

**Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial.** Paul M et al. *Lancet Infect Dis* 2018 *Maria Gil, Eva Aguilera, Miguel Ángel García. 16-01-23*

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.*

Ensayo clínico de superioridad. Registro del ensayo número NCT01732250 en ClinicalTrials.gov. Se llevó a cabo con una beca de la Unión Europea por el proyecto AIDA de preservación de viejos antibióticos.

P: pacientes adultos con infecciones graves (bacteriemia, neumonía asociada a ventilación mecánica, neumonía adquirida en el hospital o sepsis urinaria) causadas por bacterias Gram negativas no susceptibles a carbapenemes (CBP) (CMI > 2 mg/l) y susceptibles a colistina (C) (*Acinetobacter baumannii* y Enterobacterales con CMI ≤2, y *Pseudomonas aeruginosa* con CMI ≤4) de acuerdo con criterios EUCAST 2012. La susceptibilidad a CBP o C se realizó en cada laboratorio local de cada hospital. Las bacterias causantes han de ser resistentes a antibióticos “no de última elección” (distintos de colistina, aminoglucósidos, sulbactam, tetraciclinas, tigeciclina y cotrimoxazol).

Criterios de exclusión:

- infecciones polimicrobianas que incluyan bacterias Gram negativas susceptibles a CBP,
- tratamiento con colistina en las 96 horas previas,
- inclusión previa en este estudio,
- embarazo,
- alergia conocida a colistina o CBP,
- toxicidad grave previa (crisis convulsivas) causadas por CBP,
- pacientes no tratados previamente con carbapenemes y diagnosticados de epilepsia, que requiere tratamiento antibiótico.
- No se incluyeron pacientes en los que el tratamiento antibiótico se consideró como futilidad.

I: colistina iv (9 millones U iv como dosis de carga, seguidos tras 12 horas de 4,5 millones de U 2 veces por día, cada 12 h, ajustados a función renal si aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) (intervención C) versus colistina iv (con esa pauta) y meropenem (2 g en infusión prolongada 3 veces al día, cada 8 h, también ajustados a función renal) (intervención C + CBP). Se permitió añadir antibióticos dirigidos a bacterias Gram positivas o anaerobios en coinfección, pero no se permitió añadir otros antibióticos dirigidos a Gram negativos, sistémicos o en inhalación.

O: El “éxito de la terapia” es el resultado primario, y se valora como un resultado combinado de:

-supervivencia,

-estabilidad hemodinámica (TAS > 90 sin necesidad de soporte vasopresor),

-índice SOFA estable o mejorado (disminuido; desde un basal  $\geq 3$ , que mejore al menos un 30%; para un SOFA <3, que permanezca igual o descienda),

-PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> igual o mejorado en pacientes con neumonía, y

-cura microbiológica de los pacientes con bacteriemia (ausencia de crecimiento bacteriano en muestra microbiológica en el día 14 o más tarde).

El “fallo clínico” (objetivo primario) se definió como no cumplir con todos los criterios anteriores en el día 14 post aleatorización.

Resultados secundarios: mortalidad de cualquier causa a los 14 y 28 días; fallo clínico o modificación del tratamiento; fallo microbiológico (aislamiento repetido de la bacteria fenotípicamente idéntica al aislamiento inicial durante el día 7 o más tarde); ventilación mecánica; duración de la fiebre; estancia en UCI y en hospital en pacientes relevantes; sobreinfecciones (superinfecciones: infecciones causadas por gérmenes distintos de los aislados en el aislamiento inicial); desarrollo de resistencia a colistina; capacidad funcional de los supervivientes; eventos adversos. Seguimiento se completó a los 28 días o en el momento del fallecimiento si anterior.

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

- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

Se asignaron de forma aleatoria, en una ratio 1:1, centralmente (registro de los pacientes en la página web que aportó el grupo de asignación), con lista de aleatorización con bloques permutados generados por un ordenador, con un tamaño variable de 4, 6 y 8 pacientes, y estratificados según el centro hospitalario. Para reducir lo predecible de la aleatorización, el primer bloque se inició en una posición aleatoria.

## 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?

Aclara en el abstract que se hizo análisis por intención de tratar. Plantea realizar un análisis por protocolo de los supervivientes de > 48 horas tras aleatorización con aporte del tratamiento al que se aleatorizaron al menos durante 5 días o hasta la muerte. Se plantearon análisis de subgrupos: pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inapropiado, y pacientes sin urosepsis y neumonía asociada a VM “no definitiva”. Y se plantearon otros con gérmenes con CMI a meropenem  $\geq 16$  mg/l, o según la especie de germen aislada.

Figura 1 flowchart. Se consideraron elegibles inicialmente 802 pacientes, pero se descartaron inicialmente 396, se consideraron inelegibles, y se aclara el motivo (muchos rehusaron o no fue posible conseguir el consentimiento informado). Se aleatorizaron a rama C 198, y a la rama C + CBP 208, con alrededor del 10-13% de pérdidas por deterioro clínico que justifica interrumpir la intervención o fallecimiento en las primeras 24 horas, pero esas pérdidas se incluyen en la población de análisis.

## Preguntas de detalle

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

El estudio se planteó como open-label (abierto, no cegado), aunque con evaluación ciega del resultado (los investigadores que analizaron los datos trabajaron con la base de datos con la rama de tratamiento codificada). No se hizo enmascaramiento tras la aleatorización.

### **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.*

Aparentemente sí; tabla 1. Edad similar (mediana 66 años), mayoritariamente mujeres (62-63%), de Israel (68-65%), con mayoría de ingresos provenientes de casa (69-67%), sin aparentes diferencias en IMC, comorbilidades. Tasa de colonización por patógenos antes de la infección del 27-29%. SOFA al ingreso “algo elevado” (5-6). Nivel de consciencia adecuado sólo del 41%!!! VM invasiva 67-66% al inicio del estudio!!! La inmensa mayoría (97%) fueron resistentes a CBP con CMI > 8 mg/l. Hay una ligera variación de distribución de los tipos de infección principales: bacteriemia y NAVM 38 y 49% en rama C, frente a 47 y 41% en rama C + CBP. El tratamiento es apropiado para los gérmenes aislados sólo en las primeras 48 horas en un 54-50% de pacientes.

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

Aparentemente sí. Que no haya cegamiento puede involuntariamente hacer que los autores intenten favorecer a la rama de combinación C + CBP; pero se impide taxativamente añadir antibióticos para cubrir Gram negativos. En la tabla 1 los porcentajes de antibióticos añadidos permitidos por protocolo son similares.

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?**

Estudio multicéntrico (3 hospitales de Israel, 2 en Grecia, 1 en Italia. Planteamiento de cálculo de tamaño muestral para un fallo clínico de 45% en rama C y 30% en rama C + CBP. Variables dicotómicas y ordinales se comparan con JI CUADRADO y tests de asociación lineal; en variables dicotómicas calculan RR con método Mantel-Haenszel. Presentación de resultados como media y DE, o mediana y rango intercuartil según distribución de normalidad o más asimétrica.

Entre octubre 2013 y diciembre 2016 se asignaron aleatoriamente a 406 pacientes. La mayoría tuvieron neumonía o bacteriemia (87%) y fueron infecciones por *Acinetobacter baumannii* (77%) (sorprendentemente sólo 39-34% se adquirieron en UCI). mayoría de pacientes provienen del domicilio (68%). Tiempo de adquisición de infección desde ingreso hospitalario mediana 17 días (rango IQ 10-27). Aleatorización 3 días de mediana tras la toma de cultivo, y en el mismo día de inicio de colistina.

Fallo clínico 14 días tras aleatorización: no diferencias entre ambas ramas: 156/198 (79%) (C ) versus 152/208 (73%); RAR -5,7%; IC 95% -13,9 a 2,4%. RR 0,93 (0,83-1,03). EL TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN NO FUE SUPERIOR A LA MONOTERAPIA EN ESTOS ENFERMOS. La contribución de inestabilidad hemodinámica, persistencia de bacteriemia o fallo respiratorio en enfermo con neumonía fue muy baja a ese resultado combinado. Mortalidad a 14 días 32 vs 34%.

Mortalidad a 28 días 44%. Sólo 51% de pacientes recibieron tratamiento antibiótico apropiado (espectro cubierto).

No diferencia en ambos grupos en cuanto a fallo microbiológico (se sigue aislando el germen en cultivos tras el inicio de AB), o aislamiento de gérmenes R a colistina.

Relativamente poca relevancia de efectos adversos. Tratamiento de combinación aumenta el riesgo de diarrea (27 vs 16%) y reduce la incidencia de fallo renal leve (30% vs 20%), aunque sin diferencias significativas.

El análisis por protocolo (quitando las muertes precoces y los que modificaron el tratamiento AB fuera de protocolo) da resultados análogos. Tampoco el análisis de subgrupos da resultados concluyentes. Resultados análogos en lo referente a las infecciones por Acinetobacter: RR 0,97 (0,87 – 1,09). AÑADIR MEROPENEM A COLISTINA NO MEJORÓ LA ALTA TASA DE FALLO CLINICO EN PACIENTES CON INFECCIONES GRAVES POR ACINETOBACTER BAUMANNII.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

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

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

En esos años, la frecuencia de infección por Acinetobacter baumannii era elevada. En la actualidad, ese germen ha disminuido drásticamente su presencia en UCI y medio hospitalario en general. La aplicabilidad de esos resultados en el medio ambiente bacteriano actual es reducida. La mayoría de la población proviene de Israel; los datos extraídos, de manejo hospitalario, de los enfermos en Israel puede no ser totalmente extrapolable a nuestro medio.

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

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

Aparentemente sí. El uso de un evento combinado tan heterogéneo (mezclar churras con merinas) es discutible. Pero aclara que ni con el evento combinado, ni con los eventos separados, se obtiene beneficio.

¿Utilidad de muerte por cualquier causa, frente a muerte de causa infecciosa? No debiera haber tampoco diferencias.

Un porcentaje cercano al 50% de tratamiento antibiótico apropiado puede justificar la elevada mortalidad de estos pacientes. Se debiera optar por otro tratamiento empírico en lugar de C sola o en combinación C + CBP, con este perfil de infección.

¿POR QUÉ SE ENCUENTRAN UNA TASA DE FALLO CLÍNICO A LOS 14 DÍAS MUCHO MÁS ALTA DE LO QUE ESPERABAN? ¿resistencia a colistina y/o a CBP mayor que la presente en otros estudios?

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

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

Quizá podría haberse cegado (administrar el meropenem vs tratamiento placebo, con propiedades organolépticas idénticas). Un estudio con alguna deficiencia en el planteamiento, en este caso ausencia de cegamiento, suele favorecer la alternativa de combinación (que es la opción pretendidamente mejorada por los promotores del estudio); si con este estudio ya no hay diferencias, a priori no debería haber diferencias a favor de la combinación en ese teórico estudio mejorado. La realización de un estudio doble ciego complicaría enormemente, a nivel burocrático, su realización.