Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. Dequin PF et al. NEJM 2023; march 21.

Hugo Arrando, Marina García, Miguel Ángel García 30 - MARZO - 2023

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: criterios de inclusión: pacientes de 31 hospitales de Francia entre 2015 y 2020:

- ✓ >= 18 años
- ✓ Ingreso en la UCI participante en el estudio o en una unidad de cuidados intermedios
- ✓ Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (community-adquired pneumonia, CAP) sugerido por al menos 2 de los siguientes: tos, esputo purulento, dolor torácico, disnea
- ✓ Sombras / infiltrados focales en RX o TC torácico
- ✓ Diagnóstico de CAP durante las primeras 48 horas tras el ingreso en el hospital
- ✓ Infusión del tratamiento en estudio no más allá de 24 horas tras la presencia del primer criterio de gravedad. Criterios de gravedad, deben tener al menos uno de los siguientes:
  - PSI > 130 (Fine V)
  - Necesidad de ventilación mecánica (VM), invasiva o no invasiva, con PEEP >= 5 cmH2O
  - Pacientes tratados con ONAF con FiO2 >=50% y PAFI < 300 (inicialmente < 200, a partir de abril 2017 se "suavizó" el criterio)
  - Pacientes tratados con mascarilla reservorio con PaO2 < 180-300 para flujo 6 - >= 10 l/min (criterio añadido en abril 2017)
- ✓ Pacientes ya tratados con antibióticos (al menos 1 dosis desde el ingreso en el hospital)
- ✓ Consentimiento informado

*Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes tratados con vasopresores en el momento de la inclusión en el estudio
- ✓ Historia clinica sugestiva de neumonía por aspiración
- ✓ Pacientes tratados con VM invasiva en los 14 días previos al ingreso hospitalario actual
- ✓ Pacientes con infección respiratoria tratados durante más de 7 días en el momento del ingreso hospitalario (excepto si se aísla un germen R al tratamiento dado)
- ✓ Antecedentes de: fibrosis quística;
- ✓ Neumonía postobstructiva; PCR + para gripe; TBC o infección fúngica activa; hepatitis viral activa o infección ativa por virus herpes; mielosupresión; decisión de retirar VM o intubación orotraqueal (IOT);
- ✓ hipersensibilidad a corticoides; pacientes que precisan corticoides por otros motivos; pacientes en tratamiento con > 15 mg de prednisona al día o equivalente durante más de 30 días;
- ✓ pacientes incluidos en otros estudios; embarazadas o lactantes; ptes bajo tutela.

- I: tratamiento estándar según "state-of-art" (que incluye antibióticos y tratamiento de soporte; el apoyo ventilatorio se indicó a juicio del equipo médico) junto con hidrocortisona (H) 200 mg a pasar en perfusión continua durante 24 horas en los primeros 4 días, con una revisión en el 4º día y según la evolución del paciente continuar esa perfusión hasta 8-14 días; versus placebo (P) (SF 0,9%).
- O: Resultado primario: muerte por cualquier causa a los 28 días

Resultados secundarios:

- ✓ muerte por cualquier causa a los 90 días;
- ✓ días de estancia en UCI;
- ✓ uso de ventilación no invasiva (VNI) o IOT entre los pacientes que no recibieron ningún tipo de VM al ingreso;
- ✓ inicio de drogas vasoactivas (DVA) en los primeros 28 días;
- ✓ número de días libres de VM y de DVA en los primeros 28 días;
- ✓ cambio de la relación PaO2/FiO2 al 7º día;
- ✓ cambio del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) al 7º día;
- ✓ calidad de vida en el 90º día evaluada por el Short Form Health Survey (SF-36).

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

Se hizo una aleatorización central de forma electrónica con un sistema de respuesta en la web. Se aleatorizaron con una ratio 1:1 a recibir H vs P con una lista aleatoria generada por ordenador preparada por un estadístico que no estaba implicado en el proceso de inclusión de pacientes, y se generaron bloques de 4. Se estratificó la aleatorización por el hospital (trial center) y según el uso o no de VM en el momento de inclusión en el estudio.

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 (flow-chart). De los 5948 pacientes incluibles en el estudio, finalmente aleatoriza 800. Detalla en ese gráfico los motivos de exclusion a priori de todos esos pacientes (shock séptico en el momento de inclusión, neumonía por inhalación - aspiración, gripe, tratamiento previo antibiótico durante más de 7 días antes del momento de inclusión, órdenes de no IOT, no quisieron participar y declinaron la invitación de participar en el estudio, etc). Se aleatorizaron finalmente 401 a H y 399 a P. 1 paciente falleció antes de recibir H en el primer grupo, y 2 pacientes en la rama P no recibieron finalmente el tratamiento por estar bajo protección legal (under legal protection; no podían firmar su autorizacion a participar en el estudio); en esa rama P también 2 pacientes retiraron su consentimiento tras la aleatorización. Finalmente se incluyeron en el análisis del resultado primario 400 en la rama H y 395 en la rama P. El porcentaje de pérdidas de seguimiento es escasísimo (1/401 en la rama H y 4/399 en la rama P).
Hace un análisis por protocolo (en los cálculos de proporciones del resultado primario incluye pacientes que han recibido el tratamiento H o P, y no los que inicialmente se aleatorizaron a cada rama). Sin embargo, con las escasas pérdidas producidas, los resultados con análisis por intención de tratar deben ser muy similares.

<u>Preguntas de detalle</u>

4. **¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....SÍ**

Se describe como doble ciego. Ambos tratamientos, H y P, se aportaron por la empresa farmacéutica con apariencia idéntica.

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. mediana de edad 67 años (rango intercuartil 58 - 77), con predominio de varones (70,2-68,6%), con EPOC (21,5-26,6%) y diabetes (23,8-21,8%) en proporciones similares en ambos grupos. Recibieron VM invasiva 23-21,5% y VM no invasiva 21,5-22,8%, ONAF 42,2-41% y M Reservorio 13,2-14,7%. mediana de PSI 127-130. mediana de SOFA 4. mediana de PCT 3,2-4,1 (menor en el grupo H) pero con intervalos solapados. Mediana del tiempo desde ingreso en hospital hasta ingreso en UCI 5,5 -5,2 horas (de 2,8-2,4 a 10,9 de rango intercuartil). Tiempo en horas entre ingreso en UCI y administración de la intervención en estudio (H o P) 15,3 - 14,6 (desde 7-5,9 a 20,5). Aparentemente los grupos están balanceados.

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

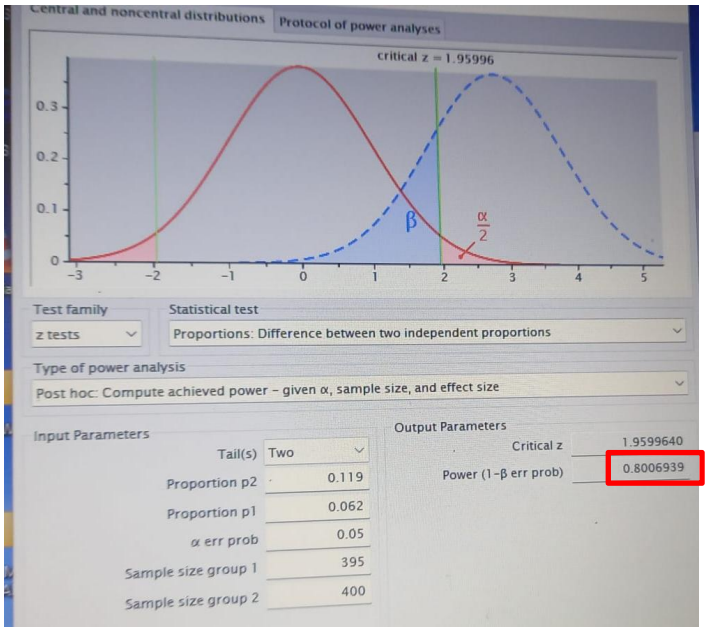
No hay ningún dato en el protocolo ni en los datos recogidos que nos haga pensar que una rama de tratamiento se ha tratado de forma distinta a la otra.

B. ¿Cuáles son los resultados?

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

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

Entre finales de octubre 2015 y marzo 2020 se evalúan 5948 pacientes, de los que finalmente se incluyen en el estudio 800. Un primer análisis intermedio en julio 2018 recomendó continuar el estudio; un segundo análisis en julio de 2021 recomendó parar el estudio. La potencia estadística lograda es adecuada (80%; programa GPower).



Se plantea el estudio para la inclusión de N=1146 pacientes, con una potencia estadística de 80%, para detectar una reducción del riesgo relativo (RRR) de muerte a 28 días del 27% (grupo P) al 20,25% (grupo H). Con la emergencia de la pandemia la inclusión de pacientes en este estudio se interrumpe. Con el fin de la pandemia, se plantea reiniciar la inclusión de pacientes, y por ello se realiza el segundo análisis intermedio en esa fecha (julio 2021); con los datos obtenidos el comité de seguridad de datos del estudio recomienda finalizar la inclusión de pacientes.
*MORTALIDAD A 28 DÍAS: H 25/400 (6,3%) vs P 47/395 (11,9%). RRR -47,5%. RAR -5,6% (-9,6 a -1,7), NNT estimado 18 (de 10 a 59)

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	395	400
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	47	25
Pacientes evaluados	395	400
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	11,9%	8,7% a 15,1%
RA experimental	6,3%	3,9% a 8,6%
RR	0,53	0,33 a 0,84
RRR	-47,5%	-67,0% a -16,4%
RAR	-5,6%	-9,6% a -1,7%
NNT	18	10 a 59
OR	0,49	0,30 a 0,82

Si rehacemos los cálculos con la calculadora CASPE de J Primo, haciendo análisis por intención de tratar, obtenemos resultados análogos: 25/401 (6,2%) y 47/399 (11,8%) con RRR -47,1%, RAR -5,5% (-9,5 a -1,6), y NNT estimado 18 (11 a 63).
*MORTALIDAD A 90 DÍAS: 36/388 (9,3%) vs 57/389 (14,7%). RAR -5,4% (-9,9 a -0,8), NNT 19 (10 - 125)

*INTUBACIÓN EN LOS PRIMEROS 28 DIAS: 40/222 (18%) vs 65/220 (29,5%). Hazard Ratio (HR) 0,59 (0,40 - 0,86). RAR -11,5% (-19,4 a -3,7). NNT 9 (5 a 27)
*INICIO DE VASOPRESORES EN LOS PRIMEROS 28 DÍAS: 55/359 (15,3%) vs 86/344 (25%). HR 0,59 (0,43 - 0,82). RAR -9,7% (-15,6 a -3,8). NNT 10 (6 - 26). Todos los resultados valorados, el primario y los secundarios, muestran beneficio en el tratamiento con H.
*La tasa global de eventos adversos reflejados (tabla 2) es similar en las 2 ramas: infecciones adquiridas en hospital, incluidas neumonías asociadas a VM o bacteriemias; sangrado gastrointestinal; sólo la cantidad de insulina administrada en el grupo H fue mayor.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....NO

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

La gravedad de los pacientes (por datos como el SOFA, PSI, la PaO2/FiO2 -el 50% de pacientes tiene un valor > 160- y el porcentaje de enfermos que se someten a VM, tanto al ingreso como durante el desarrollo del estudio) parece menor de la que podemos tener a priori en una UCI convencional de este lado de los Pirineos. Todo eso se confirma en que la mortalidad que esperan tener cuando plantean el estudio en el grupo P (27%) es mayor del doble de la que tienen los enfermos incluidos en el estudio en la misma rama P (11,9%). Muchos enfermos podrían ser más pacientes de unidad de intermedios que de UCI. Menos de la cuarta parte de pacientes se someten a VM invasiva, y el valor mediano de PCT tampoco es desorbitadamente elevado.

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

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

La mayoría de datos medidos son relevantes clínicamente. Se podría echar en falta la valoración de calidad de vida / mioneuropatía del paciente crítico, como efecto posible del tratamiento añadido con corticoide.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....NO

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

Si nos ceñimos al planteamiento teórico del estudio, el tratamiento con H reduce mortalidad y eventos de gravedad en el curso evolutivo de las neumonías extrahospitalarias graves, con un coste económico bajo y con complicaciones poco frecuentes. Con lo cuál podría ser una opción a añadir al tratamiento de nuestros pacientes.

El estudio tiene fortalezas: elevado tamaño muestral, inicio precoz del tratamiento a valorar, grupos similares en el momento de inclusión; muchas pérdidas pre aleatorización (quizá reduce mucho la validez externa del estudio) pero con escasísimas pérdidas tras la aleatorización;

Pero hay varios problemas: el estudio modifica los criterios de inclusión “sobre la marcha”, con lo que amplían la N, y permiten que entren en el estudio pacientes teóricamente menos graves. Con lo cual se abren interrogantes. La perfusión de hidrocortisona parece reducir la mortalidad de los pacientes con neumonía menos grave, manejable quizá en unidad de intermedios. Pero no disponemos de los datos de los enfermos con neumonía de mayor gravedad, más habitual en las UCI, y teóricamente era esa la población a la que se dirigía el estudio. El análisis de subgrupos responde en parte a esa respuesta: figura S3 del apéndice: los enfermos que no se someten a VM (invasiva o no invasiva) sí tienen una reducción de mortalidad (-7,3%; entre -12,6 y -2) pero no los sometidos a VM (-3,6%; entre -9,6 y 2,3). De igual modo, los pacientes con PSI > 130 no se aprecia beneficio significativo de supervivencia en el tratamiento con H. Es bastante probable que en el primer análisis intermedio, con 400 pacientes incluidos, y un perfil de mayor gravedad, no se encuentren diferencias; de esos datos disponen los investigadores, pero no los exponen (sólo refieren que se decide continuar con el estudio, sospechamos que por esa ausencia de beneficio de rama H frente a P), y tampoco la potencia estadística sería buena en ese punto de corte.

Con la evaluación de todos estos elementos, creo que no tenemos pruebas para administrar tratamiento con H en perfusión continua a pacientes con neumonía comunitaria grave que ingresan en UCI.