

Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. Tarakji KG et al. NEJM 2019; 380 (20): 1895 – 1905.

12 – DICIEMBRE – 2019

Elena Parreño, Esther Moreno, Miguel Ángel García

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

### Preguntas de eliminación

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? .....SÍ**

*Una pregunta debe definirse en términos de:*

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

P: pacientes NO CON INFECCIÓN ACTUAL, SINO con riesgo aumentado de infección de dispositivos cardiacos implantables electrónicos (CIED; resincronizador CRT, desfibrilador automático implantable DAI, dispositivo combinado CRT-DAI, o marcapasos) según estudios previos: es decir, pacientes a los que se realizó un reemplazo /una actualización-mejora (upgrade) de nuevos generador o electrodos, revisión del bolsillo o del/de los electrodo/s, o a los que se le implanta de nuevo un CRT-DAI. Reclutados desde enero 2015 a julio 2017. En el Suplemento del estudio detallan:

- Criterios de inclusión: pacientes con una intervención planeada y
  - Ya tienen un CIED y han de someterse a reemplazo o actualización/mejora de la terapia con un nuevo generador, o
  - Implantes de novo de un dispositivo CRT-DAI, o
  - Tiene un CIED sin acceso al bolsillo en los últimos 365 días y se someten a revisión del bolsillo o del electrodo;
- Criterios de exclusión:
  - Conocida alergia a minociclina o rifampicina,
  - Tratamiento actual con inmunosupresor oral o  $\geq 20$  mg de prednisona al día,
  - Hemodiálisis o diálisis peritoneal,
  - Transplante cardiaco previo o dispositivo de asistencia ventricular en la actualidad,
  - Precisa acceso vascular de larga duración -por algún motivo-,
  - Historia previa de infección del CIED, o infección de otro dispositivo protésico, o infección endovascular -incluida endocarditis- en los 12 meses previos,
  - Datos de infección activa -no sólo las más frecuentes: neumonía, ITU, celulitis, bacteriemia-,
  - LES (el tratamiento con minociclina puede agravarlo),
  - Mujer embarazada o lactante,
  - Participación en otro estudio.

I: a unos enfermos se les implantó el dispositivo recubierto por el sobre impregnado de antibiótico durante el implante del dispositivo (grupo sobre) versus implantar el dispositivo sin el sobre (grupo control) con todo el procedimiento habitual para reducir en lo posible la tasa de infección del dispositivo (en nuestra UCI, para procedimientos de riesgo algo de infección como la recolocación del electrodo, se realiza profilaxis antibiótica con cefazolina durante 2 días y administración de vancomicina en la bolsa del marcapasos). El sobre se describe como “una malla de tejido multifilamento recubierta de polímero mezclado con minociclina y rifampicina, que libera antibiótico de forma local durante al menos 7 días, y que es totalmente absorbido en 9 semanas”.

O: End point primario: infecciones mayores -que precisan la extracción del sistema o revisión, o tratamiento antibiótico a largo plazo con recurrencia de la infección, o finalizan en la muerte del enfermo-, dentro de los 12 meses tras el implante del dispositivo. Las infecciones que no cumplieron con las premisas anteriores se clasificaron de menores. Pueden ser: infecciones superficiales – celulitis en la zona del bolsillo, erosión o drenaje purulento- o infección profunda de la incisión o del bolsillo.

End point secundario de seguridad: complicaciones relacionadas con el procedimiento o con sistema dentro de los primeros 12 meses, infecciones mayores, y muerte por cualquier causa.

2. **¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? .....SÍ**  
- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Dice que los enfermos fueron aleatoriamente asignados, en una ratio 1:1, con estratificación según el hospital y el tipo de dispositivo (marcapasos o dispositivo de resincronización cardiaca CRT, vs DAI o DAI-CRT). No aclara el método de aleatorización, con lo que desconocemos si está oculta la secuencia de aleatorización.

3. **¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? .....SÍ**  
- *¿El seguimiento fue completo?*  
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*  
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Figura 1. 7075 pacientes reclutados tratados por 776 médicos implantadores en 181 hospitales de Norte América, Europa, Asia y Sudamérica. De los 7075 pacientes incluidos, 92 no se aleatorizaron, y por tanto 6983 enfermos se distribuyeron al azar en el grupo control (3429) y en el grupo asignado al sobre impregnado de antibiótico (3371). El seguimiento medio fue de 20,7 +/- 8,5 meses, con 89,4% enfermos completando al menos 12 meses de seguimiento. En esa tabla y en el texto no se aclara cuantas pérdidas de seguimiento hay, pero suponemos que pocas (seguro que menos del 15%).

## Preguntas de detalle

### **4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....NO, PERO CASI**

Los pacientes estaban ciegos al tratamiento recibido. El comité de evaluación de resultados era ciego a la asignación aleatoria al tratamiento y a los eventos adversos potencialmente relacionados al sistema implantado o al procedimiento. El médico implantador no era ciego, pero posiblemente la influencia de este dato en el devenir del estudio sea poco relevante -la presencia de infección o complicaciones parece lo suficientemente “objetiva” y no influíble por el hecho de que el médico implantador sepa si el paciente ha recibido o no el sobre impregnado de antibiótico.

### **5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....SÍ**

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

Tabla 1. Edad media 70 años, 28-28,6% mujeres, 68% miocardiopatías, 41-42% enfermedad coronaria, 9 años desde el anterior implante del dispositivo, medicación previa, predominio de CRT-DAI (48-49%) > DAI (27,6-26%) > marcapasos definitivo (20%) > CRT (3,8-4,5%). (Por el planteamiento del trabajo, es lógico que haya pocos dispositivos “menores”, o con menor manipulación quirúrgica, como los marcapasos convencionales o los CRT sin DAI)

### **6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....SÍ**

Seguimiento de los enfermos hasta el alta del hospital, y a intervalos de 6 meses hasta completar un seguimiento mínimo de 12 meses. Aunque los médicos implantadores / clínicos del estudio no eran ciegos, es decir, sabían quiénes llevaban un tratamiento u otro, podemos quizá sospechar un seguimiento distinto, pero el estudio no aclara que se hiciesen distintos controles a los enfermos con uno u otro tratamiento,

### **B. ¿Cuáles son los resultados?**

### **7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?**

Comparación de proporciones en los dos grupos. Se realiza un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado según el tipo de dispositivo (marcapasos o CRT versus DAI o CRT-DAI). Gráficos de tasas de eventos de Kaplan – Meier.

## 8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

En general la tasa de eventos es muy baja. Hacen un cálculo de tamaño muestral para una tasa de infecciones mayores del 2%, y al final tienen tasas incluso menores (1,3 y 0,9%).

Las figuras 2A y 2B son muy equívocas: las figuras “grandes” muestran una tasa de infecciones muy – muy baja que prácticamente apenas se despega del eje X, y que en una ampliación de muchos aumentos muestra curvas algo despegadas.

La tasa de infecciones mayores en ambos grupos no alcanza diferencias estadísticamente significativas

ENSAYO CLÍNICO: WRAP-IT  
 Evento evaluado: infecciones mayores  
 Referencia:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3488	3495
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	45	30
Pacientes evaluados	3488	3495
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	1,3%	0,9% a 1,7%
RA experimental	0,9%	0,6% a 1,2%
RR	0,67	0,42 a 1,05
RRR	-33,5%	-58,0% a 5,4%
RAR	-0,4%	-0,9% a 0,1%
NNT	-232	-111 a 1000
OR	0,66	0,42 a 1,05

La tasa de pacientes con infección mayor alcanza una diferencia estadísticamente significativa POR LOS PELOS medida con el Hazard Ratio (HR = 0,60 (IC 95% 0,36 – 0,98)). Pero en ningún caso se trata de una diferencia clínicamente importante, aunque se trate de situaciones en las que el riesgo de infección de bolsa del dispositivo es previsiblemente mayor al estándar.

ENSAYO CLÍNICO:	WRAP-IT
Evento evaluado:	pacientes con infecciones mayores
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3488	3495
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	42	25
Pacientes evaluados	3488	3495
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Hubo menos infecciones de bolsa de marcapasos -los antibióticos se liberan localmente-, y el número de bacteriemias y endocarditis aumentó levemente en el grupo de tratamiento del sobre impregnado en antibiótico; ello no quiere decir que el sobre impregnado en antibiótico aumente la tasa de endocarditis y bacteriemias.

Al contabilizar las infecciones mayores y menores, obtenemos resultados estadísticamente significativos TAMBIÉN POR LOS PELOS, pero con poca utilidad clínica. En el peor de los casos, necesitaríamos tratar a 1000 pacientes con el sobre impregnado de antibiótico para prevenir una infección mayor o menor.

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	1,2%	0,8% a 1,6%
RA experimental	0,7%	0,4% a 1,0%
RR	0,59	0,36 a 0,97
RRR	-40,6%	-63,7% a -2,8%
RAR	-0,5%	-0,9% a 0%
NNT	#;DIV/0!	#;DIV/0! #;DIV/0!
OR	0,59	0,36 a 0,97

ENSAYO CLÍNICO:	WRAP-IT
Evento evaluado:	pacientes con infecciones mayores y menores
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3488	3495
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	75	50
Pacientes evaluados	3488	3495
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	2,2%	1,7% a 2,6%
RA experimental	1,4%	1,0% a 1,8%
RR	0,67	0,47 a 0,95
RRR	-33,5%	-53,3% a -5,1%
RAR	-0,7%	-1,3% a -0,1%
NNT	139	77 a 1000
OR	0,66	0,46 a 0,95

En el análisis de subgrupos según el tamaño del dispositivo: los más grandes (DAI y TRC-DAI) son los más implantados en este estudio, y logran también un beneficio marginal en la reducción de infecciones mayores.

ENSAYO CLÍNICO:	WRAP-IT
Evento evaluado:	infecciones mayores en subgrupo de
Referencia:	dispositivo grande

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	2622	2639
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	35	18
Pacientes evaluados	2622	2639
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95 %
RA control	1,3%	0,9% a 1,8%
RA experimental	0,7%	0,4% a 1,0%
RR	0,51	0,29 a 0,90
RRR	-48,9%	-71,0% a -10,0%
RAR	-0,7%	-1,2% a -0,1%
NNT	153	83 a 1000
OR	0,51	0,29 a 0,90

La tasa de infecciones graves en el grupo de dispositivos pequeños -en los que la mayoría son marcapasos definitivos- es exactamente la misma en ambos grupos.

Por último la tasa de complicaciones en 12 meses es análoga: 201/2639 vs 236/2622, con un HR 0,87 (IC 95% 0,72 – 1,06). Si tenemos en cuenta las complicaciones no infecciosas, tampoco se alcanzan diferencias significativas.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

**9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?**

- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?

En el hospital de Sagunto no se implantan “dispositivos grandes”.

**10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?**

- En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

Creo que sí. Se comenta la posibilidad de que una menor tasa de uso de inmusupresores en el grupo con sobre impregnado en antibióticos influya en la presentación de menos complicaciones infecciosas, aunque la diferencia de toma de inmunosupresores es mínima (1,4 vs 2,4%)

**11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?**

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

NO. El beneficio de este dispositivo parece muy marginal (NNT de 1000 en el peor de los casos). Quizá en algún caso concreto tenga utilidad, pero no como estrategia coste-efectiva para los implantes de marcapasos complicados de entrada.

En cuanto a nuestro escenario, TIENE TRAMPA. Se trata de un caso de infección clara de bolsa del marcapasos, que queda claramente excluido del planteamiento de este estudio. En cuanto a las preguntas del escenario: tiene más sentido usar el sobre impregnado en antibióticos en dispositivos “grandes”; y aparentemente no es coste efectivo, valorando que el precio de cada unidad del sobre impregnado es de 900 – 1100 €, similar al de los generadores sencillos de marcapasos VVIR.