

Efecto de un protocolo de interrupción del tratamiento antibiótico empírico en enfermos con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica

En los enfermos con sospecha de neumonía asociada a ventilación mecánica que reciben tratamiento antibiótico empírico la adopción de un protocolo de interrupción del tratamiento antibiótico puede reducir su duración sin modificar la eficacia.

In patients who receive empirical antibiotic treatment for clinically suspected ventilator-associated pneumonia the application of an antibiotic discontinuation policy can reduce the duration of the antibiotic treatment without modifying the efficacy.

Artículo: Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.

Antecedentes: la duración del tratamiento antibiótico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVVM) debe ser observada en 2 circunstancias en la práctica clínica: la sospecha de NAVVM y la NAVVM confirmada con diferentes técnicas diagnósticas.

Hasta el momento la duración del tratamiento de la NAVVM se basa fundamentalmente en las recomendaciones de expertos¹ y se hace teniendo en cuenta la gravedad de la neumonía, el microorganismo causal, y la respuesta clínica al tratamiento antibiótico. En un reciente ensayo clínico² se ha demostrado como en los pacientes con NAVVM que han recibido un tratamiento antibiótico adecuado, una duración de tratamiento antibiótico de 8 días es tan eficaz como una de 15 días. Sin embargo, en este ensayo sólo fueron incluidos un 35% de los enfermos con sospecha clínica de NAVVM.

La sospecha clínica de NAVVM induce el uso precoz de antibióticos, ya que el retraso en el comienzo del tratamiento se asocia a un incremento de la mortalidad. Pero la prolongación en el uso de los antibióticos, por ejemplo, en el caso en que no se confirme la NAVVM, aumenta los costes y posiblemente la aparición de sobreinfecciones causadas por flora multirresistente. En un ensayo clínico con asignación aleatoria³, 81 enfermos con

sospecha de NAVVM y un valor ≤ 6 puntos del *Clinical pulmonary infection score* (baja probabilidad de neumonía) (tabla 1), fueron evaluados al tercer día de tratamiento antibiótico. La estrategia basada en la interrupción del tratamiento antibiótico, en comparación con la estrategia basada en el tratamiento prescrito por el médico a cargo del enfermo, en los enfermos cuyo *Clinical pulmonary infection score* permanecía ≤ 6 se asoció a una disminución en la duración del tratamiento (7 días), de los costes y de la incidencia de sobreinfección (del 38% al 14%).

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad de una política formal de interrupción del tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha clínica de NAVVM.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: una UCI médica de un hospital universitario en EE.UU. La responsabilidad del tratamiento era de los intensivistas a cargo de la UCI.

Período de estudio: abril de 2002 a julio de 2003.

Pacientes (tabla 2) (figura 1):

Criterios de inclusión: 1. Edad > 18 años; 2. Tratamiento antibiótico por sospecha NAVVM.

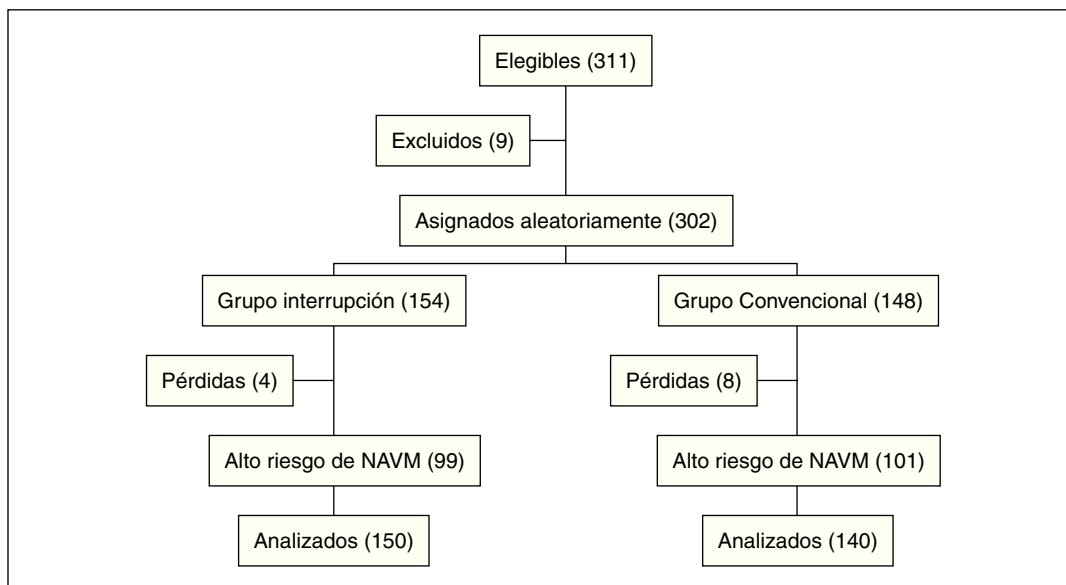
Criterios de exclusión: pacientes trasladados a la UCI médica desde otra UCI del centro hospitalario.

Tabla 1. *Clinical pulmonary infection score* modificado

Puntos	0	1	2
Secreciones traqueales	Ausentes	Abundantes no purulentas	Abundantes y purulentas
Temperatura, °C	≥ 36,5 y ≤ 38,4	≥ 38,5 y ≤ 38,9	≥ 39 y ≤ 36
Leucocitos, por μl	≥ 4.000 y ≤ 11.000	< 4.000 o > 11.000	< 4.000 o > 11.000 + ≥ 500 cayados
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg	> 240 o SDRA o insuficiencia cardíaca		≤ 240 y no evidencia de SDRA
Infiltrados radiológicos	No	Difusos	Localizados
Progresión de infiltrados	No		Progresión en ausencia de SDRA e insuficiencia cardíaca
Microbiología	Ausencia o poco crecimiento de microorganismos patógenos	Crecimiento moderado o alto de microorganismos patógenos	Crecimiento moderado o alto de microorganismos patógenos + tinción de grampositiva para los mismos microorganismos

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo. Al inicio se calculó el *score* con las 5 primeras variables. Al tercer día se calculó con las 7 variables.

Fig. 1



Intervenciones que se comparan:

Grupo de interrupción: un investigador del estudio recomendaba la interrupción del tratamiento antibiótico al médico responsable del paciente en el momento en que se cumplían uno de los 2 siguientes criterios:

1. Etiología no infecciosa de los infiltrados pulmonares (atelectasia, edema de pulmón...).
2. Todos los siguientes: a) temperatura ≤ 38,3 °C; b) leucocitos < 10000/ μl , o descenso > 25% del valor máximo; c) mejoría o no progresión de los infiltrados pulmonares; d) ausencia de esputo purulento; e) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ > 250 mmHg.

Grupo convencional: duración de tratamiento antibiótico de acuerdo al juicio clínico del médico responsable.

En ambos grupos el tratamiento empírico recomendado estaba predefinido.

Enmascaramiento: no.

Desenlaces principales: aunque los autores refieren que el desenlace principal fue la duración del tratamiento antibiótico realmente se desconoce, ya que no consta sobre qué hipótesis se calculó el tamaño muestral.

Análisis por intención de tratar: sí.

18% de los enfermos desarrollaron un nuevo episodio de neumonía.

Resultados principales (tabla 3): la duración de la ventilación mecánica, de la estancia en UCI, de la estancia hospitalaria y la mortalidad fue similar en ambos grupos. La sobreinfección fue similar en ambos grupos:

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: propio hospital y Elan Pharmaceuticals.

Tabla 2. Características generales

	Grupo interrupción (n = 150)	Grupo convencional (n = 140)
Edad, años, media	60	60
Género, hombres,%	45	55
APACHE II, media	23	23
Motivo de VM,%		
Insuficiencia respiratoria multifactorial	50	46
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	17	19
Sepsis	16	19
Otros	17	16
Comorbilidades,%		
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	25	34
Insuficiencia cardíaca	23	29
Malignidad	27	19
Inmunosupresión	15	22
HIV positivo	5	4
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg, media	234	245
Pacientes con criterios de alto riesgo de NAVM*,%	66	72
Tratamiento antibiótico empírico adecuado,%	93	94
Microbiología,%		
<i>S. aureus</i> meticilina resistente	21	19
<i>S. aureus</i> meticilina sensible	11	14
<i>P. aeruginosa</i>	11	10
Otros gramnegativos	23	20
<i>Aspergillus/Candida</i> sp.	10	9
Otros patógenos	11	16
No aislamiento	20	25

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.

*Aunque los autores no refieren explícitamente en el texto la definición de alto riesgo, se puede asumir que se refieren a un valor > 6 del *Clinical pulmonary infection score* modificado.

Tabla 3. Duración del tratamiento

	Grupo interrupción* (n = 150)	Grupo convencional (n = 140)	p
Duración de tratamiento antibiótico, días, media			
Global	6,0	8,0	< 0,001
Frente a microorganismos grampositivos	2,3	4,8	< 0,001
Frente a microorganismos gramnegativos	5,8	7,1	0,02
Frente a anaerobios	1,2	1,2	0,9

*La recomendación de interrumpir el tratamiento fue seguida en el 89% de los casos.

Conclusiones de los autores: La aplicación de un protocolo de interrupción del tratamiento antibiótico empírico, iniciado por sospecha de NAVM, se asocia con una disminución de la duración de dicho tratamiento sin que se asocie a un incremento de riesgo de complicaciones.

Conclusiones de los revisores: Este estudio presenta notables problemas que limitan su validez y conclusiones.

La ausencia de cálculo previo de tamaño muestral se asocia frecuentemente a la obtención de una muestra que se va ampliando hasta conseguir la significación estadística deseada. Ello habitualmente conlleva la realización de múltiples análisis intermedios que aumentan la probabilidad de obtener los resultados deseados por azar (error tipo I).

Resulta muy llamativo que el tratamiento de la NAVM (no se describe cuántos episodios son considerados finalmente como NAVM) asociada a cultivos positivos a microorganismos grampositivos sean tratados sólo 2,3 días en un grupo y 4,8 en otros. De igual modo la duración del tratamiento de los episodios con cultivos positivos a microorganismos gramnegativos, 5,8 y 7,1 días, es muy inferior a las recomendaciones habituales y a los hallazgos de otros ensayos clínicos³.

La generalización de estos resultados a otras UCI está muy limitada por el tipo de enfermos incluidos en el estudio y fundamentalmente por la ausencia de una definición de “sospecha clínica”, ya que el contenido de este término tan impreciso puede variar notablemente entre las diferentes UCI. Una mejor valoración de la generalización de estos resultados se podría hacer si los autores hubieran comunicado los resultados de las estrategias comparadas en el subgrupo de enfermos con alta probabilidad de tener NAVM.

Las limitaciones de este estudio y los beneficios marginales obtenidos (reducción de 2 días de tratamiento antibiótico) hace que posiblemente la mayor fortaleza del estudio sea la de llamar de nuevo la atención sobre la necesidad de re-evaluación diaria del tratamiento antibiótico en los enfermos que lo reciben por sospecha de NAVM.

Bibliografía

1. Jordá R, Torres A, Ariza FJ, Álvarez F, Barcenilla F y comisión de Expertos del GTEI-SEMICYUC, TIR-SEPAR y GEIH-SEIMC. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004;28:262-78.
2. 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.

Revisado Med Intensiva 2004;28:290-93.

3. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-11.

Actualización del estudio ASSENT-3

En los pacientes con infarto agudo de miocardio la administración en la fase aguda de tenecteplasa con enoxaparina o de tenecteplasa con heparina no fraccionada o de tenecteplasa (mitad de dosis), abciximab y heparina no fraccionada, se asocian a la misma mortalidad al cabo de 1 año.

In patients with acute myocardial infarction treatments with tenecteplase plus enoxaparin or tenecteplase plus unfractionated heparin or tenecteplase (half dose) plus abciximab plus unfractionated heparin are associated with similar 1 year mortality.

Artículo: Sinnaeve PR, Alexander JH, Bogaerts K, Belmans A, Wallentin L, Armstrong P, et al. Efficacy of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: One-year follow-up results of the Assessment of the safety of a new thrombolytic-3 (ASSENT-3) randomized trial in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:993-8.

Antecedentes: los investigadores del estudio ASSENT-3¹ comunicaron los resultados de dicho estudio en el que comparaban la eficacia y seguridad de tres estrategias antitrombóticas aplicadas junto con tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio. Se comunicó el desenlace principal del estudio que consistía en la combinación de mortalidad a los 30 días o reinfarto o isquemia refractaria durante la hospitalización. La metodología empleada en el estudio, la población de estudio, las intervenciones, el desenlace a los 30 días, la financiación y las conclusiones fueron previamente revisadas en *Medicina Intensiva*².

Objetivo de la actualización: comunicar los resultados de la mortalidad a 1 año de la intervención.

Resultados (tabla 1): el seguimiento de los enfermos se pudo hacer en el 97,0% de los pacientes del grupo tenecteplasa + heparina no fraccionada, 97,7% del grupo tenecteplasa + enoxaparina y 97,8% del grupo de mitad de dosis de tenecteplasa + abciximab + heparina no fraccionada.

En el análisis por subgrupos los enfermos diabéticos tratados con abciximab tuvieron mayor mortalidad que el tratado con heparina no fraccionada [RR 1,64 (IC 95%: 1,06 a 2,63)].

Tabla 1. Mortalidad a los 30 días y a 1 año (%)

	30 días	1 año
Grupo tenecteplasa + enoxaparina	5,4	8,1
Grupo tenecteplasa + heparina no fraccionada	6,0	7,9
Grupo tenecteplasa (1/2 dosis) + abciximab + heparina no fraccionada	6,6	9,3

VMNI: ventilación mecánica no invasora.

Conclusiones de los autores: A pesar de la reducción en las complicaciones isquémicas a los 30 días tras el infarto agudo de miocardio en los grupos enoxaparina y abciximab en relación con el grupo de heparina no fraccionada, la mortalidad al año es similar en los tres grupos.

Conclusiones de los revisores: El presente artículo no modifica las conclusiones ya publicadas con el resultado de la valoración de los tratamientos a los 30 días, ni la aplicabilidad de este ensayo clínico a la práctica clínica.

Bibliografía

1. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with wnoxaparin, abciximabor, unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.

2. Comparación de la eficacia y seguridad de la combinación de tenecteplasa con enoxaparina, heparina no fraccionada o abciximab con dosis reducidas de heparina no fraccionada. *Med Intensiva* 2002;26:520-3.

Glosario

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).

IRR (incremento relativo del riesgo): es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un suceso (p. ej. mortalidad) expresada en porcentaje. Se calcula $(1-RR) * 100\%$.

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

NNP (número necesario para perjudicar): es el número de pacientes que hay que tratar para producir un efecto adverso. Se calcula: $NNP = 100/RAR$.