

Diagnóstico de la neumonía: una necesidad compartida



Diagnosis of pneumonia: A shared need

La neumonía representa actualmente una de las enfermedades infecciosas más frecuentes y la que causa mayor morbilidad en adultos y en niños¹. Según datos publicados del Instituto Nacional de Estadística², en 2019 la neumonía ocasionó más de 9.300 fallecimientos en España, representando el 2,24% de todos los fallecimientos.

En diferentes estudios la mortalidad cruda de la neumonía nosocomial de los pacientes oscila entre el 30% y el 70%³. La serie clásica de Luna et al.⁴ señala un descenso significativo en la mortalidad cruda del 92,2% al 37,5%, en función de que el tratamiento antibiótico pautado fuese adecuado o inadecuado. Por esa razón, el diagnóstico microbiológico rápido es fundamental para un tratamiento antimicrobiano adecuado y dirigido.

En la actualidad, para el 30-50% de pacientes no se alcanza un diagnóstico etiológico (sobre todo en neumonía adquirida en la comunidad) y el tratamiento inicial es totalmente empírico⁵. Esto se debe principalmente a que muchos de los pacientes han estado bajo tratamiento antimicrobiano previo a la extracción de la muestra respiratoria que reduce la posibilidad de recuperar el microorganismo por métodos microbiológicos convencionales (tinción de Gram y cultivo).

Además, los procedimientos tradicionales de identificación y cultivo representan una metodología lenta y de escaso rendimiento que en ocasiones ofertan resultados tardíamente, condicionando terapias inadecuadas⁶.

En los últimos años hemos asistido a un avance tecnológico en el área de diagnóstico microbiológico que permite un mejor manejo del paciente, ofertando resultados más precisos y rápidos. Sin embargo, en la actualidad, pese a estar disponibles, las tecnologías de biología molecular (actualmente ampliamente utilizadas para detectar virus respiratorios) para el diagnóstico de la neumonía bacteriana se usan de forma infrecuente⁷, en parte debido a modelos de financiación anticuados, pese a que su impacto clínico al aplicarlas junto con programas de optimización terapéutica es elevado, tal y como documentan Chastre y Fagon, demostrando disminución de la mortalidad intrahospitalaria⁸. Existen reflexiones sólidas que abogan por esta realidad donde los efectos obtenidos superan a los costes generados⁹.

Para aplicar estas nuevas tecnologías de diagnóstico sindrómico molecular rápido en el campo de la neumonía sería deseable impulsar 5 acciones:

- Actualizar las guías y los protocolos hospitalarios en conjunto con los PROA y definir los algoritmos de uso y tratamientos óptimos.
- Dotar a los Servicios de Microbiología de la tecnología necesaria para realizar el diagnóstico microbiológico de la neumonía.
- Garantizar la disponibilidad de diagnóstico y asesoramiento microbiológico continuados durante 24 h/7 días a la semana.
- Reorganizar los flujos de información para asegurar el mayor impacto clínico con la transmisión rápida de los resultados de microbiología y su interpretación en coalición con la aplicación de los PROA.
- Implantar modelos de financiación para estas tecnologías de acuerdo con el valor que aportan, teniendo en cuenta que generan una información muy valiosa permitiendo así un uso óptimo de recursos sanitarios.

Desde el punto de vista de un gestor del sistema sanitario, una prueba rápida para diagnóstico de enfermedades infecciosas debería tener alta sensibilidad y especificidad, ser sencilla de realizar e interpretar, que no sea invasiva para el paciente, que no requiera gran número de profesionales ni de tecnología de alta complejidad, con alto rendimiento, dentro un modelo de *point-of-care* y que permitiera distinguir colonización de infección.

La implantación de estrategias y protocolos de diagnóstico microbiológico rápido para neumonía nosocomial, basados en la detección molecular puede representar una ayuda esencial de cara a mejorar la práctica clínica en pacientes graves, con enfermedades de base descompensadas, en edades extremas de la vida y en atendidos en unidades de críticos¹⁰.

En resumen, en el manejo del paciente con neumonía es clave contar con un equipo multidisciplinar donde la comunicación sea fluida y que incluya clínicos, microbiólogos y farmacéuticos en el manejo del paciente, y tener disponibles técnicas de diagnóstico microbiológico rápido que permitan adecuar el tratamiento antimicrobiano, ya que la administración de una terapia antibiótica apropiada precoz es el principal factor modificable que mejora la supervivencia.

Financiación

Los autores son integrantes del Grupo «GEDRA» y han recibido honorarios por consultoría de la compañía bioMérieux España.

Bibliografía

1. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, Menéndez R, Chalmers JD, Wunderink RG, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:25, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y mes de fallecimiento[consultado 10 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947>.
3. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:692–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.04.014>.
4. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:676–85, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.3.676>.
5. Menéndez R, Cilloniz C, España P, Almirall J, Uranga A, Méndez R, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. *Bronconeumología*. 2020;56:1–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.01.014>.
6. Kenaa B, Richert ME, Claeys KC, Shipper A, Sullivan KW, Schrank GM, et al. Ventilator-associated pneumonia: Diagnostic test stewardship and relevance of culturing practices. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:50, <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-019-0708-3>.
7. Bouza E, Martínez-Alarcón J, Maseda E, Palomar M, Zaragoza R, Pérez-Granda MJ, et al. Quality of the aetiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia in Spain in the opinion of intensive care specialists and microbiologists. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:153–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.08.009>.
8. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:867–903, <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>.
9. Solomkin JS. Cost-effectiveness issues in ventilator-associated pneumonia. *Respiratory Care*. 2005;50:956–64. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/50/7/956/tab-pdf>.
10. Cilloniz C, Liapikou A, Torres A. Advances in molecular diagnostic tests for pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26:241–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000668>.

Antoni Torres^{a,*}, Ricard Ferrer^b, Jorge Mestre-Ferrándiz^c y José María Eiros^d

^a Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Departamento de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS (Institut d'Investigacions August Pi i Sunyer), CIBERES (Ciber de Enfermedades Respiratorias), Barcelona, España

^b Servicio Medicina Intensiva, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Universidad Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, Valladolid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atorres@clinic.cat (A. Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.01.011>

0213-005X/ © 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antimicrobial therapeutic drug monitoring in a high-complexity neonatal intensive care unit within a paediatric antibiotic stewardship program



Monitorización de concentraciones plasmáticas de antimicrobianos en una unidad de cuidados intensivos neonatal de alta complejidad dentro de un programa de optimización de antimicrobianos pediátrico

Dear Editor:

The need for specific antibiotic stewardship programs (ASP) in children is increasingly acknowledged.¹ Neonates are a high-interest target population because of their unique characteristics and the widespread use of antibiotics in neonatal ICUs. Therapeutic drug monitoring (TDM), a key element of ASP, aims to achieve highest effectiveness with lowest risk of adverse events by maintaining plasma drug levels within a safe therapeutic range. The rapid physiologic changes as newborns mature, coexisting clinical factors, and diverse dosing regimens have led to recommendations for aminoglycoside and vancomycin TDM in this population.² Our paediatric ASP (PROA-NEN), formally established in 2015, includes a specific neonatal approach. This study aimed to analyze the results of amikacin and vancomycin TDM in neonates, relationships between TDM and clinical outcomes, and our physicians' adherence to local TDM guidelines.

We performed a prospective, observational study conducted in a tertiary-care neonatal ICU, including all consecutive episodes of vancomycin and/or amikacin treatment in newborns (June 2017–May 2019), excluding those lasting <48 h. Amikacin and vancomycin dosing was based on Neofax criteria (Reuters T, Montvale, USA, 2011). The current local guidelines recommend TDM in treatments lasting >3 days, and every 3 days thereafter (or 24 h after if dose is changed). Plasma amikacin was determined 8–12 h post-dose, and vancomycin pre-dose (plus 3 h post-dose in severe infection or central nervous system involvement). The therapeutic ranges were: amikacin, 1–8 µg/mL; vancomycin trough level, 5–15 µg/mL and peak 18–30 µg/mL.^{3,4} Adherence to TDM guidelines was evaluated for each treatment episode and considered appropriate if at least 1 antibiotic with duration >3 days had 1 or more determinations. Statistical analyses used SAS v9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The study was approved by the local ethics committee for clinical research (EPA(AG)28/2017(5085)).

The study included 146 newborns: 78 (53%) males, 107 (73%) preterm, 72 (49%) with underlying diseases. There were

259 infectious episodes; neonatal late-onset sepsis was the main suspected condition (207, 80%). Infection-attributed mortality was 2.5%; renal impairment and hearing disabilities at discharge were 0.5% and 11%, respectively.

In total, 390 antibiotic courses were administered (64 amikacin alone, 64 vancomycin, 131 amikacin plus vancomycin). In total, 228 plasma determinations were performed: 132 (58%) within the therapeutic range. Non-therapeutic values led to dose changes in 93/96 cases (97%). Overall adherence to TDM guidelines was 63%: 82% for vancomycin and 30% amikacin ($p < 0.001$) (Table 1). Confirmed infection (OR 2.29 [CI 1.03–5.13]; $p < 0.04$) was the only factor related to greater TDM requests. No significant relationships were found between TDM request and infection-related mortality, clinical resolution, renal impairment, or hearing disabilities at discharge.

Therapeutic drug monitoring identified non-therapeutic antibiotic levels in 42% of determinations. Previous studies have also described significant rates of non-therapeutic levels,^{5,6} although dosing schemes and TDM procedures differed from those used here. In preterm newborns, an improvement in amikacin TDM has been reported after implementing more complex dosing schemes.⁷

Regarding vancomycin TDM, a recent model-based study used AUC/MIC ≥ 400 as the primary pharmacokinetic target (instead of trough levels, a surrogate marker), showed the need for higher vancomycin doses.⁸ A multicenter clinical trial, NeoVanc (NCT02790996), is ongoing to validate new dosing regimens.

Data is scarce on adherence of prescribing physicians to paediatric TDM protocols. Some studies describe better monitoring after establishing specific guidelines, but precise data on compliance are not provided.^{5,6} Pain and anemia associated with extractions are reported as barriers for TDM in newborns.⁹ Although TDM enabled dose correction in many cases, a benefit on clinical outcome was not found here, likely due to the relatively low adherence to TDM guidelines and small percentage of confirmed infections. In contrast to what is reported in adults, no paediatric or neonatal studies to date have been able to demonstrate the impact of TDM on mortality or toxicity; nonetheless, expert neonatologists recommend TDM despite this lack of supporting data.^{2,3} The main limitations of this study are its single-center, observational design and use of TDM procedures different from those of other studies.

To conclude, our paediatric ASP team should implement targeted actions to improve TDM requests and monitoring procedures. As a final remark, new TDM tools are emerging, such as AUC-based models for vancomycin and model-informed precision dosing (MIPD) systems, which include patient and disease information. These may be superior approaches in this scenario.¹⁰