

Efecto del tratamiento combinado con inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona en la recuperación neurológica de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré

En los pacientes con síndrome de Guillain-Barré tratados con inmunoglobulina intravenosa, la administración de metilprednisolona se asocia con un aumento no significativo del 12% en el porcentaje de pacientes con mejoría neurológica a las 4 semanas. Este efecto desaparece a las 26 semanas.

In patients with Guillain-Barré syndrome treated with intravenous immunoglobulin, the administration of methylprednisolone is associated with a non-significant increase of 12% in the percentage of patients with neurological improvement after 4 weeks. This effect disappears after 26 weeks.

Artículo: Van Koningsveld R, Schmitz PIM, Van der Meché FGA, Visser LH, Meulstee J, Van Doorn PA, for the Dutch GBS study group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004;363:192-6.

Antecedentes: el síndrome de Guillain-Barré es una polineuropatía aguda de causa desconocida, aunque se cree que la desmielinización de los nervios periféricos está mediada inmunológicamente y que se desencadena a partir de una infección viral o bacteriana precedente. Debido a la naturaleza inflamatoria e inmunitaria del síndrome de Guillain-Barré, se ha evaluado el efecto del tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Una revisión Cochrane que examinó 6 ensayos clínicos sobre la eficacia de los corticosteroides en la aceleración de la recuperación y la reducción de la morbilidad provocada por el síndrome de Guillain-Barré no encontró diferencias significativas entre los grupos de pacientes tratados con y sin corticosteroides respecto a la mejoría en el grado de discapacidad a las 4 semanas después de la asignación aleatoria¹. Otra revisión sistemática Cochrane mostró que la plasmaféresis aceleraba la recuperación de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré cuando se comparaba con el tratamiento de

apoyo o con placebo². Otra revisión Cochrane de los ensayos con asignación aleatoria que compararon la inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis mostró que no existía diferencia en la mejoría del grado de discapacidad en el grupo tratado con inmunoglobulina intravenosa en comparación con el grupo tratado con plasmaféresis³. La combinación de plasmaféresis seguida de la administración de inmunoglobulinas no ha mostrado mayor beneficio que cualquiera de los 2 tratamientos usados aisladamente⁴. En la actualidad, el tratamiento de elección para los pacientes con síndrome de Guillain-Barré es la inmunoglobulina intravenosa por ser más económico que la plasmaféresis e igualmente eficaz.

Un estudio piloto demostró que la combinación de inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona podría ser beneficiosa en la aceleración de la recuperación de la discapacidad neurológica de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré⁵.

Objetivo: analizar si el tratamiento combinado con inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona mejora la recuperación de la discapacidad motora de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré cuando se compara con el tratamiento únicamente con inmunoglobulina.

*Esta sección está financiada con la ayuda ISCIII-FIS 02/8115.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria

Lugar: 32 centros en Países Bajos, Bélgica y Alemania.

Período de estudio: julio de 1994 a agosto de 2000.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: 1. Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de síndrome de Guillain-Barré establecidos por el National Institute of Neurological Disorders and

Stroke⁶; 2. Aparición de los síntomas de debilidad en las 2 semanas anteriores; 3. Incapacidad para caminar 10 m sin ayuda (*GBS disability score* ≥ 3); 4. Consentimiento informado.

Criterios de exclusión: 1. Edad < 6 años. 2. Episodios previos de síndrome de Guillain-Barré. 3. Antecedentes de reacción alérgica grave a productos de sangre cruzada. 4. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A. 5. Embarazo. 6. Tratamiento con corticosteroides. 7. Contraindicación para el tratamiento con corticosteroides. 8. Enfermedad concurrente grave. 9. Previsión de dificultades para el seguimiento.

Tabla 1. Características generales

	IgIV más metilprednisolona (n = 112)	IgIV más placebo (n = 113)
Edad, años (mediana)	58	52
< 50 años (%)	39	42
Sexo, varones (%)	65	50
<i>GBS disability score</i> en el momento de la asignación aleatoria (%)		
3	23	28
4	69	71
5	8	1
Duración de la debilidad muscular antes de la asignación aleatoria, días (mediana)	4	6
Amplitud de los potenciales de acción compuestos del nervio ulnar > 4 mV (%)	27	13
Serología positiva para citomegalovirus (%)	15	12

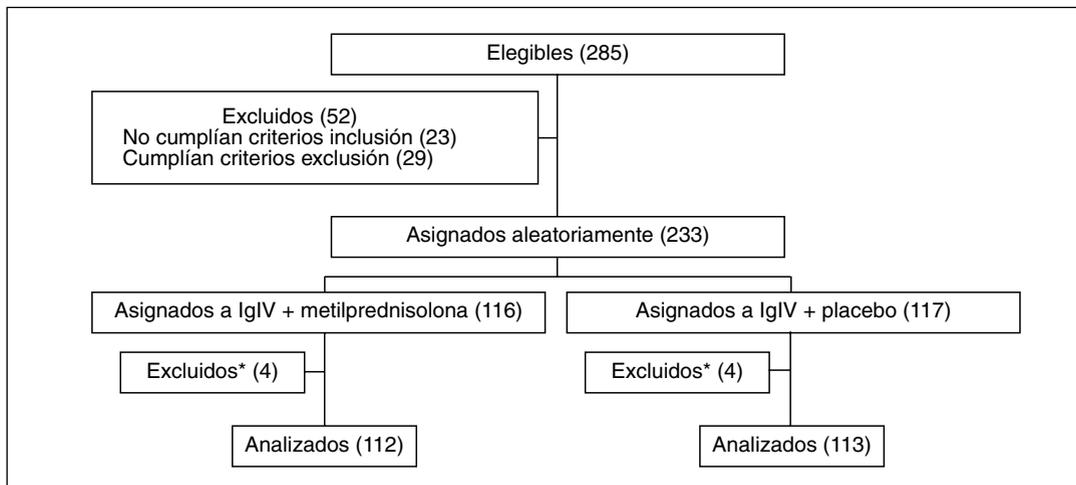
IgIV: inmunoglobulina intravenosa.

Intervenciones que se comparan:

Grupo inmunoglobulina intravenosa (IgIV) más metilprednisolona: administración de 0,4 g/kg/día de IgIV (Gammagard SD, Baxter) durante 5 días iniciada inmediatamente tras la asignación aleatoria, junto con metilprednisolona durante 5 días, iniciado dentro de las primeras 48 h tras el comienzo del tratamiento con IgIV. La dosis de metilprednisolona fue de 500 mg/día para los adultos y 8 mg/kg/día para los niños hasta un máximo de 500 mg diluidos en 100 ml.

Grupo IgIV más placebo: administración de 0,4 g/kg/día de IgIV (Gammagard SD, Baxter) durante 5 días, iniciada inmediatamente tras la asignación aleatoria, junto con placebo (100 ml de suero salino) durante 5 días, iniciado dentro de las primeras 48 h tras el comienzo del tratamiento con IgIV.

Figura 1.



*Véase texto.

Asignación aleatoria: sí. Oculta. Estratificada por edad (< 50 años y ≥ 50 años).

Enmascaramiento: para la estimación de los resultados los autores refieren que, en la mayoría de los casos, los neurólogos implicados en el cuidado diario de los pacientes no se vieron involucrados en la valoración del efecto del tratamiento.

Desenlaces principales: mejoría en uno o más grados de discapacidad valorado según una escala de 7 niveles a las 4 semanas después de la asignación aleatoria.

La escala utilizada fue el *GBS disability score* (0 = sano; 1 = síntomas menores y capaz de correr; 2 = capaz de caminar 10 metros sin ayuda, pero incapaz para correr; 3 = capaz de caminar durante 10 metros en un espacio abierto, pero con ayuda; 4 = encamado o en silla de ruedas; 5 = necesidad de ventilación mecánica durante al menos parte del día; 6 = muerto).

Análisis por intención de tratar: sí. Ocho pacientes, 4 en cada grupo, fueron excluidos del análisis final por las siguientes razones: diagnóstico diferente del síndrome de Guillain-Barré (n = 4), no recibió ninguna de las medicaciones de estudio (n = 1), asignación aleatoria realizada antes de que se recibiera la aprobación del Comité de Ética (n = 1), *GBS disability score* de 2 en el momento de la asignación aleatoria (n = 1), edad de 9 años y decisión del Comité de Ética del hospital de no incluir a pacientes menores de 18 años (n = 1).

Resultados principales (tablas 2 y 3): El porcentaje de pacientes capaces de andar de manera independiente a las 8 semanas fue de 70% en el grupo IgIV más metilprednisolona y de 60% en el grupo IgIV más placebo. La mediana de los días transcurridos hasta poder andar de manera independiente fue de 28 días en el grupo IgIV más metilprednisolona y de 56 días en el grupo IgIV más placebo. A la semana 26 el porcentaje fue igual en ambos brazos (en torno al 78%).

Tabla 2. Mejoría de ≥ 1 grado en la *GBS disability score* a las 4 semanas de la asignación aleatoria

Grupo IgIV más metilprednisolona	76/112 (68%)
Grupo IgIV más placebo	63/113 (56%)
RR (IC del 95%)	1,22 (0,99 a 1,50)
IRB (IC del 95%)	21,7% (-0,9 a 44,3%)
IAB (IC del 95%)	12,1% (-0,5 a 24,7%)
NNT (IC del 95%)	NA

IC: intervalo de confianza; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; NA: no aplicable. Al cabo de 26 semanas el porcentaje de enfermos con esta mejoría fue igual en ambos grupos (en torno al 90%).

Tabla 3. Efectos adversos del tratamiento

	IgIV más metilprednisolona	IgIV más placebo
Infección del tracto urinario (%)	16	30
Aumento de la glucemia 180 mg/dl (%)	21	6
Hipertensión (%)	2	13

IgIV: inmunoglobulina intravenosa

El porcentaje de enfermos que precisó ventilación mecánica en el grupo IgIV más metilprednisolona fue 21% (mediana de duración 24 días) y en el grupo IgIV más placebo fue 23% (mediana 26 días). La mortalidad de los pacientes que cumplieron adecuadamente el protocolo fue similar a la hallada en el análisis por intención de tratar.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Baxter Bioscience cofinanció las reuniones de los investigadores y al encargado de la gestión de los datos. Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio, la recogida, el análisis y la interpretación de datos, la elaboración del manuscrito ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Conclusiones de los autores: no hay diferencias significativas entre el tratamiento combinado de metilprednisolona e inmunoglobulina y el tratamiento únicamente con IgIV.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores son acordes con los resultados obtenidos. El estudio no sirve para descartar la ausencia de eficacia del tratamiento combinado porque únicamente tiene un poder del 40%. Para que los resultados del estudio hubieran resultado

estadísticamente significativos hubiera sido necesario un tamaño de 272 pacientes en cada grupo de estudio. Esta insuficiencia del tamaño muestral también puede ser responsable de la falta de balance observado en la distribución de algunas variables entre ambos grupos: duración de la debilidad muscular antes de la asignación aleatoria y amplitud de los potenciales de acción compuestos del nervio ulnar > 4 mV.

Otra limitación metodológica del estudio es el hecho de que la valoración del desenlace principal no fuera realizada en todos los casos por un comité independiente. Según refieren los autores, en algunos casos esta valoración fue realizada por los neurólogos implicados en el cuidado diario de los pacientes y, aunque desconocían el tratamiento al que habían sido asignados los pacientes, es posible que pudieran sospechar el empleo de metilprednisolona por signos indirectos como la elevación de la glucemia y, por lo tanto, estar sesgados en el momento de la valoración del grado de recuperación neurológica.

La adición de estos resultados a la revisión sistemática sobre el uso de corticosteroides en el síndrome de Guillain-Barré no modifica los resultados [RR mejoría \geq 1 grado en la *GBS disability score* 1,06 (0,92 a 1,23)]. Por tanto, no hay evidencia que justifique el uso de corticoides en este síndrome.

Bibliografía

1. Hughes RAC, Van der Meché FGA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
2. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, Van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997;349:225-30.
5. The Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immunoglobulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol* 1990;35:749-52.
6. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21-4.

Eficacia del valsartán en pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca

En los pacientes con infarto agudo y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo o con síntomas de insuficiencia cardíaca, el tratamiento con valsartán es tan eficaz como con captopril. La combinación de ambos no mejora el pronóstico, pero incrementa los efectos adversos.

In patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure and/or, left ventricular dysfunction, valsartan is as effective as captopril. Combining both drugs does not improve survival, but increase the risk of adverse effects.

Artículo: Pfeffer MA, McMurray JJV, Velázquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al, for valsartan in acute myocardial infarction trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.

Antecedentes: el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha demostrado una reducción absoluta de la mortalidad (4,7%) y del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que han experimentado un infarto agudo de miocardio (IAM). Esta reducción del riesgo se produce principalmente en los enfermos que presentan disfunción ventricular izquierda o síntomas de insuficiencia cardíaca¹. Sin embargo, los IECA sólo bloquean el 13 % de la producción de angiotensina II en el corazón debido a la existencia de vías alternativas de conversión de la angiotensina I en angiotensina II (cinasa, catepsina y calicreína). Por ello se ha propuesto el tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II en enfermos con IAM e insuficiencia cardíaca. En un ensayo clínico que comparaba el uso de losartán y captopril en estos enfermos se observó una mortalidad similar con ambos tratamientos (losartán 18,2%; captopril 16,4%)².

También se ha postulado el tratamiento combinado con ambos tipos de medicamentos (IECA y bloqueadores de los receptores de la angiotensina) ya que los IECA, además de inhibir una vía de conversión de la

angiotensina I en angiotensina II, tienen otros efectos fisiológicos potencialmente beneficiosos, como el incremento de los niveles de bradicinina. Esta combinación ha sido evaluada en poblaciones con insuficiencia cardíaca de larga evolución^{3,4}, pero no en los enfermos que presentan insuficiencia cardíaca inmediatamente tras un episodio de IAM.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: estudio multicéntrico realizado en 931 centros de 24 países.

Período de estudio: diciembre de 1998 a junio de 2001.

Objetivo: estimar en los enfermos con IAM e insuficiencia cardíaca:

1. Si el efecto beneficioso del tratamiento con el bloqueador de los receptores de la angiotensina valsartán no es inferior al del tratamiento con el IECA captopril.
2. Si el efecto del tratamiento combinado con captopril y valsartán mejora el efecto del tratamiento con uno solo de los fármacos.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

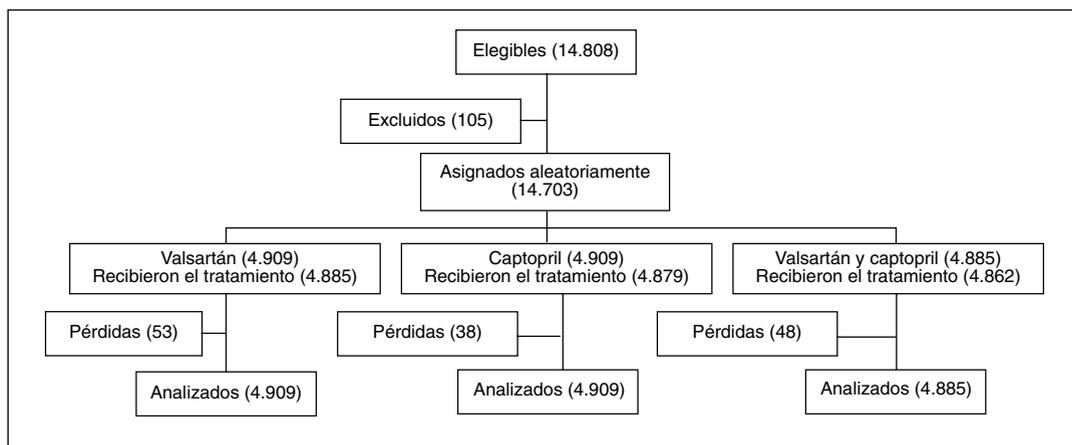
Criterios de inclusión: 1. Edad \geq 18 años. 2. IAM. 3. Intervalo entre el episodio de IAM y la inclusión en el estudio 0,5-10 días. 4. Signos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca y disfunción

Tabla 1. Características generales

	Grupo valsartán (n = 4.909)	Grupo captopril (n = 4.909)	Grupo ambos (n = 4.805)
Edad, años (media)	65	65	65
Sexo, varones (%)	68,5	68,7	69,5
Presión arterial sistólica inicial (mmHg) (media)	123	123	123
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) (media)	35	35	35
Clase funcional Killip (%)			
I	26,5	29,1	28,4
II	49,2	48	47,9
III	17,9	16,6	17,3
IV	6,4	6,3	6,4
Antecedentes clínicos (%)			
IAM previo	28,4	27,2	28,2
Hipertensión arterial	55,7	54,8	55,3
Diabetes mellitus	23,1	22,8	23,5
Insuficiencia cardíaca	15,5	14,5	14,4
By-pass previo	7,2	7	6,7
Intervencionismo coronario previo	7,7	7,2	6,9
Localización del IAM (%)			
Anterior	58,7	59,3	60,3
Inferior	34,1	34,7	34,4
Tipo de IAM (%)			
Con onda Q	65,8	67,5	66,4
Sin onda Q	32,5	31,1	32,2
Tratamiento trombolítico (%)	35,5	35	35
Angioplastia primaria (%)	14,9	14,6	14,9
Otra intervención percutánea previa a la asignación aleatoria (%)	20,6	19,5	19,4
Empleo de bloqueadores beta (%)	70,6	70,1	70,4
Días desde el IAM hasta la asignación aleatoria (mediana)	5	5	5

IAM: infarto agudo de miocardio.

Figura 1.



sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 0,35$ en ecografía o angiografía de contraste o $\leq 0,40$ en ventriculografía isotópica).

Criterios de exclusión: 1. Presión arterial sistólica < 100 mmHg en la aleatorización. 2. Creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dl. 3. Intolerancia o contraindicación previa al empleo de IECA o

bloqueadores de los receptores de la angiotensina. 4. Enfermedad valvular clínicamente significativa. 5. Enfermedad concomitante que limite seriamente la expectativa de vida del paciente. 7. Ausencia de consentimiento informado.

Intervenciones que se comparan:

Grupo valsartán: dosis de inicio de 20 mg con incremento gradual hasta alcanzar 80 mg/12 h durante la hospitalización y posteriormente 160 mg/12 h de forma ambulatoria.

Grupo captopril: dosis de inicio de 6,25 mg con incremento gradual hasta alcanzar 25 mg/8 h durante la hospitalización y posteriormente 50 mg/8 h de forma ambulatoria.

Grupo ambos: dosis de inicio 20 mg de valsartán y 6,25 mg de captopril con incremento gradual hasta alcanzar 40 mg de valsartán/12 h y 25 mg de captopril/8 h durante la hospitalización, y posteriormente 80 mg de valsartán/12 h y 50 mg de captopril/8 h de forma ambulatoria.

La duración media del seguimiento fue 24,7 meses.

Asignación aleatoria: sí. Se mantuvo oculta.

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: reducción de la mortalidad por cualquier causa.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tabla 2):

La mortalidad en el primer año de tratamiento fue: grupo valsartán 12,5%; grupo captopril 13,3%; grupo valsartán y captopril 12,3%. No hubo diferencias en la recurrencia de IAM ni en el porcentaje de pacientes hospitalizados

Tabla 2. Mortalidad por cualquier causa: valsartán frente a captopril

Grupo valsartán	979/4.909 (19,9%)
Grupo captopril	958/4.809 (19,5%)
RR (IC del 95%)	1,02 (0,94 a 1,11)
IRR (IC del 95%)	2,2% (-5,9 a 10,3)
IAR (IC del 95%)	0,4% (-1,1 a 2,2)
NNP (IC del 95%)	No aplicable

IC: intervalo de confianza. La mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con valsartán y captopril fue 941/4.885 (19,3%).

por insuficiencia cardíaca entre los 3 grupos. Al cabo de 1 año el porcentaje de enfermos que abandonaron la medicación fue: grupo valsartán 15,3%; grupo captopril 16,8%; grupo valsartán y captopril 19,0%. La frecuencia de efectos adversos está expresada en la tabla 3.

Tabla 3. Efectos adversos^a

	Grupo valsartán	Grupo captopril	Grupo valsartán y captopril
Hipotensión (%)	15	12	18
Deterioro de la función renal (%)	5	3	5
Hiperpotasemia (%)	1	1	1
Tos (%)	2	5	5
Erupción cutánea (%)	1	1	1
Cualquier efecto adverso (%)	29	28	35

^aEfectos secundarios que llevaron a una reducción en la dosis administrada o al abandono del tratamiento asignado.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Novartis Pharmaceuticals.

Conclusiones de los autores: en pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares tras un IAM, el valsartán fue tan eficaz como el captopril. Sin embargo, la combinación de ambos incrementa la tasa de efectos adversos sin mejorar la supervivencia.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están bien fundamentadas en los resultados del estudio.

Los resultados de la comparación del tratamiento con IECA o con un inhibidor de los receptores de la angiotensina son congruentes con el otro ensayo clínico, OPTIMAAL, sobre un tipo de enfermos similar². En él la administración de losartán (50 mg/día) frente a captopril (150 mg/día) se asoció a un incremento no significativo de la mortalidad de 2%.

El empleo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en los enfermos con IAM con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo debe ser considerado únicamente como una alternativa útil al empleo de IECA en el caso de aparición de efectos secundarios asociados a los IECA.

Bibliografía

1. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1575-81.
2. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
3. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
4. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL et al, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.

Comparación de la duración de 2 tratamientos antibióticos en la neumonía asociada a ventilación mecánica

En los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica que han recibido tratamiento antibiótico adecuado, una duración de tratamiento antibiótico de 8 días es tan eficaz como una de 15 días.

In critically ill patients who receive appropriate initial empirical therapy for ventilator-associated pneumonia, an 8-day regimen of antibiotic treatment is as effective as a 15-day treatment regimen.

Artículo: Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al, for the PneumA Trial Group. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. JAMA 2003;290:2588-98.

Antecedentes: en ausencia de ensayos clínicos con asignación aleatoria que hayan evaluado la duración adecuada del tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), los expertos recomiendan que la duración del tratamiento debe tener en cuenta la gravedad de la neumonía, los microorganismos infectantes y la rapidez de la respuesta clínica al tratamiento antibiótico. Se considera que los factores que deben asociarse a tratamientos con antibióticos de 14 a 21 días son: microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. u otros multirresistentes, afección multilobar, malnutrición, cavitación, neumonía necrotizante por bacilos gramnegativos. En estos casos se ha sugerido que tratamientos más breves podrían asociarse con mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, se recomienda una duración de 7 a 10 días en las neumonías causadas por otros microorganismos, como *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina o *Haemophilus influenzae*^{1,2}.

Objetivo: evaluar si un tratamiento antibiótico durante 8 días es tan eficaz como un tratamiento de 15 días en los pacientes con neumonía asociada a la ventilación

mecánica que han recibido tratamiento empírico inicial adecuado.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: 51 Unidades de Cuidados Intensivos en Francia.

Período de estudio: mayo de 1999 a junio de 2002.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: pacientes intubados que han recibido ventilación mecánica ≥ 48 h y cumplen todos los siguientes criterios: 1. Edad > 18 años. 2. Sospecha clínica de NAVVM por la presencia de infiltrado nuevo o persistente en la radiografía de tórax y 1 o más de los siguientes criterios: a) secreciones traqueales purulentas; b) temperatura $\geq 38,3$ °C; c) leucocitos $> 10.000/\mu\text{l}$. 3. Crecimiento de microorganismos en cultivo cuantitativo de muestras del tracto respiratorio distal obtenidas por broncofibroscopia con crecimiento $\geq 10^4$ ufc/ml en lavado broncoalveolar, o $\geq 10^3$ ufc/ml en cepillado bronquial o catéter protegido. 4. Tratamiento antibiótico empírico en las primeras 24 h tras realizar la broncoscopia con un antimicrobiano que tiene actividad *in vitro* frente al microorganismo causante de la infección pulmonar (tratamiento empírico temprano apropiado).

Tabla 1. Características generales

	Grupo 8 días (n = 197)	Grupo 15 días (n = 204)
Edad, años (media)	60	61
Sexo, varones (%)	77	67
SAPS II al ingreso en la UCI, puntos (media)	45	45
Tipo de ingreso en la UCI (%)		
Médico	70	63
Cirugía urgente	21	26
Cirugía programada	10	11
Duración de la ventilación mecánica antes del comienzo de la neumonía, días (media)	13	14
Tratamiento antibiótico en los anteriores 15 días (%)	85	83
Bacteriemia (%)	7	7
Shock (%)	33	34
Síndrome de distrés respiratorio agudo (%)	26	21
Etiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica (%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	20
Enterobacteriaceae	22	29
<i>Haemophilus</i> spp.	8	7
Otros bacilos gramnegativos	6	5
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a metilicina	14	12
<i>S. aureus</i> resistente a metilicina	7	7
<i>Streptococcus</i> spp.	14	13
Otros	9	8

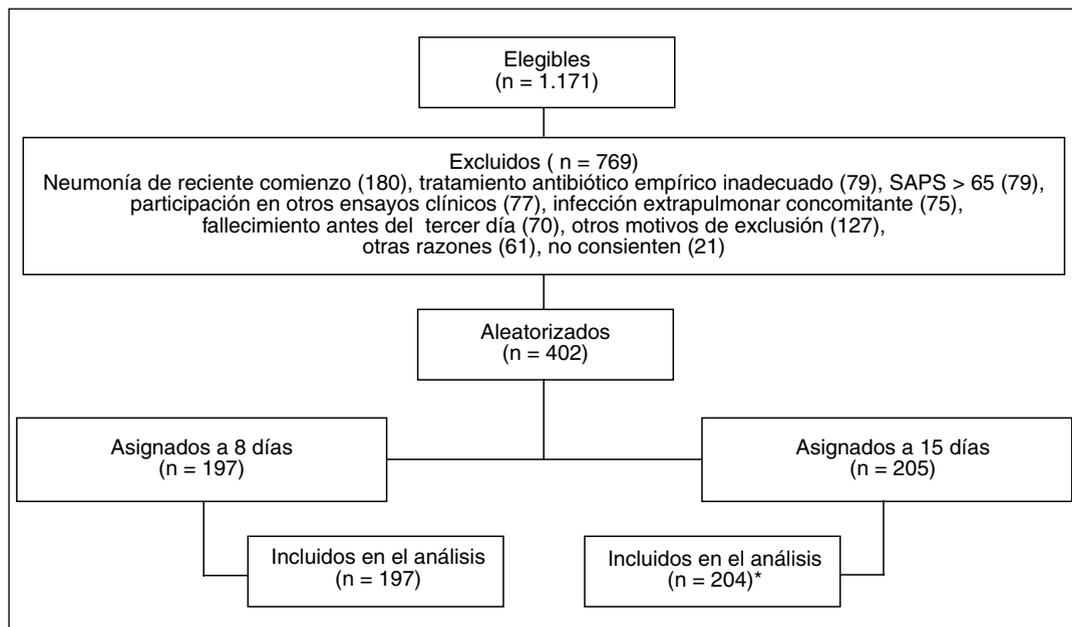
Criterios de exclusión: 1. Neumonía aparecida en los primeros 5 días tras el inicio de la ventilación mecánica en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico en los anteriores 15 días. 2. Embarazo. 3. Participación en otro ensayo clínico. 4. SAPS II > 65. 5. Recuento leucocitario < 1.000/μl o recuento de neutrófilos < 500/μl. 6. Sida. 7. Tratamiento inmunosupresor o con corticoides ≥ 0,5 mg/kg/día durante más de 1 mes. 8. Infección extrapulmonar concomitante diagnosticada entre los días 1 (es el día que se realizó la broncoscopia para la obtención de muestras respiratorias ante la sospecha clínica de NAVM) y 3, que requiere tratamiento antibiótico durante más de 8 días. 9. El médico responsable desestima el tratamiento de soporte vital.

Intervenciones que se comparan:

Tratamiento antibiótico durante 8 días: una vez comprobado que los microorganismos aislados en el cultivo eran sensibles a los antibióticos empleados como tratamiento empírico, se mantenía el tratamiento antibiótico hasta el día 8.

Tratamiento antibiótico durante 15 días: una vez comprobado que los microorganismos aislados en el cultivo eran sensibles a los antibióticos empleados como tratamiento empírico, se mantenía el tratamiento antibiótico hasta el día 15.

Fig. 1



*Un paciente retiró el consentimiento y se negó a la utilización de sus datos.

En ambos grupos, el tratamiento antibiótico empírico inicial debía combinar, al menos, un aminoglucósido o una quinolona con un betalactámico de amplio espectro. Una vez conocido el antibiograma del microorganismo causante se aconsejaba ajustar el régimen antibiótico, usando antibióticos de espectro reducido.

Asignación aleatoria: sí. Estratificada por centro. Oculta.

La asignación aleatoria se realizó entre el día 1 y el día 3, una vez que se conoció que el tratamiento antibiótico empírico inicial era adecuado.

Enmascaramiento: sí hasta el día 8 de tratamiento antibiótico. A partir del día 8 no hubo enmascaramiento.

Desenlaces principales: 1. Muerte por cualquier causa.
2. Recurrencia de la infección pulmonar. Ante la sospecha de nueva neumonía se realizó broncoscopia para obtener muestras respiratorias, utilizando los mismos criterios microbiológicos que para la inclusión en el estudio. La sospecha de recurrencia se basó en: a) los mismos criterios clínicos de sospecha de neumonía; b) cambio urgente en el tratamiento antibiótico por cualquier motivo; c) necesidad de iniciar tratamiento con drogas vasoactivas o de aumentar en más de un 30% la dosis de las mismas, y d) descenso no explicado de la relación PaO₂/FiO₂ en más de un 30%.
3. Días libres de tratamiento antibiótico en el período de 28 días tras la realización de la primera broncoscopia por sospecha de neumonía.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3): Los días libres de tratamiento antibiótico en el

período de 28 días fueron 13 (7) en el grupo 8 días y 9 (5) en el grupo 15 días ($p < 0,001$). Entre los pacientes que presentaron recurrencia de la infección pulmonar, la aparición en muestras diagnósticas de microorganismos multirresistentes fue significativamente inferior en el grupo de 8 días (42 frente a 62%, $p = 0,04$).

Tabla 2. Mortalidad por cualquier causa a los 28 días tras el comienzo de la neumonía asociada a ventilación mecánica

Grupo 8 días	37/197 (19%)
Grupo 15 días	35/204 (17%)
RR (IC del 95%)	1,09 (0,72 a 1,66)
IRR (IC del 95%)	8,7% (-34,3 a 53,3%)
IAR (IC del 95%)	1,6% (-9,1 a 5,9%)
NNP (IC del 95%)	NA

NA: no aplicable.

Tabla 3. Recurrencia de la infección pulmonar^a

Grupo 8 días	57/197 (29%)
Grupo 15 días	53/204 (26%)
RR (IC del 95%)	1,11 (0,81 a 1,53)
IRR (IC del 95%)	11,4% (-22,3 a 45%)
IAR (IC del 95%)	3% (-5,8 a 11,7%)
NNP (IC del 95%)	NA

IC: intervalo de confianza; NA: no aplicable.

^aSe realizó una segunda broncoscopia para obtener muestras respiratorias ante sospecha de recurrencia o por otras razones en 61% de los pacientes del grupo 8 días y en 46% de los pacientes del grupo 15 días. El tiempo medio transcurrido hasta la aparición de la infección pulmonar recurrente fue 22 (0,5) días en ambos grupos.

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: beca PHRC AOM 97147 de la Délégation à la Recherche Clinique, Assistance Publique-Hopitaux de Paris.

Conclusiones de los autores: en los pacientes con NAVM que han recibido un tratamiento antibiótico empírico adecuado, un tratamiento de 8 días de duración tiene la misma eficacia clínica que uno de 15 días. Es posible que esta conclusión no sea válida para los pacientes con infección producida por bacilos gramnegativos no fermentadores.

Conclusiones de los revisores: la conclusión sobre la ausencia de ventaja clínica derivada de prolongar el tratamiento antibiótico hasta 15 días frente a mantenerlo 8 días está adecuadamente sustentada por los resultados del estudio. Sin embargo, parece excesivamente prudente la conclusión sobre la posibilidad de que en los pacientes con NAVM, causadas por bacilos gramnegativos no fermentadores, el tratamiento de 8 días no tenga la misma eficacia clínica que el tratamiento de

15 días. Aunque el análisis por subgrupos demostró una mayor frecuencia de recurrencia de la infección en los pacientes con neumonías producidas por bacilos gramnegativos no fermentadores (26/64 frente a 16/63), no hubo diferencias entre estos pacientes y los demás en el resto de los desenlaces clínicamente relevantes como fueron la mortalidad al día 28 y al día 60, el número de órganos con disfunción, el número de días libres de ventilación mecánica y la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La estimación de la recurrencia de infección en algún subgrupo de enfermos puede haber sido sesgada por la pérdida del enmascaramiento a partir del día 8, lo que podría haber inducido una mayor sospecha de nuevos episodios de neumonía y una mayor frecuencia de toma de muestras en algunos enfermos tratados durante 8 días. De hecho, el porcentaje de pacientes a los que se realizó broncoscopia por sospecha de recurrencia de infección fue superior en el grupo 8 días (61 frente a 46%; $p = 0,002$) y, sin embargo, la continuación en la administración de antibióticos, más allá del tiempo prescrito, por recurrencia de infección antes de finalizar el tiempo asignado aleatoriamente fue menor en el grupo 8 días (6,9%) que en el de 15 días (11,5%).

La frecuencia de recurrencia de neumonía en este ensayo clínico se encuentra entre las más altas descritas en la literatura (27%). Un reciente estudio, que evaluó en 52 enfermos una recomendación de tratar las NAVM durante 7 días, mostró una tasa de recurrencia de 8%³. En un trabajo previo los mismos autores comunicaron un tasa de recurrencia de 13%⁴.

¿En qué medida este ensayo modifica las recomendaciones previas? Los resultados encontrados sustentan la recomendación de no prolongar más de 7 días el tratamiento de la NAVM de comienzo tardío (> 5 días), sin complicaciones adicionales. No obstante, quedan por dilucidar 2 aspectos:

1. El elevado porcentaje de exclusiones (65%) puede ser un factor limitante a la hora de generalizar esta recomendación. 2. Persisten las dudas sobre la duración del tratamiento en las situaciones para las que se han recomendado duraciones más prolongadas: presencia de bacilos gramnegativos no fermentadores, p. ej., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., afección multilobar, malnutrición, cavitación y neumonía necrotizante por bacilos gramnegativos, que suponen globalmente entre el 20 y 30% de las NAVM.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-25.
2. Hubmayr RD. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-acquired pneumonia-Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 2002;28:1521-36.
3. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-15.
4. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:38-44.

Glosario

IAB (incremento absoluto del beneficio): Es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho beneficioso en el grupo tratado menos el riesgo en el grupo control expresado en porcentaje. Se calcula $(R_t - R_c) \times 100$.

IRB (incremento relativo del beneficio): Es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho beneficioso (p. ej., supervivencia) expresado en porcentaje. Se calcula $(RR-1) \times 100\%$.

IAR (incremento absoluto del riesgo): Es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo tratado menos el riesgo en el grupo control, expresada en porcentaje. Se calcula $(R_t - R_c) * 100$.

IRR (incremento relativo del riesgo): Es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(RR-1) * 100\%$.

NNP (número necesario para perjudicar): Es el número de pacientes que hay que tratar para provocar un efecto adverso. Se calcula $100/IAR$.

NNT (número necesario para tratar): Es el número de pacientes que hay que tratar para prevenir un efecto adverso ($100/RAR$) o para que ocurra un efecto beneficioso ($100/IAB$). Se calcula $100/RAR$.

RR (riesgo relativo): Es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).