

CEFEPIME VERSUS CARBAPENEMS FOR TREATING THIRD-GENERATION CEPHALOSPORIN-RESISTANT AmpC BETA-LACTAMASE-HYPERPRODUCING ENTEROBACTERIALES BLOODSTREAM INFECTIONS: A MULTICENTER RETROSPECTIVE STUDY. Hoellinger B et al. Int J Infect Dis 2023 Sep;134:273-279

María José Sepúlveda Sofía Russo, Maria Cartagena, Miguel Ángel García. 15 / 09 / 2003

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?

Preguntas de eliminación

1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?.....Sí

PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de:

- La población estudiada
- Los factores de riesgo estudiados
- Los resultados "outcomes" considerados
- ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?

P: pacientes adultos (≥ 18 años) con hemocultivos periféricos positivos (bacteriemia) por **Enterobacteriales hiperproductores de beta-lactamasa AmpC (ABLHE)** (expresión de AmpC desreprimida) (Enterobacter cloacae complex, K aerogenes, C freundii complex, S marcescens, Providencia spp, M morganii y H alvei) (gérmenes con expresión cromosómica inducible) procedentes de 2 hospitales terciarios de Francia entre julio 2017 y julio 2022. - se incluyen también casos de bacteriemia polimicrobiana si también habían recibido antes tratamiento activo in vitro contra la otra bacteria;

Se excluyen:

- pacientes con bacteriemia producida por Enterobacteriales no productores de AmpC (que no albergaba una beta-lactamasa AmpC cromosómica), productores de BLEE o de carbapenemasa;
- pacientes que no recibieron cefepime o carbapenémico (CBP) durante al menos 72 horas,
- pacientes que recibieron de forma secuencial el otro antibiótico (cefepime o CBP) durante > 48 horas,
- pacientes que murieron en las primeras 72 horas tras los hemocultivos positivos.
- bacteriemias por S aureus y fúngicas

Definición de ABLHE: Enterobacteriales R a cefalosporinas de 3ª generación y susceptibles a cefepime (régimen estándar o exposición incrementada) sin BLEA ni carbapenemasa.

I: tratamiento con cefepime (se indicó tratamiento si la CMI del germen a este antibiótico era ≤ 1 mg/l) versus carbapenémico (CBP), de acuerdo con recomendaciones EUCAST adaptadas a función renal. Se valoró control de foco (retirada de catéter en bacteriemia relacionada con catéter, drenaje de absceso, drenaje biliar en colangitis, drenaje urinario en pielonefritis obstructiva).

O: resultado primario, mortalidad intrahospitalaria a los 30 días.

Resultados secundarios, recurrencia de infección, toxicidad por tratamiento.

El estudio intentó detectar un efecto beneficioso, la supervivencia (o disminución de mortalidad) de ambas coberturas antibióticas.

2. ¿la cohorte se reclutó de la manera más adecuada?.....Sí, PERO

PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar:

- ¿La cohorte es representativa de una población definida?
- ¿Hay algo "especial" en la cohorte?
- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?
- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?

*Estudio **retrospectivo, multicéntrico**. Se trata de hospitales terciarios (posiblemente incluye patología compleja: politraumatismos y enfermos neurológicos complejos, transplantes, etc).

*Son pacientes con infecciones predominantemente nosocomiales (81,8-85,1%); en los que se recomienda realizar control de foco, éste se realiza en un porcentaje bajo (27,3-32,2%), con frecuente tratamiento empírico ¿previo? con

aminoglucósido (45,5% cefepime vs 54% en el grupo CBP, aunque en la cohorte ajustada los porcentajes desaparecen), con R a amikacina del 19,5-16,1%, con una mediana de 2 días hasta el inicio de antibioterapia efectiva, y un antibioterapia combinada en 32,5-33,3% de pacientes. La frecuencia de bacteriemia concomitante por otra bacteria es menor en el grupo cefepime (9,1 vs 23%) y similar en la cohorte ponderada (16,2 y 17,1%).

*Incluye enfermos de cierta gravedad:

- Comorbilidades: 38% inmunocomprometidos, 30% patología cardiovascular, índice Charlson (mediana) de 5.
- Fuente digestiva (27%) y relacionada con catéter (22%).
- 45% hospitalizados en UCI. 25% en shock séptico.

*Se valoraron inicialmente 500 pacientes con bacteriemia; gráfico de flujo, figura 1:

- se descartaron 47 por ser productores de BLEE o carbapenemasa;
- 27 se excluyeron porque no eran productores de AmpC;
- otros 262 se excluyeron por distintos motivos (no tratados con los antibióticos planteados -164-, < 18 años, datos perdidos, muertes antes de 72 horas, presencia de otra bacteriemia simultánea no tratada, más de 72 horas de tratamiento conjunto con cefepime y CBP y otros que declinaron la participación en el trabajo. NO SE ENTIENDE POR QUÉ EXCLUYE A LOS QUE FALLECEN EN LAS PRIMERAS 72 HORAS

Se pierden muchos enfermos en las distintas fases de inclusión. Desconocemos las características de los enfermos excluidos.

*Sí parece medirse la exposición de forma adecuada: los datos de eventos clínicos, resultados de pruebas de laboratorio y los datos de tratamiento efectuados se debieron recoger de la historia clínica y se ANONIMIZARON (fueron CIEGOS) y se enviaron a una comisión nacional de derechos y datos informáticos.

Preguntas de detalle

3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?.....Sí

PISTA: se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:

- ¿Los autores usaron variables objetivas o subjetivas?
- ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?
- ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?
- ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?
- ¿Los métodos de medida fueron similares en los distintos grupos?
- ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición? ¿si no es así, importa?

Se identificaron hemocultivos positivos con incubación 24 h al día en sistemas FACTEC Fx. El tratamiento de los hemocultivos positivos consistió en examen directo con tinción de Gram y preparación de test de S antibiótica directa (AST) de acuerdo con recomendaciones EUCAST. Al día siguiente la bacteria se identificó por espectrofotometría de masas (MALDI-TOF) y se leyó la AST. Los BLEE se detectaron con disco de difusión de AST con visualización de la sinergia entre al menos una C3G/C4G (cefotaxima, ceftazidima, cefepime) y clavulánico o tazobactam (sinergia de doble disco) según recomendación EUCAST.

Definición de Enterobacterales con susceptibilidad a exposición aumentada a cefepime: $1 < \text{CMI} \leq 4 \text{ mg/l}$.

* los datos medidos son objetivos (mortalidad, recidiva, datos analíticos). Las valoraciones de cultivos se realizan de forma estandarizada de forma ANONIMIZADA, sin saber qué tratamiento antibiótico están recibiendo

* aunque el evento (caso) (mortalidad, recurrencia, datos de intolerancia / toxicidad) se recogen de forma retrospectiva, el “peso” de estas variables debe incidir en que su medida sea fiable

* no parece que haya una clasificación diferencial de los pacientes (mortalidad, recidiva, toxicidad) en función de su asignación a un grupo u otro

* los pacientes y sobre todo el evaluador parecen ciegos a la exposición recibida.

4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?.....Sí

PISTA: haz una lista de factores que consideras importante:

- Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas, como por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.

(Métodos Estadísticos)

Para intentar balancear las características basales entre los grupos (CBP y cefepime) se realiza una ponderación por probabilidad inversa de tratamiento (inverse probability of treatment weighting, IPTW) basado en un índice de propensión (propensity score). INTENTAR COMPENSAR QUE EL ESTUDIO NO ES ALEATORIZADO

Al definir el efecto de un tratamiento determinado, cuando el tratamiento no se ha asignado de forma aleatoria, el efecto observado puede deberse en gran parte a las características basales que hacen que cada individuo sea tratado o no (sesgo de selección/confusión). Una forma de homologar los hallazgos de un ensayo clínico (donde el azar decide el tratamiento) con uno observacional (donde hay variables que condicionan la elección del tratamiento), para intentar crear una muestra de elementos que reciben el tratamiento comparable a una muestra de unidades que no reciben el tratamiento, comparables en todas las covariables observadas, es confeccionar un score de propensión.

Se trata de adjudicar a cada paciente un puntaje que señala la probabilidad de recibir un determinado tratamiento de acuerdo con el patrón de covariables independientemente asociado a esa probabilidad. Mediante regresión logística se confecciona ese score, su valor es mayor cuanto mayor es la probabilidad de haber recibido el tratamiento. En ese modelo, la variable dependiente fue el antibiótico recibido (cefepime o CBP) y las variables independientes las que podrían añadir confusión a la relación tratamiento - resultado:

- *edad, sexo,
- * índice de morbilidad de Charlson,
- *antecedentes de patología -respiratoria, renal crónica, cardiaca, neurológica-,
- *diabetes, inmunodepresión,
- *fuente de la bacteriemia,
- *adquisición nosocomial,
- *hospitalización en UCI,
- *shock séptico,
- *estrategia de control de foco,
- *tratamiento empírico con aminoglucósidos,
- *resistencia a aminoglucósidos,
- *tiempo hasta el inicio de terapia antibiótica efectiva,
- *bacteriemia concomitante por otra bacteria.

Pero una cosa es la probabilidad y otra la realidad, “a un enfermo le puede tocar haber recibido un tratamiento, y su médico haber decidido no administrarlo” -por desconocimiento, por falta de cobertura económica, etc-. ¿Cómo atribuir al tratamiento un efecto más allá de las características basales? Se puede usar el score de propensión por apareamiento, estratificación, ajuste de covariables o por PONDERACIÓN DE LA PROBABILIDAD INVERSA DEL TRATAMIENTO.

Con el último método se confecciona una pseudopoblación (cohorte ponderada) en la que la distribución de las covariables basales es independiente de la asignación del tratamiento. Es decir, considera de distinta manera a los pacientes según estén tratados o no, y el valor del score (la probabilidad previa de haber recibido el tratamiento). En pacientes tratados, el peso de cada observación es $1/\text{score}$. Entre los no tratados, el peso de cada observación es $1/(1 - \text{score})$. Además, un tratado pesa más en el análisis si su score es bajo (está tratado pese a baja probabilidad de estarlo) que si es alto (está tratado, pero con alta probabilidad de estarlo); un no tratado pesa más si su score es alto (era esperable que estuviera tratado) y pesa menos si el score es bajo (su probabilidad de estar tratado es baja). las diferencias estandarizadas absolutas (ASD) evalúan la comparabilidad de las covariables basales entre los 2 grupos. ASD cercanas a 0 indican diferencias no significativas. Para cada variable binaria, se realizó un modelo de regresión log-binomial ponderado univariante para estimar el riesgo relativo (RR) del tratamiento con cefepime con IC 95%.

*Además, se ha recogido el dato de que todas las bacteriemias con CMI en rango intermedio a cefepime han recibido CBP.

5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?.....APARENTEMENTE SÍ

PISTA:

- Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos
- Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación
- En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?

Falta el dato de estancia hospitalaria. Pero al parecer recogen datos de toda la estancia, con lo que el seguimiento es hasta el fallecimiento intrahospitalario o durante los primeros 30 días de estancia hospitalaria.

No es una cohorte dinámica, no hay flujo de entrada y salida de pacientes. En un estudio de cohortes prospectivas ese elemento se puede dar, no en uno de cohortes retrospectivo.

No hay pérdidas en el seguimiento: en los cálculos de los resultados de las cohortes originales, principal y secundarios, los denominadores son 77 y 87.

Los seguimientos de los estudios en patología infecciosa se suelen hacer, quizá por tradición, o porque es un periodo en el que se puede ver curso diferencial por uno u otro tratamiento, a 28-30 días (nos interesa ver que el enfermo “se muera menos” o “tenga menos tasa de infección por gérmenes resistentes” en esos primeros días tras tratamiento antibiótico). En el estudio se puede plantear establecer ese seguimiento para 90 días en pacientes no inmunosuprimidos, y mayor, de hasta 6 meses, en pacientes inmunosuprimidos.

B/ ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?

PISTA:

- ¿Cuáles son los resultados netos?
- ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos / no expuestos?
- ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?

7. ¿Cuál es la precisión de los resultados?

Finalmente se incluyeron en el trabajo 164 pacientes con bacteriemia, 77 tratadas con cefepime y 87 tratadas con carbapenémico.

Características de la población incluida, tabla 1: mediana 65 años, 69,5% hombres, Charlson 5, 23% cirróticos, 23% con fallo renal crónico, 30% con patología cardíaca previa, con patología neurológica previa 15%, 38% inmunodeprimidos. La fuente de la bacteriemia es variada: 13% urinaria, 27% digestiva, 22,% relacionada con catéter, 18% pulmonar o cutánea, 19% otras. La bacteriemia es nosocomial en 83% casos. 45% ingresan en UCI. 25% tienen shock séptico.

Gérmenes más habituales: *Enterobacter cloacae* (55,5%) y *Klebsiella aerogenes* (25,6%).

Todos los casos de Enterobacteriales con necesidad de exposición aumentada (N = 36) se trataron con CBP !!!!

En el grupo CPB, 53% recibió meropenem, 45% imipenem y 2% ertapenem.

Propensity score bien calculado (valores de entre 0 y 1)

Se calcularon proporciones y porcentajes de resultados en expuestos y no expuestos, y el cociente entre ambos (riesgo relativo, RR)

En la cohorte original, la mortalidad a 30 días fue 18,2% (14/77) en el grupo cefepime y 21,8% (19/87) en el grupo CBP. En la cohorte ponderada, la mortalidad a 30 días fue similar en el grupo cefepime (23,3%) y grupo carbapenémico (19,6%); en la valoración cefepime vs CBP, RR 1,19 (IC 95% 0,61 - 2,33), p 0,61. RESULTADOS NO SIGNIFICATIVOS ESTADÍSTICAMENTE, Y TAMPOCO CLINICAMENTE.

No se encontraron diferencias en la recurrencia (5 en el grupo cefepime y 6 en grupo CBP) o toxicidad por tratamiento (1, confusión, en el grupo cefepime; y 4, confusión, toxicodermia, hipereosinofilia y hepatitis citotóxica, en el grupo CBP).

Del 77% de pacientes (126) en los que se dispone del registro de la dosis de antibiótico administrada, 4 se infradosificaron (3 cefepime y 1 CBP), con 1 paciente con CBP que cumplió el criterio de mortalidad intrahospitalaria - a 30 días.

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

8. ¿Te parecen creíbles los resultados?.....Sí

PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!

- ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión?
- ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?

Considera los criterios de Bradford-Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis – respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica)

El estudio tiene limitaciones, como su naturaleza retrospectiva. Se intentan evitar sesgos de confusión homogeneizando su población -usando criterios estrictos de inclusión- y realizando un análisis de IPTW para controlar el desbalance significativo en las covariables entre los grupos de tratamiento.

Al recibir todos los pacientes con bacteriemia por Enterobacterales susceptibles a cefepime con exposición aumentada (antigua categoría “intermedia”), la conclusión del estudio solo se puede aplicar a Enterobacterales susceptibles a cefepime tratados con régimen estándar.

El diseño del estudio no debe hacernos concluir que los 2 tratamientos son equivalentes. Debería plantearse un ensayo clínico prospectivo aleatorizado de no inferioridad de mayor tamaño para obtener conclusiones más definitivas.

No se pudo incluir la dosificación adecuada de tratamiento antibiótico por el gran número de datos perdidos.

Datos de toxicidad podrían haberse estimado por la naturaleza retrospectiva del estudio. Pero sería raro que la toxicidad por los 2 tipos de betalactámicos fuera elevada en alguna rama.

Es loable el esfuerzo de recoger un número no pequeño de bacteriemias por esos gérmenes durante 5 años en 2 hospitales terciarios. Pero la posibilidad de hacer un trabajo similar multicéntrico de forma prospectiva parece compleja.

9. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?.....Sí

En la discusión del estudio se aporta información de trabajos análogos que apuntan en la misma dirección de este trabajo. El trabajo se plantea para valorar la eficacia comparativa de ambas estrategias en el tratamiento de gérmenes productores de AmpC por expresión desreprimida del gen, opción que no se planteaba en las guías de la IDSA de 2022.

10. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?.....Sí

PISTA: Considera si:

- Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficiente diferentes de los de tu área
- Tu medio parece ser muy diferente al del estudio
- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?

Hay muchos pacientes de UCI, con un nivel de gravedad y comorbilidad posiblemente similar a la de nuestros pacientes. NO SOMOS HOSPITAL TERCIARIO. Los beneficios y perjuicios parecen asumibles.

El manejo del laboratorio de MICRO en un hospital Terciario es distinto, y puede aportar información diagnóstica mucho antes, y eso influir en un curso evolutivo distinto.

Sería interesante haber incluido los casos con mortalidad precoz, en esas primeras 72 horas.

Se recogen datos de bacteriemias, y no de otros focos infecciosos, porque son unas infecciones relativamente frecuentes, de más fácil recogida de información, y con un tratamiento bastante estandarizado.

11. ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?.....Sí

Aunque se trata de un estudio observacional retrospectivo, a falta de otra prueba mejor, sí parece indicado administrar tratamiento con cefepime en bacteriemias por Enterobacterales productores de AmpC con CMI a cefepime ≤ 1 mg/l. Aunque posiblemente el número de pacientes en que se pueda aplicar esta opción terapéutica sea bajo.

El tratamiento con cefepime puede ser un tratamiento de primera opción para tratar estas bacteriemias en que se demuestra CMI a cefepime ≤ 1 . Tendría sentido podría plantear la desescalada de un CBP a cefepime, aunque es una opción que no se incluye en este trabajo.

METODOLOGÍA DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Hay distintas formas de aproximación al conocimiento de una realidad: los estudios de investigación pueden ser experimentales (el investigador asigna y controla el factor de estudio) y observacionales (el investigador no asigna el factor de estudio, sino que mide y analiza las variables de interés sin controlar el factor, valora y analiza lo que ocurre en esa realidad sin intervenir en ella).

Los ensayos clínicos (EC) son fundamentales en la evaluación de la eficacia y seguridad de las intervenciones sanitarias, se consideran ideales para la obtención de evidencias / pruebas. Pero la medida en que una intervención alcanza sus objetivos en la práctica diaria “real”, su efectividad, suele ser distinta. En ocasiones, por las características de la cuestión a resolver y por el ámbito de nuestro trabajo “alejado de las condiciones ideales de los EC) nos interesará analizar estudios observacionales para obtener respuestas. Se ha descrito que los estudios observacionales sobreestiman los resultados de los tratamientos en comparación con los EC, aunque algunos trabajos muestran que los estudios observacionales bien diseñados pueden aportar también información válida en la evaluación de intervenciones sanitarias.

Varios tipos de estudios observacionales:

- de casos y controles: la población a estudiar se selecciona según la presencia / ausencia de un efecto que sospechamos causado por un determinado factor; se escoge un grupo que presenta el efecto, y otro grupo que no presenta el efecto;
- series de casos: describen características poco conocidas de un proceso o tratamiento, facilitan la adquisición de conocimiento del mismo;
- de cohortes: los sujetos se seleccionan a partir de la presencia / ausencia de la exposición que se trata de analizar, y de la que se sospecha es responsable del efecto observado. Son estudios analíticos (buscamos una relación causa - efecto) y longitudinales (seguimiento de los sujetos incluidos, que puede ser prospectivo o retrospectivo). Los grupos de individuos con características comunes (cohortes) se clasifican por su grado de exposición a nuestro objetivo de estudio (factor de riesgo) y se siguen durante cierto tiempo hasta que se produce el evento de interés. Si al finalizar el periodo de observación la incidencia de evento es mayor en un grupo de expuestos que en otro, podremos concluir que existe un efecto de asociación entre el factor de riesgo y el evento.

En los estudios retrospectivos, al iniciar el estudio la exposición y el evento ya han ocurrido, seleccionamos los sujetos en base a la exposición ocurrida en el pasado, y realizamos el seguimiento del pasado hasta la fecha actual o un pasado reciente en que se manifiesta el evento. La evidencia puede ser menos fuerte porque están sujetos a la calidad de la información recogida que no depende del investigador (sesgo por dificultad de recogida y mala calidad de la información).

Aspectos a tener en cuenta:

- **características de la población** que forma parte del estudio; ¿multicéntrico? ¿Protocolo común?
- **recogida de información**: ¿revisión de historia clínica? ¿en qué momento, o tiempo de recogida? definición clara de factor de exposición, especificando los distintos niveles de la misma; especificar claramente la aparición de evento; definición clara de cómo se recoge la información y cuándo. Puede haber problemas de sesgo de información de los estudios retrospectivos porque el objetivo con que se recogió ésta no tiene por qué coincidir con el del estudio. En general, mayor probabilidad de sesgos.
- **factores de confusión**: intentar registrar y medir, son factores distintos del factor causal, que pueden influir en el resultado. Pero más difícil en el estudio retrospectivo: la información ya está recogida y puede que los factores de confusión no se hayan tenido en cuenta.
- **seguimiento**: cómo se llevó a cabo, intentar mantener el **ciego**. Intentar evitar **pérdidas**. En cuanto a las pérdidas: ¿son desiguales entre cohortes? ¿podemos conocer el motivo? ¿son distintos los individuos que continúan en el estudio que los que se perdieron?
- **análisis**: que incluya estratificación o análisis multivariante que permita analizar esas variables de confusión y medir sus efectos.