obtención de resultados rápidos por lo cual, se han comercializado con la promesa de ofrecer diagnósticos etiológicos específicos con tiempos reducidos, la posibilidad de tratamiento dirigido y además, la identificación de genes asociados a resistencia para los casos de las bacterias más frecuentes, que a su vez prometían reducir tratamientos empíricos inapropiados e insuficientes. Por tanto, la utilización en la práctica clínica viene en aumento y en Colombia, contamos con la disponibilidad del panel de PCR múltiple para neumonía de BioMérieux Filmarray®.

Existe evidencia del buen rendimiento diagnóstico de las pruebas moleculares múltiples en diferentes escenarios (14), incluyendo información en Colombia. Sin embargo, no existe evidencia consistente que indique si su utilización permitiría modificar desenlaces de interés para el paciente, relacionados con la estancia hospitalaria, la estancia en cuidados intensivos y la mortalidad, o al menos en aquellos relacionados con el uso de antimicrobianos. Por otro lado no existen recomendaciones claras que limiten el uso de la prueba a grupos de pacientes específicos; para nuestro país, las últimas guías publicadas

en 2021 (15) dejan una recomendación de considerar realizar pruebas basadas en PCR para guiar ajustes de tratamiento en pacientes con neumonía de severidad moderada a grave y con el fin de identificar microorganismos específicos como *Staphylococcus aureus*; sin embargo, no se hace referencia a los paneles de PCR múltiple y existe aún disparidad en los criterios que utilizan los médicos tratantes para realizar la solicitud de las pruebas moleculares y particularmente los paneles Filmarray® de neumonía.

Teniendo en cuenta, que el grupo de pacientes con neumonía grave y que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (16) podría beneficiarse de ajustes tempranos en la terapia antimicrobiana basados en la potencial identificación del agente causal, se ha planteado como población objeto del estudio con el fin de determinar si la aplicación de la prueba (panel de PCR múltiple para neumonía Filmarray®) modifica algún desenlace significativo como la estancia hospitalaria, la estancia en UCI, la duración de tratamiento antimicrobiano y la mortalidad.

Para ello se diseñó una cohorte retrospectiva que permita la comparación entre los grupos expuestos (a la realización de la prueba) vs no expuestos (no realización de la prueba), con la posterior ejecución de una regresión logística con índice de propensión para ponderar la probabilidad inversa de tener la exposición según las covariables identificadas. Finalmente, se asignaron pesos estabilizados y se construyó una pseudopoblación más homogénea para la comparación de los dos grupos y limitar así la aparición de sesgos en los resultados.

La evaluación del efecto de la utilización de la prueba sobre estos desenlaces de interés sería una aproximación a la efectividad de los mismos. El estudio permitiría evaluar el efecto de su utilización en el escenario de cuidados intensivos y, por tanto, sería el primer paso para establecer su beneficio clínico, necesidad de ser incluidos en guías de práctica clínica o realizar posteriormente estudios de costo efectividad.

Confirmar o descartar que la prueba y sus resultados modifican los desenlaces de interés en favor de reducción de la mortalidad o de la estancia en UCI o del uso de antimicrobianos es de relevancia dado que aportaría información con calidad de evidencia a la elaboración de recomendaciones de guías de práctica clínica; así como datos para establecer una población específica que se beneficia de la prueba con datos de la vida real y no por

consenso de expertos y además, aportar a la evidencia la importancia de obtener diagnósticos etiológicos en pacientes con neumonía grave en UCI en los cuales, esta determinación facilitaría enfoques apropiados, elecciones de manejo adecuadas y mejores desenlaces globales para los pacientes.

Capítulo 1: El diagnóstico de neumonía

El diagnóstico de la neumonía, a pesar del avance en técnicas de identificación de agentes infecciosos, sigue siendo clínico y parte de la presentación de síntomas respiratorios agudos, usualmente de menos de 7 días de duración (17,18) caracterizados por tos, disnea, producción de esputo y dolor torácico (19); asociados desaturación y signos de dificultad respiratoria que se relacionan con la presencia de alteraciones al examen físico como estertores, matidez, aumento del frémito vocal y de las vibraciones vocales (8) así como, alteraciones radiológicas dadas por opacidades alveolares o intersticiales segmentarias o multilobares (17,18) y finalmente, la presencia de respuesta inflamatoria sistémica dada por fiebre o hipotermia (temperatura >38 o <36 grados centígrados), taquicardia (frecuencia cardíaca > 90), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 30), leucocitosis > 12000 cel/mm³ o leucopenia < 4000 cel/mm³ y/o cayados $> 10\%$ (20). En la actualidad, se han añadido otras herramientas que apoyan el diagnóstico como el Point of Care Ultrasound (POCUS) que ha demostrado ser un método útil en la detección de consolidaciones y derrame pleural con sensibilidades superiores al 95%; sin embargo, requiere tiempo de entrenamiento y valoración por una persona experimentada para obtener este rendimiento (21–23)

La causa puede ser de origen bacteriano o viral en la mayoría de los casos, pero también de etiología fúngica y parasitaria; pero gran parte de la dificultad en el abordaje etiológico es que la aproximación clínica no permite diferenciar entre la etiología bacteriana y viral (18,24). Mediante métodos microbiológicos convencionales, que incluyen la realización de gram y cultivo de muestras respiratorias y hemocultivos, la identificación del agente causal solo se logra en nuestro medio entre el 40-60% en el mejor de los casos (9) teniendo en cuenta que los hemocultivos suelen estar positivos en alrededor del 6-20% de los pacientes con neumonía moderada a severa (25). Adicionalmente, se puede obtener aumento de la

tasa de identificación etiológica mediante la utilización de métodos agente-específicos como pruebas serológicas para *M. pneumoniae*, *Chlamydophila spp*, *Legionella spp*, el antígeno urinario para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila* (9) y ensayos de inmunofluorescencia, ELISA o inmunocromatografía para detección rápida de antígenos (26–28). A pesar de los anterior, el diagnóstico etiológico se logra en la minoría de las veces y en principio se espera que no modifique la conducta terapéutica, al menos en los casos leves.

1.1 Presentación clínica y severidad de la neumonía

El espectro de la neumonía como síndrome clínico tiene una amplia variedad de presentación que incluye la neumonía adquirida en comunidad, neumonía aspirativa, neumonía asociada a la atención en salud y neumonía asociada al ventilador (18) y cualquiera de ellas puede conducir a desenlaces adversos y puede afectar gravemente al paciente aumentando de forma significativa el riesgo de mortalidad (11). La American Thoracic Society (ATS) en conjunto con The Infectious Diseases Society of America (IDSA) definió los criterios de severidad inicialmente en 1993, revisados posteriormente en 2001 (29) y que aún se usan en la actualidad para clasificar los casos. Estos criterios, se dividen en mayores y menores y se considera grave si cumple 1 mayor o 2 menores; los mayores son el requerimiento de ingreso a unidad de cuidados por ventilación mecánica invasiva o choque séptico con requerimiento de soporte vasopresor por > 4 horas, y los menores incluyen frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, relación presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno < 250, compromiso multilobar bilateral, presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg (29). Es en este grupo de pacientes en los que podría tener mayor impacto y relevancia la rápida y correcta identificación del agente causal teniendo en cuenta que las recomendaciones de manejo cambian según el agente infeccioso y, de particular importancia, la selección del antimicrobiano, sus dosis y duración; además de tratarse del grupo de pacientes que tiene mayor probabilidad de ingresar a unidad de cuidados intensivos y mayor riesgo de sufrir complicaciones y mortalidad (30).

Capítulo 2: Sobre el diagnóstico molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa múltiple (PCR-múltiple)

La PCR, es una herramienta molecular basada en la amplificación de ADN a través del uso de polimerasas y secuencias específicas marcadas con una molécula fluorescente, que se realiza en ciclos repetitivos de 3 pasos (1. La separación de la doble hebra de ADN, 2. La unión del primer a su secuencia complementaria y 3. La polimerización o elongación de la hebra). Fue descubierta en 1988 por Kary Mullis (31) y desde ese momento, su papel inicialmente en la investigación médica creció rápidamente (32) y se fue extendiendo al campo diagnóstico. Posteriormente, se realizaron diversas modificaciones a la técnica, Entre estas modificaciones se encuentra la PCR en tiempo real o cuantitativa, capaz de informar en tiempo real la progresión de la amplificación de forma relativa con medición radiométrica o absoluta con cuantificación de los amplicones resultantes (31), RT-PCR o de transcripción reversa y la PCR múltiple que ha jugado un papel significativo en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas permitiendo la detección simultánea de los patógenos más frecuentemente asociados a una condición incluyendo virus, bacterias, parásitos y hongos (33).

Las pruebas moleculares rápidas parten de la realización de PCR-múltiple y tienen la capacidad de detectar material genético proveniente de múltiples patógenos, de forma simultánea, amplificarlo e identificarlo. Desde la década de los 2000 y gracias a Las epidemias de neumonía viral, los métodos moleculares para diagnóstico etiológico se empezaron a desarrollar y difundir (18,34) tanto pruebas in-house como kits comerciales de detección rápida por PCR de los patógenos más frecuentemente implicados en las

enfermedades de mayor impacto, entre estas, infección respiratoria aguda, neumonía, diarrea (panel gastrointestinal), meningitis/encefalitis y sepsis (35); y los estudios respectivos, confirmaron con el tiempo en términos generales, el buen rendimiento diagnóstico de estas pruebas (35). Esto ha aportado ventajas al diagnóstico, entre estas, la capacidad de detección a partir de pequeñas cantidades de material genético y sin el requerimiento de microorganismos viables, por lo cual, no se afecta su rendimiento por la exposición antimicrobiana (34).

2.1 Paneles de PCR múltiple de neumonía

Actualmente, se dispone de paneles a base de PCR múltiple que permiten la detección rápida de material genético de los principales patógenos respiratorios y de forma simultánea, genes asociados a resistencia a antimicrobianos; lo cual ha representado un aumento progresivo en su utilización y por ende, su disponibilidad (36).

Los dos kits comerciales más ampliamente utilizados y aprobados por la FDA son el Panel Pneumonia y Panel Pneumonia Plus de BioMérieux también conocido como BioFire Filmarray® panel de neumonía y el panel de infección del tracto respiratorio inferior de Unyvero (35,37)

El panel de BioFire Filmarray® de neumonía de BioMérieux que detecta de forma simultánea 27 patógenos más comúnmente implicados en la infección respiratoria del tracto inferior que incluye bacterias, virus y bacterias atípicas con algunos genes de resistencia (Tabla 2.1). Tiene como ventaja los reportes semicuantitativos reportados en copias/ml (35)

Tabla 2.1: Blancos del Filmarray® panel de neumonía BioMérieux.

Filmarray® Panel de Neumonía BioMérieux			
Bacterias (semi cuantitativas)	Genes de resistencia a los antibióticos	Virus	Bacterias atípicas
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	CTX-M (BLEE)	Influenza A	<i>Legionella pneumophila</i>

<i>baumannii complex</i>			
<i>Enterobacter cloacae</i>	KPC, NDM, Oxa48-like, VIM, IMP (Carbapenemasas)	Influenza B	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i>	mecA/mecC y MREJ (Resistencia a la Meticilina)	Adenovirus	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>		Coronavirus	
<i>Klebsiella aerogenes</i>		Virus parainfluenza	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		Virus Respiratorio Sincitial (VSR)	
<i>Klebsiella pneumoniae group</i>		Rinovirus/Enterovirus humanos	
<i>Moraxella catarrhalis</i>		Metapneumovirus humano	
<i>Proteus spp.</i>		(MERS-CoV)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Serratia marcescens</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
<i>Streptococcus agalactiae</i>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
<i>Streptococcus pyogenes</i>			

Tomada y adaptada de <https://www.biomerieux.es/diagnostico-clinico/productos/biofirer-filmarray-pneumonia-panel-plus>

Por el otro lado, se ha utilizado ampliamente en el mundo el panel de infección del tracto respiratorio inferior de Unyvero que detecta de forma simultánea 19 bacterias y 1 hongo siendo el único panel que incluye la detección de *Pneumocystis jirovecii* más 10 genes asociados a resistencia (Tabla 2.1.2).

Tabla 2.1.2: Blancos del panel de PCR de neumonía Unyvero

Panel de infección respiratoria inferior Unyvero			
Bacterias	Genes de resistencia a antibióticos	Hongos	Bacterias atípicas

<i>Acinetobacter spp</i>	tem (Penicilina)	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Citrobacter freundii</i>			<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	mecA (Resistencia a Meticilina)		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i>	CTX-M (BLEE)		
<i>Haemophilus influenzae</i>	KPC, NDM, OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-58, VIM (Carbapenemasas)		
<i>Klebsiella oxytoca</i>			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
<i>Klebsiella variicola</i>			
<i>Moraxella catarrhalis</i>			
<i>Morganella morganii</i>			
<i>Proteus spp</i>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Serratia marcescens</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			

Tomada y adaptada de <https://www.opgen.com/unyvero/unyvero-lower-respiratory/>

2.2 Evidencia de los paneles múltiples de PCR múltiple de neumonía

Particularmente para el panel de PCR múltiple de neumonía BioFire Filmarray®, un estudio prospectivo observacional multicéntrico en Francia con 515 muestras respiratorias mostró una tasa de positividad global de 74.6% con concordancia respecto al cultivo de 94.4% y detección adicional de bacterias en 37.7% de los casos, con concordancia negativa de

96% y sugiere la posible correlación entre la cuantificación de la PCR y la posible correlación con el papel del microorganismo detectado en el proceso de enfermedad del paciente lo cual podría tener impacto en la interpretación de los resultados (38).

Otro estudio prospectivo realizado en Taiwán con 59 muestras de aspirado traqueal y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos por falla respiratoria, comparó el rendimiento del panel de BioFire Filmarray® vs métodos de diagnóstico estándar microbiológicos; determinó que el panel tuvo un porcentaje de acuerdo positivo de 90% (IC 95% 73.5-97.9) y de acuerdo negativo de 97.4% (IC95% 96.0-98.4), con concordancia global del 79% y 100% de acuerdo para la identificación de *E. cloacae complex*, *E. coli*, *H. influenzae*, *S. marcescens*, and *S. pneumoniae* y permitió una mayor identificación de virus respecto a los métodos convencionales. Finalmente, se observaron discrepancias en la identificación de genes de resistencia en comparación con las pruebas fenotípicas de sensibilidad y concluye que podría alterar la prescripción antimicrobiana de forma temprana hasta en el 40.7% de los pacientes (39). Así mismo, un estudio multicéntrico de pacientes con neumonía buscó determinar la utilidad de los paneles sindrómicos en ajustar terapia antimicrobiana empírica a partir de muestras de esputo, aspirado endotraqueal, muestra bronquial ciega o LBA y encontraron alta concordancia entre los resultados del panel y los métodos convencionales y además, conformaron un panel de expertos que de forma retrospectiva recomendó un tratamiento antibiótico de acuerdo con el reporte de los paneles para realizar una comparación con los esquemas iniciados por el grupo tratante y evaluaron desescalamiento con sugerencias de ajustes de tratamiento en el 77% de los casos, desescalamiento en 40% de los casos y posible escalonamiento en 22% de los casos. Finalmente concluyen que el panel mejora la terapia apropiada en 87% vs 77% de los casos con la terapia de rutina (40).

Un estudio multicéntrico realizado en EE.UU también evaluó el desempeño del panel de neumonía de BioFire Filmarray® que incluyó 846 muestras de LBA y 836 muestras de esputo en comparación con los cultivos y métodos moleculares determinó una tasa de positividad de 48.8% para muestra de LBA y 72% para muestra de esputo; con sensibilidad de 75-100% para muestras de esputo y 87.7-100% para muestras de LBA y especificidad del 87.2% (41).

En términos de impactos de los paneles de PCR múltiple para neumonía en ajustes en la terapia antimicrobiana, el protocolo para un ensayo clínico multicéntrico paralelo INHALE utilizará un diseño de no inferioridad para cura clínica para neumonía 14 días por aleatorización y diseño de superioridad en protocolo de optimización de antimicrobianos a las 24 horas pos aleatorización. Actualmente se encuentra en curso y tendrá como objetivo evaluar el impacto de los paneles de PCR múltiple en pacientes adultos y pediátricos para guiar la terapia antibiótica en neumonía adquirida en hospital o asociada al ventilador en UCI pero también incluyeron pacientes con respiración espontánea. Aleatorizaron pacientes 1:1 a terapia antibiótica dirigida por el panel de PCR múltiple vs terapia antibiótica empírica según cuidados estándar y protocolos institucionales. Evaluarán como desenlaces adicionales la ausencia de muerte, choque séptico, recaída y otra evidencia de neumonía no curada (42).

En Latinoamérica y, particularmente, en Uruguay realizaron un estudio retrospectivo de pacientes en UCI con sospecha de neumonía, con el fin de evaluar utilidad en diagnóstico microbiológico temprano y ajuste en terapia antimicrobiana con los paneles de PCR múltiple en pacientes con neumonía. Encontraron porcentajes de acuerdo positivo y negativo similares a los reportados en la literatura de 100% y 94% respectivamente para la identificación bacteriana y un 51% de impacto en los ajustes en la terapia antimicrobiana con los resultados. Concluyen que un reporte de panel negativo tiene fundamental utilidad en reducir la probabilidad de infección respiratoria del tracto respiratorio inferior (43).

Por su parte, el estudio de Pickens et al (44) en Chicago, retrospectivo con 659 muestras de pacientes demostró para el panel PCR múltiple de neumonía Unyvero una sensibilidad 85.7% IC 95% 82.3-88.7% con especificidad de 98.4% IC 95% 98.2-98.7%, valor predictivo negativo (VPN) de 97.9% IC 95% 97.6-98.1% y finalmente, determinaron que los resultados del panel se asociaron con desescalamiento del cubrimiento antibiótico en 65.9% de los pacientes, principalmente por cubrimientos innecesarios para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Pseudomonas aeruginosa*, pero con ningún cambio en el manejo antibiótico en 12.4% (44).

En el contexto de neumonía asociada al cuidado de la salud también se evaluó el rendimiento del panel de infección del tracto respiratorio inferior de Unyvero en un estudio

prospectivo con 49 pacientes con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior luego de 48 horas que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos o a hospitalización y mostró que el tratamiento empírico podía ajustarse en las primeras 5-6 horas con base en los resultados del panel en el 67.3% de los casos (45).

Por otro lado, en el contexto de neumonía asociada al ventilador, un estudio prospectivo en Francia con los paneles de PCR múltiple de neumonía de Unyvero aplicados a 95 muestras de pacientes ventilados, obtuvieron sensibilidad global del 80% con especificidad del 99% con mejores datos de rendimiento para gram negativos que para cocos gram positivos. En su análisis, determinaron además, que el reporte del panel pudo haber permitido un inicio temprano de cubrimiento antibiótico en 21% de los casos así como desescalamiento temprano en 39% de los casos (36). Así mismo, un estudio que incluyó 83 pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con 93 episodios de sospecha de Neumonía Asociada al Ventilador a los que les fue realizado lavado broncoalveolar o aspirado traqueal fueron sometidos al cartucho P55 de Unyvero comparado con métodos microbiológicos estándar. La realización del panel permitió identificación correcta de agente causal en 73% de los episodios y el mecanismo de resistencia asociado en el 67% de los casos (46). Por su parte, durante la pandemia COVID-19 también se evaluó de forma retrospectivo en pacientes con COVID-19 las tasas y características de infecciones pulmonares así como desenlaces en pacientes ventilados. Concluyeron altas tasas de neumonía adquirida en comunidad y neumonía asociada a la ventilación mecánica invasiva. Como hallazgos secundarios del estudio, se documentó que el uso del panel de PCR múltiple Filmarray® tuvo alto valor predictivo negativo 99.6% y menor valor predictivo positivo de 65% para bacilos gram negativos y 66% para cocos gram positivos (47).

2.3 Estado de arte en Colombia

Recientemente, en Colombia, el grupo de Molina, et al (48), realizó un estudio prospectivo en 8 hospitales en Medellín, Colombia, con la intención de evaluar el rendimiento de la realización del panel de PCR múltiple para neumonía, en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica invasiva, tomado durante las primeras 48 horas o primeras 24 horas si estaban ventilados, comparado con la realización de cultivos de lavado broncoalveolar

(LBA) o de aspirado endotraqueal. Este estudio, que incluyó 110 pacientes, concluyó que la concordancia global de la PCR múltiple panel de neumonía fue de 90.1% y al estratificar esta concordancia de acuerdo al microorganismos e obtuvieron valores entre 92.7 y 100% de concordancia; el valor predictivo positivo fue entre 50-100% pero con los menores valores para *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus aureus* y esto ocurrió a pesar de que observaron una concordancia cuantitativa significativa (84.21%) entre aquellos con $> 10^5$ UFC en cultivo y más de 10^5 copias/ml en el panel y cultivos negativos con hallazgo en panel de $< 10^5$ copias/ml. El valor predictivo negativo fue alto muy cercano al 100% (99.1-100%); sin embargo, reportan que a pesar de este resultado no hubo diferencia significativa entre la respuesta inflamatoria medida entre los pacientes con panel positivo vs los pacientes con panel negativo. Adicionalmente, como dato relevante, lograron determinar que a los pacientes a los que se les había iniciado antibiótico previo de forma empírica, con el resultado del panel negativo, se realizó suspensión en el antibiótico en el 97.4% de los casos y con resultado positivo, se realizó un cambio en el 91.3% de los casos (48).

Este estudio, realizado en Medellín durante la pandemia COVID-19, confirma la concordancia descrita en otros estudios internacionales y que es aplicable en nuestro medio, pero además la potencial asociación de los resultados con la utilidad que representa la suspensión o ajustes para los programas de optimización de antimicrobianos y además, confirma a su vez las limitaciones cuantitativas respecto a la interpretación de aislamientos con menos de 10^5 copias/ml.

Por otra parte, se publicó en noviembre de 2023 como comunicación corta, una serie de casos de niños con neumonía complicada hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital en Colombia (49) con neumonía necrosante, derrame pleural o empiema. Realizaron procesamiento de cultivos convencionales de líquido pleural pero adicionalmente, procesaron el panel de PCR múltiple Filmarray® neumonía de forma simultánea en esta misma muestra. El grupo de Londoño-Ruiz et al (49) reportaron un aumento en la identificación de agente etiológico usando el método molecular en comparación con los cultivos convencionales de 25 a 94% de los casos; lo cual implicó cambios en la conducta terapéutica y da cabida a la posibilidad de que sea útil en muestras de líquido pleural en el escenario de neumonía complicada.

Capítulo 3: Metodología

3.1 Pregunta de investigación

¿Tiene impacto la utilización del panel de PCR múltiple de neumonía Filmarray® en la mortalidad, estancia hospitalaria, estancia en UCI y duración de tratamiento antibiótico, en pacientes con sospecha de neumonía que requirieron manejo en UCI?

3.2 Objetivo general

Determinar si la realización del panel de PCR múltiple para neumonía Filmarray® en muestras de tracto respiratorio inferior de pacientes con sospecha de neumonía que requirieron manejo con UCI, tiene algún impacto en mortalidad, estancia hospitalaria, estancia en UCI y duración del tratamiento antibiótico.

3.3 Objetivos específicos

- Identificar pacientes con sospecha de neumonía y en manejo en UCI a los que se les haya realizado panel de PCR múltiple para neumonía Filmarray® en un grupo de hospitales en Bogotá.
- Realizar un apareamiento con pacientes con sospecha de neumonía en manejo en UCI a los que no se les haya realizado Filmarray®, utilizando la fecha de ingreso, el diagnóstico de COVID-19 y el hospital de manejo.
- Establecer el desenlace de mortalidad, tiempo a egreso, tiempo a egreso de UCI, cambio de antibióticos y duración del tratamiento antimicrobiano.
- Evaluar el efecto de la prueba microbiológica sobre los desenlaces de interés.

- Evaluar los cambios en terapia antibiótica o suspensión con el reporte del Filmarray®.

3.4 Objetivos secundarios:

- Describir los microorganismos identificados por la técnica de PCR múltiple y realizar una correlación en los pacientes con cultivo tomado al mismo tiempo.

3.5 Hipótesis nula

El panel de PCR múltiple de neumonía Filmarray® en pacientes con sospecha de neumonía en manejo en UCI con VMI no tiene impacto en términos de estancia hospitalaria, duración de la estancia en UCI, duración de tratamiento antibiótico ni mortalidad.

3.6 Tipo de estudio, datos y población objeto

Este estudio corresponde una cohorte retrospectiva de pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con sospecha de neumonía a los 4 centros hospitalarios incluidos en el estudio: Clínica Universitaria Colombia (CUC), Clínica Reina Sofía (CRS), Clínica Santa María del Lago (CSML) y Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) entre noviembre de 2019 y junio de 2023 teniendo en cuenta que en 2019 fue la fecha en la cual el panel de PCR múltiple Filmarray® de neumonía empezó a estar disponible para ser solicitado como herramienta diagnóstica en los 4 centros de investigación. Adicionalmente se tomaron pacientes hasta junio de 2023 debido a que el criterio de neumonía grave abarca los pacientes atendidos durante la pandemia COVID-19 y dada su prevalencia como enfermedad respiratoria de tracto inferior en este periodo, se debían incluir también pacientes con neumonía grave por otras causas.

Mediante la revisión de los registros de realización de Filmarray® panel de neumonía de los laboratorios de las instituciones participantes y de los censos de pacientes ingresados a las Unidades de Cuidados Intensivos, se aplicaron filtros por diagnóstico documentado

relacionado con neumonía, infección del tracto respiratorio inferior, falla respiratoria, hipoxemia, dificultad respiratoria aguda, COVID-19, exacerbaciones de EPOC y asma. Mediante la aplicación de estos filtros se identificaron los pacientes elegibles para el estudio. Posterior a una revisión exhaustiva de las historias clínicas se seleccionaron los pacientes con los criterios de inclusión y se verificó la ausencia de criterios de exclusión.

3.7 Criterios de inclusión y exclusión

▪ 3.7.1 Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Ingreso a UCI de HUN, CUC, CRS y CSML con sospecha diagnóstica de neumonía. Se incluyeron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y neumonía asociada a la atención en salud (NAAS).

▪ 3.7.2 Criterios de exclusión

- Remisión a otra institución no participante durante el proceso de hospitalización.
- Ausencia de datos suficientes en historia clínica para determinar las variables de interés (exposición o desenlaces).
- Para los pacientes con ventilación mecánica invasiva, se excluyeron si la toma de la muestra respiratoria para el panel de PCR múltiple de neumonía Filmarray® ocurrió después de 72 horas del inicio de la VMI.

3.8 Exposición, definiciones y procedimientos

Una vez revisados los criterios de inclusión y exclusión se clasificaron los pacientes según la definición de exposición en dos grupos.

Un paciente *expuesto* se definió como paciente adulto que ingresó a UCI con sospecha de neumonía, o que la desarrolló durante la estancia en UCI (si esta inició por otra causa), al cual se le realizó toma de muestra de tracto respiratorio y se le procesó panel de PCR múltiple de neumonía Filmarray®.

Posterior a clasificar los pacientes según la exposición, se inició la revisión de historia clínica por personal del grupo de investigación con entrenamiento para realizar la extracción de datos en el formato de recolección de datos clínicos. Se documentaron variables demográficas, antecedentes e índice de comorbilidad, las fechas de ingreso y egreso hospitalario, ingreso y egreso de UCI, diagnóstico de neumonía, inicio y finalización de antimicrobianos. Se recolectaron datos relacionados con el diagnóstico de neumonía, complicaciones asociadas, las condiciones clínicas de ingreso a UCI y los reportes de cultivos tanto de muestras respiratorias como de hemocultivos en caso de que hubiesen sido tomadas.

Adicionalmente, para el grupo de exposición, se realizó registro de los resultados del panel de PCR múltiple Filmarray® y se documentó si existía coincidencia entre los blancos amplificados en el panel y los reportes de aislamientos en cultivos tanto respiratorios como hemocultivos para los pacientes a los que se les realizó.

Se evaluó el esquema antimicrobiano iniciado para el diagnóstico de neumonía, la dosificación a la cual fue formulado y se revisó si infectología realizó valoración y ajustes. La conducta tomada en relación con el tratamiento antimicrobiano se evaluó y documentó. Se calculó el tiempo al ajuste de antibióticos para los pacientes a los cuales se les realizaron ajustes dirigidos, desde el inicio de la terapia antimicrobiana empírica hasta el momento en el que se realizó el ajuste de la terapia según los reportes de cultivos y/o Filmarray®).

Se calculó el tiempo a egreso contado desde el momento del diagnóstico de neumonía hasta el egreso, los días de estancia hospitalaria, estancia en UCI, duración de la terapia antimicrobiana para neumonía y el estado de egreso del paciente en vivo o muerto.

Finalmente, para la mortalidad a 30 días se definió para los expuestos como fecha inicial el momento de la intervención (realización del panel de PCR múltiple Filmarray®) y para el grupo no expuesto la fecha inicial corresponde al diagnóstico de neumonía.

3.9 Definición de Desenlaces

▪ 3.9.1 Desenlaces primarios

Se consideraron como desenlaces primarios la asociación entre la exposición y estancia hospitalaria, la estancia en UCI, la duración de la terapia antimicrobiana y la mortalidad a 30 días.

▪ 3.9.2 Desenlaces secundarios

Como desenlace secundario se consideraron la concordancia entre los microorganismos aislados en cultivos de muestra respiratoria y hemocultivos con los blancos de microorganismos amplificadas en el Filmarray®. Adicionalmente la caracterización de los microorganismos aislados en los cultivos y en el panel y los cambios del esquema de antibióticos.

3.10 Cálculo de la muestra

Se realizó el cálculo de la muestra tomando los datos existentes en la literatura respecto al impacto de la realización de la prueba de PCR múltiple Filmarray® panel de neumonía en realizar desescalonamiento de antibióticos con el resultado ante la ausencia de datos que lo correlacionen con la mortalidad o la estancia hospitalaria. Según Pickens, et al. (44) el potencial de impacto en el desescalonamiento de antibiótico gracias al panel de PCR múltiple es del 15.8% con un OR de 2.31. Error alfa de 0.05 y poder de 0.8.

Con los datos anteriores, se realizó un cálculo de muestra mínima de 266 pacientes y teniendo en cuenta una posibilidad de pérdidas aproximada del 10% se calculó una muestra total de 294 pacientes de los cuales 147 *expuestos* y 147 *no expuestos*.

3.11 Análisis estadístico

▪ 3.11.1 Estadística descriptiva

La base de datos para la recolección y posterior análisis de la información fue construida en REDCap (Vanderbilt University, USA) con la licencia del Hospital

Universitario Nacional (HUN). Posterior a la revisión de las historias clínicas y la recolección de la información se realizó el importe de los datos Excel y se ejecutó el análisis con el programa estadístico R (R Foundation, Viena, versión 4.0.2). El análisis descriptivo se presenta para las características globales de cohorte y diferencialmente según la exposición, así como la comparación entre los grupos para las variables tanto demográficas como clínicas.

Para variables cualitativas, los resultados se presentan en frecuencias, porcentajes y les fue aplicada la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Por su parte, para las variables cuantitativas con distribución normal, los resultados se presentan en medias con desviaciones estándar (DE) y se les aplicó la prueba t de Student. Por su parte, para las variables sin distribución normal, se presentan como medianas con rangos intercuartílicos (RIC) y se aplicaron pruebas no paramétricas (Wilcoxon). El grado de significancia estadística se presenta según los intervalos de confianza, las diferencias medidas estandarizadas (DME) y/o el valor de p. Se consideró significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ o una DME > 0.1 .

▪ **3.11.2 Análisis del impacto del uso de la prueba molecular PCR múltiple Filmarray® panel de neumonía sobre los desenlaces**

Con el fin de ajustar por las covariables y potenciales confundidores, se realizó un análisis ajustando pesos basados en la probabilidad inversa de la variable de exposición conocido como Inverse Probability Treatment Weighting (IPTW) en la literatura anglosajona. Para ello, se diseñó un modelo de regresión logística multivariada en el cual se incluyeron 49 variables demográficas, de comorbilidades, clínicas al ingreso a UCI o de laboratorio que se identificaron como posibles determinantes de la exposición o con potencial efecto sobre los desenlaces (estancia, uso de antibióticos o mortalidad). Las variables incluidas en el modelo fueron: edad, estancia previa al diagnóstico de neumonía, asma, diabetes, demencia, falla cardíaca, hipertensión arterial (HTA), accidente cerebro vascular (ACV), enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad reumatológica, enfermedad ácido péptica, enfermedad

hepática crónica, obesidad, infarto, neoplasia de órgano sólido, linfoma, leucemia, mieloma, enfermedad pulmonar intersticial (EPID), índice de comorbilidades de Charlson, choque al ingreso a UCI, falla respiratoria al ingreso a UCI, opacidades alveolares, opacidades intersticiales, derrame pleural, sepsis, punta SOFA, puntaje APACHE-II, NAC, broncoaspiración, esteroides, COVID-19, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), tromboembolismo pulmonar (TEP), vasopresor, mascarilla con reservorio al ingreso a UCI, mascarilla con reservorio máximo soporte en UCI; cánula nasal al ingreso a UCI, cánula nasal como máximo soporte en UCI, cánula nasal de alto flujo (CNAF) al ingreso a UCI, CNAF como máximo soporte en UCI, VM al ingreso a UCI, VM máxima en UCI, choque séptico, leucocitos, linfocitos, saturación de oxígeno (SatO₂) y proteína C reactiva (pcr). Con el anterior modelo se determinó el puntaje de propensión de la probabilidad de tener una prueba molecular (exposición). Con el puntaje de propensión calculado para cada uno de los individuos, se asignaron los pesos estabilizados. A los individuos expuestos se le asignó un peso = $1/\text{puntaje de propensión} \times \text{prevalencia de exposición}$, mientras que a los individuos no expuestos se calculó el peso = $1/(1 - \text{puntaje de propensión}) \times \text{prevalencia de no-exposición}$ (50). Los pesos asignados se evaluaron visualmente mediante el gráfico resultante de la distribución de los mismos. Para evaluar el balance de la ponderación se realizaron evaluaciones visuales de las gráficas con variables numéricas ejemplo (la edad y la pcr) para establecer si el proceso definió grupos mucho más homogéneos. También se evaluó la desviación media estandarizada (DME). En grupos apropiadamente balanceados, la DME no debe ser superior a 0.10 (10%). Las variables que no alcanzaran una DME inferior a 0.1 podrían ser incluidas en los modelos posteriores para ajustar por la falta de balance residual.

A partir de la ponderación descrita se obtuvo una pseudo-población que se usó para evaluar la correlación de la exposición con los diferentes desenlaces primarios con los siguientes modelos

- Mortalidad: Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox (evaluando el cumplimiento de los supuestos de proporcionalidad). Se evaluaron varios modelos y se escogió el que tuviera la menor cantidad de variables significativas y que no tuvieran modificación del efecto.

- Duración de la terapia antimicrobiana: Se aplicó un modelo de conteo (binomial negativo). Se escogió el modelo binomial negativo por la menor cantidad de errores asociados.
- Estancia hospitalaria: Se aplicó un modelo binomial negativo. Se escogió el modelo binomial negativo por la menor cantidad de errores asociados. Para este modelo se incluyeron solo los pacientes que sobrevivieron.
- Estancia en UCI: Se aplicó un modelo binomial negativo. Se escogió el modelo binomial negativo por la menor cantidad de errores asociados. Para este modelo se incluyeron solo los pacientes que sobrevivieron.

Por su parte, para el cálculo de los acuerdos se tomaron los reportes de cultivos de muestras respiratorias y de Filmarray® que tuvieran coincidencias en el hallazgo microbiológico. Se realizaron cuadros 2x2 para evaluar los verdaderos positivos y verdaderos negativos y se calcularon porcentajes de acuerdo tomando como denominador la sumatoria del total de muestras de cultivo respiratorio. Se calculó índice Kappa de Cohen para cada uno de los microorganismos. Finalmente, se calculó tanto acuerdo positivo como acuerdo negativo e índice Kappa de Cohen global.

3.12 Consideraciones éticas

El protocolo del presente estudio fue presentado en el comité de ética de Fundación Universitaria Sanitas y recibió aprobación para ser ejecutado en los tres centros participantes de la red: CUC, CRS y CSML en el acta No. 041-22 del 18 de octubre de 2022 asociada al proyecto 129-22 UNV.

Así mismo, el protocolo fue presentado en el comité de ética del HUN y también recibió aprobación para incluir pacientes de esta institución en el acta No CEI-HUN-ACTA-2023-08 del 17 de agosto de 2023 asociada al proyecto No CEI-2022-10-03.

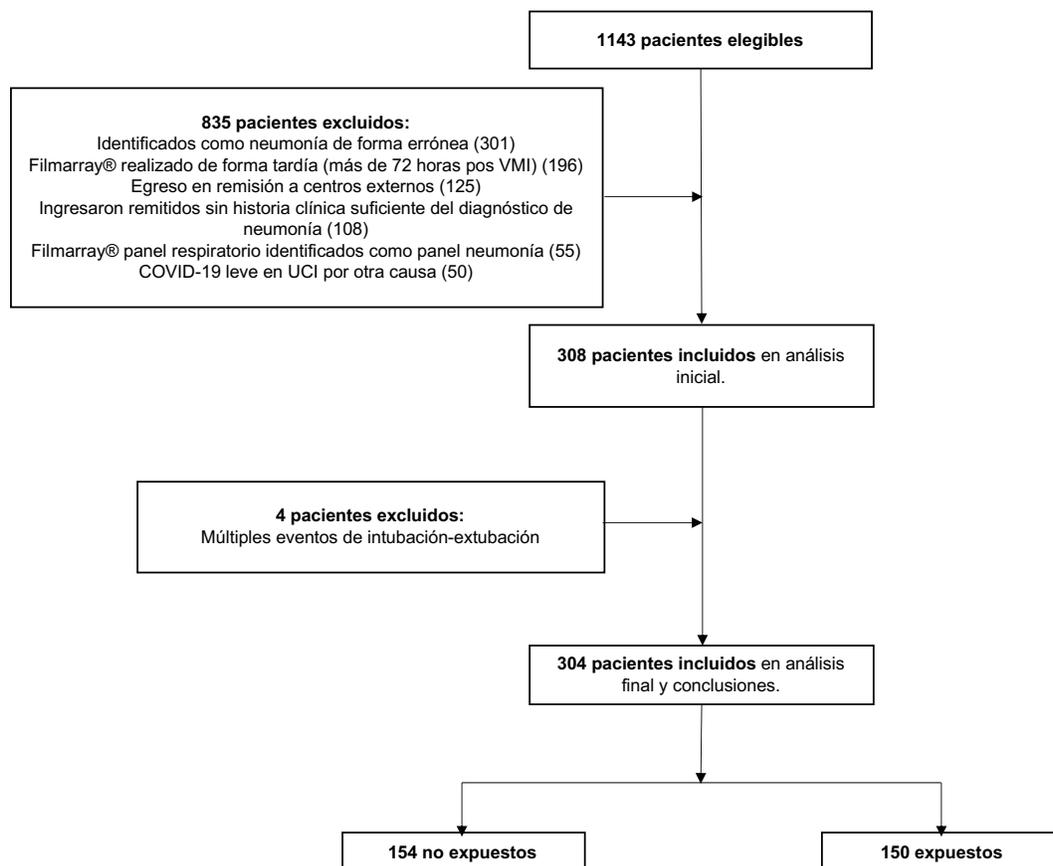
En ambos casos se recibió autorización para no solicitar consentimiento informado teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, que no realizó intervenciones sobre los pacientes y con los procedimientos y metodología descrita se garantizó la

confidencialidad de los datos y la ausencia de datos en la recolección, análisis y presentación de resultados que permita la identificación de los pacientes.

Capítulo 4 Resultados

Se identificaron un total de 1143 pacientes elegibles para el estudio. Se descartaron 835 pacientes iniciales según se muestra en el *Figura 4.1* a continuación. Ingresaron para el análisis inicial 308 pacientes; sin embargo, se descartaron 4 pacientes adicionales (ver *Figura 4.1*) y resultaron en la cohorte 304 pacientes distribuidos en 150 expuestos y 154 no expuestos.

Figura 4.1: Diagrama de flujo de la identificación de pacientes incluidos.



4.1 Características de la cohorte

En la cohorte total de 304 pacientes, la media de edad fue de 65.0 años (DE 14.6) de los cuales 206 (67.8%) fueron de género masculino. El índice de comorbilidades de Charlson ajustado por edad tuvo una media de 4.5 (DE 2.8). Todos los pacientes estuvieron hospitalizados en UCI, de los cuales 147 (48.4%) se encontraban en CUC; 105 (34.5) en CRS, 34 (11.2%) en CSML y 15(4.93%) en HUN. En la tabla 4.1 muestra la frecuencia de la comorbilidades más frecuentes. Otras comorbilidades que se presentaron fueron falla cardíaca en 58 (19.1%), infarto 41 (13.5%), enfermedad ácido péptica 32 (10.5%), neoplasia de órgano sólido 38 (12.5%). Con frecuencias inferiores al 10% se encontró enfermedad pulmonar intersticial (EPID), 29 casos (9.5%), accidente cerebro vascular (ACV) 26 (8.6%), linfoma 26 (8.6%), enfermedades reumatológicas 22 (7.2%), enfermedad vascular periférica 16 (5.3%), asma 15 (4.9%), demencia 9 (3%), enfermedad hepática crónica incluyendo cirrosis 5 (1.6%), infección por VIH (6 2%), leucemia 4 (1.3%) y mieloma múltiple 5 (1.6%). En la tabla 4.1 también se ilustran las características clínicas, las condiciones de ingreso a la UCI y los hallazgos radiológicos, los datos de laboratorio y el soporte de oxígeno requerido.

Complicaciones asociadas a la neumonía se observaron en 21 pacientes (6.9%) entre las cuales ocurrió empiema en 8 (2.6%), derrame pleural tabicado en 4 (1.3%), neumonía necrosante en 4 (1.3%), derrame pleural masivo en 3 (1%) y absceso pulmonar en 2 (0.7%).

Tabla 4.1: Características de la cohorte total y diferenciadas por grupo de exposición.

Variables	Población original				Posterior a IPTW		
	Total (n=304)	Expuestos (n=150)	No expuestos (n=154)	DME	Expuestos	No expuestos	DME
Edad (media-DE)	65.0 (14.6)	63.6 (15.2)	66.4 (14.0)	0.196	65.0 (14.1)	64.6 (13.9)	0.03
Género masculino (%)	206 (67.8)	105 (70.0)	101 (65.6)	0.095	98.3 (67.4)	98.8 (64.9)	0.052
Comorbilidades							
Charlson (media-DE)	4.5 (2.7)	4.7 (2.9)	4.3 (2.6)	0.164	4.6 (2.8)	4.2 (2.7)	0.14
Hipertensión arterial (HTA) (%)	173 (56.9)	89 (59.3)	84 (54.5)	0.097	87 (59.6)	87 (57.1)	0.048

Diabetes Mellitus (DM) (%)	103 (33.9)	50 (33.3)	53 (34.4)	0.023	48 (33.2)	47 (31.1)	0.043
Obesidad (%)	82 (27.0)	34 (22.7)	48 (31.2)	0.193	35 (23.6)	38 (25.0)	0.032
Enfermedad renal crónica (ERC) (%)	62 (20.4)	37 (24.7)	25 (16.2)	0.21	37 (25.5)	25 (16.4)	0.225
EPOC (%)	62 (20.4)	32 (21.3)	30 (19.5)	0.046	34 (23.3)	28 (18.3)	0.123
Falla cardiaca (%)	58 (19.1)	31 (20.7)	27 (17.5)	0.08	25 (17)	24 (16.1)	0.026
Infarto (%)	41 (13.5)	22 (14.7)	19 (12.3)	0.068	18 (12.3)	16 (10.3)	0.061
Neoplasia de órgano sólido (%)	38 (12.5)	22 (14.7)	16 (10.4)	0.129	23 (16.0)	21 (13.6)	0.07
Características neumonía							
COVID-19 (%)	186 (61.2)	68 (45.3)	118 (76.6)	0.677	87 (59.6)	96 (63.3)	0.082
Broncoaspiración (%)	23 (7.6)	13 (8.7)	10 (6.5)	0.082	16 (10.8)	14 (9.2)	0.055
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	256 (84.2)	122 (81.3)	134 (87.0)	0.196	121 (82.7)	130 (85.5)	0.078
Características ingreso UCI							
SOFA (media-DE)	6.5 (3.9)	7.43 (3.9)	5.62 (3.6)	0.482	6.7 (3.88)	6.7 (3.92)	0.012
Sepsis (%)	180 (59.2)	93 (62.0)	87 (56.5)	0.112	89 (61.3)	93 (61.4)	0.003
Choque (%)	141 (46.4)	79 (52.7)	62 (40.3)	0.251	69 (47.3)	69 (45.6)	0.034
Opacidad alveolar	174 (57.2)	89 (59.3)	85 (55.2)	0.084	89 (60.7)	92 (60.6)	0.003
Opacidad intersticial	143 (47.0)	71 (47.3)	72 (46.8)	0.012	71 (48.9)	73 (47.7)	0.025
Soporte Oxígeno al ingreso a UCI (%)							
Cánula nasal (%)	56 (18.4)	28 (18.7)	28 (18.2)	0.013	23 (16.0)	28 (18.1)	0.067
Cánula nasal de alto flujo (%)	39 (12.8)	12 (8.0)	27 (17.5)	0.289	16 (10.8)	19 (12.7)	0.06
Mascarilla con reservorio (%)	85 (28.0)	36 (24.0)	49 (31.8)	0.175	44 (30.0)	45 (29.4)	0.014
VM (VMI+VMNI) (%)	105 (34.5)	63 (42.0)	42 (27.3)	0.313	55 (37.4)	52 (34.2)	0.067
Características estancia UCI							
Esteroides (%)	241 (79.3)	117 (78.0)	124 (80.5)	0.062	115 (78.9)	126 (82.7)	0.096
SDRA (%)	141 (46.4)	70 (46.7)	71 (46.1)	0.011	68 (46.7)	69 (45.1)	0.032
Vasopresor	238 (78.3)	132 (88.0)	106 (68.8)	0.479	119 (81.7)	119 (78.0)	0.092
Leucocitos (mediana RIC) cel/uL	10870 (6955-14915)	11040 (7487.5-15400)	10240 (6690-14745)	0.135	10912.7 (7328.8-15604.3)	11948.2 (6957.4-14904.2)	0.098
Linfocitos (mediana RIC) cel/uL	815 (510-1175)	835 (518.5-1127.5)	800 (502.5-1220)	0.131	785 (498.1-1067.7)	760 (460-1170.4)	0.092
Plaquetas (mediana RIC) cel/uL	232000 (152750-293500)	221500 (144250-288750)	239500 (162250-303750)	0.104	219561 (144150.7-290333.8)	242000 (155650.3-309186.3)	0.007
PaO2 (media-DE) mmHg	66.8 (14.9)	68 (15.9)	65.6 (13.9)	0.161	67.4 (16.15)	67.0 (13.68)	0.028

Proteína C reactiva (pcr) (media-DE) mg/l	143.9 (113.9)	148.5 (122.3)	139.4 (105.4)	0.08	155.92 (112.35)	156.3 (116.54)	0.003
Soporte Oxígeno máximo en UCI(%)				0.57			
Cánula nasal (%)	8 (2.6)	2 (1.3)	6 (3.9)	0.161	4 (2.7)	4 (2.6)	0.007
Cánula nasal de alto flujo (%)	32 (10.5)	9 (6.0)	23 (14.9)	0.295	13 (9.1)	15 (10.0)	0.029
Mascarilla con reservorio (%)	16 (5.3)	2 (1.3)	14 (9.1)	0.354	7 (4.7)	8 (5.2)	0.026
VM (VMI+VMNI) (%)	246 (80.9)	136 (90.7)	110 (71.4)	0.506	121 (83.0)	124 (81.7)	0.033
Choque séptico en UCI (%)	222 (73.0)	120 (80.0)	102 (66.2)	0.314	110 (75.2)	112 (73.6)	0.036

4.1.1 Características de la cohorte estratificadas por COVID-19

Teniendo en cuenta que se incluyeron pacientes con COVID-19, se realizó un análisis bivariado adicional estratificado por el diagnóstico de COVID-19. En este caso se encontraron diferencias significativas (por DME) y mayor frecuencia entre los pacientes sin COVID-19 para los antecedentes de falla cardiaca, ACV, EPOC enfermedad ácido-péptica, enfermedad hepática crónica, neoplasias de órgano sólido, EPID, un Charlson medio más alto (4.9 DE 2.7 vs 4.1 DE 2.7). Por el otro lado, se observaron mayores frecuencias de demencia y obesidad en los pacientes con COVID-19. Ingresaron a UCI en choque y con sepsis con mayor frecuencia los pacientes sin COVID-19. El SOFA promedio (7.4 DE 3.8 vs 5.9 DE 3.8) y el APACHE-II promedio (17.3 DE 8.9 vs 15.2 DE 7.0) fueron mayores para el grupo de pacientes sin COVID-19. Los pacientes con COVID-19 presentaron con mayor frecuencia vidrio esmerilado como patrón radiológico respecto a otros hallazgos respecto a los pacientes sin COVID-19, presentaron con mayor frecuencia SDRA y recibieron con mayor frecuencia tratamiento con esteroides.

4.2 Aislamientos microbiológicos

- **4.2.1 Cultivos de muestra respiratoria.**

Se tomaron cultivos respiratorios a 153 pacientes (50.3%) de los cuales fueron 105 (70%) expuestos y 44 (28.6) no expuestos $p=0.028$. La mayor parte se procesaron en muestra de aspirado traqueal 136 (44.7%), seguido por LBA 9 (3%) y esputo 8 (2.6%).

Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia corresponden a los bacilos gram negativos en 80 muestras (43.7%) respecto al total que fueron tomados, seguidos por los cocos gram positivos en 27 (14.8%) y los hongos en 27 (14.8%). Un total de 16 (10.5%) cultivos fueron reportados como polimicrobianos, en menor frecuencia se encontraron microorganismos no fermentadores en 10 muestras (5.5%), y 15 (8.2%) cultivos fueron reportados como negativos.

En la *Tabla 4.2.2* se muestran los microorganismos con género y especie. Los microorganismos dominantes de los bacilos gram negativos en las muestras de tracto respiratorio fueron *Klebsiella pneumoniae* 32 (20.9%) y *Escherichia coli* 14 (9.2%). De los cocos gram positivos *Staphylococcus aureus* 21 (13.7%) fue el más aislado. El 15% de los aislamientos reportó crecimiento de especies de *Candida albicans*, pero también se reportó crecimiento de especies de *Candida* no albicans en 3 muestras (1.9%) y *Aspergillus flavus* en 1 muestra (0.7%). *Tabla 4.2.2* para más detalles.

Cabe mencionar, que se presentaron 6 casos (2%) de sospecha de neumocistosis, 5 casos (1.6%) de tuberculosis pulmonar confirmadas por cultivo y/o prueba molecular, 3 casos de aspergilosis pulmonar posible (1%) y 2 casos de Histoplasmosis (0.7%), uno de ellos confirmado.

Tabla 4.2.2: Características de los aislamientos en cultivos de muestra respiratoria.

	Microorganismo	Total n=153	Expuestos n=105	No Expuestos n=48
Bacilos Gram Negativos	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (20.9)	19 (18.1)	13 (27.1)
	<i>Escherichia coli</i>	14 (9.2)	13 (12.4)	1 (2.1)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	9 (5.9)	6 (5.7)	3 (6.3)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	8 (5.2)	3 (2.9)	5 (10.4)

	<i>Serratia marcescens</i>	6 (3.9)	5 (4.8)	1 (2.1)
	<i>Proteus mirabilis</i>	3 (2.0)	2 (1.9)	1 (2.1)
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	3 (2.0)	3 (2.9)	0 (0)
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	3 (2.0)	2 (1.9)	1 (2.1)
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1.3)	0 (0)	2 (4.2)
	<i>Citrobacter koseri</i>	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (2.1)
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (2.1)
	<i>Citrobacter freundii</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
	<i>Klebsiella spp</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
Cocos Gram Positivos	<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (13.7)	15 (14.3)	6 (12.5)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1.3)	2 (1.9)	0 (0)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0.7)	0 (0)	1 (2.1)
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
	<i>Streptococcus oralis</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
Hongos	<i>Candida albicans</i>	23 (15.0)	15 (14.3)	8 (16.7)
	<i>Candida tropicalis</i>	2 (1.3)	2 (1.9)	0 (0)
	<i>Candida glabrata</i>	1 (0.7)	0 (0)	1 (2.1)
	<i>Aspergillus flavus complex</i>	1 (0.7)	0 (0)	1 (2.1)
No Fermentadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (3.3)	2 (1.9)	3 (6.3)
	<i>Acinetobacter pittii</i>	2 (1.3)	2 (1.9)	0 (0)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0.7)	0 (0)	1 (2.1)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
Cocos Gram Negativos	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0)
Otros	Negativo	23 (15.0)	18 (17.1)	5 (10.4)
	Polimicrobiano	16 (10.5)	12 (11.4)	4 (8.3)

▪ 4.2.2 Hemocultivos

Se tomaron hemocultivos a 211 pacientes (69.4%), 128 (85.3%) en expuestos y 83 (53.9%) en no expuestos; del total de hemocultivos tomados, 56 (26.5%) resultaron positivos ,32 (25%) fueron en expuestos y 24 (28.9%) en no expuestos. Se obtuvieron 38 aislamientos de microorganismos en los pacientes expuestos y 28 aislamientos de microorganismos en los pacientes no expuestos. El aislamiento más frecuente corresponde a los

Staphylococcus coagulasa negativos en 21(31.8%) y de ellos el *Staphylococcus epidermidis* en 13 (6%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* en 10 (4.6%). Figura 4.2.2.

Adicionalmente, se describen los aislamientos de forma diferencial entre los grupos de exposición en la Tabla 4.2.3.

Figura 4.2.2: Frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivos

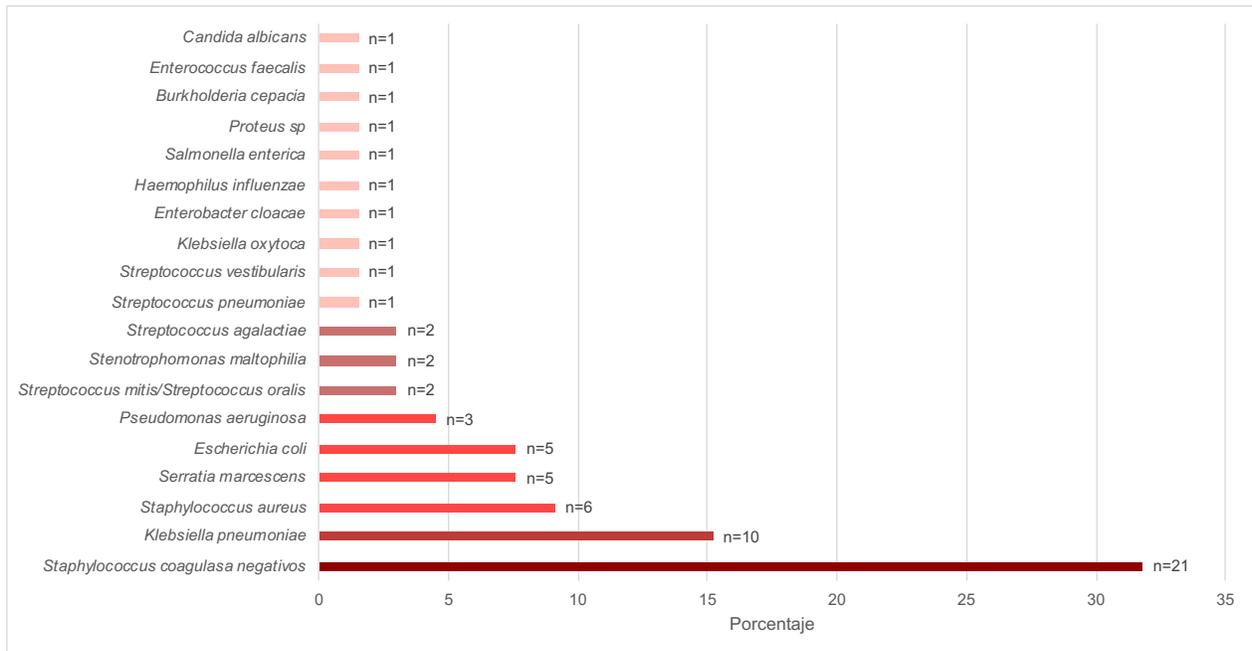


Tabla 4.2.3: Frecuencia de aislamientos en hemocultivos discriminados por exposición.

	Microorganismo	Total n=211	Expuestos n=128	No Expuestos n=83
Bacilos Gram Negativos	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (4.7)	4 (3.1)	6 (7.2)
	<i>Escherichia coli</i>	5 (2.4)	2 (1.5)	3 (3.6)
	<i>Serratia marcescens</i>	5 (2.4)	4 (3.1)	1 (1.2)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0)
	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0)
	<i>Salmonella enterica</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)

Cocos Gram Positivos	<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i>	21 (10.0)	15 (11.7)	6 (11.6)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (2.8)	3 (2.3)	3 (3.6)
	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2 (0.9)	2 (1.5)	0 (0)
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (1.2)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)
	<i>Streptococcus vestibularis</i>	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0)
Hongos	<i>Candida albicans</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)
No Fermentadores	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1.4)	1 (0.8)	2 (2.4)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.2)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0.9)	2 (1.5)	0 (0)
Otros	Negativo	155 (73.4)	96 (75.0)	59 (71.1)

▪ 4.2.3 Filmarray® panel neumonía

Respecto a los blancos amplificados por el panel de PCR múltiple Filmarray® para neumonía se muestran los datos correspondientes a los pacientes expuestos. El microorganismo que más se amplificó fue *Staphylococcus aureus* en 39 muestras (26%) seguido por *Klebsiella pneumoniae* en 29 muestras (19.3%) y *Escherichia coli* en 26 (17.3%). En consecuencia, los genes de resistencia que más se amplificaron corresponden a *mecA/C + MRJE* en 16 muestras (16.7%), *KPC* en 11 (7.3%) y *CTX-M* en 10 (6.7%). Finalmente, de los blancos virales el más frecuente fue *Rhinovirus/enterovirus* en 11 muestras (7.3%). La descripción de los demás blancos amplificados se encuentra en la *Tabla 4.2.4*

Tabla 4.2.4: Resultados de la amplificación en PCR múltiple Filmarray® panel de neumonía en los pacientes expuestos

Blanco de detección Filmarray®	Total n=150 (%)
Bacteriano	
Bacteria detectada	90 (60.0)
Mixtos	40 (44.4)
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	5 (3.3)

<i>Enterobacter cloacae complex</i>	9 (6.0)
<i>Escherichia coli</i>	26 (17.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	18 (12.0)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2 (1.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae group</i>	29 (19.3)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (3.3)
<i>Proteus sp</i>	4 (2.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (4.0)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (3.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	39 (26.0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12 (8.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (5.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2 (1.3)
<i>Legionella pneumophila</i>	0 (0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0 (0)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0 (0)
Genes de resistencia	%
Gen de resistencia detectado	29 (19.3)
ESBL	0 (0)
CTX-M	10 (6.7)
KPC	11 (7.3)
NDM	2 (1.3)
Oxa-48 like	2 (1.3)
VIM	2 (1.3)
IMP	0 (0)
mecA/mecC y MREJ	16 (10.7)
Viral	%
Virus detectado	20 (13.3)
Influenza A	3 (2.0)
Influenza B	1 (0.7)

Adenovirus	2 (1.3)
Coronavirus	2 (1.3)
Parainfluenza	2 (1.3)
Virus sincitial respiratorio	1 (0.7)
Rinovirus/enterovirus	11 (7.3)
Metapneumovirus	0 (0)
MERS-CoV	0 (0)

4.3 Descriptivo de los desenlaces

A continuación, se describen los resultados de las variables asociadas a los desenlaces *Tabla 4.3.1*. La estancia hospitalaria fue de 20.8 días (DE 17), la estancia en UCI fue de 12.2 días (DE 10.9). Se calculó el tiempo a egreso (desde el diagnóstico de neumonía al egreso del hospital) de 18.7 días (DE 26.2). Fallecieron 159 pacientes (52.3%) y a 30 días ocurrieron 147 fallecimientos (48.4%).

Se inició tratamiento antibiótico empírico en 273 (89.8%) de los casos y sólo en 2 pacientes (0.7%) ese esquema se consideró de espectro estrecho. El número de antibióticos utilizados presentaron una media de 2.7 (DE 1.7) y se calculó el tiempo al ajuste (desde el inicio de la terapia antimicrobiana empírica hasta el momento en el que se realizó el ajuste de la terapia según los reportes de cultivos y/o Filmarray®) de 3.9 días (DE 4.7).

Fueron valorados por infectología 222 (73.0%) de los pacientes, 123 (82.0%) expuestos y 99 (64.3%) no expuestos. La terapia antibiótica fue ajustada por infectología en 130 casos (42.8%). Se realizó escalonamiento de la terapia en 47 (15.5%) de los casos, desescalonamiento de la terapia en 19 (6.2%) y suspensión de la terapia 31 (10.2%).

Tabla 4.3.1: Descripción de desenlaces en la cohorte global y diferenciados por exposición.

	Total (n=304)	Expuestos (n=150)	No expuestos (n=154)	p-test	DME
Antibiótico empírico	272 (89.4)	148 (98.7)	124 (80.5)	<0.001	0.607
Antibiótico espectro estrecho	2 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1	0.015
Antibiótico apropiado	113 (75.3)	77 (52)	36 (28.8)	0.97	0.043
Ajuste con reporte de Filmarray®	60 (19.7)	60 (40.0)	0 (0)	<0.001	1.155
Ajuste con reporte de cultivos	62 (20.4)	37 (24.7)	25 (16.2)	0.093	0.21
Conducta del ajuste				<0.001	0.781
Ninguna	109 (35.9)	30 (20.0)	79 (51.3)		
Aval	56 (18.4)	30 (20.0)	26 (16.9)		
Ajuste	42 (13.8)	26 (17.3)	16 (10.4)		
Escalar	47 (15.5)	35 (23.3)	12 (7.8)	<0.001	0.439
Desescalar	19 (6.2)	14 (9.3)	5 (3.2)	0.051	0.253
Suspender	31 (10.2)	15 (10.0)	16 (10.4)	1	0.013
Cambio de antibiótico	155 (51.0)	51 (34.0)	104 (67.5)	<0.001	0.712
Reinicio de antibiótico	127 (41.8)	79 (52.7)	48 (31.2)	<0.001	0.446
Número de antibióticos (median-IQR)	2.7 (1.7)	3.3 (1.7)	2.2 (1.6)	<0.001	0.637
Tiempo a ajuste (días) (media-DE)	3.9 (4.71)	3.7 (4.2)	4.2 (5.3)	0.522	0.098
Duración de antibiótico (días) (media-DE)	10.9 (8.9)	12.5 (8.5)	9.4 (9.0)	0.002	0.361
Estancia hospitalaria (media-DE)	20.8 (17.0)	22.7 (19.1)	18.9 (14.5)	0.056	0.22

Estancia en UCI (media-DE)	12.2 (10.9)	13.1 (11.7)	11.3 (10.0)	0.153	0.164
Tiempo a egreso	18.7 (26.2)	20.1 (34.3)	17.5 (14.4)	0.385	0.099
Muerte	159 (52.3)	83 (55.3)	76 (49.4)	0.353	0.12
Muerte a 30 días	147 (48.4)	77 (51.3)	70 (45.5)	0.362	0.118

4.3.1 Concordancia entre cultivos respiratorios y Filmarray®.

En más del 85% de los casos corresponden a muestras que fueron tomadas y analizadas en el mismo momento tanto para cultivo como para Filmarray® y el 15% restante de los casos tienen máximo 72 horas de diferencia entre la toma y procesamiento de las dos muestras. Se calcularon los índices Kappa de Cohen para cada uno de los microorganismos blanco y los porcentajes de acuerdo. Los mejores resultados de Kappa de Cohen se obtuvieron para *Escherichia coli* de 0.71 y para *Klebsiella pneumoniae* con 0.61; sin embargo, no superan 0.8. En términos generales por porcentajes de acuerdo por microorganismo se encuentran entre 87.6% y 100%. No se logró calcular kappa adecuadamente para *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* por la ausencia de cultivos respiratorios positivos para estos microorganismos. Finalmente, se obtuvo un Acuerdo Positivo Global (APG) de 74.6% y Acuerdo Negativo Global (ANG) de 95.2% con Kappa de Cohen global de 0.51.

Tabla 4.3.2

Tabla 4.3.2: Acuerdos e índice Kappa de cultivos respiratorios y Filmarray®

Aislamientos en cultivo respiratorios n=105						
	CR+ FA+	CR+ FA-	CR- FA+	CR- FA-	Kappa	Acuerdo
<i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i>	2	0	3	103	0.56	97%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2	4	98	0.22	94.3%

<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	0	0	103	1	100%
<i>Escherichia coli</i>	12	1	7	85	0.71	92.4%
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2	10	89	0.35	88.6%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	0	1	104	0	99%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	6	7	78	0.61	87.6%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	4	100	0.32	96.2%
<i>Proteus spp</i>	1	1	2	101	0.39	97.1%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	3	100	0.32	96.2%
<i>Serratia marcescens</i>	2	3	2	98	0.42	95.2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	2	14	76	0.53	84.8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	7	98	0	93.3%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	8	97	0	92.4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	1	104	0	99%
Total	53	18	73	1434	AP 74.6%	AN 95.2%

Adicionalmente, para los casos de concordancia, en la *Tabla 4.3.3* se muestra la comparación realizada entre las Unidades Formadoras de Colonias (UFC) reportadas para los aislamientos en los cultivos respiratorios y las copias/ml reportadas para la amplificación en el panel de PCR múltiple Filmarray®. En gris se encuentran resaltados los valores origen para los cálculos. Así mismo, en la *Tabla 4.3.4* se muestra la comparación para los casos de concordancia según el número de microorganismos aislados en el cultivo respiratorio y la cantidad de blancos amplificados en el Filmarray®.

Tabla 4.3.3: Acuerdos entre cultivos respiratorios y Filmarray® según UFC y copias/ml

Filmarray® (copias/ml)	Cultivo respiratorio (UFC)			
	Negativo	10 ³	10 ⁴	≥10 ⁵
No detectado	1434	1	3	6
10 ⁴	6	0	1	3
10 ⁵	0	0	7	5
10 ⁶	2	0	3	6
10 ⁷	3	1*	6	21
Sin dato	0	0	0	1
Acuerdo % (n/N)	99.2 (1434/1445)	50 (1/2)	5 (1/20)	76.2 (32/42)

Tabla 4.3.4: Acuerdos entre cultivos respiratorios y Filmarray® según número de aislamientos

Filmarray® (MO amplificados)	Cultivo respiratorio (MO aislados)		
	1	2	3
1	19	2	0
2	5	6	0
3	6	4	0
4	3	4	0
5	1	0	0
6	0	2	0
7	1	0	0

4.3.2 Evaluación del balance de la cohorte ajustada por IPTW

Posterior a la realización de la regresión logística multivariada (49 variables), con el respectivo puntaje de propensión y la asignación de pesos estabilizados; se realizó la evaluación mediante gráficas de la distribución de las variables y las DME correspondientes con el fin de garantizar que la pseudopoblación, es en efecto más homogénea y permite adecuadamente la comparación para los desenlaces. *Figura 4.3.1 y Figura 4.3.2*

Figura 4.3.1: **A.** Gráfico de punto medio. **B.** Gráfica de pesos estabilizados **C.** Gráfica de distribución para la variable edad. **D.** Gráfica de distribución para la variable proteína C reactiva (pcr).

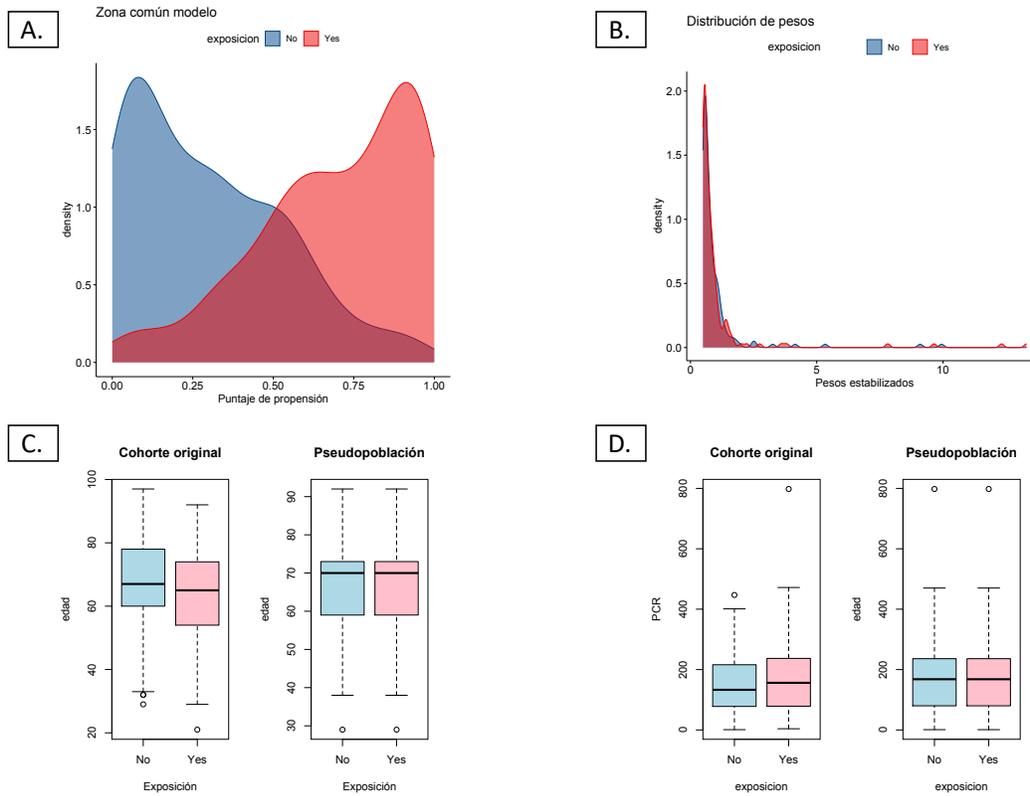
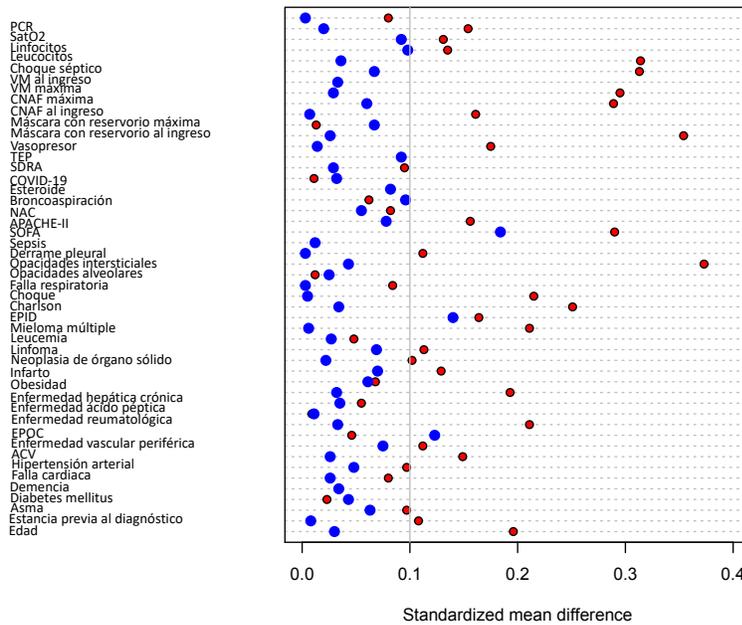


Figura 4.3.2: Gráfico de puntos con DME de las dos poblaciones

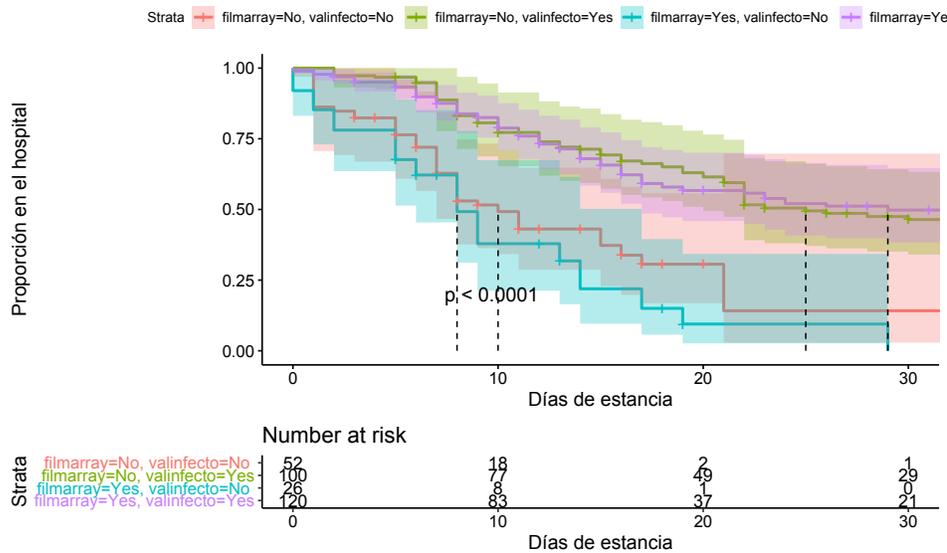


4.3.3 Mortalidad

Se evaluó la mortalidad a 30 días mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox según la exposición. Al evaluar otras variables que podrían afectar la mortalidad, se encontró que la valoración por infectología tenía asociación. Otras variables evaluadas no tuvieron efecto y fueron descartadas del modelo (días de antibióticos, cambio de antibióticos). No se encontró asociación entre la realización del panel de PCR múltiple Filmarray® y la mortalidad a 30 días con un HR de 1.14 (IC 95% 0.76-1.70). En el modelo, la valoración por infectología tiene un HR de 0.29 (IC 95% 0.19-0.45).

La *Figura 4.3.3* representa de forma diferencial el efecto sobre la mortalidad en pacientes con y sin exposición y con y sin valoración por infectología.

Figura 4.3.3: Curva de supervivencia para mortalidad a 30 días en relación con la exposición y la valoración por infectología

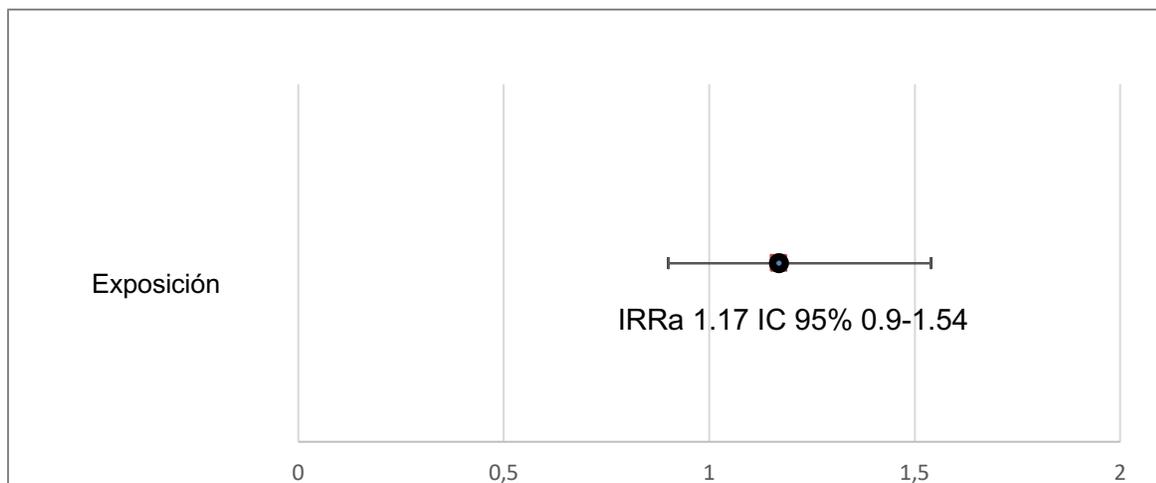


4.3.4 Duración de terapia antimicrobiana

Para la evaluación de la duración de la terapia antimicrobiana se utilizó un modelo de conteo binomial negativo (BN) (que obtuvo AIC menor en comparación a un modelo Poisson). La exposición tiene una razón de tasas de incidencia ajustada (IRRa) de 1.17

(IC 95% 0.9-1.54) para la duración de la terapia antimicrobiana. No se identificaron variables adicionales que tuvieran un efecto sobre este desenlace. *Figura 4.3.4.*

Figura 4.3.4: Duración de los antimicrobianos en relación con la exposición.



4.3.5 Estancia hospitalaria y estancia en UCI

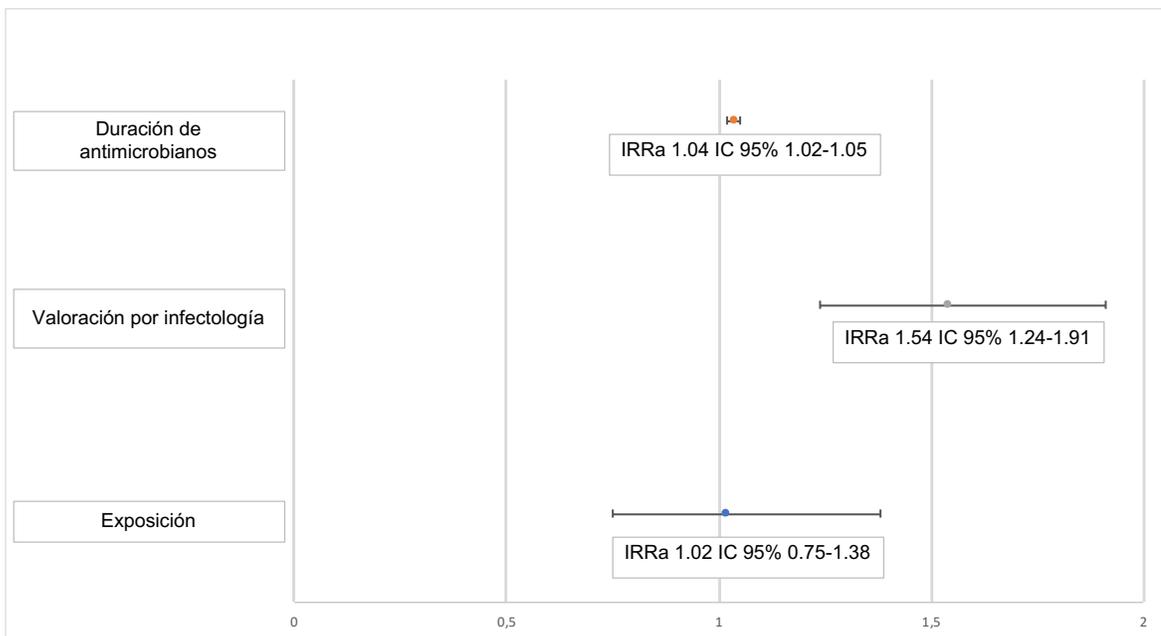
Un total de 145 pacientes sobrevivieron. Presentaron una estancia hospitalaria mediana de 18 días (RIC 12-34). Los 67 expuestos tuvieron una mediana de estancia de 22 días (RIC 12.5-37.5) y los 78 no expuestos una mediana de 16 días (RIC 10.3-32.5) y $p=0.139$. Se evaluaron otras variables que pudieran generar efecto sobre la estancia hospitalaria y finalmente se incluyeron la duración de la terapia antimicrobiana y la valoración por infectología al modelo. Se estimó el efecto sobre la estancia mediante un modelo de conteo BN. Se calcularon IRRa para exposición, duración de antimicrobianos y valoración por infectología con los siguientes resultados: IRRa 1.02 (IC 95% 0.75-1.38), IRRa 1.04 (IC 95% 1.02-1.05) e IRRa 1.54 (IC 95% 1.24-1.91), respectivamente. *Tabla 4.3.5 y Figura 4.3.5*

Tabla 4.3.5: Modelo binomial negativo para estancia Hospitalaria y estancia en UCI

Modelo binomial negativo		
Estancia hospitalaria		
	IRRa	IC 95%
Exposición	1.02	0.75-1.38

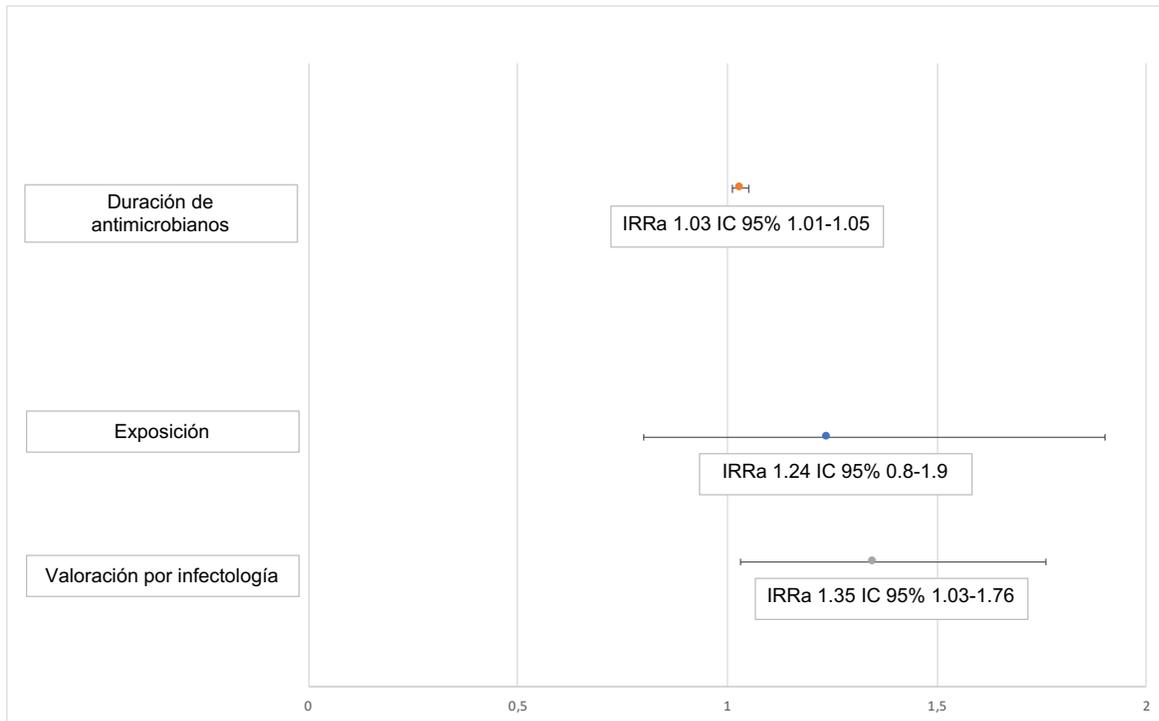
Duración de antimicrobianos	1.04	1.02-1.05
Valoración por infectología	1.54	1.24-1.91
Estancia en UCI		
	IRRa	IC 95%
Exposición	1.24	0.8-1.9
Duración de antimicrobianos	1.03	1.01-1.05
Valoración por infectología	1.35	1.03-1.76

Figura 4.3.5: Estancia hospitalaria en relación con la exposición, la duración de antimicrobianos y la valoración por infectología.



Para la estancia en UCI se analizaron únicamente los 145 pacientes que sobrevivieron de los cuales 67 expuestos presentaron una mediana de estancia en UCI de 10 días (RIC 6-17.5) y 78 no expuestos presentaron una mediana de 8 días (RIC 5-15). Se utilizó un modelo de conteo BN que mostró que la realización del panel de PCR múltiple Filmarray® no tenía asociación con la estancia en UCI con IRRa de 1.24 (IC 95% 0.8-1.9), tampoco la duración de la terapia antimicrobiana con IRRa de 1.03 (IC 95% 1.01-1.05) y la valoración por infectología se asoció con una mayor estancia en UCI con IRRa 1.35 IC 95% 1.03-1.76 como se muestra en la *Figura 4.3.6*.

Figura 4.3.6: Estancia en UCI en relación con la exposición, la duración de antimicrobianos y la valoración por infectología.



4.3.6 Cambios de antibiótico.

Se presentaron cambios de antibióticos en 155 pacientes (51%) de los cuales fueron 51 (34%) expuestos y 104 (67.5) no expuestos $p < 0.001$. Se presentaron eventos de reinicio de antibióticos posteriores a los ajustes en 127 pacientes (41.8%) que ocurrieron en 79 (52.7%) pacientes expuestos y en 48 (31.2%) pacientes no expuestos $p < 0.001$. El tiempo al ajuste en días fue de 3.9 días (DE 4.7), de 3.7 (DE 4.2) días para los expuestos y de 4.2 días (DE 5.3) para los no expuestos $p = 0.522$. *Tabla 4.3.1*

Capítulo 5: Discusión de los resultados

Este estudio, una cohorte retrospectiva de 304 pacientes con neumonía grave que requirieron manejo en UCI entre noviembre de 2019 y junio de 2023, evaluó el efecto de la realización de un panel de PCR múltiple para neumonía de BioMérieux Filmarray®, encontrando que no hay asociación entre la realización de la prueba diagnóstica y ninguno de los desenlaces observados. Su utilización no se tradujo en una menor estancia, una menor utilización de los antibióticos o una menor mortalidad.

La mortalidad en pacientes con neumonía a los que se les realiza una prueba molecular rápida no ha sido evaluada en los estudios, en su mayoría observacionales, existentes en la literatura. La ausencia de impacto significativo de la exposición sobre la mortalidad a 30 días y sobre la estancia hospitalaria concuerda con los resultados de un estudio aleatorizado multicéntrico, paralelo y de superioridad en Dinamarca (51), realizado con el fin de determinar si la realización del panel de PCR múltiple como “*Point of Care*” (POC) en pacientes con sospecha de neumonía tenía efecto sobre las prescripciones antimicrobianas dirigidas en el tiempo. Este estudio no encontró una asociación significativa entre la intervención y la mortalidad a 30 días, OR 1.24 (IC 95% 0.32-4.82) e o la estancia hospitalaria IRR 0.82 (IC 95% 0.63-1.07). La ausencia de cambios en la estancia hospitalaria también concuerda con los resultados del ensayo clínico “Flagship II” diseñado para evaluar el efecto de la realización de la prueba en pacientes con sospecha de neumonía por BGN e indicación de LBA sobre los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), en el que se identificó una estancia hospitalaria de 14.4 días (DE 10.4) de estancia en el grupo de PCR vs 16.0 días (DE 11.2) en el grupo control $p=0.29$ (52).

Existe controversia de la utilidad de los paneles moleculares rápidos en relación con la exposición o duración de la terapia antimicrobiana. Se han reportado en la literatura datos

de estudios observacionales en los cuales se reducen los espectros, se disminuye la exposición antimicrobiana global (39,40,43,53–55), el consumo de antibióticos dirigidos contra microorganismos resistentes (56) e incluso con datos del estudio “Flagship II” que demostró una disminución de la duración de terapias inapropiadas en 45% (IC 95% 37.9–52.1)(52). Sin embargo, existen otros estudios observacionales en los que no ocurren cambios o son mínimos (44,57,58). En esta cohorte no se encontró asociación de la exposición con la reducción de la duración de los antimicrobianos que concuerda con un ensayo clínico aleatorizado (59) en el cual se evaluó la utilidad del panel en la toma de decisiones en conjunto con la realización de procalcitonina como POC en urgencias de Hospitales en Francia pero fallaron en demostrar que la realización del panel redujera la exposición antimicrobiana.

Un estudio observacional (40) mostró el potencial de utilidad de la prueba en la toma de decisiones de los equipos multidisciplinarios de optimización de antimicrobianos para reducir la exposición innecesaria a antimicrobianos. Teniendo en cuenta los hallazgos significativos en relación con el papel de infectología en hospitales de alta complejidad, es fundamental fortalecer el rol que desempeña el infectólogo, en la toma de decisiones multidisciplinarias frente a un paciente con neumonía grave. Además es clave fortalecer los equipos multidisciplinarios de los PROA, mejorar la toma de decisiones razonadas según los resultados microbiológicos pero también fomentar la educación a clínicos no infectólogos en la interpretación racional de los reportes del Filmarray® teniendo en cuenta datos que sugieren que los intensivistas tienen percepción de mayor credibilidad de los resultados de un panel de PCR múltiple para la toma de decisiones (60).

La guía de ERS/ESICM/ESCMID/ALAT para el manejo de la NAC publicada en 2023 dejó una recomendación de considerar la toma de la prueba en escenarios en los que se considere prudente iniciar esquemas empíricos diferentes a los recomendados por las guías de manejo (61) y a la luz de la evidencia y los hallazgos del estudio no podríamos sugerir cambiar esta recomendación pero si podría ser adoptada en conjunto con un programa estructurado multidisciplinario de PROA.

Referente al panel Filmarray®, el porcentaje de acuerdo positivo con los cultivos de muestras respiratorias fue de 74.6% el porcentaje de acuerdo negativo fue del 95.2% que

son similares (41,62,63) e incluso superiores (38) a los datos reportados por otros estudios. Las concordancias diferenciales por microorganismos también son similares a reportes previos como el Buchan et al (64) y aporta datos al rendimiento de la prueba diagnóstica. Al tratarse de una herramienta diagnóstica más sensible respecto a los cultivos respiratorios era factible que el índice Kappa fuera bajo y debe interpretarse con cuidado.

El estudio tiene múltiples limitaciones. No se logró realizar apareamiento según los criterios planteados por las características de los pacientes y de las instituciones participantes, lo cual podría aumentar el riesgo de sesgos de selección. El tamaño de muestra puede ser pequeño para valorar efectos menores sobre algunos de los desenlaces. Se incluyeron pacientes atendidos con COVID-19, en los que se observó un aumento en la prescripción de antimicrobianos (65) y con un incremento en el aislamiento y la transmisión de bacilos gram negativos (BGN) con diversos tipos de resistencia (66,67). En consecuencia, en la cohorte hubo predominio de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, microorganismos que se han asociado con aumento de la mortalidad como factores independientes (68) pero que también se han documentado en la literatura en pacientes con neumonía grave (16). Adicionalmente el diagnóstico de neumonía se realizaba en las condiciones de vida real en la práctica clínica, por lo que es posible que en los estudios clínicos retrospectivos de neumonía no se puedan controlar diagnósticos erróneos, y que una proporción de los pacientes tenga uno de los diagnósticos diferenciales (69–71) y por ende sea difícil encontrar resultados significativos en muestras pequeñas. Por último, es llamativo el hallazgo de bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativos* de los cuales predominó *Staphylococcus epidermidis* como causal de bacteriemia clínicamente significativa. Este hallazgo está probablemente relacionado con infección asociada a dispositivo intravascular en pacientes críticamente enfermos y de inicio durante la estancia en UCI. Hallazgo que también relaciona un estudio retrospectivo con 150948 pacientes en UCI en el cual, los *Staphylococcus coagulasa negativos* son los agentes causales más frecuentes en estos eventos asociados a catéter intravascular (72). Sin embargo, no se puede descartar que un porcentaje no despreciable de estos hallazgos (38%) correspondan a contaminación. Por tanto, este hallazgo no es representativo de los agentes etiológicos de la neumonía y refleja los eventos asociados a la estancia en UCI.

Quedan aún múltiples preguntas por resolver, no es clara la población que pueda beneficiarse en mayor medida de pruebas diagnósticas basadas en PCR múltiple y por

tanto se requiere seguir estudiando el comportamiento de pacientes en UCI con neumonía grave (16) con estudios de la vida real y probablemente, criterios de inclusión estrictos que permitan encontrar diferencias estadísticamente significativas. Adicionalmente, se han documentado las etiologías virales como causales únicos hasta en 48% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad grave (73) y por tanto podría explorarse a su vez la utilidad en determinar etiología viral vs bacteriana con el panel y el ahorro de antibióticos secundario en este escenario (74) en vista de que si hay datos que sugieren que los paneles moleculares con identificación viral reducen la estancia hospitalaria en pacientes con infecciones del tracto respiratorio (75). Finalmente, es llamativo que existe en la literatura un metaanálisis para la utilidad en la reducción de la terapia antibiótica para paneles de tracto respiratorio superior sin haber demostrado impacto significativo (76) y otro que sí demostró impacto particularmente evaluando la etiología viral como pero no para neumonía. Con la cantidad de evidencia disponible respecto al impacto en los PROA, en la reducción de terapias inapropiadas y días de antibiótico se requiere un metaanálisis que reúna la información existente y permita fortalecer las herramientas de los equipos y optimizar el uso de los antimicrobianos en la neumonía grave.

Capítulo 6: Conclusiones y recomendaciones

6.1 Conclusiones

- El uso del panel de PCR múltiple Filmarray® de BioMérieux para neumonía no se asocia con reducción de la mortalidad a 30 días, ni con la estancia hospitalaria ni en UCI.
- El uso del panel de PCR múltiple Filmarray® de BioMérieux para neumonía no se asocia con reducción de la duración de la terapia antimicrobiana.
- El panel de PCR múltiple Filmarray® para neumonía en comparación con los cultivos de muestra respiratoria tiene acuerdo global positivo del 74.6% y negativo del 95.2%, con índice Kappa de 0.51 en probable relación con la sensibilidad de la prueba en comparación con los cultivos respiratorios.
- Los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* en una cohorte de pacientes con neumonía grave con probable exposición previa a antimicrobianos y porcentaje significativo de pacientes con COVID-19.
- El estudio refleja la práctica clínica de la vida real en los hospitales y en la UCI. Se tiende a solicitar más la realización de pruebas moleculares a pacientes más graves.
- La solicitud del panel de PCR múltiple Filmarray® de neumonía debe ir acompañada del juicio clínico y el compromiso con la interpretación de la prueba a la luz del ejercicio clínico con el paciente.

6.2 Recomendaciones

- Se recomienda tener presentes los hallazgos del estudio para implementar planes de mejoramiento respecto a la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas microbiológicas.
- Los datos aportan a reforzar la importancia de Infectología y los PROA.
- Fomentar la educación a los clínicos no infectólogos en la toma de decisiones terapéuticas basadas en herramientas de diagnóstico microbiológico.
- Los datos aportan bases para estudios posteriores con criterios de inclusión estrictos y explorar otras preguntas aún no resueltas en nuestro medio teniendo en cuenta factores como los costos de la prueba.
- Considerar la necesidad de un metaanálisis para fortalecer la fuerza de la evidencia en favor del ahorro de antimicrobiano.

Bibliografía

1. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
2. Cillóniz C, Torres A, Niederman MS. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021;375:e065871.
3. Thomas CP, Ryan M, Chapman JD, Stason WB, Tompkins CP, Suaya JA, et al. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest*. 2012;142(4):973–81.
4. Yu H, Rubin J, Dunning S, Li S, Sato R. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the medicare fee-for-service population. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2137–43.
5. Sato R, Wyrwich K, Powers J, Yu H. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas*. 2015;215.
6. Bernal-aguirre C, Carvajal-Sierra H, Alvis-zakzuk NJ. Costos económicos de la infección respiratoria aguda en un Municipio de Colombia. *Rev la Univ Ind Santander Salud*. 2017;49(3):470–7.
7. Fuentes Y V., Ibáñez-Prada ED, Serrano-Mayorga CC, Pfizenmaier CG, Cano M, Boada N, et al. Prevalence, incidence, and severity associated with viral respiratory tract infections in Colombian adults before the COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health*. 2022;15(12):1381–7.
8. Martínez-Vernaza S, Mckinley E, Soto MJ, Gualtero S. Neumonía adquirida en la comunidad. *Univ Médica*. 2018;59(SUPPL.4):1–10.
9. Montufar FE, Varón FA, Sáenz OA. Infectio Asociación Colombiana de Infectología Recomendaciones para el diagnóstico , tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos Recommendations for diagnosis , treatment and prevention of community-acquired pneumonia in i. *Infectio* [Internet]. 2013;17(Supl 1):1–38. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939213700195>
10. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: Results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med*. 2013;107(7):1101–11.
11. Mandell LA. Severe community-acquired pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP guidelines prediction rule: Validated or not. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):386–8.
12. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Recent advances in epidemiology and

- management. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(3):216–28.
13. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated with Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia*. *Crit Care Med.* 2019;47(3):345–52.
 14. Moy AC, Kimmoun A, Merklung T, Berçot B, Caméléna F, Poncin T, et al. Performance evaluation of a PCR panel (FilmArray® Pneumonia Plus) for detection of respiratory bacterial pathogens in respiratory specimens: A systematic review and meta-analysis. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023;42(6).
 15. Cortés JA, Cuervo-Maldonado SI, Nocua-Báez L, Valderrama MC, Sánchez EA, Saavedra A, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev la Fac Med.* 2022;70(2):e93814.
 16. Wongsurakiat P, Chitwarakorn N. Severe community-acquired pneumonia in general medical wards: Outcomes and impact of initial antibiotic selection. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):1–10.
 17. Torres A, Cillóniz C. *Clinical Management of Bacterial Pneumonia* - Antoni Torres, Catia Cillóniz - Google Књиге. Cahill M, editor. Springer International Publishing Switzerland 2015; 2015. 40-45. p.
 18. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. *Pneumonia.* *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1).
 19. Lamping DL, Schroter S, Marquis P, Marrel A, Duprat-Lomon I, Sagnier PP. The community-acquired pneumonia symptom questionnaire: A new, patient-based outcome measure to evaluate symptoms in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* [Internet]. 2002;122(3):920–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.3.920>
 20. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):518–20.
 21. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: Comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011;37(9):1488–93.
 22. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(3):487–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.008>
 23. Parlamento S, Copetti R, Di Bartolomeo S. Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2009;27(4):379–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2008.03.009>
 24. Lhommet C, Garot D, Grammatico-Guillon L, Jourdainaud C, Asfar P, Faisy C, et al. Predicting the microbial cause of community-acquired pneumonia: Can physicians or a data-driven method differentiate viral from bacterial pneumonia at patient presentation? *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):1–9.
 25. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):383–421.
 26. Pozzetto B, Grattard F, Pillet S. Editorial: Multiplex PCR theranostics of severe respiratory infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(3):251–3.
 27. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2013;51(7):2303–10.

28. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: Urinary antigen tests for legionellosis. *Chest* [Internet]. 2009;136(6):1576–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2602>
29. Society AT. American Thoracic Society Guidelines for the Management of Adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730–54.
30. Torres A, Francisco A. Severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:369–74.
31. Hawkins S, Guest PC. Multiplex Biomarker Techniques. In: *Multiplex Biomarker Techniques: Methods and Applications, Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2017. p. 125-133 pp. Available from: <http://www.springer.com/gb/book/9781493967292>
32. Singh RR, Patel KP. Chapter 15: Quantitative Real-Time PCR: Recent Advances. In: *Clinical Applications of PCR, Methods in Molecular Biology*. 2016. p. 161–76.
33. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: A practical approach. *J Clin Lab Anal*. 2002;16(1):47–51.
34. Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van Der Eerden M. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(6):1764–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01144-2016>
35. Bard JD, McElvania E. Panels and Syndromic Testing in Clinical Microbiology. *Clin Lab Med*. 2020;40(January):393–420.
36. Peiffer-Smadja N, Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):1–10.
37. Poole S, Clark TW. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. *J Infect*. 2020;80:1–7.
38. Gastli N, Loubinoux J, Daragon M, Lavigne JP, Saint-Sardos P, Pailhoriès H, et al. Multicentric evaluation of BioFire FilmArray Pneumonia Panel for rapid bacteriological documentation of pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(9):1308–14.
39. 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* [Internet]. 2019;52(6):920–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.009>
40. Monard C, Pehlivan J, Auger G, Alviset S, Tran Dinh A, Duquaire P, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
41. Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, Carroll A, Stone H, Akerele O, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/ Pneumonia plus panel for detection and quantification of agents of lower respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2020;58(7):1–20.
42. High J, Enne VI, Barber JA, Brealey D, Turner DA, Horne R, 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 control. *Trials*. 2021;22(1):1–12.

43. Mauro S, Verga F, Galiana A, Vieytes M, Godino M, Barbato M. Utilidad del panel de PCR multiplex en el diagnóstico microbiológico temprano y adecuación antimicrobiana en pacientes críticos con neumonía. *Rev Medica Del Uruguay*. 2022;38(2):1–13.
44. Pickens C, Wunderink RG, Qi C, Mopuru H, Donnelly H, Powell K, et al. A multiplex polymerase chain reaction assay for antibiotic stewardship in suspected pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98:115179.
45. Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, Rotimi VO. Evaluation of curetis Unyvero, a multiplex PCR-based testing system, for rapid detection of bacteria and antibiotic resistance and impact of the assay on management of severe nosocomial pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2487–92.
46. Luyt CE, Hékimian G, Bonnet I, Bréchet N, Schmidt M, Robert J, et al. Usefulness of point-of-care multiplex PCR to rapidly identify pathogens responsible for ventilator-associated pneumonia and their resistance to antibiotics: an observational study. *Crit Care*. 2020;24(1):378.
47. Cohen R, Babushkin F, Finn T, Geller K, Alexander H, Datnow C, et al. High rates of bacterial pulmonary co-infections and superinfections identified by multiplex PCR among critically ill COVID-19 patients. *Microorganisms*. 2021;9(12).
48. Molina FJ, Botero LE, Isaza JP, Cano LE, López L, Tamayo L, et al. Diagnostic concordance between BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel and culture in patients with COVID-19 pneumonia admitted to intensive care units: the experience of the third wave in eight hospitals in Colombia. *Crit Care [Internet]*. 2022;26(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04006-z>
49. Londono-Ruiz JP, Vargas-Garcia A, Cardenas-Muller A, Bejarano-Quintero AM, Mantilla MX, Gutierrez-Tobar IF. Use of multiplex PCR in pleural effusion: is it necessary to change the paradigm of culture-based methods? *Access Microbiol*. 2023;5(11):1–8.
50. Thoemmes F, Ong AD. A Primer on Inverse Probability of Treatment Weighting and Marginal Structural Models. *Emerg Adulthood*. 2016;4(1):40–59.
51. Cartuliales MB, Rosenvinge FS, Mogensen CB, Skovsted TA, Andersen SL, Østergaard C, et al. Evaluation of point-of-care multiplex polymerase chain reaction in guiding antibiotic treatment of patients acutely admitted with suspected community-acquired pneumonia in Denmark: A multicentre randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2023;20(11):1–17.
52. Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2022;10(9):877–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00086-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00086-8)
53. Guillotin F, Poulain C, Gaborit B, Bouras M, Cinotti R, Lakhil K, et al. Potential Impact of Rapid Multiplex PCR on Antimicrobial Therapy Guidance for Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia in Critically Ill Patients, A Prospective Observational Clinical and Economic Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(April):1–8.
54. Verroken A, Favresse J, Anantharajah A, Rodriguez-Villalobos H, Wittebole X, Laterre P-F. Optimized Antibiotic Management of Critically Ill Patients with Severe Pneumonia Following Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing: A Prospective Clinical Exploratory Trial. *Antibiot (Basel, Switzerland) [Internet]*. 2024;13(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38247626>
55. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, et al.

- Community-acquired pneumonia in Chile: The clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax*. 2013;68(11):1000–6.
56. Stafylaki D, Maraki S, Vaporidi K, Georgopoulos D, Kontoyiannis DP, Kofteridis DP, et al. Impact of Molecular Syndromic Diagnosis of Severe Pneumonia in the Management of Critically Ill Patients. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5).
 57. Bozan G, Kara Y, Kiral E, Kizil MC, Kacmaz E, Us T, et al. Supporting Clinical Decisions with Rapid Molecular Diagnostic Pneumonia Panel in Pediatric Intensive Care Unit: Single Center Experience in Turkiye. *Microorganisms*. 2023;11(10).
 58. Miller MM, Van Schooneveld TC, Stohs EJ, Marcelin JR, Alexander BT, Watkins AB, et al. Implementation of a Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction Pneumonia Panel and Subsequent Antibiotic De-escalation. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023;10(8):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad382>
 59. Velly L, Cancellata de Abreu M, Boutolleau D, Cherubini I, Houas E, Aurousseau A, et al. Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;29(11):1409–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.07.031>
 60. Pandolfo AM, Horne R, Jani Y, Reader TW, Bidad N, Brealey D, et al. Intensivists' beliefs about rapid multiplex molecular diagnostic testing and its potential role in improving prescribing decisions and antimicrobial stewardship: a qualitative study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):1–8.
 61. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 2023;61(4):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00735-2022>
 62. Rand KH, Beal SG, Cherabuddi K, Houck H, Lessard K, Tremblay EE, et al. Relationship of Multiplex Molecular Pneumonia Panel Results with Hospital Outcomes and Clinical Variables. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):1–7.
 63. Edin A, Eilers H, Allard A. Evaluation of the Biofire Filmarray Pneumonia panel plus for lower respiratory tract infections. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2020;52(7):479–88. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1755053>
 64. Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical comparison of the BioFire FilmArray pneumonia panel to routine diagnostic methods and potential impact on antimicrobial stewardship in adult hospitalized patients with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2020;58(7):1–21.
 65. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(4):520–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
 66. Langford BJ, Soucy JPR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2023;29(3):302–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>
 67. Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, Oke GI, Amos OA, Olaoye OC, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. *Infect Dis Res Treat*. 2021;14:117863372110338.
 68. Pickens CI, Gao CA, Morales-Nebreda L, Wunderink RG. Microbiology of Severe Community-Acquired Pneumonia and the Role of Rapid Molecular Techniques. *Semin Respir Crit Care Med*. 2024;

69. Wei PK, Hock CL, Hong LJ, Soom MABM, Samsudin AB, Noor NBM, et al. Diagnostic accuracy of pneumonia in hospital tuanku ja'afar seremban, a tertiary hospital. *Med J Malaysia*. 2020;75(1):7–11.
70. Seong AC, Meng KBK, Jing YL, Quan CY, Shih KI, Kin YC, et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia in patients admitted to respiratory wards, Penang general hospital. *Med J Malaysia*. 2020;75(4):385–90.
71. Atamna A, Shiber S, Yassin M, Drescher MJ, Bishara J. The accuracy of a diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2019;89:62–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.027>
72. Gouel-Cheron A, Swihart BJ, Warner S, Mathew L, Strich JR, Mancera A, et al. Epidemiology of ICU-Onset Bloodstream Infection: Prevalence, Pathogens, and Risk Factors Among 150,948 ICU Patients at 85 U.S. Hospitals*. *Crit Care Med*. 2022;50(12):1725–36.
73. Quah J, Jiang B, Tan PC, Siau C, Tan TY. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–9.
74. Lowe CF, Payne M, Puddicombe D, Mah A, Wong D, Kirkwood A, et al. Antimicrobial stewardship for hospitalized patients with viral respiratory tract infections. *Am J Infect Control [Internet]*. 2017;45(8):872–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2017.03.025>
75. Clark TW, Lindsley K, Wigmosta TB, Bhagat A, Hemmert RB, Uyei J, et al. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Infect [Internet]*. 2023;86(5):462–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.03.005>
76. Kuitunen I, Renko M. The Effect of Rapid Point-of-Care Respiratory Pathogen Testing on Antibiotic Prescriptions in Acute Infections - A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Open Forum Infect Dis [Internet]*. 2023;10(9):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad443>