

Effects of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective study. Gutiérrez-Gutiérrez B et al. Lancet.com/infection 2017

María José Sepúlveda, Miguel Ángel García

27-12-2022

Se describen 4 motivos para combinar antibióticos:

- *evitar el desarrollo de resistencias en infecciones de difícil tratamiento (tuberculosis, infecciones asociadas a biofilm -rifampicina, fosfomicina-
- *propiedades de algunos antibióticos de atenuar la respuesta inflamatoria (macrólidos) o inhibir la producción de toxinas bacterianas (clindamicina)
- *propiedades sinérgicas de las combinaciones, acelerar la eliminación del germen en situaciones de elevada carga bacteriana (amipicilina + gentamicina contra Enterococo)
- *MOTIVO MAYORITARIO: ampliar el espectro antimicrobiano, con lo que se reduce el riesgo de tratamiento antibiótico inicial inapropiado (asociado a mayor mortalidad).

Un tratamiento más amplio es peor para el paciente = la triple terapia para el tratamiento de la neumonía nosocomial en algunos trabajos parece aumentar la mortalidad (patógeno subyacente no ha sido erradicado, y resistencia asociada por un tratamiento de combinación inadecuado). IMP desescalar al 3er día tras valorar curso clínico y resultados microbiológicos.

La efectividad del tratamiento depende de factores del paciente (gravedad, comorbilidad, origen de la infección), factores del patógeno y del tratamiento antibiótico (concentración del antibiótico en sangre y en tejido, mecanismo de acción del antibiótico, CMI, posible mecanismo de resistencia, factores de virulencia). El INCREMENT CPE score puede ser el “primer paso” hacia un tratamiento antibiótico individualizado.

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 con bacteriemia monomicrobiana clínicamente significativa debida a Enterobacterales productores de carbapenemasas (CPE) incluidos en el estudio INCREMENT, reclutados de 26 hospitales terciarios en 10 países. Selección de esos hospitales en función de su experiencia en investigación en bacteriemias y CPE. Pacientes fueron buscados Criterios de exclusión: pérdida de datos importantes, muerte en las primeras 24 horas tras la fecha de inclusión en el estudio (día 0), tratamiento con un antibiótico activo durante al menos 2 días en el momento de extraer los hemocultivos (“enfermos tratados adecuadamente antes de entrar en el estudio”), episodios posteriores en el mismo paciente.

I: análisis en 2 etapas: recibir tratamiento antibiótico apropiado (que incluye al menos 1 antibiótico activo contra la bacteria aislada y empezado en los primeros 5 días tras la infección) o tratamiento inapropiado; y en pacientes que recibieron tratamiento apropiado, si recibieron monoterapia (1 antibiótico activo frente a la infección) o tratamiento de combinación (> 1 antibiótico activo in vitro). Si el tratamiento se cambia durante el curso clínico, se consideró que el tratamiento antibiótico fue el que se empezó en los primeros 5 días tras el inicio de infección y se administró al menos durante la mitad de duración de la terapia; los enfermos que fallecieron en menos de 48 h, se requirió como mínimo 1 día completo de tratamiento.

Si el antibiótico activo se inició en los 2 primeros días del curso clínico, se definió como tratamiento apropiado precoz.

Para valorar el efecto de la terapia de combinación, se usó el score de mortalidad INCREMENT-CPE.

INCREMENT-CPE score: 5 aspectos: sepsis grave o shock séptico en la presentación (5 puntos), score de Pitt de bacteriemia (temperatura, estado mental, funciones circulatoria y respiratoria: conocer el pronóstico del paciente con bacteriemia) (4 puntos), índice de comorbilidad de Charlson ≥ 2 (3 puntos), origen de la bacteriemia distinta de la infección urinaria (3 puntos) y tratamiento empírico o dirigido precoz inapropiado (2 puntos). Éste último no se incluye en el cálculo del score y se valora como outcome aparte.

O: mortalidad por cualquier causa a los 30 días.

Datos descriptivos (demográficos, adquisición nosocomial o comunitaria, servicio hospitalario, patologías subyacentes, índice de comorbilidad de Charlson, gravedad de la situación aguda según el score de bacteriemias de Pitt, fuente de bacteriemia, gravedad de la respuesta inflamatoria en el día "0", dosis de antibióticos, especie de Enterobacterales y tipo de carbapenemasa. Resultados microbiológicos (género y especie, y susceptibilidad a antibióticos) según criterios estandarizados CLSI.

2. ¿La cohorte se reclutó de la forma más adecuada?.....APARENTEMENTE SÍ

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 de cohorte retrospectiva. Búsqueda en reportes de revisiones y bases de datos de bacteriemias de los servicios de Microbiología. Obtención retrospectiva de los datos de los enfermos al revisar sus historias clínicas. Se excluyen muy pocos casos, quizá al excluir los que fallecen pronto se tenga cierto sesgo de selección (del superviviente). Son hospitales varios con "experiencia en manejar este tipo de enfermos". La exposición a tratamiento no apropiado o apropiado, y este segundo en monoterapia o en combinación, se define a posteriori; no aclara la posibilidad de sesgo de información (que quien recoge la información sepa si el enfermo ha fallecido o no al cabo de 30 días).

Preguntas de detalle

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

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

- ¿los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?
- ¿las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tienen 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 diferentes grupos?
- ¿eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición? (¿si esto no fue así, importa?)

El dato de mortalidad es lo suficientemente "duro" como para no verse sometido a sesgo, con lo que no debe haber influencia del evaluador. Pero no se aclara que la definición de esos subgrupos sea ciega.

Los datos recogidos se monitorizaron centralmente en busca de información perdida, consistencia y coherencia de los datos (se obtienen los mismos datos con distintas estrategias de búsqueda de la información), y se enviaron peticiones en busca de información a los hospitales respectivos (intento de hacer búsqueda exhaustiva).

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

PISTA: haz una lista de los factores que consideras importantes:

- 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.

Se explica que usa un análisis multivariante para controlar la posible colinearidad entre el score de propensión y otros potenciales factores de confusión. Se planteó el INCREMENT-CPE score como posible factor modificador de efecto. Al no haber distribución aleatoria de los pacientes a cada tratamiento, debemos controlar en el diseño del estudio esos posibles factores de confusión e interacción. Se usó un propensity score (puntuación de ser más propenso) para recibir tratamiento de combinación, y un score validado de mortalidad (INCREMENT-CPE score) para controlar los factores de confusión en los análisis de regresión de Cox; se hizo análisis estratificado del tratamiento de combinación en pacientes con INCREMENT-CPE score bajo, 0-7 (baja mortalidad) y alto (8-15, alta mortalidad). Se hizo análisis de sensibilidad en subgrupos según el uso de un antibiótico activo, uno activo y uno inactivo, y más de uno activo, e incluso combinación que incluye carbapenémico. Aparentemente, prevén que haya confusión y modificación de efecto, y planean realizar regresión multivariante y análisis de subgrupos para corregirlas.

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

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?

Se plantea el seguimiento a 30 días tras el diagnóstico de la bacteriemia (como en otros estudios recientes, y no a 14 días como estaba inicialmente programado).

En la figura 1 se ve que se excluyeron 43 (9%) con los motivos descritos: 20 con datos importantes perdidos, 4 murieron en las primeras 24 horas y 19 habían recibido un tratamiento antibiótico activo en los 2 días previos a la inclusión en el estudio.

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?

*Entre 1-ENE-2004 y 31-DIC-2013 se incluyeron 480 pacientes con bacteriemia por CPE en la cohorte del estudio INCREMENT, se incluyeron en este estudio 437 (91%). La mayoría de pacientes provenía de Italia (25%), España (22%), Grecia (29%) y Taiwan (13%).

*343 (78%) recibieron tratamiento apropiado y 94 (22%) tratamiento inapropiado. Las características de los pacientes fueron similares (tabla 1): mediana de 66 años, adquisición nosocomial 87-93%, ingreso en UCI 36-38%; y algunas diferencias: en el grupo de tratamiento antibiótico inapropiado hay mayor porcentaje de enfermos con sepsis grave/shock séptico (61 vs 50%), mayor porcentaje de adquisición nosocomial (93 vs 87%) y mayor porcentaje de enfermos provenientes de centros con mayor mortalidad (44 vs 31%), aunque sólo en el último ítem la diferencia llega a ser estadísticamente significativa. “Quizá los enfermos con tratamiento antibiótico inapropiado tengan un sustrato, o un perfil de riesgo, peor”.

*El germen más habitual fue *Klebsiella pneumoniae* (375, 86%; 85% de los que recibieron tratamiento apropiado y 89% de los que tuvieron tratamiento inapropiado); la carbapenemasa más frecuente fue KPC.

*Se observa reducción de mortalidad tratamiento apropiado vs inapropiado. 38,5 % (132/343) vs 60,6% (57/94); HR ajustado 0,45. RAR 22,2%, con NNT 5 (3 – 9). Podemos evitar 1 muerte con 9 tratamientos empíricos apropiados, en comparación con tratamientos inapropiados.

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	94	343
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	57	132
Pacientes evaluados	94	343
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	60,6%	50,8% a 70,5%
RA experimental	38,5%	33,3% a 43,6%
RR	0,63	0,51 a 0,78
RRR	-36,5%	-48,6% a -21,6%
RAR	-22,2%	-33,3% a -11,0%
NNT	5	3 a 9
OR	0,41	0,25 a 0,65

*De los 343 pacientes con tratamiento apropiado, 135 (39%) de combinación y 208 (61%) monoterapia. En ambos grupos de tratamiento apropiado no hubo diferencia en la mortalidad: 47/135 (35%) vs 85/208 (41%), p= ns. Si hacemos análisis de subgrupos:

-bajo INCREMENT (menor riesgo de mortalidad): 17/72 (24%) vs 21/105 (20%), HR 1,21 (IC95% 0,56-2,56), p=0,62.

-alto INCREMENT (mayor riesgo de mortalidad): 30/63 (48%) vs 64/103 (62%); HR ajustado 0,56 (IC 95% 0,34 – 0,91), p=0,02; si hacemos cálculos con datos sin ajustar, reducción absoluta de riesgo RAR 14,7%, NNT puntual 7 (aunque con estimación de intervalo de confianza que va de -3 a +100)!!!, resultado por tanto NO SIGNIFICATIVO.

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	103	63
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	64	30
Pacientes evaluados	103	63
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	62,1%	52,8% a 71,5%
RA experimental	47,6%	35,3% a 60,0%
RR	0,77	0,57 a 1,03
RRR	-23,4%	-43,2% a -3,4%
RAR	-14,5%	-30,0% a 1,0%
NNT	-7	-3 a 100
OR	0,55	0,29 a 1,05

La conclusión de los autores, quizá algo discutible por los números tan justos, es análoga a la de trabajos similares: en una situación con una mortalidad previsible $\geq 25\%$ podría tener utilidad un tratamiento de combinación, mientras que en pacientes con mortalidad $\leq 15\%$, una monoterapia apropiada parece mejor.

*El estudio del enfoque antibiótico parece muy complejo. En la tabla 5 se muestra que los pacientes con alto riesgo de mortalidad tienen mayor mortalidad que los del bajo riesgo, independientemente de que el tratamiento sea en monoterapia o en combinación. Comparar entre tratamientos antibióticos específicos parece complejo por el bajo tamaño muestral de cada grupo.

C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?

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

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)

Efecto no demasiado importante, la diferencia hallada entre tratamiento de combinación o en monoterapia en subgrupos de mayor riesgo de mortalidad, aunque coincide con lo hallado en algunos otros trabajos (plausible biológicamente). Es de difícil justificación que se encuentren diferencias de mortalidad definiendo tratamiento apropiado en los primeros 5 días y no en los primeros 2 días; va en contra del manejo de enfermos con sepsis grave, en que el retraso, medido en horas, en el tratamiento antibiótico se acompaña de peor pronóstico y de mayor mortalidad.

Unos resultados que producen una estimación de razón de tasas de incidencia o Hazard Ratio significativa con una estimación de razón de incidencia acumulada o RR no significativa parecen “estadísticamente significativos” “por los pelos”.

Parece un estudio generador de hipótesis, cuyos hallazgos se tengan que confirmar con otros estudios específicamente dirigidos a esos objetivos (si puede ser, ensayos clínicos; aunque llevar a cabo ensayos clínicos con tratamiento antibiótico es extremadamente complejo -distintos perfiles de seguridad de distintos aislamientos de gérmenes-).

La hipótesis original, registrada, de este trabajo era valorar si el tratamiento combinado apropiado empírico y definitivo se asoció a mejores resultados que la monoterapia en pacientes con bacteriemia por CPE. Sin embargo, se halló en trabajos anteriores que el tratamiento de combinación sólo podría ser beneficioso en pacientes con infecciones graves o en condiciones que supusieran un riesgo de mortalidad aumentado, por lo que se redefinió la hipótesis de trabajo. !!!

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

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

PISTA: Considera si:

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

Estamos en un hospital no terciario, la previsible complejidad de los enfermos del estudio es mayor que la de mis pacientes.

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

Aún con la pequeña diferencia hallada a favor del tratamiento combinado en pacientes con riesgo alto de mortalidad, sí parece adecuado realizar la combinación, valorando siempre la adecuación de terapia cuando tengamos resultados microbiológicos y la situación clínica del enfermo mejor. En pacientes sin ese riesgo elevado, no está indicado la combinación, con lo que se evita la exposición innecesaria a antibióticos y el aumento de frecuencia de resistencias.

XX

En los estudios de cohortes se sigue a la población en el estudio en el tiempo, para comparar la incidencia del evento a medir en pacientes expuestos al factor de valoración con la incidencia del evento en no expuestos. El seguimiento se realiza HASTA que se manifiesta el evento, el sujeto muere, el estudio termina o hay una pérdida de seguimiento. Esta pérdida de seguimiento puede deberse a abandono del estudio, muerte por causa distinta del evento de interés, o razones administrativas (por ejemplo, “el dinero se acaba y no se puede seguir haciendo seguimiento”).

El desarrollo de un estudio de cohortes retrospectivos o históricas depende de la disponibilidad de un registro para establecer la exposición y el resultado. Puede haber un riesgo de subjetividad en esa valoración, que se conoce como sesgo de memoria.

Formas de medir el evento: RAZÓN DE INCIDENCIA ACUMULADA (RIA) =

(expuestos con evento/total expuestos):(no expuestos con evento/total no expuestos)

RAZÓN DE TASAS DE INCIDENCIA = tasa en expuestos / tasa en no expuestos.

Limitaciones de los estudios de cohortes: puede haber:

*sesgo de selección: puede haber pérdidas de seguimiento (que no invalidan el estudio, pero deben usarse estrategias para minimizarlas y recoger información de los que abandonan); si las pérdidas están relacionadas con alguna característica de los participantes, las pérdidas pueden determinar de alguna forma, o sesgar, los resultados obtenidos. Un tipo de sesgo de selección es el sesgo del superviviente, concentrarse en personas que superaron un proceso de selección y descartar las pérdidas precoces, que podrían tener relación con efectos precoces de la exposición.

*sesgos de información (si la identificación del evento puede estar influenciado por el conocimiento del estado de exposición del sujeto): el error se genera en el proceso de recogida de información, el modo de obtener información sobre la exposición o sobre la ocurrencia del evento puede ser distinta en ambos grupos. A veces el observador evalúa de forma sesgada la condición del interés, “sesgo del observador” (porque conoce la hipótesis de trabajo y la historia de exposiciones de los participantes). Se debe intentar que las medidas se hagan a través de cuestionarios o muestras biológicas, con el mismo grado de error en expuestos y no expuestos. Se puede lograr manteniendo ciegos a los participantes y observadores a la condición de exposición y a la hipótesis de trabajo. Un tipo de error es el de mala clasificación en la medición de la exposición o del evento por los instrumentos de medida usados, por lo que puede haber subestimación del efecto

*se puede evaluar la relación entre el evento a estudio y exposición a un pequeño número de factores cuantificados al inicio del estudio.

*los sujetos no expuestos han de ser similares a los expuestos, excepto que no han de estar sometidos a la exposición en estudio. La captación de ambos tipos de sujetos ha de ser similar, con el mismo riesgo en ambos de presentar el evento y las mismas oportunidades de ser diagnosticado del evento.

*la evaluación de las pérdidas permite valorar la validez del estudio.

Para minimizar los sesgos en un estudio de cohortes se debe realizar un buen diseño, con planificación adecuada de la constitución de la cohorte inicial, con seguimientos y mecanismos de captura de información adecuados, y con métodos estadísticos adecuados que controlen sesgos y factores de confusión (análisis estratificado y multivariante).