

5. Barberá MJ, Fernández-Huerta M, Jensen JS, Caballero E, Andreu A. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance: Prevalence and risk factors among a 2013–2014 cohort of patients in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis*. 2017;44:457–62.
6. Hamasuna R, Le PT, Kutsuna S, Furubayashi K, Matsumoto M, Ohmagari N, et al. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLOS ONE*. 2018;13:e0198355.
7. Couldwell DL, Tagg KA, Jeoffreys NJ, Gilbert GL. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS*. 2013;24:822–8.
8. Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M, Danielewski J, Garland SM, Jensen JS, et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:809–12.
9. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53:1565–74.
10. Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanaishi M, et al. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2376–82.

Miguel Fernández-Huerta^a, Judit Serra-Pladevall^a,
Juliana Esperalba^a y Mateu Espasa^{b,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mespasa@tauli.cat (M. Espasa).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.04.007>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Cómo limitar los sesgos en estudios cuasiexperimentales



How to limit bias in quasiexperimental studies

Sr. Editor:

En el original breve titulado «Profilaxis dual con teicoplanina añadida a cefazolina en la prevención de la infección de prótesis articular»¹, los autores intentan demostrar en un trabajo retrospectivo la efectividad de esta pauta en la reducción de las infecciones protésicas articulares causadas por cocos grampositivos en la cirugía primaria y electiva de artroplastia de cadera y rodilla. Agradecemos a los autores su contribución, y si bien es cierto que la profilaxis con betalactámicos más teicoplanina pudiera considerarse en algunas situaciones, no existe en la literatura evidencia de calidad que avale el uso de la profilaxis dual^{2–8}. Los autores reconocen las limitaciones de su trabajo al no ser un estudio aleatorizado, pero para poder evaluar la efectividad de una intervención en un estudio cuasiexperimental, es deseable, además de los análisis bivariados habituales, tener en cuenta otros factores que no se han considerado y que son frecuentes con los estudios ante-después, como la regresión a la media, el efecto de maduración y las variables de confusión. La regresión a la media es un fenómeno por el cual cuando los resultados se hallan en sus puntos extremos, lo más probable es que estén a punto de iniciar el camino de vuelta hacia un punto medio y, por tanto, el cambio pudiera haber ocurrido sin la intervención. El efecto de maduración es otro fenómeno por el cual los resultados obtenidos son debidos a los cambios que experimentan los pacientes en el tiempo o por ciclos estacionales. Para reducir la probabilidad que ocurran estos 2 fenómenos es necesario observar la tendencia de la variable resultado antes de la intervención, y hacer una observación más prolongada tras la intervención o el cambio de pauta para comprobar que no existe ni tendencia a la media ni efecto de maduración. En todo estudio antes-después son frecuentes los factores de confusión, más si el trabajo es retrospectivo. En el trabajo en cuestión, una regresión logística hubiera permitido controlar diversos factores de confusión, como pueden ser el índice de Charlson y las transfusiones, que fueron significativamente más frecuentes en el grupo control, o la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que, aunque sin diferencias significativas, ocurrió en el doble de pacientes en el grupo control. En este tipo de trabajos, también es deseable reflejar la adherencia a las medidas preventivas que se han demostrado eficaces en la prevención de la infección quirúrgica como la

descolonización de portadores de *S. aureus*, la adecuada preparación de los pacientes (higiene, rasurado, desinfección de la piel), el control de la glucemia perioperatoria, la adherencia a la profilaxis antibiótica utilizada o cambios en la práctica quirúrgica (drenajes, etc.). La regresión logística «estándar» en este tipo de estudios no estima la tendencia ni la pendiente de los cambios tras una intervención, por lo que los resultados obtenidos pueden estar sesgados y los cambios en el tiempo (tendencia) no ser detectados. Las técnicas de regresión segmentaria permiten estimar la asociación entre una intervención y la variable resultado controlando por factores de confusión, y estima los cambios de la media a diferentes niveles (intercepción) y las tendencias (pendientes). Las limitaciones de estos estadísticos son que requieren datos de múltiples intervalos de tiempo antes y después de la intervención (≥ 10 observaciones/modelo y parámetro a estudiar) para evitar sobreajustes, pero si es posible tener ≥ 24 observaciones (p. ej., 12 meses antes y 12 meses después de la intervención) se puede incluso detectar potenciales cambios estacionarios.

Los estudios cuasiexperimentales son muy utilizados para observar el impacto de determinadas intervenciones en la prevención y el tratamiento de la infección osteoarticular debido a la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados, por eso es importante que se realicen con una metodología adecuada. En caso contrario, resultados sesgados pueden llevarnos a una práctica clínica inadecuada. Animamos a todos los investigadores a tener en cuenta estos conceptos a la hora de diseñar y analizar los resultados de un trabajo cuasiexperimental. Creemos que los resultados de este estudio pueden animar a la realización de un ensayo aleatorizado, pero que no deben conducir a un cambio en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Barbero-Allende JM, García-Sánchez M, Montero-Ruiz E, Vallés-Purroy A, Plasencia-Arriba MÁ, Sanz-Moreno J. Dual prophylaxis with teicoplanin and cefazolin in the prevention of prosthetic joint infection [Article in English, Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:588–91.
2. Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:2702–7.
3. Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: comparative effectiveness of prophylactic antibiotics: Do surgical care improvement project guidelines need to be updated? *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:970–7.
4. Branch-Elliman W, Ripollone JE, O'Brien WJ, Itani KMF, Schweizer ML, Perencevich E, et al. Risk of surgical site infection, acute kidney injury, and *Clostridium difficile* infection following antibiotic prophylaxis with vancomycin plus a beta-lactam versus either drug alone: A national propensity-score-adjusted retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14:e1002340.

5. Liu C, Kakis A, Nichols A, Ries MD, Vail TP, Bozic KJ. Targeted use of vancomycin as perioperative prophylaxis reduces periprosthetic joint infection in revision TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;**472**:227–31.
6. Tornero E, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Bori G, Bosch J, Morata L, et al. Prophylaxis with teicoplanin and cefuroxime reduces the rate of prosthetic joint infection after primary arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;**59**:831–7.
7. Soriano A, Popescu D, García S, Bori G, Martínez JA, Balasso V, et al. Usefulness of teicoplanin for preventing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in orthopedic surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;**25**:35–8.
8. Capdevila A, Navarro M, Bori G, Tornero E, Camacho P, Bosch J, et al. Incidence and risk factors for infection when teicoplanin is included for prophylaxis in patients with hip fracture. *Surgery.* 2016;**17**:381–4.

María Dolores del Toro López^{a,b,*} y Jesús Rodríguez-Baño^{a,b}

^a *Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología Clínica y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España*

^b *Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdeltoro@us.es (M.D. del Toro López).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.04.009>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Respuesta a «Cómo limitar los sesgos en estudios cuasiexperimentales»



Reply to “How to limit bias in quasiexperimental studies”

Sr. Editor:

En primer lugar, queremos agradecer a los autores de la carta «Cómo limitar los sesgos en estudios cuasiexperimentales»¹ el interés mostrado por nuestra publicación y sus comentarios sobre la misma.

El objetivo de nuestro trabajo² es describir nuestra experiencia tras sustituir la profilaxis que se recomienda en las guías de práctica clínica de cirugía de artroplastia con cefalosporinas³, por una pauta de cefazolina + teicoplanina, después de detectar que en nuestro centro un elevado porcentaje de las infecciones de prótesis articular eran debidas a bacterias resistentes a las cefalosporinas, particularmente grampositivas, y de observar los resultados favorables obtenidos en otros centros con la adición de una dosis de teicoplanina a la habitual de cefalosporina⁴.

Estamos de acuerdo con los autores en que un estudio de este tipo tiene inherentes una serie de limitaciones metodológicas que deben ser tenidas en cuenta a la hora de valorar sus resultados y tomar decisiones basadas en ellos. Al utilizar un grupo de comparación histórico, el de los pacientes inmediatamente anteriores al cambio de pauta, el estudio está sometido a la posibilidad de sesgos. Es bien cierto que, como consecuencia de la falta de aleatorización, existen algunas diferencias entre los grupos, como un índice de comorbilidad mayor y un mayor porcentaje de pacientes transfundidos en el grupo de comparación. No creemos que la diferencia en la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina sea de importancia porque, aunque en valor relativo fueron el doble de pacientes en el grupo control, el número absoluto de pacientes es pequeño (10 y 5 en cada grupo, y no resulta estadísticamente significativo) y todos fueron descolonizados previo a la cirugía (de hecho, ninguno de estos pacientes sufrió infección, por lo que no afecta a los resultados). No mencionamos la adherencia al resto de medidas profilácticas porque la única diferencia durante el periodo control y el de intervención fue la adición de la teicoplanina, manteniéndose igual el resto de medidas (higiene, uso de antisépticos, retirada precoz de sondas y drenajes, control de glucemia perioperatoria...).

Estamos de acuerdo en los comentarios teóricos sobre los aspectos metodológicos o estadísticos del estudio, pero la mayoría de ellos, si no todos, pasan por tener un tamaño muestral que, en nuestro caso, se necesitarían muchos años para alcanzarlo. Por supuesto, un período mayor de observación sería conveniente para corroborar los resultados, limitando los sesgos mencionados por los autores, y haría más robusto el resultado de la intervención. Los

autores nos comprometemos a publicarlos cuando dispongamos de ellos.

Obviamente, son los ensayos clínicos aleatorizados los que brindan un mejor nivel de evidencia y permiten soslayar estos sesgos. Sin embargo, su realización ofrece dificultades por todos conocidas y además nos plantea la cuestión ética sobre si utilizar un grupo control manteniendo la cefazolina, sabiendo que en nuestro centro una parte importante de las bacterias causantes de infección de prótesis articular son resistentes a la misma, y someter así a estos pacientes a un exceso de riesgo de infección cuando ya se han comunicado experiencias favorables añadiendo una dosis de glucopéptido, con un perfil de efectos adversos favorable^{4,5}.

A nuestro juicio, más allá de las limitaciones estadísticas, que reconocemos, creemos que nuestro trabajo ofrece unos resultados plausibles por dos motivos. En primer lugar, los resultados son coherentes, pues al añadir un antibiótico que presenta actividad específicamente contra cocos grampositivos resistentes a meticilina disminuyen exclusivamente las infecciones por estos y, en cambio, las infecciones por gramnegativos permanecen sin cambios. Por otra parte, reproduce los resultados de otros estudios realizados con pautas similares⁴.

Si este trabajo debe conducir o no a un cambio en la práctica clínica habitual, será cada lector el que deberá valorarlo, en el caso que le sea de utilidad si tiene una problemática similar a la nuestra. Algunos autores ya se preguntan si, dado el cambio epidemiológico de la infección quirúrgica en general y protésica en particular, referido fundamentalmente a la cada vez mayor tasa de resistencias a los antibióticos, las actuales guías de profilaxis antibiótica (avaladas por ensayos clínicos realizados en el siglo pasado) siguen siendo eficaces a día de hoy^{6,7}. Las limitaciones metodológicas pueden hacer más o menos discutibles nuestras conclusiones, pero, indudablemente, no las descartan, hasta que se publique un trabajo con similar o mejor metodología que las refuten.

Conflicto de intereses

José María Barbero declara haber recibido honorarios por conferencias del laboratorio Angelini. Jose Sanz Moreno declara haber recibido honorarios por colaboraciones docentes y de asesoramiento de los laboratorios Gilead, Viid y Janssen. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Del Toro López MD, Rodríguez-Baño J. Cómo limitar los sesgos en estudios cuasiexperimentales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;**38**:48–9.
2. Barbero-Allende JM, García Sánchez M, Montero-Ruiz E, Vallés Purroy A, Plasencia-Arriba MA, Sanz-Moreno J. Profilaxis dual con teicoplanina añadida a cefazolina en la prevención de la infección de prótesis articular. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019;**37**:588–91.
3. Bratzler DW, Houck PM. *Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup*; American Academy of Orthopaedic Surgeons; American Association of