

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE BACTERIEMIAS: BENEFICIOS DEL EMPLEO DEL PANEL DE SEPSIS BCID2 DE *FILMARRAY* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

NATALIA A. DÍAZ¹, JAVIER FARINA¹, LIUCÓ ZUBELDÍA BRENNER¹, GLENDA GUZMAN²
SOFÍA LUCINI³, CANDELA SERRA², MARÍA LAURA NEGRO² MARÍA FLORENCIA GIL²

¹Servicio de Infectología, ²Servicio de Microbiología, ³Servicio de Farmacia, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Natalia A. Díaz, Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, RP 6 KM 92,5, 1814 Cañuelas, Buenos Aires, Argentina

E-mail: diaznataliaanahi@gmail.com

Recibido: 20-XII-2023

Aceptado: 13-III-2024

Resumen

Introducción: Los retrasos en el tratamiento antimicrobiano adecuado de las bacteriemias prolongan la estadía hospitalaria, aumentan la mortalidad e incrementan los costos. Aún hoy en día se requiere un tiempo considerable para obtener la identificación y antibiograma de los microorganismos en los hemocultivos positivos.

El objetivo fue evaluar el impacto de la implementación del panel BCID2 de *FilmArray*[®] (FA) sobre el tiempo de inicio de tratamientos antimicrobianos adecuados y sobre los costos potenciales de los mismos.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados, procesados por FA y por metodología tradicional. Se evaluaron los cambios de antimicrobianos en base a los resultados del FA. Se calcularon los días de reducción de tratamiento antimicrobiano y el ahorro potencial en el uso de los mismos, teniendo en cuenta también los costos del FA.

Resultados: Se analizaron 87 episodios de bacteriemia. En 42 (48.3%) de ellos se desescaló el tratamiento a antimicrobianos de menor espectro, en 7 (8%) se escaló a antimicrobianos de mayor espectro, en 8 (9.2%) se cambió el antimicrobiano sin variar el espectro y en 30 (34.5%) no se realizaron cambios con los resultados del FA. Los cambios de antimicrobianos se realizaron en promedio 2.3 días más rápido que

con los métodos convencionales. Se calculó un ahorro potencial de US\$ 7408.

Conclusión: La implementación del panel BCID2 de *FilmArray*[®] permitió adecuar los tratamientos antimicrobianos más rápidamente acortando la duración de los tratamientos empíricos de amplio espectro, lo cual resultó costo-efectivo.

Palabras clave: bacteriemias, sepsis, diagnóstico molecular, hemocultivos, PCR, antimicrobianos

Abstract

Molecular diagnosis of bacteraemia: benefits of using the *FilmArray*[®] BCID2 sepsis panel in a third level hospital

Introduction: Delay in initiating appropriate antimicrobial therapy prolongs hospitalization, increases in-hospital mortality, and raises economic costs. Currently, the identification and susceptibility testing of bacteria in positive blood cultures require a considerable amount of time.

The objective of this study was to assess the impact of the BCID2 *FilmArray*[®] (FA) panel on the timing of appropriate antimicrobial therapy and potential antimicrobial costs.

Methods: This is a retrospective observational study focused on positive blood cultures in hospitalized pa-

tients. FA processing was conducted concurrently with routine sample processing. Changes in antibiotic treatments based on FA results were evaluated, and the reduction in antimicrobial therapy duration and associated cost savings were calculated.

Results: Eighty-seven bacteremia episodes were analysed. In 42 (48%) of them antimicrobial therapy was de-escalated to narrower spectrum agents, while in 7 (8%) therapy was escalated to broader spectrum antimicrobials. Additionally, in 8 (9%) antimicrobials were switched without changing spectrum and in 30 (34%) no changes were made based on FA results. Antimicrobial changes were made 2.3 days faster than with routine sample processing resulting in calculated potential savings of US\$ 7408.

Conclusion: The implementation of FA facilitated a faster administration of appropriate antimicrobial therapy, leading to a reduction in the duration of broad-spectrum empirical antimicrobial therapy and subsequent economic savings.

Key words: bacteremia, sepsis, molecular diagnosis, blood cultures, PCR, antimicrobials

PUNTOS CLAVE

- Conocimiento actual: *FilmArray*® es una herramienta de diagnóstico molecular. El panel BCID2 acelera los procesos de identificación de microorganismos y mecanismos de resistencia en hemocultivos positivos, brindando la posibilidad de adecuación rápida del tratamiento antimicrobiano. Su costo es considerable y limita hasta el día de hoy su implementación en países de recursos limitados.
- Contribución del artículo al conocimiento actual: La optimización del tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado utilizando el panel BCID2 de *FilmArray*® en el marco de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos redujo la cantidad de días de tratamiento con antimicrobianos empíricos, resultando costo-efectivo en una institución de tercer nivel en Argentina.

Las bacteriemias son infecciones que están asociadas con altos niveles de morbilidad. Los retrasos en el tratamiento antibiótico ade-

cuado prolongan la estadía hospitalaria, aumentan la mortalidad e incrementan los costos¹. A pesar de haberse mejorado en los últimos años los tiempos de identificación y antibiograma de los microorganismos con métodos automatizados, todavía se requiere de un tiempo considerable (entre 24 y 72 horas en el caso de los hemocultivos) para obtener la información necesaria y esto retrasa, en ocasiones, el inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado.

El *BioFire*® *FilmArray*® (FA) de *BioMérieux*® es una herramienta de diagnóstico molecular basada en PCR multiplex, organizada en paneles de forma sindrómica, que se utiliza sobre las muestras con cultivo positivo. Su utilización adelanta por lo menos 24 h la identificación de gérmenes y genes de resistencia y en varios días en el caso de cultivos con desarrollo polimicrobiano^{2,3}.

El *BioFire*® *FilmArray*® *Blood Culture Identification Panel 2* (BCID2) identifica 33 especies en hemocultivos positivos, incluyendo bacterias y hongos, y 10 marcadores genéticos de resistencia entre los que se incluyen los genes que codifican las carbapenemasas más comunes (*bla*_{KPC}, *bla*_{IMP}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48} y *bla*_{VIM}) y el gen que codifica la BLEE más común (*bla*_{CTX-M}). Los resultados se obtienen en una hora, a partir del hemocultivo positivo. A pesar de tener potenciales ventajas, como el ajuste del tratamiento antimicrobiano más rápidamente, que permitiría en muchos casos reducir la estadía hospitalaria, disminuir la mortalidad y contener la emergencia de resistencia a los antimicrobianos, esta herramienta suele ser cuestionada por su alto costo³.

Al mes de enero del 2024 contamos con evidencia publicada acerca de la efectividad de *FilmArray*® en la identificación de microorganismos en los hemocultivos y de los beneficios clínicos que proporciona el rápido ajuste de los tratamientos antimicrobianos en las bacteriemias²⁻⁷, pero la evidencia disponible acerca del aspecto fármaco-económico y la costo-efectividad de esta herramienta es extremadamente escasa⁸.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de la implementación del panel BCID2 de *FilmArray*® en la optimización del tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano adecuado y en los costos potenciales de los antimicrobianos, en un hospital de tercer nivel de la provincia de Buenos Aires, Argentina.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo analítico de los hemocultivos positivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, un hospital público, de tercer nivel, situado en Cañuelas, provincia de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron los hemocultivos positivos del período comprendido entre el 20 de abril del 2021 (fecha de inicio de la implementación del FA en el Hospital) y el 4 de septiembre de 2021, procesados por FA y por metodología convencional. Se evaluaron las especies identificadas, mecanismos de resistencia y cambios de antimicrobianos en base a estos resultados. Los mismos se clasificaron como: escalamiento del tratamiento antimicrobiano (cambio por antimicrobianos de mayor espectro), desescalamiento (cambio por antimicrobianos de menor espectro) y cambio de antimicrobianos sin cambiar el espectro⁹.

Se calcularon los días de reducción de tratamiento antimicrobiano en cada paciente, es decir, la diferencia de días entre la fecha del resultado del FA y la fecha de finalización del cultivo y antibiograma por metodología convencional. Se calculó el costo de los antimicrobianos utilizados en cada paciente hasta que se instauró el tratamiento definitivo con la información del FA y se comparó con el costo de los antimicrobianos que se hubieran utilizado hasta instaurar el tratamiento definitivo sin contar con la información del FA.

Teniendo en cuenta el costo de los días de reducción de tratamiento de todos los pacientes y los costos del FA (200 USD por cada determinación) se calculó el ahorro potencial total.

También se realizó el análisis de los costos discriminando entre hemocultivos con bacilos Gram negativos, cocos Gram positivos y hemocultivos polimicrobianos. Se calcularon los valores medios del ahorro por paciente para cada uno de los tres grupos y se calculó el nivel de significancia estadística de la diferencia entre cada uno de ellos utilizando un test-t de comparación de medias.

Los costos de los antimicrobianos se basaron en los precios publicados en <https://ar.kairosweb.com/> al día 8/11/21 a precio dólar oficial de ese mismo día.

Los datos para el análisis retrospectivo fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes y de las bases de datos de los Servicios de Microbiología e Infectología. El panel BCID2 de FilmArray® solo se utilizó cuando el Servicio de Infectología lo solicitó, de acuerdo con los antecedentes de los pacientes, epidemiología y estado clínico. Se priorizaron pacientes con hospitalizaciones previas o prolongadas, pacientes en estado crítico y/o cuadro clínico compatible con bacteriemia: hipertermia (≥ 38 °C) o hi-

potermia (≤ 36 °C), hipotensión (tensión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg), taquicardia (>100 latidos/min), taquipnea (>22 inspiraciones/min), leucocitosis (>11 000 leucocitos/uL) o leucopenia (<3 000 leucocitos/uL) y pacientes que hubieran recibido tratamientos antimicrobianos previos¹⁰.

Metodología convencional de procesamiento de hemocultivos positivos: a partir de los hemocultivos positivos en el sistema BACT/ALERT® se realizó la coloración de Gram. Se realizó cultivo convencional por repiques en medios de cultivo sólido y pruebas bioquímicas, antibiogramas por difusión y sistema automatizado VITEK®2 Compact de pátina. Se registró la fecha de finalización de cada hemocultivo y ajuste final de tratamiento.

Metodología de procesamiento de hemocultivos positivos por FA: a partir del hemocultivo positivo en el sistema BACT/ALERT® se realizó tinción de Gram y se utilizó FA según las indicaciones del fabricante. Se registró la fecha de este resultado y el tratamiento antimicrobiano indicado. Se registró si se hacían modificaciones respecto a lo que se hubiera indicado de tener solo el informe del Gram hasta el informe final de antibiograma por metodología convencional. Se puede encontrar en la web una descripción de los microorganismos y marcadores de resistencia identificados por el panel BCID2 de FilmArray® (<https://www.bmxclinicaldiagnostics-arg.com/post/bcid2>).

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Institución.

Resultados

Entre el 20 de abril del 2021 y el 4 de septiembre del 2021 se analizaron 89 hemocultivos positivos por FA correspondientes a 87 episodios de bacteriemia. De estos 89, el 38.2% (34) fueron polimicrobianos, en los que se identificaron dos o más gérmenes en el mismo juego de hemocultivos, 47.2% (42) por bacilos Gram negativos, 13.5% (12) por cocos Gram positivos y 1 por levaduras.

El resultado del FA llevó a cambios terapéuticos en 65.5% de los episodios (57). En 42 episodios (48.3%) se desescaló el tratamiento a antimicrobianos de menor espectro, en 7 (8%) se escaló a antimicrobianos de mayor espectro, en 8 (9.2%) se cambió el antimicrobiano por otro de similar espectro y en 30 (34.5%) no se realizaron cambios al recibir el informe del FA (Fig. 1).

Se amplificaron 147 genes de gérmenes: 33 *Klebsiella pneumoniae*, 29 *Staphylococcus epidermidis*, 26 *Acinetobacter baumannii*, 20 *Staphylococcus aureus*, 10 *Pseudomonas aeruginosa*, 6 *Serratia marcescens*, 5 *Proteus* sp, 4 *Enterobacter cloacae* com-

plex, 4 *Escherichia coli*, 2 *Enterococcus faecalis*, 2 *Klebsiella oxytoca*, 1 *Salmonella* sp, 1 *Haemophilus influenzae*, 1 *Klebsiella aerogenes*, 1 *Staphylococcus lugdunensis*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia* y 1 *Cryptococcus neoformans* y 70 de mecanismos de resistencia: 30 *mecA*, 21 *bla_{CTX-M}*, 12 *bla_{NDM}* y 7 *bla_{KPC}* (Fig. 2).

Los cambios de antibióticos que implicaron escalar o desescalar, se realizaron en promedio 2.3 días más rápido (SD = 1.5) que con los métodos convencionales.

Se calculó un ahorro potencial de US\$7408.

En el análisis discriminado para hemocultivos con gérmenes Gram negativos, cocos Gram positivos y polimicrobianos, observamos que el ahorro total para cada grupo fue de US\$8440.83, US\$2546.45 y US\$1531.34 respectivamente (Fig. 3).

La diferencia entre el ahorro medio por paciente de Gram negativos (US\$201) y cocos Gram positivos (US\$-212) arrojó un *p*-valor de 0.01. Entre hemocultivos polimicrobianos (US\$45) y cocos Gram positivos *p* = 0.25 y entre Gram negativos y polimicrobianos *p* = 0.3.

Discusión

La implementación del FilmArray® en un hospital público de tercer nivel ubicado en la provincia de Buenos Aires, Argentina, nos permitió adecuar los tratamientos antimicrobianos para bacteriemias 2.3 días más rápido y resultó costo-efectivo.

Al mes de enero del 2024, la bibliografía publicada acerca de la costo-efectividad del uso del FilmArray® en hemocultivos positivos es extremadamente limitada^{8,11,12}. Contamos con algunos estudios sobre el costo-beneficio de otros paneles de FilmArray® como el gastrointestinal¹³, neumonía^{14,15} y meningitis¹⁶⁻¹⁸.

A pesar del costo significativo que tiene esta herramienta para países en vías de desarrollo, su implementación nos permitió adecuar los tratamientos antimicrobianos más rápidamente, acortando la duración de los tratamientos empíricos de amplio espectro, lo cual significó un ahorro en el uso de los mismos.

Al analizar de forma discriminada por tipo de germen aislado, encontramos que cuando la causa de la bacteriemia fueron cocos Gram positivos, el uso de FA no implicó un ahorro, sino que por el contrario significó un leve, aunque mayor gasto (Fig. 3). Esto, probablemente se deba al difundido uso en nuestro medio, un hospital público ubicado en la provincia de Buenos Aires, de vancomicina como tratamiento empírico para cocos Gram positivos. Es un antibiótico poco costoso, en términos relativos si se compara con otros antibióticos de última generación y continúa siendo adecuado en términos de susceptibilidad a los antimicrobianos de los cocos Gram positivos que más frecuentemente causan bacteriemias.

Figura 1 | Cambios de antimicrobianos post resultado de FilmArray®

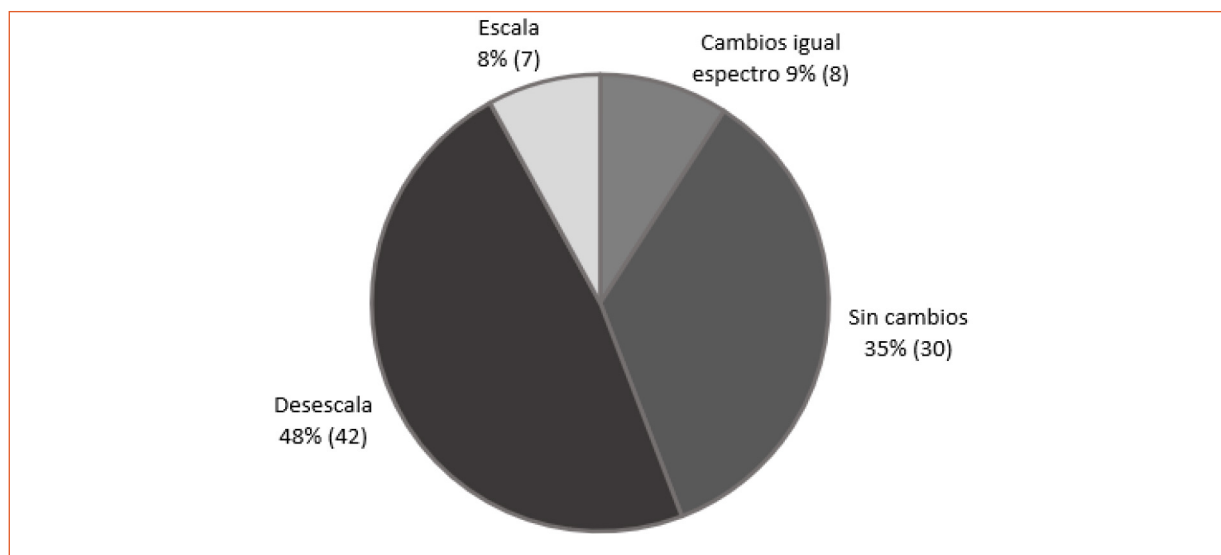
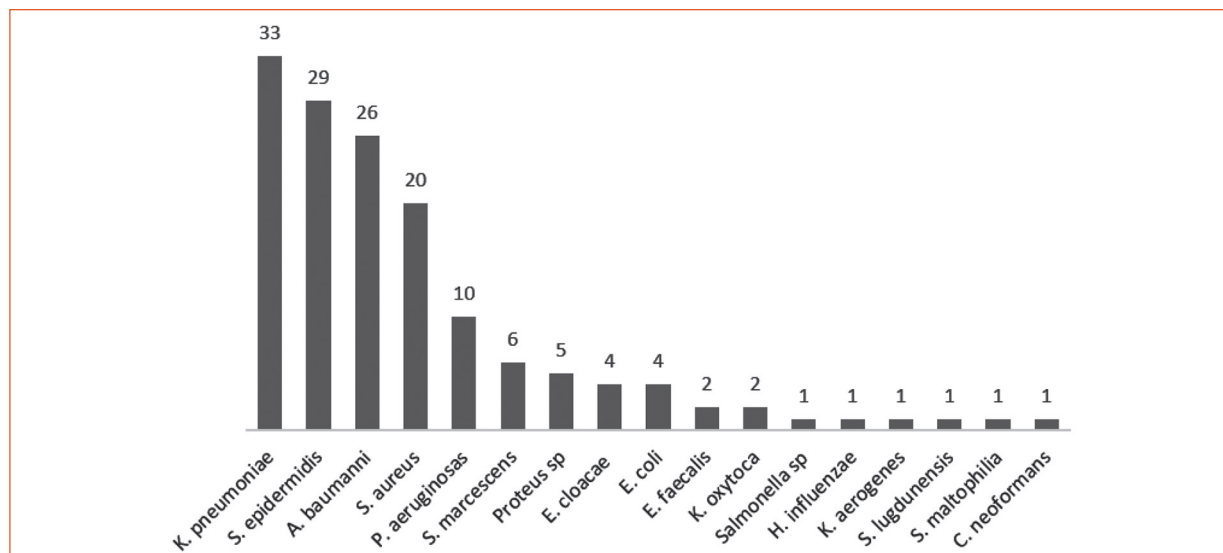


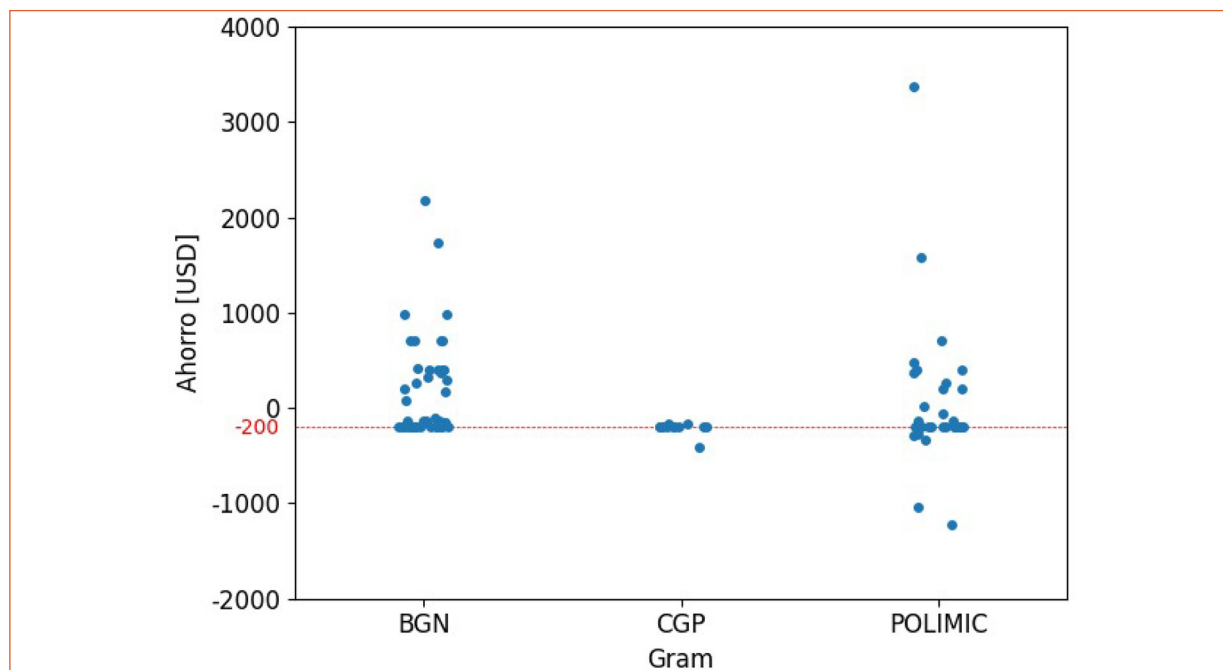
Figura 2 | Genes identificados durante el período estudiado



Total de genes de gérmenes identificados: 117

Mecanismos de resistencia identificados: 30 *mecA*, 21 *bla_{CTX-M}*, 12 *bla_{NDM}* y 7 *bla_{KPC}*

Figura 3 | Ahorro en antimicrobianos por paciente



BGN: bacilos Gram negativos; *CGP*: cocos Gram positivos; *POLIMIC*: cultivos polimicrobianos
La línea punteada muestra el costo del *FilmArray*®

No así ocurre con los gérmenes Gram negativos, cuya resistencia a los antimicrobianos, en aumento a niveles críticos en los últimos años, conlleva a instaurar tratamientos empíricos de amplio espectro que, en ocasiones, implican la utilización de 2 o más antimicrobianos y a la indicación, en algunas situaciones, de antimicrobianos de última generación, que tienen un alto costo. Es en estos casos, donde observamos un mayor beneficio de la utilización del FA.

Si bien en términos monetarios el ahorro es discreto, esto se debe sumar a las potenciales ventajas que conlleva instaurar un tratamiento antimicrobiano adecuado más rápidamente, como ser, acortar la estadía hospitalaria, disminuir la mortalidad de los pacientes y contener la emergencia de resistencia a los antimicrobianos^{1,8}.

Cabe mencionar que para lograr costo-efectividad en el uso de estas herramientas de diagnóstico molecular, resulta fundamental la supervisión de su utilización, como así también de la indicación, administración y suspensión, en el caso de ser necesario, de tratamientos antimicrobianos en base a los resultados obtenidos¹⁹. En nuestro caso este rol lo llevaron a cabo los Servicios de Microbiología, Infectología y Farmacia de la institución, junto con el Comité de Control de Infecciones que, mediante un funcionamiento articulado y sostenido, en el marco de la implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA), permiten obtener los resultados aquí plasmados¹⁹.

Una debilidad de este estudio es la incapacidad de realizar un análisis del efecto obtenido

en la duración de la internación y en la morbimortalidad de los pacientes por las múltiples variables que los afectan.

Por otro lado, durante el período estudiado se obtuvo un alto porcentaje de hemocultivos polimicrobianos, fenómeno que tuvo correlación con los meses donde nuestro país se vio fuertemente afectado por la pandemia de COVID-19, con mayor cantidad de hospitalizaciones y demanda del sistema de salud²⁰. Este fenómeno puede haber sobreestimado los beneficios del FilmArray®, ya que esta herramienta optimiza aún más los tiempos de identificación de microorganismos en cultivos polimicrobianos que, por otras metodologías, pueden demorar hasta varios días.

A pesar de las limitaciones, consideramos que los datos obtenidos son un aporte relevante dado la escasez de bibliografía al respecto.

En conclusión, el panel BCID2 de FilmArray® permitió optimizar el tiempo de inicio de tratamiento antimicrobiano adecuado limitando los días de tratamiento empírico de amplio espectro en una cantidad considerable de casos de bacteriemia, lo cual demostró que es una herramienta costo-efectiva, utilizada en el marco de un Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos.

Agradecimiento: A Mariano Balbi por su colaboración en el análisis estadístico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96.
2. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW, Caffrey AR, Mylonakis E, LaPlante KL. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 15-23.
3. Verroken A, Despas N, Rodriguez-Villalobos H, Lat-erre PF. The impact of a rapid molecular identifica-
tion test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One* 2019; 14: e0223122.
4. Soloaga R, Algorta G, Badía F, et al. Utilidad del panel FilmArray® BCID en la detección de bacteriemia: estudio multicéntrico latinoamericano. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2022; 56: 303-8.
5. Berinson B, Both A, Berneking L, et al. Usefulness of BioFire FilmArray BCID2 for blood culture processing in clinical practice. *J Clin Microbiol* 2021; 59: e0054321.

6. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 2455-63.
7. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture identification panel: results of a multicenter controlled trial. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 687-98.
8. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1071-80.
9. Kollef MH. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. *Crit Care Med* 2006; 34: 903-5.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-10.
11. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 84: 159-64.
12. Mponponso K, Leal J, Spackman E, Somayaji R, Gregson D, Rennert-May E. Mathematical model of the cost-effectiveness of the BioFire FilmArray blood culture identification (BCID). Panel molecular rapid diagnostic test compared with conventional methods for identification of escherichia coli bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 507-16.
13. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J Clin Microbiol* 2017; 56: e01457-17.
14. Ferrer J, Clari MA, Giménez E, et al. The Biofire® Filmarray® pneumonia plus panel for management of lower respiratory tract infection in mechanically-ventilated patients in the COVID-19 era: a diagnostic and cost-benefit evaluation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2023; 105: 115847.
15. Guillotin F, Poulain C, Gaborit B, 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: 804611.
16. Duff S, Hasbun R, Ginocchio CC, Balada-Llasat JM, Zimmer L, Bozzette SA. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in pediatric patients. *Future Microbiol* 2018; 13: 617-29.
17. Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat JM, Zimmer L, Bozzette SA, Ginocchio CC. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. *Infection* 2019; 47: 945-53.
18. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost justification of the BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel versus standard of care for diagnosing meningitis in a community hospital. *J Pharm Pract* 2019; 32: 36-40.
19. OMS. Orientaciones normativas de la OMS sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos. 2021. En <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240025530>; consultado octubre 2023.
20. OPS. Tablero dinámico con situación de COVID-19 en Argentina. En: <https://www.paho.org/es/argentina/tablero-dinamico-con-situacion-covid-19-argentina>; consultado septiembre 2023.