

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR

Una pregunta debe definirse en términos de:

- La población de estudio.
- La intervención realizada y la comparación
- Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)

Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)

El objetivo del trabajo es valorar si el uso de antibióticos inhalados preventivos pueden reducir la incidencia de neumonía asociada a VM (NAVVM).

P: estudio multicéntrico, adultos ≥ 18 años que se someten a VM durante al menos 72 horas, y que firman un consentimiento informado (en el periodo de la pandemia COVID se dispuso de un consentimiento verbal de los allegados), cobertura por el sistema Francés de Seguridad Social y test de embarazo negativo en mujeres en edad fértil.

Criterios de exclusión:

- tras 96 horas de VM (uso precoz del fármaco de la intervención)
- sospecha o confirmación de NAVVM en el momento de inclusión en el estudio
- fallo renal agudo (FRA) sin terapia de reemplazo renal KDIGO 2-3 (aumento de creatinina sérica 2 - 3 veces su valor basal, volumen de orina $\geq 0,5$ ml/kg/h durante > 12 horas y $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 horas o anuria, o valor de creatinina sérica > 4 mg/dl o decisión de inicio de terapia de reemplazo renal (TRR)
- fallo renal crónico (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min)
- traqueotomía previa
- prevista extubación en las siguientes 24 horas (por ejemplo, postoperatorios con previsible buena evolución, intoxicaciones farmacológicas que previsiblemente se extuben en poco tiempo, etc)
- reciben tratamiento con aminoglucósidos sistémicos
- otros: no tienen cobertura con Seguridad Social francesa, embarazadas o lactantes, miastenia gravis, tutelados por un organismo estatal, incluidos en otro estudio.

I: nebulización 1 vez al día durante 3 días consecutivos con el uso de un nebulizador de membrana vibrante (Aerogen / Nivo, el mismo del que disponemos en UCI del hospital de Sagunto) de amikacina (AKA) (dosis de 20 mg/kg/peso corporal ideal en una dilución de 125 mg/ml) o un volumen equivalente de SF 0,9% (placebo). La 2ª o 3ª nebulización programada no se realiza en caso de extubación, aparición de FRA que cumple los criterios de exclusión, o indicación de tratamiento sistémico con aminoglucósido según se determino por el médico tratante (aparentemente eso se hace igual en ambas ramas, no manejo distinto en una rama frente a otra). El nebulizador se colocó en la rama inspiratoria del respirador. Se usó o no humidificación activa según la preferencia del médico que atendía al paciente. Todos los centros se adhirió a las guías clínicas internacionales de prevención de NAVVM.

O: Resultado primario principal: primer episodio de NAVM durante los primeros 28 días de seguimiento (definido por un comité diagnóstico independiente según datos clínicos, Rx y microbiológicos basados en guidelines internacionales de la ATS en 2005); los investigadores del estudio dan el diagnóstico de casos posibles de NAVM en base a:

- nuevos infiltrados Rx posibles o definitivos (o deterioro respiratorio o cardiovascular de pacientes que tienen SDRA);
- y 2 de entre los siguientes:
 - leucocitosis $> 10000/\text{mm}^3$ o leucopenia $< 4000/\text{mm}^3$, o
 - fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$
 - secreciones purulentas.

Resultados secundarios:

- densidad de incidencia (DI, por 1000 pacientes - días de VM) de NAVM;
- incidencia de NAVM por Gram negativos con susceptibilidad in vitro a AKA;
- eventos que suponen compromiso de la situación de VM (p ej, empeoramiento de oxigenación tras una situación estable previa), complicaciones asociadas con VM y relacionadas con infección (p ej, empeoramiento de oxigenación asociado con signos de infección e inicio de tratamiento antibiótico), NAVM posible (complicación infecciosa con componente bacteriano documentado);
- número de días de antibióticos (suma de los distintos antibióticos administrados cada día);
- número de días de VM desde la aleatorización hasta el día 28 de seguimiento;
- valoración de seguridad de nebulización y efectos adversos (incluyendo infección adquirida en UCI con bacterias resistentes a antibióticos)

Se planeó un análisis de subgrupos al principio del estudio en pacientes con colonización bacteriana traqueobronquial y traqueobronquitis en el momento de la aleatorización.

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

- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización (OSA)?
- ¿Son iguales en línea basal?

Se describe como aleatorizado. Se realizó una aleatorización en una ratio 1:1 con estratificación según el centro hospitalario y la administración o no de antibióticos sistémicos en el momento de la aleatorización. Se aseguró la OSA y la idoneidad de la aleatorización en bloques de 4 por un estadístico no implicado en el estudio, con un servidor on-line centralizado, y no se abrió esa aleatorización a pacientes o personas implicadas en la atención al paciente o en la elaboración del análisis.

Las características de ambos grupos son similares: 61-62 años de media (DE 15 años), predominio masculino (68-63%), IMC $29\pm 7-8$, ingreso preferentemente médico (86-87%), con cierto grado de comorbilidad (Charlson 4) y gravedad (SAPS2 $52\pm 18-19$), SOFA 8 ± 4 , con ingreso de forma preferente por infección respiratoria o fallo respiratorio (57 - 55% entre ambos), otros diagnósticos menos frecuentes fueron parada cardíaca, ictus, traumatismo o ingesta de tóxicos; en esos primeros diagnósticos no se citan postquirúrgicos. 78% de pacientes estaban recibiendo antibiótico sistémico. Los pacientes se aleatorizaron una mediana de 84 horas (RIQ 76 - 90 horas) tras el inicio de la VM en ambos grupos; se puede suponer que el inicio de administración de la intervención es justo después.

3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....SÍ

- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
- Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
- (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

Se define como doble ciego, pero en realidad es triple ciego. Un grupo de monitorización de seguridad independiente vigiló los datos de resultado y de seguridad del estudio. La preparación de la medicación a administrar se hizo por personal no implicado en el cuidado de los pacientes ni implicado de ninguna forma en el estudio. Para asegurar el cegamiento, los nebulizadores fueron ocultos/tapados con stickers opacos y se prohibió realizar medición de concentración de AKA sérica. El protocolo de manejo de secreciones por parte de Enfermería se hizo de acuerdo a una lista de comprobación en la cabecera de la cama.

Preguntas de detalle

4. **¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?Valora.....Sí**

- ¿Difieren según el grupo?
- Las pérdidas pueden depender de su valor
- ¿Se hace análisis de sensibilidad?

Aclara que realiza análisis por intención de tratar. En la figura 1 se describen pacientes valorados y pérdidas, y aclara que se incluyeron en el análisis todos los pacientes asignados a su grupo (AKA y placebo) excepto 3 pacientes que retiraron su consentimiento informado en el grupo AKA. De los 417 pacientes del grupo AKA, 80 no recibieron las 3 administraciones de la intervención (19,18%) y de los 430 pacientes del grupo placebo, 75 (17,44%) no recibieron las 3 administraciones previstas; pero tienen un seguimiento en el que se valora si ha habido o no eventos, por lo que no se consideran pérdidas.

5. **¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....Sí**

- Tipo de desenlaces medido y método usado
- Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
- Es diferencial la medición o no

Se aclara que se realiza una adjudicación del resultado primario por un comité centralizado ciego sobre la base de definiciones de guías internacionales: cultivo bacteriano cuantitativo positivo en una muestra pulmonar y al menos 2 de los siguientes (leucocitosis, leucopenia, fiebre, secreciones respiratorias purulentas) con un nuevo infiltrado en Rx tórax. El protocolo de diagnóstico se estandarizó entre los centros participantes. El diagnóstico es muy estricto pero se realiza de igual modo en las 2 ramas.

6. **¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos)Sí**

- **¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?**

Entre los resultados propuestos en el protocolo se describe el uso del índice CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score, con valoración de purulencia visual de secreciones, infiltrados pulmonares Rx, temperatura corporal, número de leucocitos/mm³, oxigenación y muestras microbiológicas pulmonares), del que luego no hay mención en los resultados (en el Apéndice menciona que no hay diferencia entre grupos, y que su valor tiende a disminuir en días sucesivos de forma similar en ambos grupos).

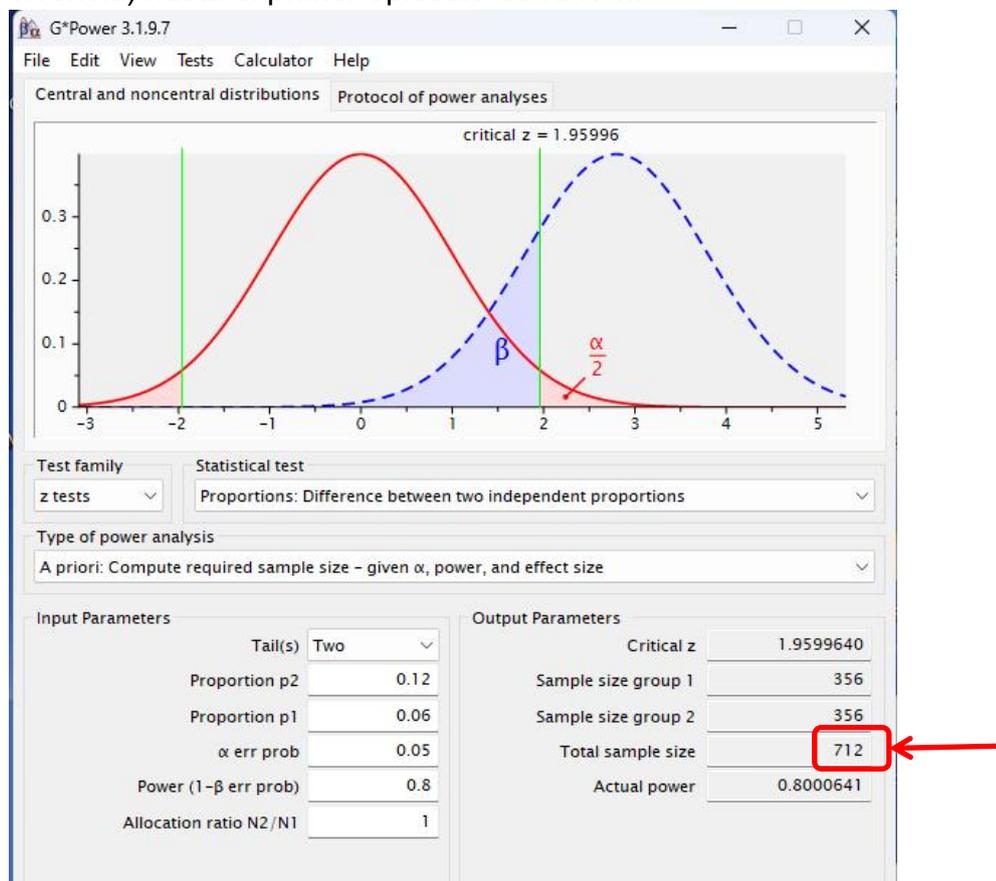
B. ¿Cuáles son los resultados?

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 de supervivencia multicéntrico en 19 UCIs de Francia. Planteado como estudio de superioridad de la rama AKA inhalada vs placebo (SF 0,9%). Estudio financiado por una beca del Ministerio Francés de Salud.

Existe un riesgo competitivo de muerte y extubación (los que se mueren no llegan a extubarse); con una incidencia esperada de NAVM del 6% en el grupo AKA y 12% en el grupo placebo, con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación alfa de 2 colas del 5%, se calcula un tamaño muestral de 850 (con el programa G-Power, posiblemente con un método estadístico distinto, se obtiene un tamaño muestral algo distinto, N=712). Se elaboran curvas de incidencia acumulada (supervivencia) hasta el primer episodio de NAVM.



Para el análisis del tiempo hasta el evento, se calculó el hazard ratio de los grupos totales de población con un modelo de regresión, considerando extubación, muerte, alta de UCI y alta del hospital como eventos competitivos, y la salida del estudio se consideró un evento censor. Análisis de eventos 2arios no se realizó según multiplicidad, sino que se deberían interpretar como exploratorios. La comparación se efectuó con una casi-regresión de Poisson.

Entre julio 2017 y marzo 2021 se evaluaron 6419 pacientes, y finalmente se incluyeron / Se aleatorizaron 850 pacientes, 420 en el grupo AKA y 430 en el grupo placebo. Finalmente se incluyeron en el análisis 847: 417 (grupo AKA) y 430 (grupo placebo).

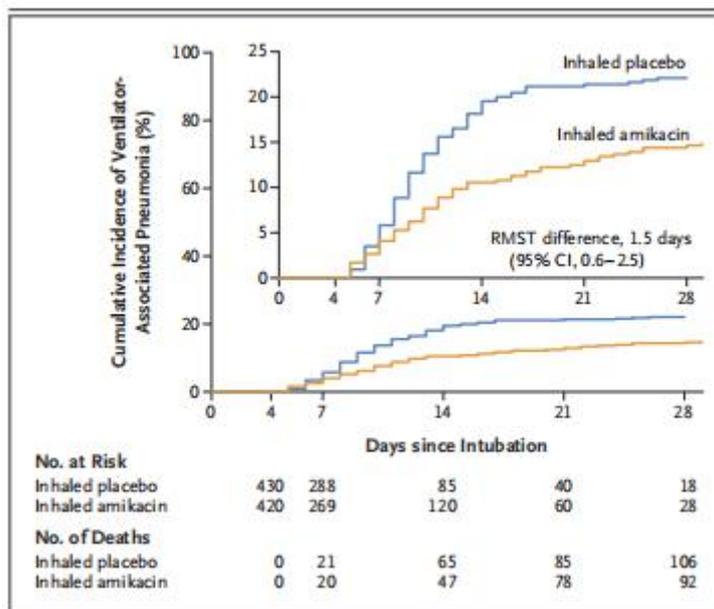
RESULTADOS TABLA 2

*Durante los primeros 28 días de seguimiento, se desarrolló NAVM en 62 pacientes (15%) en el grupo AKA vs 95 pacientes (22%) en el grupo placebo; lo que se podría interpretar como una RAR 7,2%, que permite calcular un NNT de 14 (IC 95% 8-50).

(antes de adjudicación por el comité ciego de evaluación, se sospechó NAVM en 120 pacientes del grupo AKA (31 por 1000 días de VM) y 144 en el grupo placebo (36 por 1000).

Las curvas de supervivencia, de aparición de NAVM, empiezan a diverger ya desde el día 10 tras intubación, aunque este beneficio se mantiene en el tiempo. ¿Efecto protector sobre todo sobre la

neumonía precoz, que se presenta en los primeros 5-7 días, y también sobre la tardía, quizá por reducción de carga de gérmenes en secreciones bronquiales? (una intervención que dura 3 días parece proteger a lo largo de más tiempo)



	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	430	417
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	95	62
Pacientes evaluados	430	417
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	22,1%	18,2% a 26,0%
RA experimental	14,9%	11,5% a 18,3%
RR	0,67	0,50 a 0,90
RRR	-32,7%	-49,7% a -10,0%
RAR	-7,2%	-12,4% a -2,0%
NNT	14	8 a 50
OR	0,62	0,43 a 0,88

Gérmenes: Enterobacteriales, 16, 22% (grupo AKA) vs 43, 31% (grupo placebo)

Pseudomonas aeruginosa 7, 10% vs 19, 14%

Staphylococcus aureus, 14, 19% vs 30, 22%

*La media de diferencia del tiempo hasta la aparición de NAVM fue 1,5 días (IC 95% 0,6 - 2,5, p=0,004). La mediana del tiempo desde la aleatorización hasta el primer episodio de NAVM fue 10 días (rango intercuartil 7-16) en grupo AKA vs 9 días (7-12) en el grupo placebo.

*La incidencia del primer episodio de NAVM fue 16 por 1000 días de VM en el grupo AKA vs 23 por 1000 en el grupo placebo (rate ratio 0,68, IC 95% 0,49-0,94).

(El objetivo en neumonía zero es conseguir una DI < 7 por 1000)

*NAVM causada por bacteria Gram negativa susceptible a AKA ocurrió en 31/417 (7%) del grupo AKA vs 61/430 (14%) en grupo placebo, con un tiempo medio de aparición de NAVM por Gram negativos de 1,9 días (IC 1,1 - 2,8). Gérmenes causantes: tabla APPENDIX

*Apareció una condición / complicación asociada a VM (necesidad de aumento de FiO2 o de PEEP durante al menos 2 días) en 137/417 (33%) del grupo AKA vs 170/430 (40%) en el grupo placebo, con un HR 0,79 (IC 0,64-0,99).

*Apareció una complicación infecciosa asociada a VM en 74 (18%) del grupo AKA vs 111 (26%) del grupo placebo, HR 0,66 (0,5-0,89)

*posible NAVM entre pacientes que tuvieron un evento asociado a VM en 19 (5%) del grupo AKA vs 42 (10%) del grupo placebo, HR 0,46 (0,27 - 0,78) (NNT 19; 11-56),

*Número de días de tratamiento antibiótico sistémico, número de antibióticos-día fueron algo menores en el grupo AKA, pero sin diferencia significativa

*el número de días con VM invasiva y no invasiva en pacientes que no fallecieron fue similar en ambos grupos (medianas de 9 y 2, respectivamente)

*99 pacientes (24%) en el grupo AKA y 112 (26%) en el grupo placebo fallecieron en UCI.

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS

*En los 185 pacientes con colonización traqueobronquial en el momento de la aleatorización, un primer episodio de NAVM ocurrió en 16 (20%) en grupo AKA vs 29 (27%) del grupo control, con diferencia mediana de aparición de NAVM de 1,3 días (-0,5 a +2,6)

*Entre los 104 pacientes con traqueobronquitis asociada a VM (TAVM) en el momento de aleatorización, un primer episodio de NAVM ocurrió en 15 (32%) del grupo AKA vs 19 (33%) del grupo placebo, con mediana de supervivencia de aparición de 1,7 días (-1 a 4,7).

EN ENFERMOS CON COLONIZACIÓN/TAVM EL TRATAMIENTO CON AKA NO REDUCE LA APARICIÓN DE NAVM PERO PARECE RETRASAR SU APARICIÓN (DIFERENCIA NO SIGNIFICATIVA).

SEGURIDAD:

*Se vieron efectos adversos graves en relación al estudio en 7 pacientes (1,7%) en el grupo AKA (4 con aumento de resistencia en el filtro de la rama espiratoria, 1 obstrucción del tubo orotraqueal, 2 con broncospasmo) y 4 (0,9%) en el grupo control (1 con aumento de resistencia en filtro de rama espiratoria, 1 obstrucción del tubo orotraqueal, 1 broncospasmo y 1 descenso del valor de pulsioximetría).

*Se desarrolló FRA en pacientes sin deterioro de función renal previa en 11/294 pacientes (4%) en el grupo AKA vs 24/309 (8%) en el grupo placebo, LO QUE SE PUEDE ENTENDER COMO QUE EL TRATAMIENTO CON AKA PUEDE TENER UN EFECTO PROTECTOR SOBRE LA APARICIÓN DE FRA, NNT 25 (IC 13 - 333).

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	309	294
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	24	11
Pacientes evaluados	309	294
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	7,8%	4,8% a 10,8%
RA experimental	3,7%	1,6% a 5,9%
RR	0,48	0,24 a 0,97
RRR	-51,8%	-76,0% a -3,4%
RAR	-4,0%	-7,7% a -0,3%
NNT	25	13 a 333
OR	0,46	0,22 a 0,96

*El porcentaje de aparición de bacterias R a AKA, o de colonización rectal por gémenes multirresistentes es similar en ambos grupos (AUNQUE LA DURACIÓN DEL ESTUDIO ES MUY CORTA, ESE TIPO DE MEDIDA DEBERÍA HACERSE A MÁS LARGO PLAZO).

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 nuestra unidad tenemos la impresión de tener un mayor número de complicaciones asociadas al aporte de medicación en nebulización (dudas sobre una recogida “no veraz” de esos datos en estas UCIs francesas, material algo obsoleto de nuestra unidad, etc)

La edad media es muy baja (61-62 años) y se excluyen enfermos con un fallo renal no grave, lo que limita la validez externa de este trabajo.

La realidad de estas UCIs en Francia parece algo distinta de nuestras UCIs, con DI de NAVM mucho mayor a la nuestra (23 por 1000 en la rama placebo y 16 por 1000 en el grupo AKA); en una población con frecuencia elevada del evento a medir “es más fácil” demostrar una reducción de ese evento, que si el evento a medir es menos frecuente.

A remarcar la complejidad en el diagnóstico habitual de NAVM, porque hay varias definiciones admitidas (la aceptada por el estudio es una de ellas, no exactamente igual que la propuesta por el estudio ENVIN) y porque el diagnóstico radiológico es con frecuencia observador dependiente.

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 administración se produce durante los primeros 72 horas de VM; no plantea la opción bastante habitual de prolongar esa administración durante más tiempo (5- 7 - 10 días) como habitualmente se hace para tratar traqueobronquitis o neumonías asociadas a VM.

Deja fuera a enfermos renales con valores de aclaramiento de creatinina relativamente habituales en UCI (10-30 ml/min) y pacientes en los que la VM se prolonga durante al menos 5 días.

No permite el diagnóstico de NAVM con cultivos microbiológicos negativos.

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?*

Parece una intervención poco compleja, poco costosa y efectiva. La duda de si se puede acompañar a medio-largo plazo de surgimiento de gérmenes MR no se puede contestar con el diseño de este estudio.

Criterios diagnósticos NAVM ENVIN-HELICS

II-1.5. Desarrollo

Los criterios radiológicos, clínicos y microbiológicos que se utilizan en el registro "ENVIN" para el diagnóstico de una NAVM son los propuestos por el ECDC en su proyecto "Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance Project" (HELICS) dirigido a la vigilancia de las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios en Unidades de Cuidados Intensivos europeos⁴.

II-1.5.1.- Criterios radiológicos (obligatorios)

En pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar basta con una placa de tórax o una TAC positiva. En pacientes con enfermedad cardíaca subyacente o enfermedad pulmonar, se exige dos o más sucesivas radiografías de tórax o TAC con una imagen sugestiva de neumonía. No se incluye, como criterio radiológico la ecografía pulmonar (por el momento). En caso de que se disponga de radiografías de tórax recientes para pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente, una radiografía de tórax definitiva o una tomografía computarizada durante la estancia actual en la UCI puede ser suficiente.

II-1.5.2.- Criterios clínicos

Por lo menos uno de los siguientes:

- Fiebre >38°C sin otro origen conocido,
- Leucopenia (<4.000/ mm³) o leucocitosis (≥12.000 /mm³).

Y

Por lo menos uno de los siguientes (o por lo menos dos, si el diagnóstico de la NAVM en solo clínico = criterios microbiológicos N4 y N5)

- Aparición de esputo purulento, o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia),
- Tos o disnea o taquipnea,
- Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias,
- Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria).

H-1.5.3. Criterios microbiológicos

H-1.5.3-1. Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (TRI)..... (N1)

- Lavado broncoalveolar (LBA) con $\geq 10^4$ ufc/ml o ≥ 5 % de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo en muestra de LBA (clasificado en la categoría diagnóstica LBA).
- Cepillo protegido (CP Wimberley) con $\geq 10^3$ ufc/ml.
- Aspirado distal protegido (ADP) con $\geq 10^3$ ufc/ml.

H-1.5.3-2. Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada del TRI (N2)

- Cultivo cuantitativo de muestra del TRI (aspirado endotraqueal) con $\geq 10^4$ ufc/ml.

H-1.5.3-3. Métodos microbiológicos alternativos (N3)

- Hemocultivo positivo no relacionado con otro foco de infección.
- Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural.
- Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar.
- Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar.
- Diagnóstico positivo de neumonía por virus o microorganismos particulares (*Legionella*, *Aspergillus*, *Mycobacteria*, *Mycoplasma*, *Pneumocystis jirovecii*)
 - Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias ((EIA, FAMA, *Shell vial assay*, PCR)
 - Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido
 - Seroconversión (ex: virus influenza, *Legionella*, *Chlamydia*)
 - Detección de antígenos en orina (*Legionella* o Neumococo)

H-1.5.3-4. Cultivo positivo de esputo o no-cuantitativo de muestra de TRI. (N4)

H-1.5.3-5. Sin microbiología positiva (N5)