

Título original: Antimicrobials for the Treatment of Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia in Critically ill Patients: A Systemic Review and Bayesian Network Meta-analysis

Autores: Jung S, Lee S, Lee J y colaboradores

Institución: Seoul National University, Seúl, Corea del Sur

Fuente: Critical Care 21(319):1-15, Dic 2017



Tratamiento Antimicrobiano Óptimo de la Neumonía por *Acinetobacter baumannii*

*Se compararon 15 tratamientos antimicrobianos contra la neumonía por *Acinetobacter baumannii* resistente a fármacos en pacientes graves.*

El sulbactam sería la mejor opción de tratamiento respecto de la supervivencia, pero para la toma de decisiones terapéuticas se deben considerar las pruebas individuales de sensibilidad a los antimicrobianos.

Introducción

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es una de las causas principales de muerte en pacientes en estado crítico. Las tasas de mortalidad por NIH o por neumonía asociada con el ventilador (NAV) en unidades de cuidados intensivos (UCI) varían del 38% al 70% o más. Uno de los patógenos más comunes en estos casos es *Acinetobacter baumannii* (AB), un microorganismo que suele tener virulencia alta y ser resistente (R) o ampliamente resistente (AR) a los fármacos. Uno de los principales factores de riesgo para las infecciones bacterianas por AB-R y AB-AR en la UCI es la terapia antibiótica inadecuada. Actualmente, los tratamientos antimicrobianos basados en colistina, sulbactam y tigeciclina se consideran opciones reservadas de tratamiento para las infecciones por AB-R y AB-AR. Sin embargo, hasta la fecha no hay consenso basado en evidencia sólida que permita confirmar la superioridad terapéutica de la monoterapia o la terapia combinada y las preferencias clínicas entre varios regímenes de combinación de antimicrobianos.

El metanálisis en red (MR) es una metodología estadística relativamente novedosa, que integra evidencia directa de comparaciones por pares y evidencia indirecta entre los estudios. En comparación con los metanálisis convencionales, el MR permite comparaciones entre múltiples tratamientos de manera simultánea, incluso cuando los tratamientos no se compararon directamente. El enfoque bayesiano permite conocer las fortalezas de los datos en múltiples estudios y no requiere una suposición de distribución normal. Por lo tanto, el enfoque bayesiano es más favorable que el enfoque frecuentista cuando se incluye una cantidad pequeña de estudios en cada par de comparaciones. En este escenario, el objetivo del presente MR fue evaluar la eficacia comparada de las opciones antimicrobianas actual-

mente disponibles, incluida la monoterapia y la terapia combinada, para el tratamiento de pacientes graves con NIH causada por AB-R o AB-AR, mediante MR con enfoque bayesiano.

Métodos

Se aplicaron las normas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Mediante búsquedas en PubMed, Embase y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* se identificaron artículos publicados hasta el 31 de marzo de 2017. Se incluyeron ensayos controlados y aleatorizados (ECA) y estudios de observación que compararon agentes antimicrobianos para el tratamiento de pacientes adultos críticamente enfermos con NIH o NAV causada por AB-R o AB-AR. Los estudios debían aportar información para, al menos, uno de los siguientes resultados: mortalidad por cualquier causa (criterio principal de valoración), curación clínica o erradicación microbiológica (criterios secundarios de valoración). La calidad de los ECA incluidos se evaluó con la *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*, mientras que para los estudios de observación se aplicó la *Newcastle-Ottawa Scale*. La heterogeneidad de los efectos del tratamiento entre los ensayos en cada par se examinó mediante la prueba de la Q y se cuantificó con el estadístico I^2 . El supuesto de consistencia se rechazó cuando el valor p de la prueba de inconsistencia fue < 0.05 . El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo y pruebas de Egger, cuando se incluyeron 10 estudios o más en cada metanálisis por pares. Se realizó MR bayesiano para comparaciones múltiples, con modelos de efectos fijos y aleatorios. Los tratamientos antimicrobianos se clasificaron según el valor de la superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA [surface under the cumulative ranking curve]), junto con la mediana estimada de la tasa de resultados y los intervalos de credibilidad (ICr) del 95%. Las probabilidades de superioridad (P) indicaron las probabilidades de que el *odds ratio* (OR) fuera < 1 para la mortalidad por cualquier causa y > 1 para la curación clínica y la erradicación microbiológica. El tratamiento con $p > 97.5\%$ o $p < 2.5\%$ se consideró estadísticamente superior o inferior al comparador, respectivamente.

Resultados

Se analizaron 23 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (4 ECA, 3 estudios prospectivos y de observación y 16 estudios retrospectivos), con 2118 pacientes adultos. El MR evaluó 15 tratamientos antimicrobianos diferen-

tes: colistina por vía intravenosa (COL IV), sulbactam (SUL) y tigeciclina (TIG), como monoterapia o en terapia combinada. Los tratamientos con SUL y TIG en dosis altas (DA) se categorizaron por separado. La media (o mediana) de edad de los pacientes fue de 48 a 82 años. La puntuación media en la escala APACHE II fue de 12 a 24. La mayoría de los estudios informaron comparaciones de 2 grupos, excepto 2 estudios que efectuaron comparaciones de 3 grupos. Predominaron las comparaciones por pares de antimicrobianos con COL IV. La COL IV también se utilizó como nodo puente para construir la red con bucle cerrado para las comparaciones indirectas. Por lo tanto, la COL IV se seleccionó como comparador común en el MR con enfoque bayesiano. En general, no se observó heterogeneidad estadísticamente significativa en la mayoría de las comparaciones directas por pares para cada resultado, excepto para dos pares de comparación: SUL más COL IV (SUL + COL IV) respecto de carbapenem más COL IV (CAR + COL IV) para la morta-

lidad por cualquier causa ($I^2 = 43.2\%$), y COL IV respecto de TIG para la erradicación microbiológica ($I^2 = 53.4\%$), que mostraron heterogeneidad moderada, pero sin ser estadísticamente significativa ($p > 0.1$). No se evaluó el sesgo de publicación porque el número de estudios incluidos en cada par fue menor de 10. No hubo evidencia de inconsistencia significativa en la red para cada valoración ($p > 0.05$). Todas las estimaciones bayesianas del MR derivaron de modelos de efectos fijos, debido a su mejor ajuste para los tres resultados (mortalidad por cualquier causa, criterio de información de desviación [CID] modelo fijo = 84, frente a CID modelo aleatorio = 86; curación clínica, 68 frente a 70; erradicación microbiológica, 71 frente a 73). Para la mortalidad por cualquier causa, la monoterapia con SUL ocupó el primer lugar (SUCRA: 100%; mediana de la tasa de resultados: 0.18, ICr 95%: 0.04 a 0.42) entre los 15 tratamientos antimicrobianos analizados. Cuatro tratamientos, además de SUL, obtuvieron una clasificación más alta que la de COL IV (SUCRA: 57.1%): SUL DA (SUCRA: 85.7%), fosfomicina (FOS) más COL IV (SUCRA: 78.6%), COL por vía inhalatoria (INH) más COL IV (SUCRA: 71.4%) y TIG DA (SUCRA: 71.4%). La rifampicina (RIF) más COL IV (SUCRA: 57.1%) obtuvo la misma clasificación que el tratamiento con COL IV. La terapia con SUL más COL IV (SUCRA: 7.1%) ocupó el puesto más bajo entre los 15 tratamientos antimicrobianos evaluados (Figura 1).

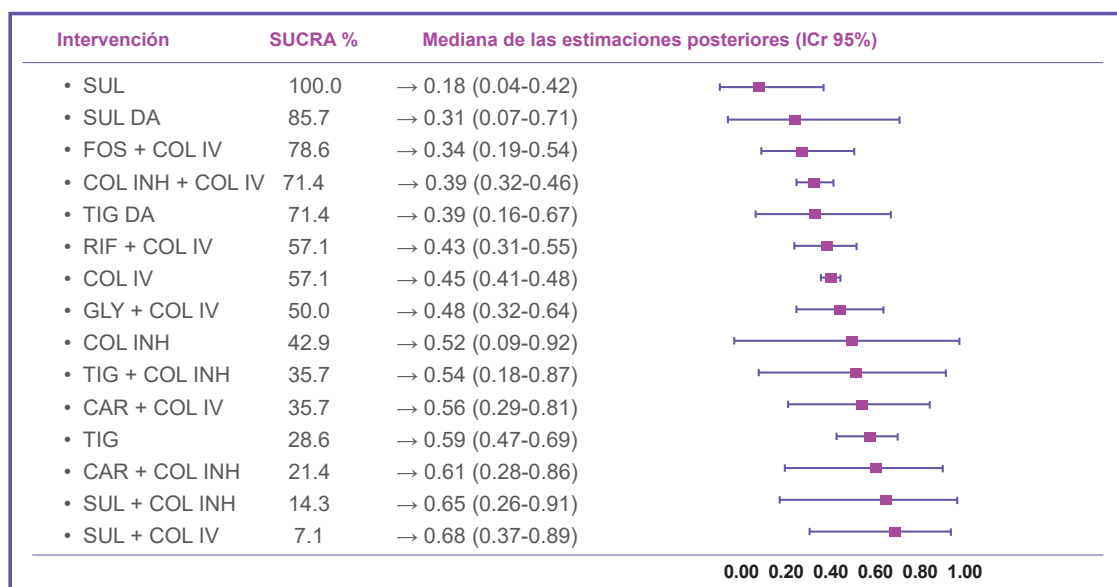


Figura 1. Superficie bajo la curva de la clasificación acumulada (SUCRA [surface under the cumulative ranking curve]) y estimaciones posteriores del efecto del tratamiento sobre la mortalidad por cualquier causa. Un mayor valor SUCRA indica una mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento para reducir la mortalidad por cualquier causa.

CAR, carbapenem (imipenem o meropenem); COL, colistina; ICr, intervalo de credibilidad; FOS, fosfomicina; GLY, glucopéptido (vancomicina o teicoplanina); DA, dosis alta; INH, por vía inhalatoria; IV, por vía intravenosa; RIF, rifampicina; SUL, sulbactam; TIG, tigeciclina.

En la actualidad, los tratamientos antimicrobianos basados en colistina, sulbactam y tigeciclina se consideran opciones apropiadas para las infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

En cuanto a la curación clínica, la comparación abarcó 12 tratamientos. La TIG DA ocupó el primer lugar (SUCRA: 90.9%; mediana de tasa de resultados: 0.72; ICr 95%: 0.43 a 0.91). La COL IV y la TIG estuvieron en el séptimo lugar. Además de TIG DA, COL INH + COL IV, RIF más COL IV, SUL DA, SUL y FOS más

COL IV obtuvieron una clasificación más alta que COL IV. El SUL + COL IV y el carbapenem (CAR) más COL DA fueron los dos tratamientos con la clasificación más baja, con el mismo valor SUCRA (9.1%). Para la erradicación microbiológica, la combinación FOS más COL IV obtuvo el mayor puntaje (SUCRA: 100%; mediana de tasa de resultados: 0.95; ICr 95%: 0.73 a 1) entre los 15 tratamientos antimicrobianos evaluados. El segun-

do tratamiento con mayor puntaje fue SUL, con un valor SUCRA del 92.9%, seguido de SUL más COL INH (SUCRA: 85.7%) y RIF más COL IV (SUCRA: 64.3%). Los tratamientos con CAR más COL INH, CAR más COL IV y SUL más COL IV ocuparon los lugares subsiguientes. Los tratamientos con COL INH más COL IV, COL INH y TIG más COL INH ocuparon los puestos del octavo al décimo, seguidos de COL IV.

El tratamiento con TIG tuvo la clasificación más baja entre los 15 tratamientos antimicrobianos evaluados (SUCRA: 7.1%). En el gráfico de clasificación SUCRA agrupado en las tres dimensiones del eje X (mortalidad por cualquier causa), eje Y (curación clínica) y tamaño de la burbuja (erradicación microbiológica), en general SUL se asoció con un efecto terapéutico más favorable que otros tratamientos para las tres variables de valoración.

El tratamiento con SUL fue significativamente superior a la COL IV para reducir la mortalidad por cualquier causa (OR: 0.27, ICr 95%: 0.06 a 0.91), con una probabilidad de superioridad del 98.1% (P). El tratamiento con TIG (OR: 1.75, ICr 95%: 1.09 a 2.81) se asoció con una tasa de mortalidad por cualquier causa más alta que la COL IV con 1% de P, lo que indica que TIG es significativamente inferior a la COL IV ($p < 2.5\%$) para reducir la mortalidad por cualquier causa.

En términos de curación clínica, solo COL INH más COL IV fue significativamente superior a la COL IV (OR: 1.67, ICr 95%: 1.2 a 2.29), con valor de P del 99.9%. Con excepción de COL INH más COL IV, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre COL IV y los 10 tratamientos antimicrobianos evaluados para la curación clínica. Los tratamientos con FOS + COL IV (OR: 15.2, ICr 95%: 2.27 a 428.6), RIF más COL IV (OR: 1.88, ICr 95%: 1.14 a 3.13) y SUL (OR: 4.82, ICr 95%: 1.22 a 25.83) fueron significativamente superiores a COL IV en términos de la tasa de erradicación microbiológica. Por último, TIG fue significativamente inferior a COL IV ($p = 1.7\%$; OR: 0.4, ICr 95%: 0.16 a 0.94) para la erradicación microbiológica. En los análisis de sensibilidad, los órdenes basados en los valores de SUCRA y el significado estadístico permanecieron similares.

Conclusión

El MR con enfoque bayesiano proporciona evidencia clínicamente significativa para optimizar el régimen antimicrobiano en pacientes graves con neumonía por AB-R o AB-AR. Entre 15 esquemas antimicrobianos diferentes investigados por su beneficio en la supervivencia, SUL fue la mejor opción. Además de SUL, la terapia con FOS más COL IV, SUL DA, COL INH más COL IV y TIG DA podrían ser alternativas terapéuticas adecuadas.

Los resultados comparativos deben ajustarse al resultado de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos de cada paciente al tomar decisiones terapéuticas. Según los investigadores, son necesarios estudios apropiados y bien controlados para verificar de manera prospectiva los hallazgos del presente estudio en pacientes con NIH.

El sulbactam parece la mejor opción de tratamiento en cuanto a la supervivencia en pacientes con neumonía por *Acinetobacter baumannii*.