

Adjunctive daptomycin in the treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteriemia: A randomized controlled trial. Cheng M et al. Clin Infect Dis 2021 May 4;72(9): e196-e203.

Ángela Gago, Belén Folgado, Miguel Ángel García. 27 – ENERO. 2022

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: adultos (≥ 18 años) con una bacteriemia (BSI) monomicrobiana documentada por S aureus meticilin S (SAMS) incluidos en las primeras 72 horas del primer cultivo ya tratados con cefazolina o cloxacilina.

Criterios de exclusión: moribundos por otra enfermedad, con expectativa razonable de morir en los 5 días siguientes; susceptibles de ingresar en UCI pero no sometidos a cuidado crítico por advanced directives (voluntades anticipadas?); imposibilidad de recibir betalactámico antiestafilocócico (ASBL) o daptomicina (intolerancia? Alergia?); precisaron tratamiento antibiótico distinto de ASBL de acuerdo al criterio del equipo de tratamiento; enfermos que recibieron o iban a recibir daptomicina de forma abierta, no cegada (open label). También se excluyeron pacientes con hipersensibilidad tipo I a ASBL o daptomicina, y con infecciones polimicrobianas que precisasen tratamiento antibiótico adicional.

I: recibir tratamiento habitual (standard of care) para la bacteria por SAMS en nuestra institución, que consiste en el tratamiento con betalactámico, extraer dispositivos intravasculares, realizar una ecocardiografía, consultar con especialista en Infecciosas, e investigaciones auxiliares para identificar y tratar infecciones metastásicas según se precise. La elección entre cloxacilina y cefazolina se hizo a discreción, por voluntad del equipo de tratamiento en consulta con el servicio de Infecciosas. Se aleatorizaron los enfermos a recibir tratamiento añadido con daptomicina (dosis 6 mg/kg) iv al día durante 5 días versus placebo equivalente. En obesos el tratamiento se hizo según el peso actual, no el ideal.

O: outcome primario: reducción la duración de bacteriemia por SAMS en pacientes hospitalizados. Duración total = primer HC positivo – primer HC negativo (días fraccionados teniendo en cuenta la fecha y el momento de la extracción del HC). Valorar la hora de extracción del HC según la carga de trabajo de Enfermería...

Outcome 2ario: mortalidad por todas las causas a los 30 días; reaparición de bacteriemia (bacteriemia por SAMS ≥ 48 h y ≤ 30 días tras obtener un HC negativo); enfermedad embólica o metastásica por SAMs clínicamente relevante

dentro de los 30 primeros días del primer HC positivo; nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y rhabdomiólisis en los 5 primeros días de inclusión. Se hizo un análisis post-hoc, tras el último paciente reclutado, pero antes de cualquier otro análisis, para evaluar mortalidad por cualquier causa a los 90 días.

Definición de bacteriemia no complicada: excluida endocarditis infecciosa; no hay prótesis implantadas; hemocultivos, extraídos 2-4 días tras el set inicial, estériles; paciente afebril 72 h tras el inicio del tratamiento antibiótico; ausencia de pruebas de infección metastásica.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Identificador de estudio que se usa para aleatorizar. Aleatorización se realiza por bloques permutados con un tamaño de bloques variable. La tabla de aleatorización se mantuvo en la central de investigación y no se compartió con los investigadores del estudio. Por tanto, sí hay OSA

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? (análisis por intención de tratar, AIT)*

Se plantea hacer AIT (según el tratamiento al que fueron asignados aleatoriamente), AIT modificado (incluyó aquellos pacientes cuyos hemocultivos no eran negativos en el momento de la administración de la primera dosis de fármaco) y Análisis Por Protocolo (los que recibieron todo el tratamiento al que habían sido asignados aleatoriamente); la causa más habitual de exclusión de ese análisis por protocolo fue el cambio de cloxacilina o cefazolina a un antibiótico de mayor espectro.

Entre noviembre 2016 y junio 2019 se aleatorizaron 115 pacientes. 11 pacientes fueron excluidos tras esa aleatorización (9 nunca recibieron el tratamiento, y 2 fueron tratados con piperazilina/tazobactam y no con un ASBL) y quedan 104 pacientes; quedan en la rama daptomicina 53 pacientes, y 51 con placebo para realizar lo que ellos llaman AIT, 47/36 en el análisis por protocolo, y 37/34 en el AIT modificado (pacientes que seguían teniendo hemocultivo positivo en el momento de inclusión en el estudio). En ese flowchart aclara el motivo de las sucesivas pérdidas de pacientes en las distintas etapas del estudio.

Seguimiento del 100% de todos los casos, sin pérdidas, incluida la valoración de mortalidad a los 90 días.

Preguntas de detalle

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

Se realizó cegamiento de los pacientes, los clínicos, los investigadores del estudio que evalúan los resultados clínicos, y los que realizan el análisis estadístico. Se podría romper el cegamiento de forma individual a petición del médico tratante si se sospechaba un evento adverso grave en relación con el fármaco del estudio; la ruptura del cegamiento se hizo por la central de Farmacia, y los investigadores del estudio permanecieron ciegos al tratamiento asignado al paciente.

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

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

Tabla 1. Mediana de edad 67 años (rango intercuartil 56 – 73 años), 35% mujeres. Mediana de índice Charlson 5. Fuentes de infección: endovascular 39%, piel y partes blandas 24%, osteomielitis 8%, neumonía 7%. Tratamiento con cefazolina 73%. Bacteriemia complicada en la mayoría de los casos (79%). Uso de drogas vasoactivas en 3 casos. Tiempo entre primer hemocultivo positivo e inclusión en el estudio 47 horas. Los grupos son similares, con muy pequeñas diferencias: catéter venoso central positivo más frecuente en el grupo daptomicina, más frecuente tratamiento con cefazolina en el grupo daptomicina (77,4 versus 68,6%). La gravedad de los enfermos es baja: SOFA mediana de 1-2 (daño orgánico asociado a la sepsis bajo), score de Pitt 0 (en este índice se valoran varios ítems: T^a, hipoTA, ventilación mecánica, parada cardíaca, estado mental; cuando es > 1 suele implicar un considerable aumento de mortalidad en pacientes con bacteriemia por distintos gérmenes).

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

Por protocolo, a los enfermos se les extrajo muestras de sangre rutinarias para documentar la desaparición de la bacteriemia y monitorizar efectos adversos. Se extrajeron 2 sets de hemocultivos diariamente durante 5 días hasta confirmar la desaparición de la bacteriemia (1^a extracción, 1 par de cultivos en medio aerobio y anaerobio; 2^a extracción sólo en medio aerobio). Suponemos que se realiza el mismo manejo en ambos grupos: atención por parte de enfermería, exploraciones complementarias como ecocardiografía, etc.

Como enfermería cursa diariamente, pero no horariamente (según sus cargas de trabajo) los hemocultivos, y los hemocultivos llegan a ser negativos en algún momento entre el último hemocultivo positivo y el primero negativo, para ser uniformemente consistentes se decide asignar el tiempo de hemocultivo negativo como el punto medio entre el último hemocultivo positivo y el primero negativo.

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?**

La duración de la bacteriemia por SAMS se evaluó con un análisis de tiempo hasta el evento usando curvas de Kaplan-Meier, y las comparaciones se hicieron con el log-rank test.

Población completa (AIT): duraciones medias de bacteriemia 2.04 días D vs 1,65 placebo (p ns).

En AIT modificado, duraciones medias de bacteriemia 3,06 días (D) vs 3,0 días (placebo) (p ns).

Diferencia de duraciones medias de bacteriemia tampoco significativa en el análisis por protocolo.

Curvas de aclaramiento de bacteriemia (tiempos de desaparición del germen en sangre, curvas de % de pacientes con cultivos negativos) superponibles para las 2 opciones.

Resultados secundarios, tampoco diferencias significativas:

- Mortalidad a 90 días 18,9 % (D) vs 17,7 % (placebo), p ns.
- Una recaída a 30 días (grupo D), y 2 recaídas a 90 días (1 D y 1 placebo);
- Fenómenos embólicos en el momento del diagnóstico o en los primeros 30 días, 13 D versus 9 placebo.
- No diferencias de mortalidad, mayor % de mortalidad por complicaciones derivadas de la bacteriemia por SAMS (endocarditis per sé, bacteriemia, neumonía) (20% vs 55,6%), pero p ns.

Escasos efectos secundarios.

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?*

Escaso nivel de gravedad (SOFA bajísimo, muy pocos con drogas vasoactivas).

Con pacientes más graves sépticos, ¿se puede plantear otro estudio análogo?

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

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

¿La efectividad de cefazolina es la misma que la de cloxacilina? ¿Las proporciones de mortalidad o las curvas son distintas en los subgrupos de cefazolina y cloxacilina? En marcha un ensayo para valorar si debiera usarse con preferencia uno u otro antibiótico.

Tener en cuenta resultados clínicos de peso: mortalidad, necesidad de ingreso en UCI, etc.

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

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

Se trata de un tratamiento corto y asequible económicamente. Escasos casos de toxicidad (pese a la conocida toxicidad muscular de la daptomicina).

En este caso, no parece cambiar la supervivencia ni el tiempo de negativización de hemocultivos. Según este trabajo no debiera añadirse daptomicina en una bacteriemia monomicrobiana por SAMS; ¿qué dice el MENSA?

PEGA IMPORTANTE, TASA DE INCLUSIÓN MUY BAJA, baja tasa de reclutamiento: no cita que se traten de casos consecutivos, al final se incluyen en el estudio alrededor de la tercera parte de las bacteriemias que se detectan (115, que al final son 104, de 331). Baja validez externa.

No se plantean demostrar si el 2º antibiótico reduce la mortalidad, sino si tiene validez para intentar acortar el tiempo de negativización de hemocultivos, que es una variable intermedia “de poca utilidad clínica” (se describen trabajos en los que en SAMR combinar 2 antibióticos, cefazolina y vancomicina, puede acortar el periodo de bacteriemia a costa de aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, con lo que la mortalidad no cambia; importancia de los end-points de peso, no intermedios o combinados)!!!

Se recomienda romper el ciego para el paciente y el investigador cuando el paciente tiene un evento adverso que se sospecha que podría estar relacionado con el medicamento en investigación, y para el que se está considerando el manejo del EA con uno o más productos farmacéuticos con toxicidad sustancial o con procedimientos invasivos. Cuando se rompe el ciego, el paciente no debe ser retirado del ensayo”.