UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

PCR múltiple para neumonía en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2023 - 2024, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica.

Andres Giovanni Rondon Sabogal

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Especialidad en Neumología.
Bogotá, Colombia
2025

PCR múltiple para neumonía en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2023 - 2024, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica.

Andres Giovanni Rondon Sabogal

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Neumología

Director:

Doctor Alfredo Saavedra Rodríguez.

Codirectora:

Doctora Ana Milena Callejas Gutiérrez.

Línea de Investigación:

Neumología Clínica

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Especialidad en Neumología.

Bogotá, Colombia

2025

Dedicatoria

A Dios por llevarme de su mano.
A mi esposa y mi hijo, mis compañeros de vida.
A mi madre por su apoyo.
A mi padre por su huella imborrable.
A todos por su amor incondicional.
A nuestros pacientes por ser nuestros principales maestros.

Todo lo complejo puede dividirse en partes simples.
Todas las cosas de este mundo ocurren matemáticamente.
La duda sistemática como principio del conocimiento.

Rene Descartes.

El arte de la medicina está en la observación. Observa, registra, tabula, comunica. Usa tus cinco sentidos. Aprende a ver, aprende a escuchar, aprende a sentir, aprende a oler y saber que solo a través de la práctica puedes volverte un experto.
Abordar la enfermedad sin libros es como aventurarse al mar sin cartas de navegación, mientras que estudiar libros sin pacientes es como nunca haber ido al mar.

William Osler

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia.
Al Instituto Nacional de Cancerología.

Al Doctor Alfredo Saavedra Rodríguez, Médico Internista, Neumólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Profesor titular del departamento de Medicina Interna y Neumología de la Universidad Nacional de Colombia. Tutor del Trabajo de Investigación.

A la Doctora Ana Milena Callejas, Medica Internista, Neumóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Profesora adjunta del departamento de Medicina Interna y Neumología de la Universidad Nacional de Colombia. Tutora del Trabajo de Investigación.

Al Doctor Edgar Alberto Sánchez Morales, Especialista en Medicina Interna y Neumología, Director Programa Curricular de la Especialidad de Neumología Clínica, Profesor titular del departamento de Medicina Interna y Neumología de la Universidad Nacional de Colombia. Evaluador del Trabajo de Investigación.

Resumen

PCR múltiple para neumonía en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2023 - 2024, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica.

Introducción

La neumonía es la principal causa de sepsis, muerte por infección e ingreso a cuidado crítico, el paciente oncológico representa mayor riesgo. La identificación microbiológica es un reto, pero técnicas genómicas recientes de PCR son altamente sensibles y específicas. Se describe frecuencia y perfil de resistencia por PCR, y otras variables en neumonía de paciente oncológico.

Materiales y Métodos

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, pacientes oncológicos adultos hospitalizados por neumonía. Periodo: Enero 2023 a Marzo 2024, prueba PCR positiva.

Resultados

PCR positiva y neumonía: 87 casos (83 pacientes), Hombres 55%.

Klebsiella pneumoniae 37%, Enterobacter cloacae 21%, Staphylococcus aureus 20%, Echerichia coli 15%, Pseudomonas aeruginosa 10%

Resistencia bacteriana 40,2%: KPC 29%, NDM 21%, mecA/C 9%.

Neumonía asociada a la atención en salud: 94,3%

Neoplasias hematológicas 55%, Gastrointestinales 12%, mama 6%, pulmón 5%

Antibiótico inicial: Piperacilina/Tazobactam 37%, Vancomicina 34%, Cefepime 26%, Meropenem 26%

Final: Meropenem 47%, Vancomicina 23%, Ceftazidima/Avibactam 12%, Piperacilina/Tazobactam 9%

Falla ventilatoria 57,5%, Choque séptico 51,7%, Mortalidad hospitalaria 44%
Mortalidad, análisis exploratorio bivariado: Klebsiella pneumoniae OR 2,558 (IC 1,046 a 6,254) p 0,04, KPC OR 3 (IC 1,15 a 8) p 0,025, Estancia en UCI OR 45,8 (IC 5,8 a 342) p< 0,001, Neoplasia No Hematológica OR 4 (IC 1,6 a 10) p 0,003
Análisis multivariado asociación significativa con mortalidad únicamente para falla ventilatoria

Conclusiones
Klebsiella pneumoniae y otras enterobacterias resistentes fueron las más frecuentes por PCR, utilizada en casos severos. Se sugiere su uso temprano, optimización de antibióticos, prevención de infecciones asociadas a la atención en salud. Se requieren estudios de mayor nivel para evaluar las hipótesis.

Palabras clave: PCR Multiplex, Neumonía, Cáncer, Epidemiologia, Resistencia Bacteriana, Optimización Antibióticos.

Abstract

Multiplex PCR for Pneumonia in Hospitalized Patients at the National Cancer Institute During the 2023–2024 Period: Epidemiological, Clinical, and Microbiological Characterization.

Introduction

Pneumonia is the leading cause of sepsis, infection-related mortality, and admission to critical care. Oncology patients are at higher risk. Microbiological identification remains a challenge; however, recent genomic PCR techniques are highly sensitive and specific. This study describes the frequency and resistance profile identified by PCR, along with other variables in pneumonia among oncology patients.

Materials and Methods

A retrospective, descriptive, observational study was conducted in hospitalized adult oncology patients diagnosed with pneumonia. Study period: January 2023 to March 2024. Inclusion criterion: positive PCR test.

Results

A total of 87 pneumonia cases (83 patients) with positive PCR results were analyzed; 55% were male.

Pathogen distribution: Klebsiella pneumoniae (37%), Enterobacter cloacae (21%), Staphylococcus aureus (20%), Escherichia coli (15%), Pseudomonas aeruginosa (10%).

Bacterial resistance (40.2%): KPC (29%), NDM (21%), mecA/C (9%).

Healthcare-associated pneumonia: 94.3%.

Primary malignancies: Hematological (55%), gastrointestinal (12%), breast (6%), lung (5%).

Initial antibiotic therapy: Piperacillin/Tazobactam (37%), Vancomycin (34%), Cefepime (26%), Meropenem (26%).

Final antibiotic therapy: Meropenem (47%), Vancomycin (23%), Ceftazidime/Avibactam (12%), Piperacillin/Tazobactam (9%)

Clinical outcomes: Respiratory failure (57.5%), septic shock (51.7%), in-hospital mortality (44%).

Exploratory bivariate analysis (mortality predictors):
Klebsiella pneumoniae: OR 2.558 (95% CI: 1.046–6.254), $p = 0.04$
KPC resistance: OR 3 (95% CI: 1.15–8), $p = 0.025$
ICU stay: OR 45.8 (95% CI: 5.8–342), $p < 0.001$
Non-hematological malignancy: OR 4 (95% CI: 1.6–10), $p = 0.003$
Multivariate analysis: Only respiratory failure showed a significant association with mortality.

Conclusions
Klebsiella pneumoniae and other resistant Enterobacteriaceae were the most frequently detected pathogens by PCR in severe cases. Early PCR use, antibiotic optimization, and healthcare-associated infection prevention strategies are recommended. Higher-level studies are needed to validate these findings.

Keywords: Multiplex PCR, Pneumonia, Cancer, Epidemiology, Bacterial Resistance, Antibiotic Optimization.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **IX**

Introducción **2**

1. Justificación **3**

2. Marco teórico **4**

3. Estado del arte **8**

4. Objetivo general y específicos **10**

5. Metodología **12**

6. Resultados **24**

7. Discusión **32**

8. Conclusiones y recomendaciones **37**

8.1 Conclusiones 37

8.2 Recomendaciones 37

Bibliografía **39**

Introducción

La neumonía en pacientes oncológicos puede llegar a ser severa dado el estado de inmunosupresión asociado a la enfermedad oncológica y a los tratamientos contra el cáncer. En este contexto, la identificación precisa de los patógenos causantes es crucial para un manejo terapéutico oportuno, efectivo y personalizado. Los métodos tradicionales de diagnóstico, como los cultivos microbiológicos, pueden tardar días en generar resultados y a menudo no detectan la presencia de todos los patógenos, especialmente en casos de infecciones polimicrobianas. La PCR múltiple ofrece una alternativa prometedora por su capacidad para identificar varios patógenos de manera rápida, obteniendo resultados incluso en las primeras 24 horas, con un alto rendimiento en cuanto a sensibilidad y especificidad [1, 2].

Sin embargo, la utilización de la PCR múltiple en el entorno clínico aún enfrenta desafíos en términos de costos e interpretación de resultados, especialmente diferenciar entre colonización e infección activa [3]. A pesar de estos desafíos, su potencial para mejorar significativamente el diagnóstico de neumonía en pacientes oncológicos es considerable. Este estudio busca describir la frecuencia de los microorganismos detectados mediante PCR múltiple, proporcionando datos fundamentales que podrían influir en futuras estrategias de diagnóstico y manejo clínico para esta población vulnerable [4].

1. Justificación

La neumonía es una patología infecciosa aguda con potenciales complicaciones agudas severas como falla ventilatoria, sepsis y muerte y con consecuencias también a largo plazo, como deterioro de la funcionalidad dependencia de oxígeno, y demás complicaciones asociadas a estancias hospitalarias prolongadas y estancia en cuidado intensivo, el inicio temprano de una terapia antibiótica efectiva es indispensable para impactar en estos desenlaces, por lo tanto existe la necesidad de mejorar el diagnóstico y el tratamiento oportuno de estas infecciones y más aún en grupos altamente vulnerables y como ya se mencionó, el inicio temprano de antibiótico empírico efectivo tendrá impacto en desenlaces clínicos [5]. Estudios previos han demostrado que la PCR múltiple es una herramienta efectiva en el diagnóstico de patógenos respiratorios en entornos clínicos, ofreciendo resultados rápidos y precisos y con un alto rendimiento [6]. Además, la implementación de estas técnicas de diagnóstico avanzado pudiese contribuir con el inicio temprano de antibióticos efectivos dirigidos y la caracterización de perfiles microbiológicos en pacientes oncológicos, quienes son particularmente susceptibles a infecciones oportunistas debido a su estado de inmunosupresión [7].

En este contexto, describir la frecuencia de los diferentes microorganismos diagnosticados por PCR múltiple en esta población puede proporcionar datos valiosos para ajustar los protocolos de tratamiento antimicrobiano y mejorar las estrategias de prevención de infecciones en hospitales. La relevancia de este estudio es aún mayor considerando la carga de la morbilidad asociada con la neumonía en pacientes con cáncer, donde un diagnóstico temprano y preciso, así como a gestión de riesgos, puede ser determinante en el pronóstico tanto en el corto como en el largo plazo de estos pacientes [5].

2. Marco teórico

Neumonía en Pacientes Oncológicos.

Los pacientes oncológicos son especialmente vulnerables a infecciones debido a la inmunosupresión, ya sea por la enfermedad oncológica en si o por los diferentes tratamientos como la quimioterapia. La neumonía representa una complicación seria en este grupo, con alta morbimortalidad. El diagnóstico rápido y preciso es indispensable para un tratamiento efectivo y oportuno. La neumonía es la principal causa infecciosa de hospitalización y mortalidad tanto en población general como en población con factores de riesgo, requiere un diagnóstico y tratamiento temprano, desafortunadamente no se logra aislamiento del agente causal en la mayoría de los casos por lo que se debe iniciar terapia empírica teniendo en cuenta la epidemiologia local y patrones de resistencia [1 - 5]. El cáncer puede inducir inmunosupresión a través de varios mecanismos los cuales ayudan a las células malignas a evadir el sistema inmunológico y facilitar su crecimiento y diseminación, como la liberación de citocinas inmunosupresoras, factores de crecimiento y citocinas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) e interleucina-10 (IL-10), que suprimen la respuesta inmune, liberación de prostaglandinas como la PGE2, expresión de ligandos inmunosupresores como PD-L1 (ligando de muerte programada 1) que se unen a los receptores PD-1 en las células T, inhibiendo su actividad, además pueden aumentar la proliferación de células T regulatorias, que son células inmunosupresoras que inhiben la actividad de otras células T. También los tumores, pueden crear una barrera física que impide la infiltración de células inmunitarias en el sitio tumoral, y también pueden producir alteraciones del flujo sanguíneo, consumir rápidamente aminoácidos y otros nutrientes esenciales, que son necesarios para la función de las células T, producir metabolitos tóxicos para el sistema inmunitario, y pueden inducir mielosupresión [8, 9]. Los tratamientos antineoplásicos, como la quimioterapia y la radioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia, pueden comprometer aún más el sistema inmunológico de estos pacientes, así como el parénquima pulmonar, aumentando

el riesgo de secuelas, complicaciones graves y mortalidad. Los pacientes oncológicos son especialmente vulnerables a todo tipo de infecciones incluyendo infecciones oportunistas, por lo que buscar un diagnóstico preciso del agente etiológico de neumonía en pacientes con cáncer es de especial importancia [8 - 11].

Otras causas de inmunosupresión asociadas.

Los pacientes inmunocomprometidos incluyen: pacientes que reciben esteroides a largo plazo (> 3 meses) o dosis altas (> 0,5 mg/kg/día) u otros fármacos inmunosupresores, receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con tumores sólidos que requirieron quimioterapia en los últimos 5 años o con malignidad hematológica cualquiera que sea el tiempo desde el diagnóstico y tratamiento recibido, y pacientes con inmunodeficiencias primarias y con inmunodeficiencia adquirida asociada a VIH [12].

La neutropenia también se asocia con un mayor riesgo de neumonía bacteriana, en particular cuando es profunda y prolongada (neutrófilos < 100/µl durante > 7 días). Alrededor del 10% de los pacientes con cáncer en estado crítico con neumonía grave tienen neutropenia. La linfopénia también se asocia con un mayor riesgo de neumonía. La inmunosupresión humoral y la hipogammaglobulinemia son factores de riesgo de neumonía bacteriana. Además de la inmunosupresión, los pacientes pueden tener otros factores asociados con neumonía por Pseudomonas, como enfermedad pulmonar estructural, diabetes mellitus, tabaquismo y abuso de alcohol [12].

Diagnóstico de Neumonía.

Definición: Neumonía es una infección del parénquima pulmonar que implica los alvéolos y/o el intersticio pulmonar. Se caracteriza clínicamente por síntomas de infección del tracto respiratorio inferior, acompañados por evidencia de consolidación en la radiografía de tórax y/o alteraciones en los gases sanguíneos [13].

Criterios Diagnósticos:

Síntomas respiratorios como tos, expectoración, disnea o dolor torácico.

Fiebre o hipotermia.

Estertores o signos de consolidación en el examen físico.

Cambios en las radiografías de tórax consistentes con patrón intersticial o alveolar agudos.

Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)

Definición: Neumonía adquirida en la comunidad se refiere a neumonía en un paciente que no ha estado hospitalizado recientemente ni ha tenido exposición significativa a entornos de atención médica [13,14].

Criterios Diagnósticos:
Diagnóstico de neumonía basado en los criterios anteriores.
Ausencia de hospitalización en los últimos 3 meses o residencia en un centro de atención a largo plazo en los 14 días previos al inicio de los síntomas.
No haber sido sometido a procedimientos médicos recientes como diálisis, cirugías, cateterismos, o terapia intravenosa.

Neumonía Nosocomial o Asociada al Cuidado de la Salud
Definición: Neumonía nosocomial o asociada al cuidado de la salud es aquella que se desarrolla en pacientes en entornos hospitalarios o después de una exposición significativa a entornos de atención médica [15].

Criterios Diagnósticos:
Diagnóstico de neumonía basado en los criterios generales.
Inicio de síntomas más de 48 horas después de la admisión hospitalaria o dentro de los 90 días siguientes al alta.
Pacientes que residen en centros de atención a largo plazo, que han recibido terapia intravenosa reciente, diálisis, o que han sido sometidos a procedimientos médicos invasivos.

Diagnóstico Etiológico Molecular de la Neumonía.
El diagnóstico rápido y preciso de los patógenos causantes de neumonía es decisivo para mejorar los resultados clínicos en pacientes inmunocomprometidos. La PCR múltiple ha revolucionado el diagnóstico de patógenos respiratorios al permitir la detección simultánea de múltiples patógenos en un solo análisis, lo que es esencial para la administración temprana y adecuada de la terapia antimicrobiana [16]. Esta tecnología ofrece ventajas

significativas sobre los métodos tradicionales como los cultivos microbiológicos, que pueden ser lentos y menos sensibles [17].

Implementación de PCR Múltiple en el Manejo Clínico.

Varios estudios han demostrado que el uso de PCR múltiple en la práctica clínica puede reducir el tiempo de diagnóstico, mejorar la precisión del tratamiento antimicrobiano y por ende, disminuir la duración de las estancias hospitalarias, las complicaciones y los costos asociados al cuidado de salud [18]. Este enfoque también ayuda a evitar el uso excesivo de antibióticos al permitir un enfoque más dirigido y específico en el tratamiento de infecciones [19]. En el instituto nacional de cancerología se cuenta con la prueba panel de PCR múltiple para neumonía de BioMérieux FilmArray®.

3. Estado del arte

Experiencias de Investigación.

Varios estudios han confirmado la eficacia y eficiencia de la PCR múltiple en la detección rápida y precisa de múltiples patógenos en pacientes con neumonía. La PCR múltiple es capaz de identificar patógenos en casos donde los cultivos tradicionales fallan, proporcionando una herramienta valiosa para un manejo más oportuno y acertado de la terapia antimicrobiana [20]. Además, el análisis PCR múltiple en aspirado bronquial ha demostrado mejorar la precisión diagnóstica en pacientes oncológicos con infecciones respiratorias graves [21].

Limitaciones y Controversias.

A pesar de sus ventajas, el uso de la PCR múltiple no está exento de limitaciones entre ellas el costo asociado con la implementación de esta tecnología, que puede ser significativamente más alto que los métodos de diagnóstico tradicionales [22]. Esto plantea un dilema sobre la rentabilidad, especialmente en entornos de atención médica con recursos limitados. Otro punto de controversia es la interpretación de los resultados positivos, especialmente en pacientes colonizados, pero no infectados activamente. La alta sensibilidad de la PCR múltiple puede detectar ADN de patógenos que no están causando una infección activa, lo que podría llevar a un tratamiento antimicrobiano innecesario, de todas maneras, las pruebas establecen puntos de corte en cuanto al número de copias detectado para diferenciar colonización de infección activa siempre en el contexto clínico adecuado [23]. La variabilidad en la calidad y el tipo de muestras recogidas también puede afectar la precisión de los resultados de la PCR múltiple [4]. La ventaja en cuanto a su sensibilidad, teniendo en cuenta el contexto clínico y el tipo de muestra, puede ayudar a considerar otros diagnostico diferenciales como diferentes focos al pulmonar u otras etiologías. El debate sobre la adopción generalizada de la PCR múltiple también incluye

consideraciones sobre la resistencia a los antimicrobianos. Mientras que el uso dirigido de antibióticos basado en resultados de PCR puede ayudar a desescalonar la terapia o evitar el uso excesivo de antimicrobianos, la detección de múltiples patógenos potenciales puede llevar a un sobrediagnóstico con un enfoque más amplio en la terapia antimicrobiana, pudiendo aumentar el problema de la resistencia [24]

4. Objetivo general y específicos

Objetivo General:

Describir la frecuencia de los diferentes agentes etiológicos probables de neumonía y su perfil de resistencia, diagnosticados mediante PCR múltiple en pacientes oncológicos adultos que requirieron hospitalización con diagnóstico de neumonía, así como describir las características sociodemográficas, características clínicas, factores de riesgo de estos pacientes, tratamiento ofrecido, así como los desenlaces de mortalidad y complicaciones.

Objetivos Específicos:

1. Describir la frecuencia de los diferentes agentes etiológicos probables de neumonía y perfil de resistencia, diagnosticados mediante PCR múltiple en pacientes oncológicos adultos que requirieron hospitalización con diagnóstico de neumonía
2. Describir las características sociodemográficas: género y edad.
3. Describir características de la neumonía, características radiológicas: patrón intersticial, vidrio esmerilado, nodular, consolidación, y si el compromiso fue de 1 solo lóbulo o si fue multilobar

3.1. Describir la proporción de pacientes con criterios de neumonía adquirida en la comunidad y pacientes con criterios de neumonía asociada al cuidado de la salud según las definiciones de la literatura

3.2. Describir los agentes bacterianos diagnosticados por cultivo tanto en secreción orotraqueal como en hemocultivos

4. Describir los diferentes factores de riesgo: la proporción de antecedentes médicos, incluyendo hospitalización previa, uso previo de antibióticos y uso de esteroides.

4.1. Describir la proporción de los diferentes tipos de diagnóstico oncológico, describir la proporción de pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento oncoespecífico y el tipo de tratamiento.

4.2. Describir el estado inmunológico según el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos; Neutropenia recuento menor a 1500 células x microlitro y linfopénia menor a 1000 células por microlitro

5. Describir aspectos del tratamiento: la proporción y el tipo de agentes antimicrobianos empleados, así como la duración de las diferentes terapias antibióticas, describir los diferentes esquemas antibióticos utilizados, y describir la proporción de cambio en el tratamiento: ajuste en esquema antibiótico basados en resultados de PCR múltiple

6. Describir los desenlaces clínicos: tiempo de hospitalización, estancia en uci, complicaciones y mortalidad.

5. Metodología

Diseño del Estudio

Se empleará un diseño de estudio observacional descriptivo de corte retrospectivo, revisando los registros en las historias clínicas de pacientes oncológicos adultos que fueron hospitalizados en el año 2023 y de enero a marzo de 2024, a los que se les realizo la prueba de PCR múltiple para neumonía y que se confirmó el diagnosticado de neumonía, la prueba utilizada en el instituto nacional de cancerología durante el periodo de estudio: año 2023 y de enero a marzo de 2024, fue BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel permite analizar de forma automatizada, rápida y precisa, 18 bacterias (11 Gram negativas, 4 Gram positivas y 3 atípicas), 7 marcadores de resistencia a los antibióticos y 8 virus que causan neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio inferior. Ofrece una sensibilidad y especificidad global para muestras de tipo BAL del 96,2% y 98,3% respectivamente, y para muestras de esputo una sensibilidad y especificidad del 96,3% y 97,2%.

Se revisará la base de datos del laboratorio clínico de las PCR múltiplex de neumonía con resultado positivo, a partir de este resultado se revisará la historia clínica del paciente en el sistema SAP registrando los datos de las variables en la hoja de recolección de variables validada en Excel para la recolección de información.

Sujetos del estudio

Población y Muestra

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico oncológico, que hayan sido diagnosticados con neumonía en el instituto nacional de cancerología, que cumplan los criterios de neumonía y que se les haya realizado panel PCR múltiple para neumonía, durante el año 2023 y 2024, no se realizara muestreo dado que se trata de un estudio descriptivo.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de patología oncológica
3. Hospitalizados con diagnóstico de neumonía.
4. Realización de PCR múltiple.
5. Pacientes con registros médicos completos disponibles para revisión, incluyendo datos clínicos, resultados de laboratorio y manejo durante la hospitalización.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con diagnósticos incompletos o ambiguos de neumonía, o aquellos cuyos diagnósticos no fueron confirmados clínica ni radiológicamente.
2. Pacientes con historiales médicos incompletos o insuficientes para una revisión adecuada

Intervenciones

No aplica

Procedimientos del estudio

1. Solicitud en el laboratorio clínico de la base de datos de PCR multiplex (BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel) con resultado positivo
2. Revisión de las historias clínicas en el sistema SAP una a una para recolección de los datos en la hoja de recolección de variables estandarizada y validada
3. Como parte del control de calidad se realizará una revisión aleatoria del 30% de las historias clínicas para verificar la precisión y consistencia de los datos registrados, además de una revisión cruzada por 2 investigadores
4. Análisis estadístico usando el software estadístico
5. Discusión y conclusiones
6. Elaboración del manuscrito
7. Fase de cierre.

Fuentes de datos

Base de datos de laboratorio de Pruebas para PCR múltiple para neumonía la prueba utilizada en el instituto nacional de cancerología es BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel

Revisión de historiales clínicos electrónicos del sistema SAP para extracción de datos demográficos, tipo y estado del cáncer, tratamientos recibidos, tratamiento antibiótico administrado y desenlaces clínicos.

Recopilación de Datos

Los datos se recopilarán a partir de los registros médicos electrónicos

Se diseñará una base de datos para sistematizar la recolección y el análisis de los datos, asegurando la confidencialidad y la integridad de la información mediante el anonimato de los datos de los pacientes. El acceso a la base de datos y la recolección de estos se realizar única y exclusivamente por los investigadores del estudio.

Análisis de Datos

El análisis de datos se realizará utilizando software estadístico. Las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión, según corresponda a la naturaleza de los datos.

Sitios de investigación

El protocolo se desarrollará por completo en el Instituto Nacional de Cancerología.

Aseguramiento del control de calidad

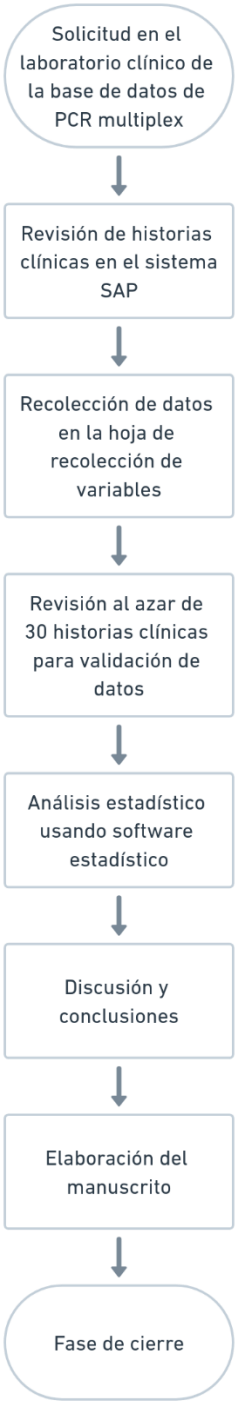
Se realizar la recolección de los datos mediante una hoja de recolección estandarizada para minimizar errores de transcripción y sesgos.

Se realizará una revisión aleatoria del 30% de las historias clínicas para verificar la precisión y consistencia de los datos registrados, además de una revisión cruzada por 2 investigadores

El estudio será cubierto por el sistema de monitoria a la investigación institucional, como parte del proceso de investigación en el INC

Gráfico 1

Procedimientos del estudio



Plan de Análisis Estadística Descriptiva

1. **Frecuencia de agentes etiológicos diagnosticados por PCR múltiple y perfil de resistencia en pacientes oncológicos hospitalizados con neumonía**

   Variables:

   Agentes etiológicos identificados por PCR múltiple (categorías: virus, bacterias) y genes de resistencia.

   Análisis:

   Distribución de frecuencia absoluta y relativa de cada agente etiológico y genes de resistencia detectados.

   Representación gráfica: gráfico de barras o pastel.

2. **Características sociodemográficas: género y edad**

   Variables:

   Género (masculino, femenino).

   Edad (años, continua o categorizada en rangos: quinquenios o decenios).

   Análisis:

   Distribución de frecuencia absoluta y relativa para género.

   Medidas descriptivas para edad: media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la distribución.

   Representación gráfica: histogramas y tablas de frecuencias.

3. **Características clínicas de la neumonía**

3.1 Características radiológicas:

Variables: Patrón intersticial, vidrio esmerilado, nodular, consolidación, compromiso lobular/multilobar.

Análisis:

Distribución de frecuencia absoluta y relativa para cada característica radiológica.

Representación gráfica: gráficos de barras para patrones radiológicos.

3.2 Proporción de neumonía adquirida en la comunidad y asociada al cuidado de la salud:

Variables: Tipo de neumonía (comunidad vs cuidado de la salud).

Análisis:

Proporción absoluta y relativa para cada tipo.

Representación gráfica: gráfico de pastel o barras.

3.3 Agentes bacterianos diagnosticados por cultivo:

Variables: Bacterias identificadas en secreción orotraqueal y hemocultivos.

Análisis:

Distribución de frecuencia absoluta y relativa de agentes bacterianos.

Representación gráfica: gráficos de barras.

4. Factores de riesgo

4.1 Antecedentes médicos:

Variables: Hospitalización previa, uso previo de antibióticos, uso de esteroides.

Análisis:

Distribución de frecuencias absolutas y relativas para cada antecedente.

Representación gráfica: gráficos de barras o tablas de frecuencias.

4.2 Diagnóstico oncológico:

Variables: Tipo de diagnóstico oncológico, tratamiento oncoespecífico (sí/no), tipo de tratamiento (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia).

Análisis:

Distribución de frecuencia absoluta y relativa de cada diagnóstico y tipo de tratamiento.

Representación gráfica: gráficos de barras.

4.3 Estado inmunológico:

Variables: Recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos; neutropenia (<1500 células/µL), linfopenia (<1000 células/µL).

Análisis:

Mediana y Rango intercuartílico para los recuentos.

Proporción de pacientes con neutropenia y linfopenia.

Representación gráfica: histogramas y tablas de frecuencias.

5. Aspectos del tratamiento

Variables:

Tipo de agentes antimicrobianos empleados, duración de terapia antibiótica (en días), esquemas utilizados, ajustes en el tratamiento (basados en PCR múltiple).

Análisis:

Distribución de frecuencia absoluta y relativa para tipos de antimicrobianos y esquemas utilizados.

Mediana y Rango intercuartílico para la duración de la terapia antibiótica.

Proporción de ajustes en el tratamiento.

Representación gráfica: gráficos de barras o tablas descriptivas.

6. **Desenlaces clínicos**

Variables:

Tiempo de hospitalización (en días), estancia en UCI (sí/no, duración en días), complicaciones (sí/no, tipo de complicación), mortalidad (sí/no).

Análisis:

Mediana y Rango intercuartílico para tiempo de hospitalización y duración en UCI.

Proporción absoluta y relativa para complicaciones y mortalidad.

Representación gráfica: gráficos de barras o tablas descriptivas.

Software y Representación Gráfica

Software a utilizar: Excel y SPSS.

Representaciones gráficas:

Barras y pastel para variables categóricas.

Histogramas o boxplots para variables continuas.

Tablas resumen para frecuencias y medidas descriptivas.

Intervenciones que se realizaran a los pacientes

No se realizarán intervenciones a los pacientes, se hará recolección de datos secundarios a partir de los registros clínicos: historia clínica de los pacientes.

Tabla 1

Plan de análisis

Variable	Definición Operativa	Naturaleza de la Variable	Nivel operativo
Frecuencia de agentes etiológicos	Número de casos positivos para cada agente etiológico detectado por PCR múltiple	Cualitativa Discreta	Nombre del agente infeccioso
Género	Masculino o Femenino, según identificación del paciente	Cualitativa Discreta	Femenino o masculino
Edad	Edad en años completos al momento de la hospitalización	Cuantitativa Discreta	Años
Características radiológicas:			
- Intersticial	Presencia de patrones intersticiales en imágenes radiológicas	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
- Vidrio esmerilado	Presencia de áreas de vidrio esmerilado en imágenes radiológicas	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
- Nodular	Presencia de nódulos en imágenes radiológicas	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
- Consolidación	Presencia de consolidaciones en imágenes radiológicas	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
- Compromiso lobar	Afectación de un solo lóbulo pulmonar	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
- Compromiso multilobar	Afectación de múltiples lóbulos pulmonares	Cualitativa Discreta	Nombre del patrón radiológico
Tipo de neumonía:			

PCR múltiple para neumonía en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2023 - 2024, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica.

Variable	Definición Operativa	Naturaleza de la Variable	Nivel operativo
- Neumonía adquirida en la comunidad	Neumonía que se desarrolla fuera del entorno hospitalario	Cualitativa Discreta	Tipo de neumonía (comunidad o asociada a la atención en salud)
- Neumonía asociada al cuidado de la salud	Neumonía que se desarrolla en un entorno hospitalario o en pacientes con contacto frecuente con el sistema de salud	Cualitativa Discreta	Tipo de neumonía (comunidad o asociada a la atención en salud)
Agentes bacterianos por cultivo:			
- Secreción orotraqueal	Bacterias identificadas en cultivos de secreciones orotraqueales	Cualitativa Discreta	Nombre del agente infeccioso
- Hemocultivos	Bacterias identificadas en hemocultivos	Cualitativa Discreta	Nombre del agente infeccioso
Antecedentes médicos:			
- Hospitalización previa	Si el paciente ha sido hospitalizado previamente en los últimos 6 meses (sí/no)	Cualitativa Discreta	Hospitalización previa (6 meses) Si/No
- Uso previo de antibióticos	Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses (sí/no)	Cualitativa Discreta	antibiótico previo (3 meses) Si/No
- Uso de esteroides	Si el paciente ha recibido tratamiento con esteroides en los últimos 3 meses o dosis actual mayor a 0,5 mg/kg/día (sí/no)	Cualitativa Discreta	Esteroide previo (3 meses) Si/No

Variable	**Definición Operativa**	**Naturaleza de la Variable**	**Nivel operativo**
Tipo de diagnóstico oncológico	Tipo de cáncer diagnosticado (por ejemplo, cáncer de pulmón, mama, colon, etc.)	Cualitativa Discreta	Nombre del diagnóstico de cáncer
Tratamiento oncoespecífico	Si el paciente está recibiendo tratamiento específico para el cáncer en el momento de presentar el episodio de neumonía	Cualitativa Discreta	recibiendo tratamiento específico para el cáncer Si/No
Tipo de tratamiento oncoespecífico	Tipo de tratamiento recibido (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, cirugía.)	Cualitativa Discreta	Nombre de la terapia para el cáncer
Estado inmunológico:			
- Recuento de neutrófilos	Número de neutrófilos por microlitro de sangre, Se tendrá en cuenta la definición de neutropenia se tendrá en cuenta la definición de neutropenia como recuento menor a 1500 células por microlitro	Cuantitativa Discreta	Numero de células por microlitro
- Recuento de linfocitos	Número de linfocitos por microlitro de sangre, se tendrá en cuenta la definición de linfopenia como recuento menor a 1000 células por microlitro	Cuantitativa Discreta	Numero de células por microlitro
Agentes antimicrobianos empleados:			
- Tipo de agentes antimicrobianos	Tipo de agentes antimicrobianos utilizados (por ejemplo, betalactámicos, macrólidos, etc.)	Cualitativa Discreta	Nombre del medicamento

Variable	**Definición Operativa**	**Naturaleza de la Variable**	**Nivel operativo**
- Duración de las terapias	Número de días de tratamiento antimicrobiano intrahospitalario	Cuantitativa Discreta	Número de días
Esquemas antibióticos utilizados	Diferentes combinaciones de antibióticos utilizados	Cualitativa Discreta	Nombre de los antibióticos
Cambio en el tratamiento según diagnóstico de PCR	Se realizó ajuste en esquema antibiótico basados en resultados de PCR múltiple	Cualitativa Discreta	Ajuste de antibiótico Si o No
Desenlaces clínicos:			
- Tiempo de hospitalización	Número de días desde la admisión hasta el alta hospitalaria	Cuantitativa Discreta	Numérica Número de Días
- Estancia en UCI	Si el paciente requirió estancia en UCI (sí/no)	Cualitativa Discreta	Categórica Hospitalización en UCI Si o No
- Complicaciones	Presencia de complicaciones durante la hospitalización (por ejemplo, sepsis, insuficiencia respiratoria)	Cualitativa Discreta	Nombre de la complicación
- Mortalidad	Si el paciente falleció durante la hospitalización (sí/no)	Cualitativa Discreta	Muerte intrahospitalaria Si o No

Consideraciones éticas

El estudio será sometido a la aprobación del comité de ética. Se garantizará la confidencialidad de los datos de los pacientes conforme a las normativas legales y éticas vigentes en investigación médica. No se requerirá consentimiento informado debido al carácter retrospectivo y anónimo del estudio.

Aprobación ética: el estudio será sometido a revisión y aprobación por el comité de ética antes de iniciar la recopilación de datos.

Confidencialidad: todos los datos serán anonimizados y manejados de acuerdo con las normativas de confidencialidad.

Se respetarán las normas, procedimientos y confidencialidad, protección de datos personales los pacientes, según, la normatividad vigente en Colombia, Ley 1581 de 2012, y la Ley 1266 de 2008.

El estudio no generará ningún riesgo para los pacientes, los datos de identificación de los pacientes se manejarán con estricta confidencialidad. Este estudió corresponde a I nivel (sin riesgo para los pacientes), de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud.

Posibles riesgos y dificultades en el desarrollo del estudio

El principal riesgo del estudio es la perdida de información confidencial, datos personales de los pacientes, por lo que el acceso a la información y bases de datos solo se permitirá a los investigadores del estudio, y se respetará la información, según las normas de la institución durante la recolección de datos., la normatividad vigente en Colombia, Ley 1581 de 2012, y la Ley 1266 de 2008.

6. Resultados

Se obtuvo la base de datos del laboratorio clínico de las PCR FilmArray realizados desde Enero 1 2023 Hasta Marzo 7 2024.

2572 registros, 890 registros duplicados, 1682 órdenes de FilmArray únicas que incluía FilmArray respiratorios, FilmArray de neumonía, FilmArray de sangre, gastrointestinales y de meningitis, de 917 pacientes.

Se revisaron una a una las ordenes de FilmArray se obtuvieron 87 registros de FilmArray de neumonía, cada FilmArray realizado corresponde a un caso o evento único de neumonía para un total de 87 muestras o casos de 83 pacientes, 80 pacientes con eventos únicos, 2 pacientes tuvieron 2 eventos de neumonía cada uno para 4 eventos en total y 1 paciente con 3 eventos de neumonía diferentes.

Características sociodemográficas: género y edad

Los géneros se distribuyeron en 44.6% Mujeres y 55.4% Hombres. El rango de edades fue 18 años hasta 87 años con una edad promedio de 53 años, una mediana de 57 años, moda 64 años, desviación estándar de 17,7 años

Gráfico 2

Distribución de edades

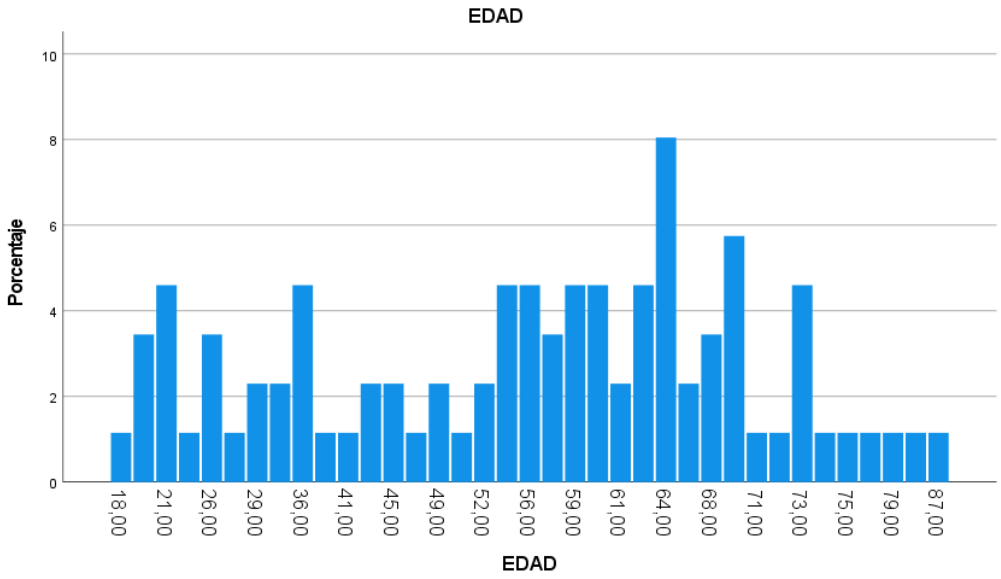


Tabla 2.

Número de pacientes y casos de neumonía y FilmArray realizados.

Numero Pacientes	Numero de eventos de neumonía (casos) por paciente	Total de muestras FilmArray
80	1	80
2	2	4
1	3	3
83		**87**

Frecuencia de agentes etiológicos y genes de resistencia diagnosticados por PCR múltiple en pacientes oncológicos hospitalizados con neumonía

Infecciones polimicrobianas: Se documento ADN de 1 solo agente microbiológico en el 48% es decir 42 de las 87 muestras. En la mayoría, 52% de los FilmArray realizados es decir 45 resultados se documentaron 2 o más agentes en la misma muestra distribuidos de la siguiente forma: en 29 casos el FilmArray detecto 2 agentes en la misma muestra, en 7 casos el FilmArray detecto 3 agentes y en 9 casos se detectaron 4 agentes en una misma muestra, con un total de 157 agentes microbiológicos identificados en las 87 pruebas de FilmArray realizadas.

Tabla 3.

Número de agentes detectados por ADN en la misma muestra.

Numero agentes detectados por muestra	Total de muestras (casos)	% del total de casos (87)
1	42	48,3%
2	29	33,3%
4	9	10,3%
3	7	8,0%
Total	**87**	**100,0%**

Tabla 4

Agentes microbiológicos detectados

Agente Microbiológico detectado	Número total de detecciones	% de detección del total de casos (87)
Klebsiella pneumoniae group	32	37%
Enterobacter cloacae complex	18	21%
Staphylococcus aureus	17	20%
Escherichia coli	13	15%
Coronavirus	10	11%
Pseudomonas aeruginosa	9	10%
Rhinovirus	9	10%
Serratia marcescens	9	10%
Haemophilus influenzae	9	10%
Parainfluenza virus	5	6%
Proteus spp.	4	5%
Streptococcus pneumoniae	4	5%

Influenza A virus	4	5%
Adenovirus	3	3%
Influenza B virus	2	2%
Streptococcus agalactiae	2	2%
Enterovirus	2	2%
Streptococcus pyogenes	1	1%
Klebsiella oxytoca	1	1%
Respiratory syncytial virus	1	1%
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii	1	1%
Total general	**157**	

El grupo microbiológico más detectado fueron las enterobacterias, el agente microbiológico más detectado fue Klebsiella pneumoniae en 32 de los 87 casos de neumonía para un 37% seguido de Enterobacter cloacae en 18 de los 87 casos para un 21% de los casos, luego Staphylococcus aureus en 17 casos para un 20%, seguido de Escherichia coli en 13 casos para un 15%, luego coronavirus en 10 casos para un 12%, Serratia marcescens 9 casos, Haemophilus influenzae 9 casos, Pseudomonas aeruginosa 9 casos, 10% cada uno.

La detección de ADN polimicrobiano en la misma muestra también correspondió al de enterobacterias, las más frecuente fue Klebsiella pneumoniae y Enterobacter cloacae en 12 casos correspondiente al 14% de los aislamientos, seguido de Klebsiella y E. Coli en 6 casos para un 7%, también se dieron combinaciones de Klebsiella con Serratia, pseudomonas y estafilococo entre otras.

Se reporto resistencia bacteriana en el 40,2% de los casos, la mayoría con 2 y 3 genes de resistencia. Los genes de resistencia más frecuentemente detectados fueron KPC 29%, NDM 21%, CTX-M 10%, mecA/C 9%, VIM 1%, MREJ (MRSA) 1%. En el 59,8% del total de las 87 muestras de FilmArray positivos no se reportó resistencia.

Tabla 5.

Número de genes de resistencia detectados por cada caso

Numero de genes de resistencia por muestra	Numero de Casos	% del total (87)
0	52	59,8%
1	13	14,9%
2	17	19,5%

3	5	5,7%
Total general	**87**	**100%**

Tabla 6.

Genes de resistencia detectados

GENES RESISTENCIA DETECTADOS		% del total de casos (87)
KPC	25	29%
NDM	18	21%
CTX-M	9	10%
mecA/C	8	9%
VIM	1	1%
MREJ (MRSA)	1	1%

Características clínicas de la neumonía

Solo el 5,7% de los casos se consideró neumonía de la comunidad según criterios, la gran mayoría 94,3% de los casos eran neumonías asociadas a la atención en salud. 48% de los casos refirieron hospitalización previa en los últimos 3 meses y en el 24% se documentó hospitalización en el instituto en el último año.

El patrón más frecuente en la radiografía simple de tórax fue el patrón intersticial en el 39%, seguido del patrón alveolar en el 30%, con compromiso multilobar en el 62% de los casos, y encontrándose normal hasta en el 18% de los casos, en cuanto a la tomografía el patrón más frecuente fue patrón de consolidación en el 46%, seguido de patrón en vidrio esmerilado en el 22%, luego patrón de nodular y micronodular en el 17%, con compromiso multilobar en el 60%. Los hallazgos tomográficos correspondientes a radiografías normales fueron en su mayoría patrón micronodular, vidrio esmerilado o consolidación para hiliar o para mediana.

Solo se documentaron 9 cultivos de secreción orotraqueal positivos identificando el mismo agente que en el FilmArray en el 78%, 2 casos fueron discrepantes con crecimiento de Enterobacteriaceae y Staphylococcus haemolyticus en secreción orotraqueal e identificación respectivamente de Staphylococcus aureus y Coronavirus en el FilmArray. Se reporto resistencia KPC en 44%, 4 casos y BLEE en 33% 3 casos de los 9 cultivos.

Se documentaron 13 hemocultivos positivos con una correlación de 92% con discrepancia en 1 caso con crecimiento de Escherichia coli en hemocultivo e identificación de Serratia marcescens en el FilmArray. No se reportó resistencia en los hemocultivos.

Factores de riesgo

Antecedentes

El 86,2% de los casos se encontraban recibiendo quimioterapia en el momento del evento de neumonía, 18,4% radioterapia, 27,6% recibieron antibióticos previamente. 46% estaban recibiendo esquemas con esteroides, antecedente de diabetes mellitus 2 en el 13%, enfermedad renal crónica en 33%, VIH 2,3%

Enfermedad Oncológica

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron los hematológicos seguido de los tumores del sistema gastrointestinal, mama, pulmón y sarcomas, el más frecuente fue leucemia en el 27,6% seguido de linfoma en el 18,4% y mieloma en el 9%, gastrointestinales con carcinoma gástrico en el 6%, esófago 2%, colon 2% y recto 1%, luego mama con el 6%, pulmón 5% y sarcomas 5%, tiroides 2%, sistema nervioso central 2%, otros tumores como renal, próstata, neuroendocrinos 1% entre otros.

Estado inmunológico: Neutropenia, Linfopenia

En cuanto al diagnóstico de neutropenia y linfopenia la distribución fue: Neutrófilos menor a 1500 44,8% de los casos, menor a 1000 36.8%, menor a 500 27,6% y menora 100 14,9%, linfocitos menores a 1000 71,3% de los casos.

Aspectos del tratamiento

El antibiótico más utilizado al principio de la hospitalización fue Piperacilina más Tazobactam en el 37% de los casos, seguido de Vancomicina en el 34% de los casos, luego Cefepime 26% y Meropenem 26%, seguidos de Aciclovir 18%, Claritromicina 5%, Ampicilina más Sulbactam 3% y finalmente Valganciclovir 2%

En cuanto monoterapia o combinaciones, el esquema más usado al inicio fue monoterapia con piperacilina/tazobactam 20%, seguido de cefepime 11%, vancomicina 9%, meropenem 9% y ampiclina/sulbactam 3% y las combinaciones más usadas fueron

vancomicina - cefepime 8%, meropenem - vancomicina 7%, piperacilina/tazobactam – vancomicina 6%, piperacilina/tazobactam - claritromicina 5%.

Se realizo cambio en el esquema antibiótico en el 56% de los casos, el resultado de la PCR multiplex influyo en el cambio en el 36% del total de los casos es decir en el 63% de los cambios de antibiótico. El desescalonamiento de la terapia basados en el perfil de resistencia de la PCR se dio solo en 4 casos para ajuste de carbapenémico o glucopéptido.

Los antibióticos más utilizados luego de cambio al finalizar la terapia fueron Meropenem 47%, Vancomicina 23%, Ceftazidima/Avibactam 12%, Pipieracilina/Tazobactam 9%, Cefepime 7%. Se usaron los siguientes esquemas: Meropenem 33% en monoterapia, Meropenem – Vancomicina 16%, Vancomicina 12% en monoterapia, Ceftazidime/Avibactam monoterapia 10%, Cefepime 10% monoterapia, Piperacilina/Tazobactam 6% monoterapia.

El promedio de tiempo de terapia antibiótica al inicio fue de 8,8 días mediana de 8 días moda 8 días con una desviación estándar de 5,2 días con terapias hasta de 21 días, el tiempo promedio al final fue de 8,9 días mediana 9 días moda 11 días con una desviación estándar de 4,2 días y máximo 20 días, sin diferencias significativas entre la duración promedio entre la inicial y la final.

Desenlaces clínicos

El promedio de estancia hospitalaria fue de 37,7 días con una Mediana de 24 días, Moda de 43 días, Desviación de 32,8 días, Mínimo 2 y Máximo 174 días, la mayoría fueron estancias prolongadas, 76% de más de 2 semanas

Las complicaciones evaluadas fueron estancia en UCI 66,7% falla ventilatoria (requerimiento de cánula de alto flujo, ventilación invasiva o no invasiva) 57,5%, choque séptico 51,7%, requerimiento de diálisis, 19,5% y finalmente mortalidad durante la estancia hospitalaria la cual fue del 44%

En un análisis secundario bivariado se exploró la asociación de las diferentes variables con el desenlace de mortalidad para los OR binarios o crudos, encontrándose una asociación de mortalidad con significancia estadista para el asilamiento en PCR de Klebsiella pneumoniae con un OR de 2,558 (IC 1,046 a 6,254) p de 0,04, Gen de resistencia KPC con un OR de 3 (IC 1,15 a 8) p de 0,025, estancia en UCI con un OR de 45,8 (IC 5,8 a 342)

p < 0,001, falla ventilatoria OR de 35 (IC 7,4 a 165) p < 0,001, choque séptico OR de 15,6 (IC 5 a 49) p < 0,001, requerimiento de diálisis OR de 3,8 (IC 1,2 a 12,2) p < 0,023, diagnóstico de neoplasia no hematológica con OR de 4 (IC 1,6 a 10) p 0,003, patrón alveolar en la radiografía simple con un OR de 3,3 (IC 1,2 a 8,7) p 0,014 y patrón multilobar en la radiografía simple de tórax OR de 3,9 (IC 1,4 a 11) p 0,008. Sin embargo, al realizar el análisis multivariado, regresión logística multinomial (ajuste por todas las variables) la asociación significativa con mortalidad se mantuvo únicamente para falla ventilatoria.

7. Discusión

Perfil Epidemiológico y Distribución Microbiológica

Los resultados de este estudio destacan la complejidad de la neumonía en estos pacientes oncológicos, caracterizada por una mayor frecuencia de infecciones asociadas a la atención en salud, polimicrobianas, mayor resistencia bacteriana y mayores complicaciones y mortalidad. Es ampliamente reconocida la mayor susceptibilidad de los pacientes con cáncer a infecciones respiratorias graves [15]. En este estudio, la mayoría de los casos correspondieron a neumonía asociada a la atención en salud (94.3%), los pacientes oncológicos tienen un alto riesgo de infecciones nosocomiales y asociadas a la atención en salud debido a su contacto permanente con al ambiente hospitalario por causa de su enfermedad, las diferentes complicaciones y tratamiento, además de su estado de inmunosupresión [25, 26].

Los principales agentes etiológicos identificados fueron Klebsiella pneumoniae (37%), Enterobacter cloacae (21%), Staphylococcus aureus (20%) y Escherichia coli (15%), todos patógenos reconocidos en infecciones nosocomiales y asociados a altas tasas de resistencia antimicrobiana [27]. Estudios previos han reportado un predominio de enterobacterias en infecciones respiratorias graves en pacientes inmunocomprometidos, lo que concuerda con estos hallazgos [28]. La detección de infecciones polimicrobianas en el 52% de los casos también sugiere que la colonización y sobreinfección bacteriana son eventos frecuentes en esta población[2, 15].

Resistencia Antimicrobiana y su Impacto Clínico

Un hallazgo preocupante en este estudio fue la alta frecuencia de genes de resistencia bacteriana en el 40.2% de los casos, especialmente el gen KPC (29%), seguido de NDM (21%) y CTX-M (10%). Tanto la presencia de Klebsiella pneumoniae así como la presencia del gen KPC se asociaron significativamente en el análisis univariado, con un mayor riesgo de mortalidad (OR: 2.558; p=0.04) sin embargo al ajustar por otras variables esa asociación ya no fue estadísticamente significativa, estudios previos han demostrado que las infecciones por estas bacterias gran negativas tienen un impacto negativo en la evolución de los pacientes principalmente requerimiento de ingreso a cuidado intensivo [15, 29].

La resistencia a los carbapenémicos ha sido documentada como un desafío creciente en infecciones nosocomiales, limitando las opciones terapéuticas y aumentando la necesidad de estrategias combinadas o el uso de antibióticos de última línea como ceftazidima/avibactam [30]. Este escenario es preocupante, ya que la progresiva disminución de opciones antibióticas efectivas pone en riesgo el éxito terapéutico en pacientes vulnerables como los oncológicos.

Impacto del Diagnóstico con PCR Múltiple

El uso de la PCR múltiple en este estudio permitió la identificación rápida y precisa de los patógenos y genes de resistencia, lo que influyó en la modificación del esquema antibiótico en el 36% de los casos. Se ha demostrado que la PCR múltiple puede reducir significativamente el tiempo de inicio del tratamiento adecuado y disminuir la necesidad de antibióticos de amplio espectro innecesarios [11].

En la práctica, la PCR sigue estando reservada para los casos más graves o cuando existe una alta sospecha de infección multirresistente, lo que limita su impacto en la optimización temprana del tratamiento antibiótico [6, 31]. En este estudio la realización de la PCR se usó principalmente en paciente con cuadros severos, pacientes con neutropenia, choque, falla ventilatoria y que requirieron ingreso a cuidado críticos, La disponibilidad y el costo de estas pruebas son factores que pueden influir en su implementación generalizada, aunque su uso racional podría ayudar a mejorar la gestión de antibióticos y reducir la selección de cepas resistentes. Sin embargo, en paciente con condición crítica aún no se ha logrado demostrar su impacto en mortalidad [6, 31].

Hallazgos Radiológicos y Factores de Riesgo Asociados

La evaluación radiológica en este estudio mostró que los patrones más frecuentes en radiografía simple fueron el intersticial (39%) y alveolar (30%), con compromiso multilobar en el 62% de los casos. En tomografía, el patrón de consolidación fue el predominante (46%), seguido de vidrio esmerilado (22%), lo que está en relación con la mayor severidad de los cuadros, el inmunocompromiso y bacterias del ambiente hospitalario [15, 32].

El análisis estadístico univariado evidenció que la presencia de patrón alveolar y compromiso multilobar en la radiografía simple se asoció con una mayor mortalidad, asociación no estadísticamente significativa en el ajuste multivariado. La extensión del

compromiso pulmonar está relacionada con peores desenlaces clínicos en pacientes con infecciones bacterianas resistentes [33]. Es de resaltar que, aunque la radiografía puede ser indicativa de un peor compromiso en este estudio, también fue normal hasta en un 18% de los casos, lo que resalta la necesidad de realización de tomografía para optimizar el diagnostico en estos pacientes [34].

Entre los factores de riesgo, la neutropenia se presentó en el 44.8% de los casos, siendo un factor ya reconocido de relevancia en la susceptibilidad a infecciones graves. La inmunosupresión prolongada y la alteración de las barreras mucosas facilitan la invasión bacteriana y viral, lo que incrementa la probabilidad de infecciones graves y resistentes [35].

Abordaje Terapéutico y Desenlaces Clínicos

El tratamiento antibiótico empírico más utilizado al ingreso fue piperacilina/tazobactam (37%), seguido de vancomicina (34%) y cefepime (26%) que sería el tratamiento empírico esperado en paciente con factor de riesgo para bacterias nosocomiales resistentes. El ajuste antibiótico basado en los resultados de PCR se realizó en el 36% de los casos, en estudios previos, el uso de pruebas moleculares ha permitido reducir la duración del tratamiento antibiótico innecesario y realizar tratamientos dirigidos.[36], sin embargo, la duración de las terapias al inicio y al final no fue significativamente diferente ni tampoco con relación al uso de la PCR.

La estancia hospitalaria media fue de 37.7 días y la mortalidad alcanzó el 44%, cifras preocupantes que reflejan la gravedad de estas infecciones en pacientes oncológicos. En el análisis multivariado, la falla ventilatoria fue el principal predictor de mortalidad, lo que resalta la importancia de la prevención y la detección precoz en estos pacientes para evitar la progresión a cuadros más avanzados [37].

Una de las principales fortalezas del estudio fue la descripción del uso en la vida real de una tecnología nueva, la utilización de PCR múltiple como herramienta diagnóstica. Esta técnica ha demostrado ser altamente sensible y específica en la identificación rápida de patógenos respiratorios y genes de resistencia [25]. A diferencia de los cultivos tradicionales, que pueden tardar días en proporcionar resultados, la PCR permite la toma de decisiones terapéuticas más informadas en menos tiempo, lo que puede traducirse en una reducción del uso inadecuado de antibióticos [26].

El estudio se enfoca en una población vulnerable, los pacientes oncológicos, quienes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones graves debido a la inmunosupresión y su uso frecuente de los servicios de salud. La inclusión de pacientes, con cáncer permite obtener una visión más amplia de los factores que pueden estar relacionados con desarrollo de neumonía y la evolución clínica en estos pacientes [27].

Otro punto fuerte del estudio es su enfoque en la resistencia bacteriana. La detección de genes de resistencia en el 40.2% de los casos proporciona información crucial sobre la carga de infecciones por microorganismos multirresistentes en esta población. La identificación de genes como KPC y NDM es especialmente relevante dado su impacto en la selección de antibióticos y en los desenlaces clínicos de los pacientes [28].

Se exploro la posible asociación entre las diferentes variables clínicas, microbiológicas y de imagen con el desenlace de mortalidad. En este estudio se evidencio una asociación significativa con mortalidad con Klebsiella pneumoniae, con la presencia del gen KPC, con mayor compromiso radiológico en la radiografía simple, entre otras variables, sin embargo, estas asociaciones no fueron significativas en el análisis multivariado, se requieren estudios prospectivos controlados aleatorizados, diseñados con una muestra representativa específica para evaluar estas hipótesis, sin embargo, los hallazgos de este estudio, son plausibles desde el punto de vista fisiopatológico, así como son consistentes con lo reportado en la literatura. La identificación de la falla ventilatoria como principal predictor de mortalidad refuerza la necesidad de intervenciones tempranas en estos pacientes [31-33].

Dentro de las debilidades debemos recordar que es un estudio descriptivo no analítico, sin grupo control además que fue realizado en un único centro por lo que los resultados carecen de validez externa y no son generalizables, podrían se aplicables a las particularidades del centro, pero se requieren estudios de mayor nivel para comprobar las hipótesis, establecer comparaciones sobre si los patrones de infección y resistencia son específicos de esta población o si se observan tendencias similares en otros grupos de pacientes inmunocomprometidos o en la población general, así mismo la variabilidad en la epidemiología de las infecciones nosocomiales hace que los hallazgos puedan diferir en otros entornos hospitalarios

Si bien la PCR múltiple es una herramienta diagnóstica avanzada, su uso en el estudio está restringido a los casos más graves, lo que puede generar un sesgo de selección. Esto significa que los resultados pueden no reflejar la epidemiología completa de la neumonía en pacientes oncológicos, sino únicamente aquellos casos más severos, con mayor carga bacteriana o resistencia. Además, se requieren estudios prospectivos diseñados para comparar los resultados de la PCR con cultivos microbiológicos y evaluar la concordancia diagnóstica en el ámbito regional y local.

Si bien el estudio menciona que los resultados de la PCR múltiple influyeron en el cambio de antibiótico en el 36% de los casos, no se evaluó el impacto clínico de estos cambios. Sería importante conocer si la modificación del tratamiento basada en la PCR pudiese reducir la estancia hospitalaria, la mortalidad o la aparición de efectos adversos relacionados con el uso de antibióticos. La medición de estos indicadores permitiría evaluar mejor la efectividad de la prueba en la práctica clínica.

El estudio se enfoca en los desenlaces hospitalarios, pero no proporciona información sobre la evolución de los pacientes después del alta. Un seguimiento a largo plazo permitiría evaluar la tasa de recaídas, la necesidad de reingresos o la aparición de infecciones recurrentes, aspectos fundamentales en la atención de pacientes oncológicos con antecedentes de infecciones graves.

8. Conclusiones y recomendaciones

8.1 Conclusiones

Este estudio muestra, en esta corte especifica de pacientes oncológicos con PCR múltiple para neumonía con resultado positivo, una elevada carga de infecciones polimicrobianas y bacterias multirresistentes asociada a la atención en salud. Principalmente enterobacterias resistentes, así como una alta frecuencia de complicaciones como choque, falla ventilatoria requerimiento de cuidado intensivo y muerte. La implementación de PCR múltiple ha demostrado ser una herramienta valiosa en la detección temprana de patógenos y genes de resistencia, aunque su uso aún está limitado a casos graves. Se requieren estrategias para incorporar su aplicación de manera más temprana en la práctica clínica y evaluar el posible impacto en la resistencia microbiana, así como en desenlaces clínicos.

8.2 Recomendaciones

Es fundamental reforzar las medidas de prevención de infecciones en pacientes inmunocomprometidos y en contacto frecuente con el medio hospitalario, así como estrategias para la optimizar del uso de antibióticos. Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados controlados multicéntricos además de seguimiento a largo plazo, que evalúen el impacto de la PCR múltiple en la reducción de mortalidad y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, además, de evaluar el costo-beneficio del uso rutinario y temprano de esta prueba.

PCR múltiple para neumonía en pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo 2023 - 2024, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica.

Bibliografía

1. Lee HY, Rhee CK, Choi JY, Lee HY, Lee JW, Lee DG. Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia by quantitative polymerase chain reaction using bronchial washing fluid from patients with hematologic malignancies. Oncotarget. 2017; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5503648/}

2. Cintrón M, Sumner R, McMillen T, Mead PA, et al. Evaluation of a commercial multiplexed molecular lower respiratory panel at a tertiary care cancer center. The Journal of Molecular Diagnostics. 2021; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157821002543

3. Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, et al. Evaluation of 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. Journal of Clinical Microbiology. 2014; Disponible en: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JCM.00325-14

4. Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. Infectious Diseases. 2019; [Acceso 12 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2019.1592217

5. Maschmeyer G, Carratala J, Buchheidt D, et al. [Updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)]. Annals of Oncology. 2015; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419313122

6. Zhang C, Chen X, Wang L, Song J, Zhou C, et al. Evaluation of a multiplex PCR kit for detection of 17 respiratory pathogens in hospitalized patients. Journal of Thoracic Disease. 2022; Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9562540/

7. Gowin E, Bartkowska-Śniatkowska A, et al. Assessment of the usefulness of multiplex real-time PCR tests in the diagnostic and therapeutic process of pneumonia in hospitalized children: a single-center study. BioMed Research International. 2017; Disponible en: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/8037963/abs/

8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Disponible en: https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9

9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles in Cancer Suppression and Promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565-1570.

doi: 10.1126/science.1203486. Disponible en: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1203486

10. Cintrón M, Sumner R, McMillen T, Mead PA, et al. Evaluation of a commercial multiplexed molecular lower respiratory panel at a tertiary care cancer center. The Journal of Molecular Diagnostics. 2021; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525157821002543

11. Darie AM, Khanna N, Jahn K, 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. The Lancet Respiratory Medicine. 2022; Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00086-8/fulltext

12. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med. 2020;46:298-314. Disponible en https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05906-5

13. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. 2007;44(Suppl 2):S27-S72. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/44/Supplement_2/S27/311069

14. File TM Jr, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med. 2010 Mar;122(2):130-41. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.2010.03.2130

15. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416. Disponible en: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200405-644ST

16. Templeton KE, Scheltinga SA, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. Clinical Infectious Diseases. 2005; Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article-pdf/41/3/345/968269/41-3-345.pdf

17. Dudoignon E, Coutrot M, Camelena F, et al. Multiplex bacterial PCR for antibiotic stewardship in pneumonia. The Lancet Respiratory Medicine. 2022; Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00264-8/fulltext

18. Mustafa MIA, Al-Marzooq F, How SH, Kuan YC, Ng TH. The use of multiplex real-time PCR improves the detection of the bacterial etiology of community acquired

pneumonia. 2011; Disponible en: https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20123102060

19. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, et al. Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. Chest. 2009; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369209601914

20. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, et al. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract of hospitalized patients. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection. 2019; Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118219301719

21. Elden LJR, Kraaij MGJ, Nijhuis M, et al. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. Clinical Infectious Diseases. 2002; Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/34/2/177/311048

22. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. Journal of Clinical Microbiology. 2014; Disponible en: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/jcm.01480-14

23. Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, et al. Evaluation of 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. Journal of Clinical Microbiology. 2014; Disponible en: https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JCM.00325-14

24 Templeton KE, Scheltinga SA, van der Zee A, Diederen BM, van Kruijssen AM, Goossens H, et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. Clinical Infectious Diseases. 2005; Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article-pdf/41/3/345/968269/41-3-345.pdf

25 Maurer SM, Linder KA, Kauffman CA, McDonald PJ, Arcobello J, Velasco J, Chandrasekar PH, Revankar SG, Miceli MH. Infectious complications after second allogeneic hematopoietic cell transplant in adult patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2022;57(12):1820-1826. Disponible en: DOI: 10.1038/s41409-022-01827-y

26 Bora G, Akgül Ö, Gülaçar E. The molecular analysis of antibiotic resistance and identification of aerobic bacteria from pleural fluids. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022. Disponible en: https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/7236-7244.pdf

27 Bogdan I, Citu C, Bratosin F, Malita D, Romosan I, et al. The impact of multiplex PCR in diagnosing bacterial infections in COVID-19 patients. Antibiotics. 2022;11(4):437. Disponible en: https://www.mdpi.com/2079-6382/11/4/437

28 Chien JY, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, et al. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for identifying respiratory pathogens and resistance genes. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):451-457. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118219301719

29 Virk A, Strasburg AP, Kies KD, Donadio AD, et al. Rapid multiplex PCR panel for pneumonia in hospitalised patients. Lancet Microbe. 2024. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(24)00170-8/fulltext

30 Chambe E, Bortolotti P, Diesnis R, Laurans C, et al. Impact of multiplex PCR in critically ill patients with suspected pneumonia. Antibiotics. 2023;12(12):1646. Disponible en: https://www.mdpi.com/2079-6382/12/12/1646

31 Bălan AM, Bodolea C, Trancă SD, Hagău N. Trends in molecular diagnosis of nosocomial pneumonia. Healthcare. 2023;11(9):1345. Disponible en: https://www.mdpi.com/2227-9032/11/9/1345

32 Timbrook TT, Prinzi AM, Walker AM, Hommel B. Breaking boundaries in pneumonia diagnostics. Diagnostics. 2024;14(7):752. Disponible en: https://www.mdpi.com/2075-4418/14/7/752

33 Park GE, Peck KR, Ko JH, Kang CI, Cho SY. Clinical factors influencing bacterial multiplex PCR in pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-019-03741-6

34 Kitazawa T, Yoshihara H, Seo K, Yoshino Y, Ota Y. Characteristics of pneumonia with negative chest radiography in cases confirmed by computed tomography. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2020;10(1):19-24. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2020.1711639

35 Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, et al. Impact of multiplex PCR in ICU patients. Crit Care. 2020. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-020-03067-2

36 Smith SM, Pineda ED, Oda J, Chavda R. Outcomes associated with antibiotic cessation in oncology patients. Infect Dis Clin Pract. 2020. Disponible en:

https://journals.lww.com/infectdis/fulltext/2020/09000/Outcomes_Associated_With_Antibiotic_Cessation_in.6.aspx

37 Zhang JH, Chou SF, Wang PH, Yang CJ, Lai YH. Optimizing patient outcomes with multiplex PCR. Front Med. 2024. Disponible en: https://www.frontiersin.org/journa