



PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Estudio Multicéntrico Internacional sobre Traqueobronquitis Asociada a la Ventilación Mecánica. (TAVeM project)

Versión del Protocolo	1 – 12 de abril de 2013
Número de Protocolo (Clinicaltrial.gov)	NCT01791530
Promotores:	Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) / Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas (GTEI) Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (FEPIMCTI)
Investigadores Coordinadores:	Ignacio Martín-Loeches MD,PhD (Hospital Parc Tauli – Sabadell , España) Alejandro Rodríguez MD,PhD (Hospital Joan XXIII – Tarragona, España)
Comité Director	Dr. José Cuñat (SEMICYUC – España) Dr. Francisco Álvarez-Lerma (SEMICYUC – España) Dr. Sebastián Ugarte (FEPIMCTI – Chile) Dr. Carmelo Dueñas (FEPIMCTI – Colombia) Dr. Jorge Sinclair (FEPIMCTI – Panamá) Dr. Daniel Curcio (Argentina) Dr. Pedro Pova (Portugal) Dr. Jorge Salluh (Brasil) Dr. Saad Nseir (Francia)



Justification

La Traqueobronquítis asociada a la ventilación mecánica (TAVeM) es una complicación que puede observarse durante con relativa frecuencia en pacientes ventilados¹. La neumonía es la segunda infección más frecuente en el hospital y la primera en las Unidades de Medicina Intensiva (UCI) la cual se puede incrementar hasta 20 veces en presencia de ventilación mecánica (VM) , siendo considerada entonces como neumonía asociada a la VM (NAV)². Mientras que la información disponible sobre el diagnóstico, tratamiento e impacto de la NAC en los pacientes críticos es muy abundante^{3,4,5}, la incidencia de TAVeM es incierta , en parte porque su definición es muy controvertida^{6,7,8}. Por otra parte, tampoco resulta claro el significado de la colonización traqueobronquial como un factor de riesgo estrechamente asociado al desarrollo de NAV^{9,10}. Diversos factores han sido relacionados con el desarrollo de la infección del tracto respiratorio inferior en los pacientes con VM. Sin embargo, estos factores son similares para el desarrollo de NAV y TAVeM y no permiten diferenciar, en la dinámica del proceso infeccioso, si una entidad (TAVeM) se encuentra o no estrechamente relacionada con la otra (NAV).

Incidencia de TAVeM

La incidencia de TAVeM es muy variable ^{11,12,13,14}. Malacarne y col.¹¹ en un estudio prospectivo realizado en 71 UCIs Italianas que incluyó a más de 9000 pacientes observaron una incidencia de infección intra-UCI del 11,4%. TAVeM (15,5%) fue la tercera causa más común de infección después de la neumonía (47%) y de la infección del tracto urinario (26%). Otro estudio¹⁵ observe una incidencia de TAVeM del 10,6%, con una prevalencia significativamente mayor en pacientes con



patología quirúrgica (15,3%) respecto de la médica (9.9%. $P = 0.01$). Por el contrario, Dallas y Col.¹⁶ Realizaron un estudio con 111 pacientes con el objetivo de determinar la incidencia de NAV y TAVeM. Los autores observaron que la TAVeM se desarrolló con menor frecuencia que la NAV (1.4% versus 4.0%; $p < 0.001$) y que la presencia de TAVeM fue similar en pacientes con patología quirúrgica o médica (1.3% vs. 1.5%; $P = 0.845$). La principal limitación de los estudios es el uso de criterios poco definidos e inespecíficos para definir TAVeM.

Transición de TAVeM a NAV

Si se consideran los resultados del estudio de Dallas y Col.¹⁶ la progresión de TAVeM a NAV ocurre en un 32.1% de los pacientes, a pesar de recibir un tratamiento antibiótico (ATB) adecuado en esos momentos. Esta incidencia es muy superior a que fue observada (9%) en un estudio prospectivo con un significativo número de pacientes. Sin embargo, es interesante remarcar que en un estudio randomizado realizado para estudiar el tratamiento ATB en la NAV, el 34% de los pacientes con TAVeM desarrollaron posteriormente NAV. Sin embargo, esto ocurrió en sólo en 3 de 22 casos (13,6%) en el grupo de pacientes que recibían ATB¹⁷. Las diferencias entre los últimos 2 estudios pueden deberse a la baja prevalencia de pacientes con enfermedad pulmonar crónica (EPOC) o bien a la falta de una vigilancia de la colonización traqueal en el primer estudio. En cualquier caso, si la TAVeM es un paso previo inexcusable para desarrollar NAV es un tema aún poco claro y de actual controversia.



Definición

El diagnóstico de TAVeM es controvertido y representa el principal problema para saber cuál es la incidencia real de esta entidad^{18,19}. El diagnóstico de TAVeM se considera cuando en un paciente en VM aparece fiebre, leucocitosis y presencia de secreciones purulentas nuevas o bien aumento de las mismas por el tubo orotraqueal. Una dificultad adicional e importante en la definición habitual de TAVeM (con a finalidad de diferenciarla de la NAV) es el punto de definir la ausencia de infiltrados pulmonares (consolidación). Las evidencias clínicas sugieren que la radiografía de tórax no es un adecuado estudio para descartar la presencia de consolidación y por ende diferenciar ambas entidades. Un grupo de trabajo sobre neumonía nosocomial y NAV de la European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)) ha publicado recientemente definiciones para estas entidades. Así, la definición de Traqueobronquitis nosocomial incluye la presencia de secreciones purulentas traqueales luego de ≥ 48 horas de hospitalización o VM a lo cual se agrega 2 o más de las siguientes condiciones : fiebre ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), leucocitosis ($\geq 12 \times 10^9/\text{L}$), un crecimiento significativo en las secreciones respiratorias ($\geq 10^3$ cfu/mL para cepillo protegido (PBS) y $\geq 10^5$ cfu/mL para aspirado traqueal (BAS); ausencia de nuevos infiltrados pulmonares compatibles con neumonía y como un criterio muy importante, la ausencia de otras causas de fiebre. Esta definición necesita ser validada ya que podría sobre-diagnosticar la incidencia de TAVeM y condicionar un elevado uso de ATB.



Razón del estudio

Considerando la posibilidad de una elevada incidencia de TAVeM en los pacientes en VM, su potencial importancia como un factor de riesgo para el desarrollo de NAV y ante la posibilidad que su tratamiento pueda reducir la incidencia de NAV, es que proponemos un estudio internacional multicéntrico para validar una definición consensuada de TAVeM así como determinar su incidencia real y el papel de la TAVeM en el posterior desarrollo de NAV

Objetivo Primario

Determinar la incidencia de TAVeM en un número elevado de pacientes que requieren intubación orotraqueal y VM por un periodo superior a las 48 horas.

Objetivos secundarios

- 1) Determinar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de TAVeM
- 2) Determinar la incidencia y los factores de riesgo para la progresión de TAVeM a NAV
- 3) Determinar los microorganismos asociados a TAVeM y su variabilidad regional
- 4) Determinar el impacto de la TAVeM sobre mortalidad, estancia en UCI , días libres de ATB y días libre de VM**

Método

Se trata de un estudio multicéntrico internacional con la participación de diferentes UCIs de Europa (España, Francia, Portugal) y Latinoamérica.

Criterios de Inclusión

Se incluirán los primeros 10 – 20 pacientes consecutivos que requieran VM y en los cuales se prevea una duración de la misma superior a 48 hs.

Criterios de Exclusión

- 1) Una duración de la VM inferior a 48 horas.
- 2) Traqueostomía al ingreso a UCI

Definiciones

- La TAVeM se definirá por lo siguientes criterios^{5,6}
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa que lo justifique
 - Secreciones purulentas
 - Cultivo positivo de aspirado traqueal (BAS) cuantitativo ($\geq 10^5$ cfu/mL) o lavado broncoalveolar (BAL) ($\geq 10^4$ cfu/mL)
 - No signos radiológicos compatibles con neumonía

Solamente se registrará el primer episodio de TAVeM o NAV una vez incluido el paciente. Los episodios posteriores no serán considerados para el presente análisis.

- NAV se define como⁷:
 - La presencia de infiltrados nuevos o la progresión de los existentes en la radiografía de tórax asociado a 2 o más de los siguientes criterios
 - Temperatura central $> 38.5^{\circ}\text{C}$ o $< 36.5^{\circ}\text{C}$,



- Leucocitosis $>10,000/\mu\text{L}$ or leucopenia $< 1,500/\mu\text{L}$,
- Secreciones purulentas con un cultivo positivo en el BAS ($\geq 10^5$ cfu/mL), PSB (10^3 cfu/mL) o BAL (10^5 cfu/mL).

Los episodios de NAV se clasificarán en “precoces” cuando se desarrollan ≤ 5 días desde el inicio de la VM. Cuando la NAV aparezca posteriormente se considerarán NAV “tardías”.

- Transición TAVeM-NAV: Una NAV será considerada como subsecuente al desarrollo de una TAVeM cuando la NAV sea diagnosticada en la 96 horas posteriores al diagnóstico de TAVeM y el microorganismo responsable sea el mismo para ambas entidades⁶
- ATB previo se define como la administración de ATB por al menos 48 horas durante las 2 semanas previas al diagnóstico de TAVeM.
- El ATB sera considerado “adecuado” para el tratamiento de la TAVeM cuando al menos uno de los administrados sea activo *in vitro* para los microorganismos responsables.
- Desescalada terapéutica se define como: reducción del número de ATB administrados o la reducción del espectro basado en los resultados del antibiograma.
- Inmunodepresión grave se define como la presencia de neutropenia (neutrófilos $<500/\mu\text{L}$), tumor sólido, enfermedad hematológica maligna, terapia con altas dosis de corticoides ($> 1\text{mg/kg/día}$) de forma prolongada (> 1 mes) , infección por HIV ($\text{CD4} < 50/\mu\text{L}$ en los últimos 6 meses)
- EPOC se define de acuerdo con los criterios de la ATS/European Respiratory Society.



Datos:

Todos los datos serán anonimizados mediante un código generado de forma automática al introducirlos en el CRF online, con la finalidad de mantener la confidencialidad de los mismos.

- Ingreso a UCI:

Se registrarán los datos demográficos (edad, sexo), el nivel de gravedad mediante el SAPS II score, SOFA score y McCabe score, el tipo de pacientes (medico. Quirúrgico o traumático), las comorbilidades más frecuentes y la causa de ingreso a UCI.

- Durante la estancia en UCI:

- Al diagnóstico de TAVeM se registrará: CPIS score, SOFA score, temperatura, leucocitos, PCR, PCT (si es posible), microorganismo aislado, resistencia, ATB administrado previo y para el tratamiento (si se administra).
- Al diagnóstico de NAV se registrará: CPIS score, SOFA score, temperatura, leucocitos, PCR, PCT (si es posible), microorganismo aislado, resistencia, ATB administrado previo y para el tratamiento de la NAV.
- Después del diagnóstico de TAVeM se registrará: el desarrollo de NAV después de TAVeM, el no desarrollo de NAV, necesidad de traqueostomía, duración del tratamiento ATB, duración de la VM, estancia en UCI y mortalidad al alta de UCI. Se solicitará se evalúe la relación de la mortalidad con la complicación respiratoria (mortalidad posiblemente relacionada).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencia (%) y su distribución será controlada para testear su distribución normal. Las variables continuas se presentarán como medias y desviaciones estándar (DE) o como medias con su rango intercuartil (IQR). El análisis de los datos se realizará a través del programa estadístico SPSS software (SPSS, Chicago, IL). La comparación de las variables cualitativas se realizará mediante χ^2 test o test exacto de Fischer. Las variables continuas serán comparadas mediante el test de Student o Mann Whitney U test según corresponda. Todos las comparaciones con un valor de $p < 0,1$ serán incorporadas al análisis multivariado de regresión. El riesgo (OR) y su intervalo de confianza (IC 95%) será calculado para todas las variables significativas cualitativas en el análisis univariado y multivariado. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$.

Con la finalidad de determinar qué factores se asocian a la progresión de TAVeM hacia NAV, los pacientes, los pacientes que tienen TAVeM y desarrollan NAV serán comparados con aquellos con TAVeM pero sin posterior NAV utilizando análisis uni y multivariado. De igual forma para determinar los factores asociados al desarrollo de TAVeM se compararán los pacientes que desarrollen TAVeM respecto de aquellos con el mismo riesgo (VM) pero sin diagnóstico de TAVeM.

Desarrollo del Estudio

Se considera que el estudio tendrá una duración de 2 años. El proyecto ha sido dividido en 4 fases

1ª FASE

Durante esta fase se pretende conocer el conocimiento actual sobre TAVeM así como su diagnóstico y tratamiento instituido en Europa y América Latina. Para cumplir con este objetivo se desarrolló con la información publicada en revistas indexadas una encuesta en formato electrónico que fue distribuida en Europa (España, Portugal y Francia) y en toda América Latina (Anexo 1). El objetivo de esta encuesta fue conocer las características de la TAVeM en relación con el tipo de Hospital y UCI así como también investigar la variabilidad en el diagnóstico y tratamiento. Esta fase se ha realizado durante los meses de enero-marzo de 2013 y los datos de las 238 UCIs que respondieron a la encuesta encuentran en proceso de análisis.

2ª FASE

Una vez finalizada la encuesta, se iniciará la recogida de datos (trabajo de campo) de forma prospectiva. Los datos de los pacientes serán incorporados en un CRF electrónico por un periodo de 1 a 2 meses dependiendo del tamaño de la UCI hasta completar los 10-20 pacientes consecutivos con necesidad de VM por > 48h. Considerando el compromiso de participación de las 238 UCIs que han respondido la encuesta, el número de sujetos que se espera incluir oscilará entre 2380 y 4760 pacientes en 2 meses. Para llevar adelante esta Fase se cuenta con el apoyo científico y logístico de la SEMICYUC (España), FEPIMCTI, ClinicalRec Network (Argentina); Bricnet (Brasil), Sociedad Portuguesa de Cuidados Intensivos y Sociedad Francesa de Cuidados Intensivos.



Previamente al reclutamiento de pacientes se ha desarrollado la presente memoria del proyecto con la finalidad de la aprobación en el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) central (Hospital Parc Tauli , Sabadell , España) y la aprobación de los CEIC locales.

3ª FASE

Durante esta fase se realizará la validación de la base de datos y el análisis de los mismos. Se realizará la discusión de los resultados con los expertos y se iniciará la política de difusión del proyecto a través de la presentación de los resultados en diversos congresos y reuniones de la especialidad así como la preparación de manuscritos para enviar a publicar a revistas indexadas de la especialidad dentro del primer cuartil. Se ha acordado una política de publicación especial entre el Comité Director del proyecto la cual, teniendo en cuenta la naturaleza internacional y multicéntrica del estudio, planea realizar las publicaciones como un grupo de trabajo (TAVeM Study Group) que figurará como autor en todos los manuscritos generales. Todos los investigadores del grupo de estudio figurarán en un listado que será publicado al final de cada manuscrito.

4ª FASE

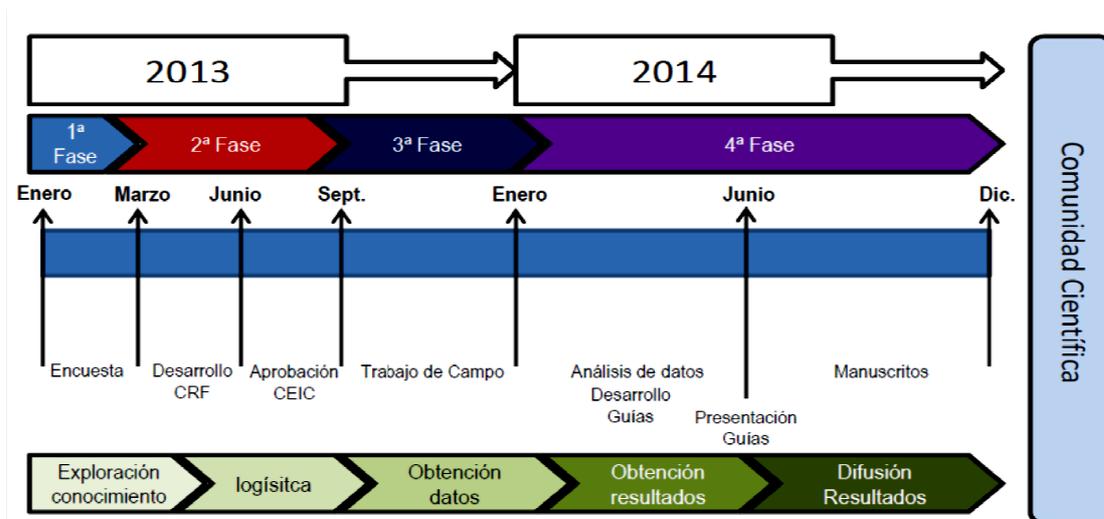
Mientras se desarrolla la FASE 3 y con el análisis de los datos, el Comité Director (o quienes ellos designen) desarrollarán un documento de consenso con recomendaciones (guidelines) para el diagnóstico, manejo y tratamiento de la TAVeM que será presentado en el Congreso de la FEPIMCTI/SEMICYUC en junio de 2014 para iniciar su difusión.



Consideraciones éticas

El estudio se ha diseñado de acuerdo con los estándares éticos sobre experimentación humana de nuestra institución y las guías de la World Medical Association para la investigación en seres humanos. También durante el estudio se seguirán las directrices nacionales e internacionales (declaración de Helsinki), el código deontológico de buenas prácticas del propio centro, y la normativa legal sobre confidencialidad de los datos [ley orgánica 15/199 de protección de datos de carácter personal (LOPD)]. Si los CEIC de cada centro lo considera necesario se obtendrán los consentimientos informados (CI) de todos los pacientes o en su defecto de sus familiares más cercanos.

Diagrama de flujo del estudio



Bibliografía

- ¹ Kollef MH. Prevention of ventilator-associated pneumonia or ventilator-associated complications: a worthy, yet challenging, goal. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):271-7
- ² Rello J, Diaz E, Rodríguez A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit :review of current thinking. *Clin Microbiol Infect.*2005; 11(suppl5):30–8.
- ³ Vidaur L, Sirgo G, Rodríguez A, Rello J. Clinical approach to the patients with suspected ventilador-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:965-74
- ⁴ Agbaht K, Lisboa T, Pobo A et al. Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference?. *Intensive Care Med* 2007;33:1387-95
- ⁵ Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Solé-Violán J et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care* 2007; 35:1888-95
- ⁶ Nseir S, Ader F, Marquette CH. Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 148-153
- ⁷ Craven DE, Chroneou A, Zias K, Hijalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis . The impac of target antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest* 2009;135:521-28
- ⁸ Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infectons, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40
- ⁹ Martín-Loeches I, Pobo A. What is new in ventilador-associated tracheobronchitis? *Clin Pulm Med* 2009 (in press)
- ¹⁰ Niederman MS, Ferranti RD, Ziegler A, Merrill WW, Reynolds HY. Respiratory infection complicating long-term tracheostomy: the implication of persistent gram-negative tracheobronchial colonization. *Chest* 1984; 85:39-44
- ¹¹ .- Malacarne P, Langer M, Nascimben E et al. Building a continuous multicenter infections surveillance system in the intensive care unit: finding from initial date set of 9493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 2008;36;1105-13.

- ¹² Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence aetiology and outcome. *Eur Respr J* 2002;20:1483-89
- ¹³ Rouby JJ, De Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1059-66
- ¹⁴ Rello J, Ausina V, Castella J et al. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients : influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992; 102:525-29.
- ¹⁵ Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence aetiology and outcome. *Eur Respr J* 2002;20:1483-89
- ¹⁶ Dallas J, Skrupky L, Abebe N, et al: Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT) in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest* 2010, in press
- ¹⁷ Nseir S, Favory R, Jozefowicz E et al. Antimicrobial treatment for ventilatorassociated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Critical Care*. 2008;12:R62
- ¹⁸ Craven DE. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm?. *Crit Care* 2008;12:157
- ¹⁹ Torres A, Valencia M. Does ventilator-associated tracheobrochitis need antibiotic treat?. *Crit Care* 2005;9:25