

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA



EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN
PERFUSIÓN CONTÍNUA VERSUS PERFUSIÓN INTERMITENTE EN
PACIENTES CON INFECCIÓN COMPLICADA O NOSOCOMIAL CON
SOSPECHA O AISLAMIENTO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

TESIS DOCTORAL

JESÚS COTRINA LUQUE
GRANADA, 2016

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Jesús Cotrina Luque
ISBN: 978-84-9125-873-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43694>

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN
PERFUSIÓN CONTÍNUA VERSUS PERFUSIÓN INTERMITENTE EN
PACIENTES CON INFECCIÓN COMPLICADA O NOSOCOMIAL CON
SOSPECHA O AISLAMIENTO DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

Memoria que presenta Jesús Cotrina Luque
Para optar al grado de doctor

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:
Dra. Dña. Maria Victoria Gil Navarro

Jesús Cotrina Luque

Aspirante al Grado de Doctor

El doctorando Jesús Cotrina Luque y la directora de la tesis Maria Victoria Gil Navarro garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Sevilla, a 4 de noviembre de 2015

Director/es de la Tesis Doctorando



Mª Victoria Gil

Fdo.: Maria Victoria Gil Navarro



Fdo.: Jesús Cotrina Luque

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Victoria Gil, mi directora de tesis, por su entusiasmo con el proyecto inicial, por su tiempo, dedicación, esfuerzo y sus buenos consejos siempre, incluso en épocas de pre y post-maternidad.

Al Dr. Miguel Ángel Calleja, por todas sus recomendaciones científicas y logísticas.

A la Dra. Josefa María González, por ser un excelente nexo de unión con la facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, el Programa de Doctorado y ser una excelente tutora.

A Ana Moreno, por su inestimable ayuda con los trámites y documentación. Muchas gracias Ana.

A mis compañeros y amigos médicos, enfermeros y farmacéuticos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, por toda su implicación en el Ensayo Clínico que ha sido el *alma matter* de toda esta tesis, sin vosotros esto no hubiera sido posible.

A todo el equipo de celadores, microbiólogos, bioquímicos, analistas del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y a todos los colaboradores de otros centros hospitalarios repartidos por la geografía española.

A mis padres, hermano, familia, Fran y amigos, por ser los motores que mueven mi vida. Sin vuestras palabras de aliento y vuestras inmensas fuerzas no hubiera conseguido este gran objetivo.

A mis padres y hermano.

A Fran.

ÍNDICE GENERAL

A- ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	10
B- ÍNDICE DE TABLAS.....	13
C- ÍNDICE DE FIGURAS.....	19
D- RESÚMEN.....	20

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.- INTRODUCCIÓN	23
1.1 PIPERACILINA-TAZOBACTAM.	24
1.1.1 Clasificación de las Penicilinas	24
1.1.2 Estructura	25
1.1.3 Mecanismo de acción y espectro	26
1.1.4 Indicaciones	31
1.1.5 Posología.....	32
1.1.6 Perfil de seguridad	32
1.1.7 Farmacocinética	35
1.2 FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMIA (PK-PD) DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM..	38
1.2.1 Aspectos generales	38
1.2.2 PK-PD piperacilina-tazobactam	39
1.2.3 Eficacia y seguridad de la perfusión expandida / continua de piperacilina-tazobactam.	40
1.2.4 Limitaciones/inconvenientes.....	47
1.3 JUSTIFICACIÓN	49
1.4 HIPÓTESIS	50
2.- OBJETIVOS	51
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	53
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	54
3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	55
3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	56
3.4 DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A EVALUAR	57
3.5 ÁMBITO DEL ESTUDIO.	58
3.6 PROCESO DE ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO.....	59
3.7 CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO	60
3.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA	61
3.9 DURACIÓN DEL ESTUDIO	62
3.10 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA	63
3.10.1 Características de los pacientes.....	63
3.10.2 Análisis de eficacia	63
3.10.3 Análisis de las variables secundarias de eficacia	64
3.10.4 Análisis de seguridad:	65
3.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	67
3.12 FUENTES DE INFORMACIÓN	69
3.13 ASPECTOS ÉTICOS	70
3.13.1 Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de la investigación.	70
3.13.2 Hoja de información y consentimiento informado.	70
3.13.3 Confidencialidad de los datos.	71
3.13.4 Monitorización del estudio	71
3.13.5 Comités éticos/ comité de investigación clínica	72
3.13.6 Condiciones para modificar el protocolo	72
3.13.7 Condiciones para terminar el estudio	73
3.13.8 Conservación de la documentación del estudio.....	73
3.13.8.1 Archivos del investigador/ conservación de los documentos.....	73
3.13.8.2 Documentos originales y datos básicos.....	74
3.13.8.3 Cuaderno de recogida de datos (Anexo 4).....	74
3.14 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	76
3.14.1 Actuaciones tras inclusión en el ensayo y durante el seguimiento.	76

3.14.1.1 Evaluación clínica	76
3.14.1.2 Evaluación microbiológica	76
3.14.2 Dispensación de la medicación del estudio	77
3.14.3 Evaluación de la cumplimentación	77
3.14.4 Medicación y tratamiento concomitante	77
3.14.5 Elaboración de medicamento.....	78
3.15 INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DEL ENSAYO	79
3.15.1 Definiciones de acontecimientos adversos	79
3.14.2 Criterios de atribución de causalidad	81
3.15.3 Notificación expeditiva de raji	82
3.15.4 Otra información de seguridad relevante	83
3.15.5 Comunicación a los investigadores	83
4.- RESULTADOS	85
4.1 Datos demográficos	86
4.2 Datos de ingreso en el hospital	89
4.3 Infección para la que se prescribe el medicamento a estudio.....	90
4.4 Días de tratamiento y motivo de fin de tratamiento	91
4.5 Descripción de las variables secundarias de eficacia.....	93
4.6 ANÁLISIS DE EFICACIA.....	96
4.6.1 Análisis principal de eficacia.....	96
4.6.2 Análisis principal de eficacia en función de gravedad	100
4.6.2.1 Grupo de no sépticos	100
4.6.2.2 Grupo sepsis-sepsis grave	103
4.6.3 Análisis principal de eficacia en función de foco de infección	106
4.6.3.1 Grupo foco abdominal	106
4.6.3.2 Grupo foco respiratorio	109
4.6.3.3 Grupo foco piel y partes blandas.....	111
4.6.4 Análisis principal de eficacia en función de la indicación de tratamiento	113
4.6.4.1 Grupo tratamiento empírico.....	114
4.6.4.2 Grupo tratamiento dirigido	116
4.6.5 Análisis multivariante de eficacia	119
4.6.5.1 Análisis secundario de eficacia.....	120
4.6.5.1.1 Respuesta microbiológica al final del tratamiento	120
4.6.5.1.1.1 Respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar el tratamiento.	120
4.6.5.1.1.2 Respuesta clínica a los 3 días de iniciado el tratamiento.	121
4.6.5.1.2 Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica.....	122
4.6.5.1.3 Tiempo transcurrido hasta la defervescencia.	122
4.6.5.1.4 Implementación de la terapia secuencial a vía oral.	122
4.6.5.1.5 Tiempo libre de antibióticos.	123
4.7 ANÁLISIS DE SEGURIDAD	123
4.7.1 Frecuencia de reacciones adversas.....	123
5.- DISCUSIÓN	125
5.1 EFICACIA.....	126
5.1.1 Análisis multivariante	129
5.1.2 Variables secundarias	133
5.2 SEGURIDAD.....	136
5.3 LIMITACIONES	137
5.4 PUNTOS FUERTES	140
5.5 CONSIDERACIONES FINALES.....	141
6.- CONCLUSIONES	145
7.- BIBLIOGRAFÍA	147
8.- ANEXOS	157
ANEXO 1: COMPATIBILIDAD EN Y DE PIPERACILINA – TAZOBACTAM CON OTROS FÁRMACOS.....	158
ANEXO 2: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.....	160
ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	168
ANEXO 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	174
ANEXO 5: DEFINICIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS	211
ANEXO 6: PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS DE LABORATORIO	213

ANEXO 7: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE E INESPERADA OCURRIDA EN ESPAÑA	215
ANEXO 8: MANUAL DEL INVESTIGADOR	219
ANEXO 9: IMPACTO CIENTÍFICO DE ESTE TRABAJO DE TESIS	235

A- ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AA: Acontecimiento Adverso

AAG: Acontecimiento Adverso Grave

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ALT: Alanina Aminotransferasa

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

AST: Aspartato Aminotransferasa

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system

BLEE: Beta-lactamasas de Espectro Extendido

BOE: Boletín Oficial del Estado

CEI: Comité Ético Independiente

CIC: Comité de Investigación Científica

CIR: Consejo Institucional de Revisión

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CPK: Creatina Fosfo Quinasa

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

EA: Efectos Adversos

EC: Ensayo Clínico

ES: Estadísticamente Significativo

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

IC: Intervalo de Confianza

INR: International Normalized Ratio

ITU: Infección del Tracto Urinario

lpm: latidos por minuto

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

NAH: Neumonía Nosocomial o Adquirida en el medio Hospitalario

NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards

NS: No Estadísticamente Significativo

paO₂/FiO₂: presión arterial de Oxígeno/fracción inspirada de Oxígeno

PC: Perfusión Continua

PE: Perfusión Expandida

PI: Perfusión Intermitente

PK-PD: Farmacocinética - Farmacodinamia

RA: Reacción Adversa

RAG: Reacción Adversa Grave

RAGI: Reacción Adversa Grave e Inesperada

RAI: Reacción Adversa Inesperada

rpm: revoluciones por minuto

RR: Riesgo Relativo.

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SDRA: Síndrome del Distress Respiratorio del Adulto

sGOT: Transaminasa Glutámico Oxalacética

sGPT: Transaminasa Glutámico Oxalacética

SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TPTA: Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada

B- ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Especies sensibles a piperacilina – tazobactam.....	28
Tabla 2. Punto de corte clínico de CMI para algunas especies sensibles a piperacilina-tazobactam.....	29
Tabla 3. Microorganismos que presentan resistencia inherente o donde la resistencia adquirida puede comprometer la efectividad de piperacilina-tazobactam.....	30
Tabla 4. Tipo y frecuencia de reacciones adversas atribuidas al tratamiento con piperacilina-tazobactam.....	33-34
Tabla 5. Resumen de los estudios incluidos en Acosta García H. et al.....	42-43
Tabla 6. Características demográficas.....	88
Tabla 7. Género.....	88
Tabla 8. Índice de Charlson e índice de Charlson ajustado a la edad.....	89
Tabla 9. Infección en el mes previo.....	90
Tabla 10. Características de la infección tratada.....	91
Tabla 11. Motivo de finalización del tratamiento.....	92
Tabla 12. Días de tratamiento.....	92

Tabla 13. Tiempo de defervescencia (descriptivo).....	93
Tabla 14. Tiempo de curación microbiológica (descriptivo).....	94
Tabla 15. Tiempo libre de antibióticos (descriptivo).....	95
Tabla 16. Tasa de respuesta clínica durante el seguimiento.....	96
Tabla 17. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento.....	97
Tabla 18. Tasa agrupada de respuesta clínica al final del tratamiento.....	98
Tabla 19. Tasa de curación.....	99
Tabla 20. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días).....	99
Tabla 21. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en no sépticos.....	100
Tabla 22. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en no sépticos.....	100
Tabla 23. Tasa de curación en no sépticos.....	101
Tabla 24. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en no sépticos.....	102
Tabla 25. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en sépticos.....	103
Tabla 26. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en sépticos.....	103

Tabla 27. Tasa de curación en sépticos.....	104
Tabla 28. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en sépticos.....	105
Tabla 29. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco abdominal	106
Tabla 30. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco abdominal	107
Tabla 31. Tasa de curación en foco abdominal.....	108
Tabla 32. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en foco abdominal.....	108
Tabla 33. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco respiratorio.....	109
Tabla 34. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco respiratorio.....	109
Tabla 35. Tasa de curación en foco respiratorio.....	110
Tabla 36. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en foco respiratorio.....	110
Tabla 37. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco piel y partes blandas.....	111
Tabla 38. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco piel y partes blandas.....	111
Tabla 39. Tasa de curación en foco piel y partes blandas.....	112

Tabla 40. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en foco piel y partes blandas.....	113
Tabla 41. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento empírico.....	114
Tabla 42. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento empírico.....	114
Tabla 43. Tasa de curación en tratamiento empírico.....	115
Tabla 44. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en tratamiento empírico.....	115
Tabla 45. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento dirigido.....	116
Tabla 46. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento dirigido.....	116
Tabla 47. Tasa de curación en tratamiento dirigido.....	118
Tabla 48. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en tratamiento dirigido.....	118
Tabla 49. Modelo de regresión de Cox y modelos de regresión de Cox ajustado.....	119
Tabla 50. Tasa de respuesta microbiológica al final del tratamiento.....	120
Tabla 51. Tasa acumulada de respuesta microbiológica al final del tratamiento.....	120

Tabla 52. Tasa de respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar tratamiento	121
Tabla 53. Tasa acumulada de respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar tratamiento	121
Tabla 54. Tasa de respuesta clínica a los 3 días de iniciar tratamiento.....	121
Tabla 55. Tasa acumulada de respuesta clínica a los 3 días de iniciar tratamiento.....	122
Tabla 56. Tiempo hasta curación microbiológica.....	122
Tabla 57. Tiempo hasta defervescencia.....	122
Tabla 58. Terapia secuencial.....	123
Tabla 59. Tiempo libre de antibióticos.....	123

C- ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de piperacilina.....	25
Figura 2: Estructura de tazobactam.....	26
Figura 3. Distribución de los participantes.....	87
Figura 4. Tiempo de defervescencia.....	94
Figura 5. Tiempo de curación microbiológica (días).....	94
Figura 6. Tiempo libre de antibióticos (días).....	95
Figura 7. Gráfica de curación.....	98
Figura 8. Gráfica de curación en no sépticos.....	101
Figura 9. Gráfica de curación en sépticos.....	104
Figura 10. Gráfica de curación en foco abdominal.....	107
Figura 11. Gráfica de curación en foco respiratorio.....	110
Figura 12. Gráfica de curación en foco piel y partes blandas.....	112
Figura 13. Gráfica de curación en tratamiento empírico.....	115
Figura 14. Gráfica de curación en tratamiento dirigido.....	117

D- RESÚMEN

Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, piperacilina-tazobactam muestra un efecto antibacteriano tiempo-dependiente. Dado que se requiere que las concentraciones plasmáticas de antibiótico libre se sitúen por encima de la CMI durante más del 40%-50% del intervalo posológico para conseguir un efecto bactericida, la administración de este agente en infusión intravenosa continua, permite conseguir este objetivo durante el 100% del intervalo posológico, frente al 95% o menos que se consigue con la administración intermitente convencional, lo que se puede traducir en ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Sin embargo, existen escasos ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de la perfusión continua (PC) frente a la perfusión intermitente (PI) y los resultados de los meta-análisis y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años no arrojan datos concluyentes de efectividad.

Ante estos resultados contradictorios de eficacia y seguridad de la PC de piperacilina-tazobactam publicados en la literatura se planteó un ensayo clínico que verificara una hipotética superioridad de esta forma de administración no convencional frente a la estándar para poder protocolizar su uso y en su caso, poder incorporarlas a la práctica clínica habitual.

El objetivo principal fue verificar, que la administración de piperacilina-tazobactam en perfusión continua administrada para tratar infecciones complicadas o de origen nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa* era, superior en eficacia a una dosis un 30% superior administrada en infusión corta convencional.

Para ello se llevó a cabo un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, controlado con la administración convencional del fármaco. La variable principal de eficacia medida fue el porcentaje de pacientes que tuvo una respuesta clínica satisfactoria al final del tratamiento, definida como curación clínica (resolución completa de los signos y síntomas clínicos de la

infección) o mejoría clínica (resolución o reducción de la mayoría de estos signos y/o síntomas clínicos). Todos los efectos adversos durante el tratamiento fueron notificados para evaluar la seguridad del tratamiento.

Fueron incluidos 78 pacientes, no existiendo diferencias en cuanto a curación o mejoría clínica entre los que recibieron PC y a los que se les administró la PI. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Por lo tanto, la PC de piperacilina- tazobactam es al menos igual de eficaz y segura que la PI en pacientes con infección complicada o nosocomial con aislamiento o sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 PIPERACILINA-TAZOBACTAM.

La **piperacilina** es un antibiótico betalactámico de espectro extendido que pertenece al grupo de las ureidopenicilinas.

Todas las penicilinas tienen una estructura básica constituida por un anillo tiazolidina y un anillo betalactámico que aporta un grupo amino secundario, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el ácido 6-aminopenicilánico. Al grupo amino de este ácido se asocian diferentes cadenas laterales cuya extraordinaria variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas¹.

La integridad estructural del núcleo del ácido 6-aminopenicilánico es esencial para la actividad biológica. La hidrólisis del anillo betalactámico por betalactamasas bacterianas, cede el anillo penilcicloico, que carece de actividad antibacteriana.

1.1.1 Clasificación de las Penicilinas

La unión de diferentes sustituyentes al ácido 6-aminopenicilánico determina las propiedades farmacológicas y antibacterianas de las moléculas. Poseen la mayor actividad contra bacilos grampositivos, cocos gramnegativos y aerobios no productores de betalactamasa. Poseen escasa actividad contra bacilos gramnegativos. Son susceptibles a hidrólisis por betalactamasa.

La necesidad de disponer de penicilinas de amplio espectro antibacteriano ha impulsado la síntesis de nuevos análogos resultantes de la modificación de la cadena lateral. Dentro de este grupo han surgido tres familias estructurales bien definidas: aminopenicilinas, ureidopenicilinas y carboxipenicilinas¹.

La **piperacilina** es un antibiótico betalactámico de espectro extendido que pertenece al grupo de las ureidopenicilinas, grupo que es sensible a las betalactamasas y al medio ácido, por lo que se han de administrar por vía parenteral².

1.1.2 Estructura

Su estructura química se representa en la **figura 1**. Normalmente se une a otro compuesto, el tazobactam (**figura 2**), que es la sulfona del ácido penicilánico. Este compuesto es un inhibidor de beta lactamasas, grupo de compuestos que carecen de actividad antimicrobiana propia pero, al inhibir competitivamente las betalactamasas de diferentes especies bacterianas , potencian la actividad de penicilinas y cefalosporinas. Esta acción sinérgica solo se produce en aquellas especies bacterianas cuyas enzimas son sensibles a estos inhibidores (estafilococos, *Klebsiella*, *Haemophilus* o *E.Coli*) y no amplían el espectro antimicrobiano, sino que restauran una sensibilidad que se había perdido por aparición de enzimas inactivadoras.

Figura 1: Estructura de piperacilina

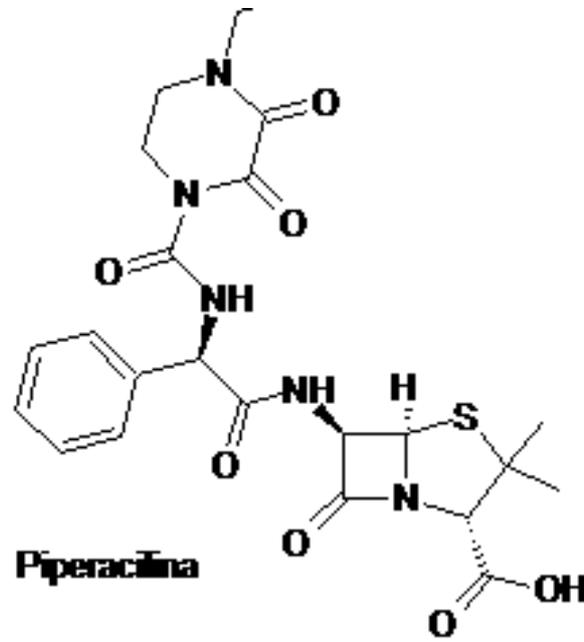
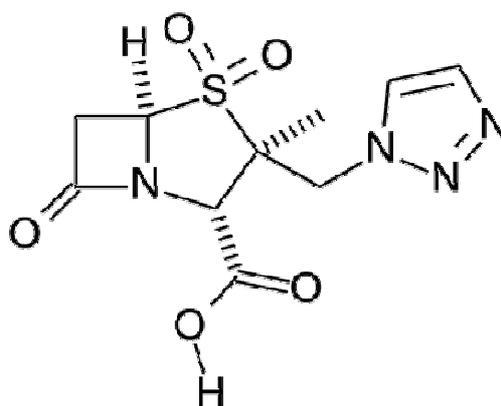


Figura 2: Estructura de tazobactam



Por lo tanto, la administración conjunta con tazobactam, conlleva una mayor actividad antimicrobiana, incluyendo patógenos Gram positivos y Gram negativos, y organismos aeróbicos como *Pseudomonas Aeruginosa*.

1.1.3 Mecanismo de acción y espectro

La piperacilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos².

La piperacilina, como otros beta-lactámicos desarrolla su acción mediante la inhibición de las etapas finales de la síntesis del peptidoglicano o mureína que es un polímero esencial en la pared de casi todas las bacterias (aunque hay especies como las clamidias que carecen de peptidoglucano y son, por tanto, naturalmente resistentes a los beta-lactámicos). Concretamente la inhibición la producen a partir de la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de mureína.

Para que los beta-lactámicos mantengan su actividad bactericida, es necesario que las bacterias estén creciendo activamente. En estas condiciones, la falta de transpeptidación y la actividad normal de las mureína-hidrolasas (autolisinas), hace que la mureína se debilite y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica. Si las bacterias no están en crecimiento, son insensibles a la acción de las penicilinas. En una población bacteriana susceptible a los beta-

lactámicos siempre existen algunas células que por diferentes razones no son lisadas. Este fenómeno se denomina *tolerancia*, que se define como la respuesta bacteriostática en lugar de bactericida y puede producir el fracaso del tratamiento. Un caso bien conocido es el del neumococo.

Tazobactam es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo beta-lactamasas.

En cuanto al espectro de acción de la molécula hay que destacar que cubre tanto a aerobios gram positivos y gram negativos como a anaerobios. La descripción completa de estos microorganismos, así como su punto de corte clínico estudiado en relación a la CMI se encuentran en las **tablas 1 y 2**.

Aquellos microorganismos que presentan resistencia inherente o donde la resistencia adquirida puede comprometer la efectividad de piperacilina-tazobactam se encuentran reflejados en la **tabla 3**.

Tabla 1: especies sensibles a piperacilina – tazobactam.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , sensibles a la meticilina£
<i>Staphylococcus</i> spp., negativos a la coagulasa, sensibles a la meticilina
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Estreptococci del grupo B</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<u>Microorganismos anaerobios Gram-positivos</u>
<i>Clostridium</i> spp.
<i>Eubacterium</i> spp.
<u>Microorganismos anaerobios Gram-negativos</u>
<i>Bacteroides fragilis</i> , grupo
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
£ Todos los stafilococos meticilin-resistentes son resistentes a piperacilina - tazobactam

Tabla 2: punto de corte clínico de CMI para algunas especies sensibles a piperacilina-tazobactam.

<u>Puntos de corte clínico de la CMI según el EUCAST para piperacilina-tazobactam (02-12-2009, v1). Para fines de ensayo de sensibilidad, la concentración de tazobactam se ha fijado en 4 mg/l</u>	
Patógeno	Puntos de corte relacionados con la especie (S≤/R>)
<i>Enterobacteriaceae</i>	8/16
<i>Pseudomonas</i>	16/16
Anaerobios Gram-negativos y Gram-positivos	8/16
Puntos de corte no relacionados con la especie	4/16

Tabla 3: microorganismos que presentan resistencia inherente o donde la resistencia adquirida puede comprometer la efectividad de piperacilina-tazobactam.

ESPECIES EN LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA
<u>Microorganismos aerobios grampositivos</u>
<i>Enterococcus faecium</i> \$,+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus viridans</i> , grupo
<u>Microorganismos aerobios gramnegativos</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> \$
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
<i>Serratia</i> spp.
MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INHERENTE
<u>Microorganismos aerobios Gram-positivos</u>
<i>Corynebacterium jeikeium</i>
<u>Microorganismos aerobios Gram-negativos</u>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> +,\$
Otros micoroorganismos
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
\$ Especies que muestran una sensibilidad intermedia natural. + Especies en las que se han observado tasas de resistencia elevadas (más del 50%) en una o más áreas/países/regiones de la Unión Europea.

1.1.4 Indicaciones

Según ficha técnica³, la piperacilina-tazobactam está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños de más de 2 años de edad:

Adultos y adolescentes

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida pielonefritis)
- Infecciones intraabdominales complicadas
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético)
- Tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospecha que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.

Piperacilina- tazobactam podrá ser utilizado en el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana.

Niños de 2 a 12 años de edad

- Infecciones intraabdominales complicadas

Piperacilina- tazobactam podrá ser utilizado en el manejo de niños neutropénicos con fiebre que se sospecha que se deba a una infección bacteriana.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Los principales usos de la piperacilina son en la medicina de terapia intensiva para el tratamiento de neumonía bacteriana, peritonitis, pie diabético infectado y el tratamiento empírico en la neutropenia febril, como en el caso de la post-quimioterapia. Es activo frente a casi todos los estafilococos sensibles a la meticilina, estreptococos y enterococos. Las bacterias Gram positivas

resistentes a piperacilina, por un mecanismo diferente al de la existencia de betalactamasas, permanecen resistentes a la combinación de piperacilina con tazobactam.

1.1.5 Posología

La piperacilina no se absorbe bien por vía oral, por lo que se administra como terapia intravenosa o intramuscular. La asociación con tazobactam se administra por vía intravenosa cada 6-8 horas.

La dosis y frecuencia de administración depende de la gravedad, de la localización de la infección y de los patógenos esperados. En pacientes adultos y adolescentes la dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 8 horas. Para la neumonía hospitalaria y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos, la dosis recomendada es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada 6 horas. Este régimen podrá aplicarse también para tratar pacientes con otras infecciones indicadas, cuando son particularmente graves.

En insuficiencia renal se debe ajustar la dosis intravenosa. A los pacientes en hemodiálisis se les debe administrar una dosis adicional de 2 g/0,25 g de piperacilina-tazobactam después de cada sesión de diálisis, dado que la hemodiálisis elimina el 30%-50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas.

No se requiere un ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada con una función renal normal o con unos valores de aclaramiento de creatinina por encima de 40 ml/min.

En insuficiencia hepática no es necesario ajustar la dosis.

1.1.6 Perfil de seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con piperacilina-tazobactam.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (que afectan de 1 a 10 pacientes de cada 100) son diarrea, vómitos, náuseas y erupción cutánea. En la **tabla 4**, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y término preferente de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4: tipo y frecuencia de reacciones adversas atribuidas al tratamiento con piperacilina-tazobactam

Clase de órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	anemia, anemia hemolítica, púrpura, epistaxis, prolongación del tiempo de hemorragia, eosinofilia	agranulocitosis, pancitopenia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, prolongación del tiempo de protrombina, prueba de Coombs directa positiva, trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		hipersensibilidad	reacción anafiláctica/ anafilactoide (incluido el shock)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				hipopotasemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, disminución de las proteínas

				totales en sangre
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, insomnio		
Trastornos vasculares		hipotensión, tromboflebitis, flebitis	rubefacción	
Trastornos gastrointestinales	diarrea, vómitos, náuseas	ictericia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia	colitis pseudo-membranosa, dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de la aspartato-aminotransferasa	hepatitis, hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gammaglutamiltransferasa	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, incluido el exantema maculopapular	urticaria, prurito	eritema multiforme, dermatitis ampollosa, exantema	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			artralgia, mialgia	
Trastornos renales y urinarios		aumento de la creatinina en sangre	insuficiencia renal, nefritis tubulointerstitial	aumento de la urea en sangre
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fiebre, reacción en el lugar de inyección	escalofríos	
Infecciones e infestaciones		sobreinfección por Cándida		

El tratamiento con piperacilina se ha asociado a un aumento de la fiebre y las erupciones cutáneas en pacientes con fibrosis quística.

1.1.7 Farmacocinética

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones máximas de piperacilina y tazobactam tras la administración de 4 g/0,5 g a lo largo de 30 minutos mediante perfusión intravenosa son de 298 µg/ml y 34 µg/ml, respectivamente.

Distribución

Tanto la piperacilina como el tazobactam se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 20-50%. La unión a las proteínas de la piperacilina y el tazobactam no se ve afectada por la presencia del otro compuesto. La unión a las proteínas del metabolito del tazobactam es insignificante.

Piperacilina-tazobactam se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón, la bilis y el hueso. Las concentraciones tisulares medias corresponden generalmente al 50%-100% de las plasmáticas. Como en el caso de otras penicilinas, la distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en las personas sin inflamación de las meninges. Su concentración en el líquido cefalorraquídeo es de aproximadamente un 15% de la concentración alcanzada en plasma.

Biotransformación

La piperacilina se metaboliza en un desetil metabolito microbiológicamente menos activo. El tazobactam se metaboliza en un único metabolito que ha demostrado ser microbiológicamente inactivo.

Eliminación

La piperacilina y el tazobactam se eliminan a través del riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular.

La piperacilina se excreta rápidamente sin modificar, apareciendo en la orina entre un 50-70% de la dosis administrada. El tazobactam y su metabolito se eliminan principalmente por excreción renal: el 80% de la dosis aparece en forma de fármaco sin modificar y el resto en forma del metabolito único. La piperacilina, el tazobactam y la desetilpiperacilina también se eliminan por la bilis.

Tras la administración de dosis única o repetidas de piperacilina-tazobactam a sujetos sanos, la semivida plasmática de la piperacilina y del tazobactam se encuentra comprendida entre 0,7 y 1,2 horas, sin que se afecte por la dosis o por la duración de la perfusión. Las semividas de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumentan con la disminución de aclaramiento renal.

No se producen cambios significativos de la farmacocinética de la piperacilina debidos al tazobactam. La piperacilina parece reducir ligeramente el aclaramiento del tazobactam.

Poblaciones especiales

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta en aproximadamente un 25% y un 18%, respectivamente, en pacientes con cirrosis hepática en comparación con sujetos sanos.

La semivida de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento de la semivida es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con pacientes con una función renal normal.

La hemodiálisis elimina entre el 30% y el 50% de piperacilina-tazobactam, con un 5% adicional de la dosis de tazobactam eliminada en forma de su metabolito. La diálisis peritoneal elimina aproximadamente el 6% y el 21% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, con eliminación de hasta el 18% de la dosis de tazobactam en forma de su metabolito.

Población pediátrica

En un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento estimado en pacientes con una edad entre 9 meses y 12 años fue comparable al de los

adultos, con un valor poblacional medio (error estándar) de 5,64 (0,34) ml/min/kg. El aclaramiento de la piperacilina estimado es del 80% de este valor en pacientes pediátricos de 2-9 meses de edad. El valor poblacional medio (error estándar) del volumen de distribución de la piperacilina es de 0,243 (0,011) l/kg y es independiente de la edad.

Pacientes de edad avanzada

La semivida media de la piperacilina y del tazobactam fue un 32% y un 55% mayor, respectivamente, en sujetos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. Esta diferencia podría deberse a variaciones en el aclaramiento de creatinina relacionadas con la edad.

Raza

No se observaron diferencias en la farmacocinética de la piperacilina y del tazobactam entre los voluntarios sanos asiáticos (n = 9) y los de raza blanca (n = 9) que recibieron dosis únicas de 4 g/0,5 g.

1.2 FARMACOCINÉTICA-FARMACODINAMIA (PK-PD) DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM

1.2.1 Aspectos generales

El perfil farmacocinético de los antibióticos es un parámetro a tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones sistémicas, ya que se ha comprobado que está relacionado con la eficacia de los mismos. Se pueden distinguir dos grupos de antibióticos con respecto al comportamiento farmacocinético. El primer grupo son aquellos que son dependientes de la concentración y los segundos los que son dependientes del tiempo.

En estos últimos la eficacia se correlaciona con el tiempo que el antibiótico se encuentra por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causante de la infección⁴. El primer grupo lo constituye un grupo limitado de antimicrobianos que comprende, entre otros, metronidazol, quinolonas y aminoglucósidos.

Entre los antibióticos dependientes del tiempo uno de los grupos más extenso e importante es el de los beta-lactámicos, encontrándose incluido la piperacilina-tazobactam. Se han realizado numerosos estudios teóricos in vitro y estudios in vivo sobre la cinética de este tipo de antibióticos y su relación con la mejora de la eficacia⁵. Muchos de los estudios in vivo comparan la administración en perfusión intermitente (PI), que es la forma clásica de administración de antibióticos con la perfusión continua (PC) o con la perfusión expandida (PE), que son, en teoría, la forma más eficaz de administración del fármaco de acuerdo a la cinética del mismo⁶. Al no poseer los beta-lactámicos una acción concentración dependiente, incrementos en los niveles plasmáticos no se correlacionan con una mayor actividad; al contrario, en ocasiones la enlentece (efecto Eagle)⁷. Este hecho se ha utilizado como argumento para preconizar la administración de los antibióticos beta-lactámicos en infusión continua, consiguiendo de esta forma una concentración mantenida por encima de la CMI del patógeno, asegurándonos la eficacia bactericida del antibiótico⁸.

Piperacilina-tazobactam es un antibiótico betalactámico de uso hospitalario comercializado desde hace ya más de una década³. Su farmacocinética ha

sido extensamente estudiada, tanto en voluntarios sanos como en pacientes, y tanto en administración única como repetida, así como en infusión continua^{6,9,10} con objeto de optimizar la terapéutica antimicrobiana¹⁰.

1.2.2 PK-PD piperacilina-tazobactam

Al igual que otros antibióticos beta-lactámicos, piperacilina-tazobactam muestra un efecto antibacteriano concentración-independiente (o tiempo-dependiente), de manera que el factor que más se correlaciona con su efecto bactericida es el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas permanecen por encima de la CMI del patógeno causante de la infección. Dado que se requiere que las concentraciones plasmáticas de antibiótico libre se sitúen por encima de la CMI durante más del 40%-50% del intervalo posológico para conseguir un efecto bactericida, la administración de este agente en infusión intravenosa continua, permite conseguir este objetivo durante el 100% del intervalo posológico, frente al 95% o menos que se consigue con la administración intermitente convencional, lo que se puede traducir en ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK-PD)¹¹. Este hecho ha sido estudiado en estudios de simulación de Monte Carlo, en el que mediante curvas concentración plasmática/tiempo, nos permite elegir la pauta posológica más adecuada y arrojan datos de eficacia y seguridad acerca de esta forma de administración^{12,13}.

La combinación de piperacilina y tazobactam ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las infecciones intraabdominales y ginecológicas, infecciones polimicrobianas producidas por microorganismos aerobios y anaerobios, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones graves de las vías respiratorias bajas y sepsis bacteriana de presumible origen nosocomial⁴.

Se ha demostrado que el tratamiento con beta-lactámicos en infusión continua ha tenido una buena eficacia clínica en una variedad de pacientes, incluyendo neutropénicos y pacientes con fibrosis quística, en los que el tratamiento convencional en infusión corta había fallado en infecciones por *Pseudomonas Aeruginosa*^{14,15}. A pesar de estos datos, existen muy pocos ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de la administración en perfusión

continua versus infusión intermitente en este grupo de antibióticos^{16,17,18}. Los resultados de los meta-análisis y revisiones publicadas en los últimos años no arrojan datos concluyentes cuando analizan la efectividad de la administración de beta-lactámicos en perfusión continua o expandida frente a perfusión corta^{19,20}. Además, en algunos estudios en los que tratan infecciones por bacterias multiresistentes, como *Pseudomonas Aeruginosa*, demuestran mayor eficacia en los pacientes tratados con la perfusión expandida²¹.

1.2.3 Eficacia y seguridad de la perfusión expandida / continua de piperacilina-tazobactam.

En la ficha técnica de piperacilina-tazobactam³ el fabricante recomienda su administración en una perfusión intermitente de 30 minutos, considerándose hoy en día la forma de administración “estándar”.

El interés de la PE/PI nace de hipótesis como las que cita Fanagas et al²²: una administración en forma de PE/PI requeriría una menor dosis diaria total, porque se requiere dosis más baja del fármaco para alcanzar concentraciones similares en la sangre o en los tejidos, con las consiguientes ventajas clínico-asistenciales y económicas para los sistemas socio-sanitarios.

Eficacia

Recientemente se han publicado revisiones bibliográficas acerca de la eficacia y seguridad de la infusión continua y expandida que incluyeron estudios que comparaban al menos una de las formas de administración “no convencionales” : PE, PC (perfusión expandida/continua) frente a la administración convencional: PI (perfusión intermitente)^{23,24} En el análisis de resultados, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales en 2 de los 6 estudios. El estudio de Lodise et al.¹¹ analiza como variable principal la mortalidad a los 14 días del aislamiento microbiológico en pacientes con APACHE II > 17, siendo del 12,2% en el grupo de PE vs 31,6% en el grupo de PI. El de Lorente et al.²⁵ midió la curación clínica (entendida como desaparición de los síntomas clínicos relacionados con la infección) en pacientes con neumonía asociada a

ventilación mecánica, siendo mayor en el grupo de PE que en el grupo de PI (89,2 vs 56,5 respectivamente), pero no se encontraron diferencias con respecto a mortalidad (21,6% en el grupo de PE vs 30,4% en el grupo de PI) ni en la duración de la ventilación mecánica. En este estudio las diferencias de curación son mayores cuando se analiza el subgrupo de pacientes infectados por microorganismos sensibles a piperacilina-tazobactam pero con CMI > 8 µg/ml.

En el resto de estudios incluidos^{12,26,27,28} no se observaron diferencias significativas en las variables de eficacia entre los 2 grupos excepto en el estudio de Grant et al.¹², en el que se miden 2 variables, respuesta clínica positiva y días hasta normalización de los síntomas, encontrándose diferencias en esta última (1,2 en el grupo de PC vs 2,4 en el grupo de PI). En la **tabla 5** se exponen los resultados de los principales trabajos citados en esta revisión que estudiaron variables de eficacia y/o seguridad de las PE/PC de piperacilina-tazobactam comparadas con la PI.

Tabla 5: resumen de los estudios incluidos en Acosta García H. et al²⁴.

ESTUDIO	DISEÑO	Nº PACIENTES	TRATAMIENTO	VARIABLES PRINCIPALES	RESULTADOS
Lau W, Mercer D, Itani K et al.	EC randomizado, abierto, multicéntrico	258 PC (128) PI (130)	PC: 13.5 g/24h PI: 3.375 g/6 h	-Respuesta clínica. -Respuesta bacteriológica. -Seguridad	-N.S.
Buck C, Bertram N, Ackermann T et al.	EC randomizado	24 PC (12) PI (12)	PC: 2.5 g Dosis de carga + 9 g/24h PI: 4.5 g/8h	-Perfil concentración vs tiempo. -Éxito clínico	-N.S. -Se utilizaron menos dosis en el grupo PC.
Grant E, Kuti J, Nicolau D et al.	Estudio prospectivo, abierto.	98 PC (47) PI (51)	PC: 2.5 g Dosis de carga + 9g/24h(24) ó 13.5g/24h (23) PI: 4.5 g/8h ó (49) 3.375g/6h (2)	-Respuesta clínica positiva definida como cura o mejora. -Respuesta microbiológica positiva. -Variables farmacocinéticas. -Análisis económico	-N.S. respuesta clínica positiva (94% PC vs 82% PI). -E.S. en días hasta normalización de fiebre (1.2 vs 2.4). -N.S. en respuesta microbiológica positiva (89% PC vs 73% en PI) -Reducción de costes con PC vs PI
Gita Wasan Patel, Nimish Patel, Asma Lat et al.	Estudio observacional retrospectivo	129 PE (70) PI (59)	PE de 4 horas: 3.375 g/8h PI: 3.375-4.5g/6-8h	-Mortalidad a los 30 días de inicio de terapia. -Estancia hospitalaria	- N.S. en mortalidad (5.7 P.E. vs 8.5 P.I.) - N.S. en estancia hospitalaria.

Lodise T, Lomaestro B, Drusano G.	Estudio de cohortes	194 PE (102) PI (92)	PE de 4 horas: 3.375 g/8h. PI:3.375 g/4-6h	-Mortalidad en día 14. -Estancia hospitalaria tras aislamiento de P.Aeruginosa	-E.S. en mortalidad en el día 14(12.2% PE vs 31.6 PI). -E.S. en estancia hospitalaria tras aislamiento (21 PE vs 36 PI)
Lorente L, Jiménez A, Martínez M et al.	Estudio de cohortes	83 PE (37) PI (46)	PE de 4 horas: 4.5 g Dosis de carga + 4.5 g/6h PI: 4.5 g/6h	-Respuesta clínica positiva. -Mortalidad. -Duración de ventilación mecánica.	-E.S. en respuesta clínica positiva (89.2% PE vs 56.5% PI). -N.S. en mortalidad, duración de estancia en UCI y duración de ventilación mecánica.

EC: ensayo clínico PC: perfusión continua

PE: perfusión expandida PI: perfusión intermitente

E.S: diferencias significativas N.S: diferencias no significativas

Al margen de esta revisión, existen numerosos estudios que evalúan los parámetros PK-PD de Piperacilina-tazobactam en PC frente a PI obteniendo resultados satisfactorios, tal es el caso del estudio de Li C et al²⁹ que compara la administración de 3,375 g de piperacilina-tazobactam cada 6 horas frente a la misma dosis/día en PC (13,5 g/24 horas), concluyendo que ambas pautas proporcionan una buena respuesta clínica y microbiológica, y una suficiente exposición al antibiótico para tratar a aquellos patógenos implicados comúnmente en las infecciones intraabdominales complicadas.

Dos estudios de cohortes realizados con posterioridad obtuvieron resultados superiores en eficacia en el grupo de pacientes en los que se administró piperacilina-tazobactam en infusión expandida en 4 horas^{11,25}. Los estudios incluyeron 194 y 83 pacientes respectivamente; la población estudiada en el primero de ellos eran pacientes con infección intraabdominal por *Pseudomonas Aeruginosa*, y el segundo grupo eran pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica que estaban en tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam. Los resultados favorables se obtuvieron en variables de mortalidad en el primer estudio (12,2% vs 31,6%) ($p < 0,001$) y estancia hospitalaria (20 vs 36 días) ($p < 0,001$) y en el segundo en la respuesta clínica (89,2% vs 56,5%) ($p < 0,001$). Los resultados obtenidos en estos estudios nos orientan a un posible beneficio de la administración en perfusión continua o expandida de piperacilina-tazobactam en pacientes con una patología infecciosa grave con riesgo de aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa*. Sin embargo, son dos estudios de cohortes, por lo que al no tratarse de la metodología más correcta, tenemos que considerar los resultados con cautela, a la espera de la realización, según los autores, de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que compare ambas formas de administración.

Por otro lado, otros estudios publicados analizaron variables clínicas de eficacia de una forma de administración “no convencional” de piperacilina-tazobactam frente a la estándar con distintos resultados a los citados anteriormente. El estudio de Lau W et al²⁸ es un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico abierto que incluyó a 258 pacientes con infección intraabdominal que fueron aleatorizados en dos ramas: PC (13,5 g en 24h) *versus* PI (3,375 g c/6h). No hubo diferencias en la variable principal de respuesta clínica ni en el resto de variables secundarias, respuesta bacteriológica y seguridad.

Existe experiencia publicada sobre la implantación de protocolos de administración de piperacilina-tazobactam en PC/PE en la práctica clínica. Así en el estudio de Wasan Patela et al²⁶, la PE (3,375 g cada 8 horas en una infusión de 4 horas) se adoptó en un hospital de Albania para aquellos pacientes críticos con una infección documentada por *Pseudomonas Aeruginosa*. Se comparó la mortalidad a los 14 días de tratamiento y la

estancia hospitalaria en los pacientes tratados con PE frente a los tratados con PI. Ambas variables resultaron menores en el primer grupo. En otra revisión, Renee C. Xamplas et al³⁰ describió la eficacia de una PE de 4 horas de 3,375 g de piperacilina-tazobactam cada 8 horas (o cada 12 horas en caso de insuficiencia renal) a través de los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico de los pacientes hospitalizados con infección por *Pseudomonas Aeruginosa*¹² y de un estudio observacional retrospectivo multicéntrico que incluyó a pacientes con infecciones documentadas causadas por una variedad de agentes patógenos gramnegativos, incluyendo *Pseudomonas Aeruginosa*.²⁸ En ambos estudios, la mortalidad global, evaluada a los 14 ó 30 días, no difirió significativamente entre los pacientes tratados con un régimen de PI en comparación con un régimen de PE. La duración de la estancia también fue similar entre los grupos en ambos estudios. Sin embargo, en el estudio que incluyó sólo a pacientes con infección por *Pseudomonas Aeruginosa*, los resultados de mortalidad a los 14 días y la duración media de la estancia hospitalaria fueron significativamente menores con la PE que con la PI entre un subgrupo de pacientes críticos que habían obtenido un score de 17 en la escala APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (12,2% versus 31,6%, $p = 0,04$, y 21 días versus 38 días, $p = 0,02$, respectivamente)¹².

La mortalidad es una variable de eficacia que también fue medida en otros estudios como el de Falagas ME et al²². Esta fue menor entre los pacientes que recibieron piperacilina-tazobactam en PC/PE comparado con el grupo que recibió el fármaco en PI (riesgo relativo [RR], 0.59; 95% intervalo de confianza [IC] 0.41–0.83). También fue menor en aquellos pacientes con neumonía que recibieron el fármaco en PE/PC vs aquellos que lo recibieron en PI (RR, 0.50; 95% IC, 0.26–0.96). La evidencia arrojada por otros estudios no randomizados sugiere que la PE/PI de piperacilina-tazobactam se asocia con una menor mortalidad. Sin embargo, concluyen que son necesarios ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados para confirmar estos resultados y poder incorporarlos a la práctica clínica habitual.

En el caso de pacientes con sepsis, optimizar el tratamiento antibiótico sigue considerándose un verdadero reto global debido a la persistencia de altas tasas de morbi- mortalidad. Este objetivo es altamente necesario dada la elevada incidencia de pacientes con sepsis grave o shock séptico que son éxitus (alrededor del 50%), superando tasas como las relativas a otras patologías como cáncer de colon o de mama. Según menciona Roberts JA. et al³¹, los pacientes sépticos sufren numerosos cambios fisiopatológicos que dificultan alcanzar un régimen terapéutico óptimo con antimicrobianos y concluye que la administración de una dosis de piperacilina – tazobactam en PC un 25% inferior a la administrada en PI mantiene niveles terapéuticos superiores en el estado estacionario en estos pacientes. Los cambios en el volumen de distribución y en el aclaramiento se encuentran bien documentados. Datos previos extraídos del trabajo de Joukhadar et al³² han mostrado una reducción significativa en la concentración de piperacilina-tazobactam en los tejidos periféricos de dichos pacientes. Una distribución errática del antibiótico podría justificar una eficacia comprometida para el fármaco y contribuir a estas elevadas tasas de morbi-mortalidad.

Seguridad

No hay muchos estudios publicados que evalúen la seguridad de estas formas “no convencionales” de administración.

Uno de los estudios incluidos en la revisión de Acosta García et al²⁴ midió el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas relacionadas con piperacilina-tazobactam y el número de pacientes que tuvieron al menos una reacción adversa a un fármaco durante el tratamiento sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las dos variables¹².

En otras revisiones publicadas como la de Falagas et al²², mencionada anteriormente, se incluyeron cinco estudios que proporcionaban datos sobre efectos adversos que ocurrieron durante el tratamiento con piperacilina-tazobactam y carbapenems en infusión continua^{12,28,33,34,35}. En 3 de ellos no se notificaron efectos adversos^{12,33,35}. Cinco de 25 pacientes (20%) en el

grupo de pacientes tratados con PC experimentaron alguna reacción adversa frente a 6 de 25 (24%) en el grupo de PI (casi todas en pacientes tratados con carbapenems)³⁴. Se notificaron valores analíticos anormales sugerentes de disfunción hepática y renal. Por último, 22 de 130 pacientes (16,9%) en el grupo de PC experimentaron efectos adversos, mientras que estos solo se notificaron en 18 de 132 (13,6%) en el grupo de PI con piperacilina-tazobactam²⁸. Los trastornos gastrointestinales e infecciones fueron los EA más comúnmente notificados, seguidos de alteraciones electrolíticas y desórdenes del sistema nervioso. No hubo diferencias significativas entre los EA notificados entre los 2 grupos de tratamiento.

Los EA más graves (colitis por *Clostridium difficile*, fallo renal, confusión, taquicardia y convulsiones tónico/clónicas) fueron notificadas únicamente en el grupo de PC, pero ninguna se asoció con muerte.

Parece ser que piperacilina-tazobactam es, en general un antibiótico bien tolerado^{36,37}. Hay datos limitados con respecto a los eventos adversos entre los pacientes tratados con una PC/ PE prolongada. Los dos estudios que proporcionaron datos no encontraron diferencias significativas entre los grupos que se comparaban. Se podría afirmar que la PC/PE de estos fármacos podría inducir reacciones adicionales de toxicidad debido al tiempo de la infusión que hace que la concentración del fármaco se mantenga elevada en los tejidos . Es de destacar que se informó de acontecimientos adversos graves sólo para los pacientes que recibieron PC de piperacilina-tazobactam en 1 estudio²⁸. Por lo que para poder asociar la administración en PE/PI con los eventos adversos se requiere un estudio más amplio .

1.2.4 Limitaciones/inconvenientes

Sin embargo estos métodos “no convencionales” no están exentos de limitaciones. El estudio de SrividyaKotapatia et al³⁸ las comenta a partir de su propia experiencia con la PC de piperacilina-tazobactam.

En este trabajo se cita que *“mientras que la PC de piperacilina-tazobactam , así como de muchos otros beta-lactámicos, puede conducir a numerosos beneficios, nos damos cuenta de que este método de administración no puede extenderse para todo tipo de pacientes”*. Una limitación de estas formas de administración se relaciona con los escasos datos de compatibilidad o incompatibilidad de piperacilina tazobactam con otros medicamentos comúnmente administrados por vía intravenosa. Estos datos resultan de especial relevancia clínica en el caso de la PC. En este mismo trabajo se cita que el equipo investigador encontró que la administración una vez al día de gentamicina o tobramicina podía ser infundida a través de la misma línea que la PC de piperacilina-tazobactam sin alterar la estabilidad de cualquiera de los fármacos, pero para aquellos pacientes con muchos otros medicamentos por vía intravenosa ,la PC de piperacilina-tazobactam o bien tiene que conservarse entre 2° C y 8° C (donde la caducidad es de 7 días)³⁹ o cambiarse de nuevo a la PI estándar. También se encontraron con problemas de acceso a la vía intravenosa en algunos pacientes, problemática muy habitual. Cuando este acceso es limitado, puede ser prudente reservar la línea para otros medicamentos que exclusivamente se puedan administrar como PC.

Otra alternativa es administrar la infusión de piperacilina-tazobactam en “Y” con otros fármacos. La compatibilidad o incompatibilidad de algunos de los fármacos más comúnmente administrados por vía intravenosa se detallan en el **Anexo 1**, consultados en la base bibliográfica de Trissel et al³⁹.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Dado que la efectividad de piperacilina – tazobactam requiere que las concentraciones plasmáticas de antibiótico se sitúen por encima de la CMI durante más del 50% del intervalo posológico y la perfusión continua consigue este objetivo al 100%, se presenta como una forma de administración no convencional muy interesante. Sin embargo, existen escasos ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia de la PC frente a la PI y los resultados de los meta-análisis y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años no arrojan datos concluyentes de efectividad.

Ante los resultados contradictorios de eficacia y seguridad de la PE y PC de piperacilina-tazobactam publicados en la literatura nos planteamos realizar un ensayo clínico que verificara una hipotética superioridad de una de estas dos formas de administración no convencionales, en este caso la PC frente a la estándar para poder protocolizar su uso y poder incorporarla, dado el caso, a la práctica clínica habitual. Este hecho supondría una serie de cambios, tanto para los pacientes, que podrían beneficiarse de una menor dosis de antibiótico y, por tanto, de una menor estancia hospitalaria como para el sistema sanitario que obtendría una disminución en sus costes directos e indirectos en estos casos.

Por lo tanto, estamos ante el primer ensayo clínico controlado realizado en el ámbito hospitalario europeo que mide la efectividad y la seguridad de esta forma de administración no convencional de piperacilina – tazobactam en todos los pacientes susceptibles de beneficiarse de este tratamiento. Sin duda este trabajo puede establecer un posicionamiento terapéutico adecuado para la PC de piperacilina-tazobactam, inexistente actualmente.

1.4 HIPÓTESIS

La administración de piperacilina-tazobactam en perfusión continua administrada para tratar infecciones complicadas o de origen nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* es, superior en eficacia a una dosis un 30% superior administrada en infusión corta convencional.

2.- OBJETIVOS

Primario

El objetivo primario es verificar, que la administración de piperacilina-tazobactam en perfusión continua administrada para tratar infecciones complicadas o de origen nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa* es, superior en eficacia a una dosis un 30% superior administrada en infusión corta convencional.

Secundarios

Como objetivos secundarios se comparará entre ambos grupos las siguientes variables:

- Aparición de efectos adversos
- Análisis de eficacia en función de la gravedad de la infección tratada
- Análisis de eficacia en función del foco de infección tratado
- Análisis de eficacia en función de la indicación del tratamiento
- Respuesta microbiológica al final y a los 3 días de iniciar el tratamiento
- Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica
- Respuesta clínica a los 3 días de iniciar el tratamiento
- Tiempo transcurrido hasta conseguir la defervescencia
- Mortalidad a los 14 y 28 días
- Tiempo libre de antibióticos
- Implementación de terapia secuencial a vía oral

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1- DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos, controlado con la administración convencional del fármaco.

3.2- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con infección complicada o nosocomial con aislamiento o sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Sujetos de 18 o más años de edad con un peso mínimo de 40 kg.
- Las mujeres en edad fértil (no sometidas a esterilización quirúrgica y que se encuentren en el periodo comprendido entre la menarquia y 1 año después de la menopausia) deberán tener una prueba negativa de embarazo en orina en el momento del reclutamiento y dar su conformidad para aplicar un método anticonceptivo fiable durante el estudio.
- El sujeto o su representante deben firmar un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos.

3.3- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Enfermedad preexistente que, en opinión del investigador, pueda causar la muerte. del enfermo dentro de las 72h siguientes al reclutamiento.
- Paciente declarado no reanimable.
- Infección del sistema nervioso central (SNC).
- Neumonía asociada a ventilación mecánica
- Recuento de neutrófilos inferior a 500 cél/ mL.
- Sospecha de infección por *Acinetobacter baumannii* o por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Paciente diagnosticado de fibrosis quística.
- Necesidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemoperfusión o plasmaféresis.
- Shock, definido como presión arterial sistólica < 90 mm Hg durante más de 2 horas, con evidencia de hipoperfusión a pesar de un adecuado aporte de líquidos, o necesidad de tratamiento simpaticomimético a dosis alta (por ejemplo, noradrenalina > 1mcg/Kg/h) para mantener la presión arterial.
- Aclaramiento de creatinina < 20 mL/min, calculado directamente o a partir del valor de creatinina plasmática.

3.4- DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO A EVALUAR

Grupo A: PERFUSIÓN CONTÍNUA (PC): Dosis inicial de 2/0,25 g de piperacilina-tazobactam + perfusión continua de 24 horas de 8/1 g de Piperacilina-Tazobactam en 500 ml de solución salina (NaCl 0,9%) + 100 ml cada 8 horas de placebo (solución salina, NaCl 0,9%).

Grupo B: PERFUSIÓN INTERMITENTE (PI): 4/0,5 g/100 ml de piperacilina-tazobactam cada 8 horas en infusión corta + infusión continua de 500 ml/día de placebo (solución salina, NaCl 0,9%).

La duración del tratamiento será de 10-14 días según la respuesta clínica del paciente.

A todos los pacientes se les administrará fármaco activo y placebo (diluyente) en infusión continua o intermitente. Las soluciones del fármaco activo tendrán igual volumen, aspecto y color que el placebo. Únicamente la persona designada para la preparación de las soluciones para infusión intravenosa de cada sujeto conocerá a que rama pertenece cada paciente.

Las muestras de los medicamentos para utilizar en el estudio son comerciales.

El suministro de los medicamentos será gestionado por cada Servicio de Farmacia de cada Hospital participante en el estudio.

Un miembro del personal del estudio mantendrá en el registro de contabilidad del producto en estudio y en el cuaderno de recogida de datos una contabilidad exacta y actualizada de la dispensación.

3.5- ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El ámbito de estudio serán 11 Hospitales, pertenecientes a 6 Comunidades Autónomas diferentes. Todos son Hospitales Generales. 4 Hospitales pertenecen al Servicio Andaluz de Salud: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Constituyendo cada uno 1500, 1000, 600 y 1000 camas, respectivamente. Dentro de la Comunidad de Cataluña participa el Hospital General de Cataluña, Barcelona. Perteneciente al grupo Capio, con 330 camas. Participan 2 Hospitales del Servicio Madrileño de Salud, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes y Hospital Universitario La Paz, Hospitales Generales con 280 y 1300 camas respectivamente. Dentro del Servicio Aragonés de Salud participa el Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Hospital General de 1300 camas. Pertenecientes al Servicio de Salud de las Islas Baleares participan el Hospital Universitario Son Dureta y Hospital Son Llàtzer, Mallorca. Hospitales Generales de 800 y 350 camas respectivamente. Y por último el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife. Perteneciente al Servicio Canario de Salud, con 900 camas.

El ensayo clínico cuenta con la financiación del Ministerio de Sanidad y Política Social de la convocatoria de ayudas para el fomento de investigación clínica independiente Orden SAS/2377/2010 de 7 de Septiembre.

3.6- PROCESO DE ALEATORIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Una vez que el paciente sea elegible, reúna criterios de inclusión, no reúna ningún criterio de exclusión y firme el consentimiento informado para participar en el ensayo clínico se procederá a la aleatorización.

La aleatorización se realizará en el Servicio de Farmacia de cada hospital mediante lista de números aleatorios que se enviará desde el centro coordinador al inicio del estudio. El código de aleatorización de cada paciente constará de 3 letras (correspondientes al hospital) y 3 dígitos (secuencia de aleatorización). Por ejemplo, el tercer paciente del Hospital Virgen de las Nieves corresponderá al código de aleatorización HVN003. Una vez asignado el grupo de tratamiento se procederá a la preparación fármaco + placebo y al enmascaramiento de los mismos.

Se realizarán análisis intermedios de aleatorización por parte de los investigadores de farmacia a la mitad del ensayo, y de manera ciega para el resto de investigadores, para analizar las características basales de los pacientes y poder detectar a tiempo posibles desequilibrios sobre una lista prefijada de variables independientes basales secundarias. Esta lista prefijada contará con las siguientes variables: edad, género, tipo de infección, aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y gravedad.

El enmascaramiento de los viales de piperacilina-tazobactam / placebo será realizado por cada Servicio de Farmacia de cada Hospital participante, para su administración inmediata tras su preparación. Se realizará en sus instalaciones para la elaboración de mezclas intravenosas siguiendo los mejores estándares de calidad para la manipulación de medicamentos parenterales.

3.7- CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO

- Finalización del tratamiento previsto.
- Incumplimiento de los requisitos del protocolo.
- Aislamiento en un nuevo cultivo de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a piperacilina-tazobactam.
- Fracaso clínico del antibiótico del estudio a juicio del investigador.
- Acontecimiento adverso significativo o cambio de un valor de laboratorio, posiblemente relacionado con el tratamiento del estudio y que, en opinión del investigador, impida continuar administrándolo.
- Decisión del sujeto, de su representante legal, o del médico que le trate de abandonar el estudio.

3.8- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para conseguir una potencia del 80% y descartar que la diferencia entre la respuesta clínica a los 14 días de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* tratados con 4,5 g de piperacilina tazobactam en perfusión intermitente cada ocho horas y la respuesta clínica a los 14 días de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* tratados con 8 g de piperacilina Tazobactam en perfusión continua, es igual al límite de superioridad, mediante una prueba asintótica normal para proporciones unilateral (de Superioridad) para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la tasa de respuesta clínica de pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* tratados con 4,5 g de piperacilina Tazobactam en perfusión intermitente es del 68%¹¹, la tasa de respuesta clínica en pacientes tratados con 8 g de piperacilina tazobactam en perfusión continua es del 88%, la proporción es 1:1 y el límite de superioridad es del 10%, será necesario incluir 200 pacientes en ambos grupos.

3.9- DURACIÓN DEL ESTUDIO

Noviembre 2011– Junio 2013

- Periodo de inclusión: 20 meses
- Periodo de tratamiento: La duración del tratamiento será de un máximo de 14 días, en función de la respuesta clínica del paciente.
- Periodo de seguimiento: Hasta el *exitus* del paciente o hasta un máximo de 60 días después del inicio de tratamiento.

3.10- VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

3.10.1- Características de los pacientes

Se efectuará un resumen de los sujetos por grupo, según género, edad, y otros datos demográficos básicos, estratificados por gravedad.

3.10.2- Análisis de eficacia

La respuesta clínica se evaluará diariamente mediante el registro de los signos y síntomas, temperatura corporal y recuento leucocitario hasta su normalización, al final del tratamiento y en el seguimiento; que podrá ser considerado temprano (si se evalúa en 19-27 días desde el inicio del tratamiento), tardío (días 28 a 42) o muy tardío (días 43-60). La variable principal de eficacia se define como el porcentaje de pacientes con respuesta clínica satisfactoria al final del tratamiento, definida como curación clínica (resolución completa de los signos y síntomas clínicos de infección) o mejoría clínica (resolución o reducción de la mayoría de los signos y síntomas clínicos de infección). También se valorará de forma agrupada.

Puesto que se prevé que el seguimiento de los pacientes no sea el mismo, al igual que la duración del tratamiento antibiótico, se realizará un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, que da una función de probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado.

A continuación, se efectuará el análisis de eficacia atendiendo a tres de los principales factores de confusión. Estos son: gravedad de la infección tratada (pacientes con/sin sepsis), foco de la infección e indicación del tratamiento (empírico/dirigido).

Finalmente, se realizará un análisis multivariante de eficacia.

Para valorar de forma conjunta todas las variables de confusión unidas al efecto de la intervención de este ensayo, se realizará un modelo de regresión de Cox. En él se incluirán todas las variables estudiadas anteriormente como efecto de confusión, es decir: gravedad, foco de la infección e indicación de tratamiento.

El tiempo que se utilizará para medir el efecto es el tiempo de tratamiento al que han estado sometido los pacientes y la variable dependiente, la curación. Se limitará el foco a los tres focos infecciosos principales, haciendo esto que la muestra se reduzca pero ganará en homogeneidad de los datos. Además se incluirá una variable de estado de comorbilidad de los pacientes como es el Índice de Charlson ajustado a la edad.

3.10.3- Análisis de las variables secundarias de eficacia

- Respuesta microbiológica al final del tratamiento, se evaluará de forma individual en cinco categorías (erradicación, presunta erradicación, persistencia, recaída y respuesta inclasificable) y agrupada, definida como curación (erradicación o presunta erradicación) o fracaso (definido como persistencia, recaída o respuesta inclasificable). Se realizará un test de la Ji-Cuadrado o test exacto de Fischer en función de la aplicabilidad de la prueba.
- Respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar el tratamiento. Se valorará de igual forma que la respuesta microbiológica al final del tratamiento, pero con punto de corte temporal
- Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica (negativización de los cultivos). Para valorar las diferencias del tiempo hasta la curación microbiológica, se utilizará la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney
- Respuesta clínica a los 3 días de iniciado el tratamiento. Se valorará de igual forma que el objetivo primario de eficacia y se emplearán los mismos métodos estadísticos

- Tiempo transcurrido hasta la defervescencia. Para valorar las diferencias del tiempo hasta la finalización de la fiebre, se utilizará la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.
- Porcentaje de pacientes en los que se implementa la terapia secuencial a vía oral. Para valorar si existen diferencias de implementación de la terapia secuencial en ambas ramas de tratamiento, se realizará un test de la Ji-Cuadrado o test exacto de Fischer en función de la aplicabilidad de la prueba.
- Tiempo libre de antibióticos, definido como la diferencia de días sin tratamiento entre los dos regímenes en el mismo foco de infección. Para valorar las diferencias del tiempo hasta libre de antibióticos, se utilizará la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney

3.10.4- Análisis de seguridad:

La variación de los signos vitales desde la visita basal se resumirá con procedimientos de estadística univariante. Se comparará la diferencia entre tratamientos en cuanto al número de sujetos que notifican un AA mediante el test exacto de Fisher.

La toxicidad que puede esperarse de piperacilina-tazobactam es de origen diverso, pero en general se trata de efectos adversos leves y transitorios. Entre el 5-50% de los pacientes experimentan un algún tipo de reacción adversa, sólo entre 2-10% padecen reacciones de cierta intensidad. Los más frecuentes son alteraciones alérgicas(<1%) y digestivas (1-10%). Según datos obtenidos de la ficha técnica, los acontecimientos adversos observados son:

- Hipersensibilidad: fiebre medicamentosa, rash cutáneo, prurito vulvar, eosinofilia, anafilaxia.
- Hematológicos: Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y pruebas de Coombs directa o indirectas positivas.

- Hepáticos: elevación pasajera en los niveles de sGOT, sPGT y fosfatasa alcalina sanguíneas. Como con algunas penicilinas y cefalosporinas, se han citado raramente casos de hepatitis pasajera e ictericia colestásica.
- Renales: elevación pasajera en los niveles BUN si evidencia clínica de alteración renal.
- Gastrointestinales: náusea, anorexia, vómitos, diarrea y aftas bucales (candidiásis) en algunos casos. Durante el tratamiento o después pueden aparecer síntomas de colitis pseudomembranosa.
- Otras reacciones: prurito genital y anal, moniliasis genital y vaginitis. Flebitis en el lugar de la inyección.
- Sobrecrecimiento microbiológico, el hallazgo de un nuevo patógeno en cualquier foco, incluida la sangre, sobreinfección.

3.11- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará por intención de tratar incluyendo todo paciente aleatorizado que reciba al menos 1 dosis de antibiótico. Se empleará la chi-cuadrado o el test de Fisher para comparar variables categóricas. Las variables cuantitativas continuas se compararán usando el test *t*-Student o de Mann-Whitney. Se realizará un modelo de regresión logística para evaluar los efectos sobre el pronóstico de las diversas variables incluidas.

El análisis estadístico se divide en tres bloques principales. En una primera fase se realizará un análisis descriptivo con objeto de valorar las características basales de los sujetos incluidos. Se describirán los datos demográficos y físicos de todos los pacientes, el tipo de infección que han tenido, gravedad de las mismas medido por las distintas escalas. Este análisis descriptivo se realizará por cada una de las dos subpoblaciones del estudio (brazos de tratamiento).

En la segunda parte del análisis estadístico se evaluarán los datos obtenidos a lo largo de las diferentes visitas del estudio a fin de evaluar la eficacia de la intervención. Se evaluará la tasa de respuesta clínica y microbiológica. Así como la diferencia entre ambos brazos de tratamiento. En este apartado, también se incluirá un análisis multivariante con las principales factores de confusión encontrados.

En la tercera parte del análisis estadístico se realizará una evaluación de la seguridad de la intervención.

Los datos del estudio se expondrán en un único apartado correspondiente a la población total de estudio definida a continuación:

Población total a estudio: se incluirán todos los sujetos que hayan recibido al menos una dosis de tratamiento y cuenten con al menos una valoración posterior de la variable principal, y cumplan los criterios de inclusión o

exclusión. Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas edad, talla, peso y género de los sujetos incluidos. Se realizará la prueba de la U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre ambos grupos en las variables cuantitativas y la prueba de Ji cuadrado y test exacto de Fischer en función de la aplicabilidad de la prueba para evaluar las diferencias con respecto a las variables cualitativas.

Para calcular las diferencias entre ambos grupos con respecto a la media y mediana de días de tratamiento hasta curación se utilizará la prueba de log-rank, tanto en el análisis principal de eficacia como en el de subgrupos.

El número total de sujetos incluidos en cada una de las poblaciones de análisis se mostrará mediante un diagrama Consort.

Los valores de $p \geq 0.001$ se mostrarán con 3 decimales, los valores de p inferior a 0,001 se informarán como " <0.001 ".

La media, desviación estándar y otros parámetros estadísticos que no sean cuantiles se informarán con el primer decimal superior a los datos originales.

Cuantiles, tales como mediana, mínimo y máximo usarán el mismo número de cifras decimales que los datos originales.

Parámetros estimados, no en la misma escala que las observaciones brutas (por ejemplo, los coeficientes de regresión) serán mostrados con 3 cifras significativas.

3.12- FUENTES DE INFORMACIÓN

La fuente de información es primaria, es decir directamente de los pacientes, así como de las historias clínicas y pruebas de laboratorio. En todo caso, se solicitará el consentimiento informado del paciente o representante legal y se garantizará la protección de sus datos personales.

3.13- ASPECTOS ÉTICOS

3.13.1- Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de la investigación.

El beneficio esperado para los sujetos consiste en una mayor eficacia clínica si el mismo antibiótico (piperacilina-tazobactam) se utiliza en infusión continua frente a la administración convencional en infusión corta.

Se observarán los requisitos éticos y legales para cumplir Principios de Buena Práctica Clínica (Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril. BOE nº114 de 13 de Mayo de 1993) y la declaración de Helsinki (**Anexo 2**) en la realización y monitorización de esta investigación clínica. Al firmar este protocolo, el investigador se compromete a respetar dichos requisitos. El estudio ha sido sometido a la revisión y autorización de los Comités Éticos correspondientes.

Es necesario el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos.

3.13.2- Hoja de información y consentimiento informado.

Se adjunta como **Anexo 3**.

Una vez que se comprueba que el paciente cumple los criterios para el reclutamiento y antes de empezar el tratamiento, el investigador o persona designada por él, es responsable de obtener el consentimiento informado por escrito del paciente participante en el estudio después de haberle proporcionado una información adecuada de los objetivos, métodos, beneficios anticipados y riesgos potenciales. En el caso de que el paciente sea incapaz de leer o de prestar su consentimiento, el representante legal deberá estar presente durante todo el proceso del consentimiento informado, y el representante legal firmará el formulario de consentimiento, para dar fe de que la información contenida en el formulario se ha explicado y entendido exactamente y, en su caso, para prestar el consentimiento. El investigador o

la persona designada también deben explicar que los pacientes son completamente libres de negarse a participar en el estudio o retirarse del mismo en cualquier momento, por cualquier motivo.

3.13.3- Confidencialidad de los datos.

Los datos del estudio se transcribirán a cuadernos de recogida de datos (CRD) en los que sólo figurarán las iniciales de los pacientes y un código asignado a cada paciente, que servirá de código de identificación para pacientes.

Únicamente los médicos, farmacéuticos y enfermeros/as participantes en el estudio y el personal autorizado por los organismos oficiales, en caso necesario, podrán tener acceso a la historia clínica de los pacientes según la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de datos personales.

Esta información confidencial será de exclusiva propiedad del investigador principal e investigadores colaboradores, no podrá ser revelada a otros sin previo consentimiento escrito del investigador coordinador y el resto de los investigadores principales y no podrá ser utilizada excepto para la realización de este estudio.

La información que se vaya creando durante la realización de este estudio clínico es también considerada confidencial y será utilizada por los investigadores en relación con los objetivos del estudio y el desarrollo de éste.

3.13.4- Monitorización del estudio

El monitor responsable contactará regularmente con los investigadores y se le permitirá, si así lo solicita, inspeccionar los diversos registros del ensayo (CRD y otros datos pertinentes), siempre que se mantenga la confidencialidad de los pacientes, de acuerdo con los requisitos locales.

El monitor será responsable de inspeccionar los CRD a intervalos regulares durante el estudio, para verificar el cumplimiento con el protocolo y que los datos incluidos son completos, consistentes y exactos. El monitor debe tener acceso, si así lo solicita, a los informes de las pruebas de laboratorio y otros registros de los pacientes que sean necesarios para

verificar la información incluida en el CRD. El investigador (o su representante) acepta colaborar con el monitor para asegurar que se resuelven todos los problemas detectados en el transcurso de estas visitas de monitorización.

3.13.5- Comités éticos/ comité de investigación clínica

El promotor e investigador principal del ensayo, así como los investigadores colaboradores presentarán este protocolo y todos los materiales relacionados que se proporcionen al sujeto (tales como hojas de información al sujeto o descripciones del estudio utilizadas para obtener el consentimiento informado) al Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía (Comité de Referencia) y al comité local implicado. Se debe obtener la aprobación del citado Comité de Referencia y de la Agencia Española del Medicamento antes de iniciar el estudio y se debe documentar en una carta al investigador, en la que se especifique la fecha en la que éstos se reunieron y otorgó su aprobación.

El investigador principal también debe presentar al Comité de Referencia cualquier modificación realizada en el protocolo después de recibir la aprobación, de acuerdo con los procedimientos y requisitos legales.

El investigador principal sobreentiende que este protocolo (y cualquier modificación), así como los procedimientos de consentimiento apropiados, serán revisados y aprobados por el Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía.

3.13.6- Condiciones para modificar el protocolo

Las modificaciones del protocolo para estudios en curso que posiblemente pudiesen afectar de manera adversa a la seguridad de los pacientes participantes o alterar el ámbito de la investigación, la calidad científica del estudio, el diseño experimental, las dosis, la duración de la terapia, las variables de evaluación, el número de pacientes tratados o los criterios de selección de los pacientes, se deberán realizar únicamente después de la consulta entre el investigador principal y los investigadores colaboradores. El investigador principal debe preparar las modificaciones del

protocolo. Cualquier modificación deberá ser autorizada por los Comités Éticos correspondientes.

3.13.7- Condiciones para terminar el estudio

El investigador principal se reserva el derecho a terminar el estudio en cualquier momento. Si esto fuera necesario, se decidirán los procedimientos de forma individual, después de la revisión y consulta por ambas partes. A la hora de terminar el estudio, el investigador principal y los investigadores colaboradores asegurarán que se presta debida consideración a la protección de los intereses de los pacientes.

3.13.8- Conservación de la documentación del estudio

3.13.8.1- Archivos del investigador/ conservación de los documentos

El Investigador debe mantener un registro adecuado y exacto para permitir que el estudio esté totalmente documentado y que se puedan verificar posteriormente los datos del estudio. Estos documentos se deben clasificar en dos categorías diferentes (1) el archivo del estudio del investigador y (2) la documentación clínica original del sujeto.

El archivo del estudio del investigador contendrá el protocolo/ enmiendas, los cuadernos de recogida de datos y dudas, la aprobación oficial y del CEI/CIC con la correspondencia, el modelo de consentimiento informado, los registros de la medicación, los *curriculum vitae* del equipo, las hojas de autorización y otros documentos/ correspondencia apropiados, etc.

La documentación clínica original del sujeto (normalmente definida antes del proyecto para registrar los parámetros principales de eficacia/ seguridad independientes de los CRD) incluirían las historias clínica del paciente, las notas del médico y la enfermera, los informes originales de laboratorio, ecografías, radiografías, informes patológicos y de las evaluaciones especiales, formularios de consentimiento informado firmado, cartas del especialista y diarios de selección e inclusión de los sujetos.

El investigador principal debe mantener archivadas estas dos clases de documentos durante, al menos, 15 años a partir de la fecha de finalización o

terminación prematura del estudio. Después de este período de tiempo, se podrán destruir los documentos, según el reglamento local.

Si el Investigador no puede garantizar los requisitos establecidos para el archivo de la documentación en el centro de investigación, de cualquier o de todos los documentos, deberá adoptar medidas especiales para conservar estos documentos en una caja precintada fuera del centro, para que se puedan devolver al centro de esta manera, en caso de una auditoría reglamentaria. Cuando se requieran los documentos originales para la asistencia continuada del paciente, se deben obtener copias apropiadas para conservar fuera del centro.

3.13.8.2- Documentos originales y datos básicos

Los investigadores deberán proporcionar al promotor mediante el monitor, cuando lo solicite, los datos básicos requeridos de la documentación del estudio o las historias clínicas. Esto es particularmente importante cuando los CRD son ilegibles o se sospechan errores en la transcripción de los datos. En caso de que existan problemas especiales y/o de peticiones oficiales para inspecciones de auditoría, también es necesario tener acceso a todos los registros del estudio, siempre y cuando se proteja la confidencialidad del paciente.

3.13.8.3- Cuaderno de recogida de datos (**Anexo 4**)

Los investigadores principales o un representante autorizado del equipo del estudio, deben completar y firmar un CRD para cada paciente incluido en el estudio. Esto también se aplica a los registros de los pacientes que no completan el estudio. Si un paciente se retira del estudio, se deberá indicar el motivo en el CRD. Si un paciente se retira del estudio debido a un acontecimiento adverso limitante del tratamiento, se debe intentar todo lo posible para documentar claramente el resultado.

Todos los cuadernos se deben completar a máquina o con bolígrafo de tinta negra y deben ser legibles. Los errores se deben tachar, pero no borrar, se insertará la corrección y el investigador o su representante autorizado indicará sus iniciales y la fecha en la que se ha realizado el cambio. El investigador

debe asegurar que los datos comunicados al promotor en los CRD y en todos los informes requeridos son exactos, completos, legibles y puntuales.

3.14- CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

3.14.1- Actuaciones tras inclusión en el ensayo y durante el seguimiento.

3.14.1.1- Evaluación clínica

- Serán evaluables todos los pacientes que reciban al menos una dosis del fármaco de estudio.
- Se realizará diariamente durante los días del tratamiento control hasta la visita final del seguimiento la medición de la temperatura y tensión arterial del pacientes, el registro de los acontecimientos adversos y medicación concomitante, así como la respuesta clínica del paciente (**Anexo 5**). Se medirá diariamente durante el periodo de tratamiento el registro del cumplimiento del tratamiento de estudio.
- Se evaluará los días +3, +7, +10 y 14 durante el tratamiento, y en las visitas de seguimiento, las pruebas de laboratorio referidas (**Anexo 6**). Las pruebas de laboratorio serán realizadas en los laboratorios de Bioquímica Clínica y Hematología del centro hospitalario.
- Las pruebas de imagen así como otras pruebas complementarias necesarias para evaluar la evolución del paciente, serán solicitadas a criterio del clínico responsable, siguiendo siempre las guías de práctica clínica habitual.

3.14.1.2- Evaluación microbiológica

- Se realizarán cultivos en la visita basal, días +3,+7, +10 y visita fin de tratamiento y visita fin de seguimiento. Se tomarán cultivos adicionales siempre que la situación clínica del paciente lo requiera. Todas las muestras respiratorias de los pacientes del estudio se procesarán por el Servicio de Microbiología del Hospital mediante el sistema automatizado que permitirá la

identificación del patógeno en menos de 24 horas así como proporcionará la CMI de piperacilina - tazobactam.

- La respuesta microbiológica durante el seguimiento se evaluará según los criterios del **Anexo 5**.
- En el momento de la retirada del estudio se llevarán a cabo todas las pruebas y evaluaciones programadas para la última visita de la fase del estudio en que el sujeto abandona. Si un sujeto abandona el estudio antes de que éste finalice, se hará constar el motivo y la fecha del abandono.

3.14.2- Dispensación de la medicación del estudio

La medicación de estudio se preparará, acondicionará e identificará acorde con la normativa de ensayos clínicos por el Servicio de Farmacia Hospitalaria cada Hospital participante en el estudio, que garantizará la no diferenciación del tratamiento con el placebo y su elaboración todos los días del año. La dispensación al investigador de la medicación de estudio será otra de las funciones del mismo Servicio de Farmacia.

3.14.3- Evaluación de la cumplimentación

La medicación del paciente será administrada de forma hospitalaria en todos los casos y durante todo el tratamiento y se anotará en la historia clínica y en la gráfica del paciente la administración y las incidencias si las hubiese. Un miembro del personal del estudio mantendrá en el registro de contabilidad del producto en estudio y en el cuaderno de recogida de datos una contabilidad exacta y actualizada de la dispensación. Esta medicación también se contabilizará por parte del Servicio de Farmacia, desde donde se realiza la secuencia de aleatorización, que tendrá un registro de la misma.

3.14.4 - Medicación y tratamiento concomitante

Se registrará en el cuaderno de recogida de datos toda la medicación concomitante recibida por el paciente durante el periodo de tratamiento, hasta el final del seguimiento.

3.14.5- Elaboración de medicamento

Preparar la medicación de estudio diariamente en campana de flujo laminar. El enmascaramiento consistirá en un etiquetado simple puesto que la solución de piperacilina-tazobactam es incolora. Etiquetar cada preparación una vez finalizada para evitar confusiones.

Cada g de producto se debe diluir en al menos 5 ml de agua estéril para inyección. Esto supone 10 ml para el vial de piperacilina-tazobactam 2/0,25 g y 20 ml para el vial de piperacilina-tazobactam 4/0,5 g. Otros diluyentes que pueden emplearse para la reconstitución son: agua bacteriostática para inyección y suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9% en agua). Agitar hasta que se verifique la disolución.

Grupo A (Perfusión Continua):

1 x piperacilina-tazobactam 2/0,25 g en 100 ml de NaCl 0,9% (**Sólo día 1**)

1 x piperacilina-tazobactam 8/1 g en 500 ml de solución salina (NaCl 0,9%)

3 x NaCl 0,9% 100 ml.

Grupo B (Perfusión Intermitente):

1 x NaCl 0,9% 100 ml (**Sólo día 1**)

1 x NaCl 0,9% 500 ml.

3 x piperacilina-tazobactam 4/0,5 g en 100 ml de NaCl 0,9%

Las soluciones del fármaco activo tendrán igual volumen, aspecto y color que el placebo. Debe utilizarse siempre el mismo tipo de envase (frasco de vidrio, bolsa PVC...) para las soluciones de fármaco activo y placebo. Los medicamentos para utilizar en el estudio son comerciales y serán gestionados por cada centro.

3.15- INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DEL ENSAYO

3.15.1- Definiciones de acontecimientos adversos

Acontecimiento Adverso (AA)

Cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento. Es decir, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de piperacilina - tazobactam, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Reacción Adversa (RA)

Una RA es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. Las reacciones adversas de piperacilina-tazobactam se enumeran de acuerdo con la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: Candidiasis (superinfección por levaduras del género *Cándida*).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Raras: Anemia, sangrados (incluyendo púrpura, epistaxis, sangrados de larga duración), eosinofilia, anemia hemolítica.

Muy raras: Agranulocitosis, test de Coombs positivo, pancitopenia, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, aumento del tiempo de protrombina, trombocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides (incluyendo shock).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Descenso de albúmina en sangre, hipoglucemia, descenso total de proteínas sanguíneas, hipocalcemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.

Trastornos del sistema vascular:

Poco frecuentes: Hipotensión, flebitis, tromboflebitis.

Raras: Enrojecimiento.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, ictericia, estomatitis.

Raras: Dolor abdominal, colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Incremento de alanina aminotransferasa (ALT), incremento de aspartato aminotransferasa (AST).

Raras: Aumento de bilirrubina, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa hepatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: Rash cutáneo.

Poco frecuentes: Prurito, urticaria.

Raras: Dermatitis bullosa, eritema multiforme.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidermal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: Artralgia, dolor muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre.

Raras: Nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Muy raras: Aumento de los niveles de los parámetros séricos de la función renal (urea, creatinina).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Fiebre, reacción en el lugar de administración.

Raras: Rigidez.

El tratamiento con piperacilina se ha asociado con aumento de fiebre y rash, en pacientes con fibrosis quística.

Acontecimiento Adverso Grave (AAG) y Reacción Adversa Grave (RAG)

Cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis: provoque la muerte, amenace la vida del sujeto, a juicio del investigador responsable, prolongue una hospitalización existente, provoque invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requieran una intervención para evitar que se produzca una de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarán como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.

Reacción Adversa Inesperada (RAI):

Cualquier reacción adversa cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia en el manual del investigador, o la ficha técnica de piperazilina - tazobactam.

Todas las reacciones adversas quedaran registradas en el cuaderno de recogida de datos.

3.14.2- Criterios de atribución de causalidad

Se considerarán Acontecimiento Adverso Grave (RAG) atribuido a piperacilina - tazobactam, siendo considerado entonces Reacción Adversa Grave (RAG), si es una exacerbación o manifestación exagerada de las reacciones adversas descritas anteriormente. En el caso de presentarse una manifestación no descrita previamente, será considerada piperacilina -

tazobactam como agente causal si al discontinuar la medicación los efectos remiten o desaparecen.

3.15.3- Notificación expeditiva de ragi.

Se utilizará el documento aportado en este protocolo en el **Anexo 7**, y se seguirán las instrucciones que vienen reflejadas en el mismo. Las notificaciones se dirigirán siempre a la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios AEMPS se dirigirá en todos los casos al Área de ensayos clínicos de la Subdirección General de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además el promotor notificará a cada uno de los CEIC implicados en un ensayo clínico todas las RAGI que hubieran ocurrido en los sujetos participantes en los centros de su área de influencia, así como a al órgano competente en materia de farmacovigilancia de cada una de las Comunidades Autónomas donde se realiza el ensayo las sospechas de RAGI ocurridas en los centros sanitarios de su Comunidad.

El responsable de todas y cada una de las notificaciones es Doña Maria Victoria Gil Navarro, promotora del ensayo clínico y todos los investigadores son responsables de comunicarles al promotor la RAGI acaecidas en su centro en los plazos indicados en el apartado siguiente.

Plazos de notificación

El promotor notificará un caso individual de sospecha de RAGI dentro de los 15 días naturales contados a partir desde que el promotor tiene conocimiento de la sospecha de la misma. En el caso que la RAGI ocasione la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor se compromete a enviar la información en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Esta información deberá incluirá una evaluación de la importancia e implicación de los hallazgos, incluyendo experiencia previa relevante con el mismo medicamento o similares.

3.15.4- Otra información de seguridad relevante

El promotor, se compromete a velar por la seguridad y notificar de manera expeditiva toda aquella información que pudiera modificar la relación riesgo/beneficio de piperacilina-tazobactam, o determinar cambios en su pauta de administración o en la realización del ensayo, en las siguientes circunstancias.

-Un cambio cualitativo o un aumento en el porcentaje de aparición de las RAG esperadas, que se considere clínicamente importante.

-Las RAGI que ocurran después de la finalización de un ensayo clínico y que sean notificadas por el investigador al promotor.

-Nuevos acontecimientos relacionados con la realización del ensayo o el desarrollo del medicamento en investigación y que probablemente afecten a la seguridad de los sujetos.

Esta información relevante se notificará tan pronto como sea posible y siempre dentro de los 15 días después de que el promotor haya tenido conocimiento de la misma, acompañado de información adicional que sea relevante, en el caso de que se obtuviera.

No se tomarán medidas frente a posibles embarazos ocurrido durante el ensayo clínico, ya que los sujetos con criterios de inclusión, son pacientes hospitalizados y seguidos durante 28 días, entendiendo el riesgo de embarazo de estos pacientes, en este periodo como cero.

3.15.5- Comunicación a los investigadores

El promotor comunicará a los investigadores de los 11 centros participantes toda la información que pueda afectar a la seguridad de los sujetos del ensayo, tan pronto como sea posible, así mismo, se elaborará un listado donde aparezcan todas las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) se presente agregada en un listado, de forma global a fin de evitar el riesgo de informar involuntariamente a los investigadores con respecto al perfil de seguridad específico de cada rama de estudio.

4.- RESULTADOS

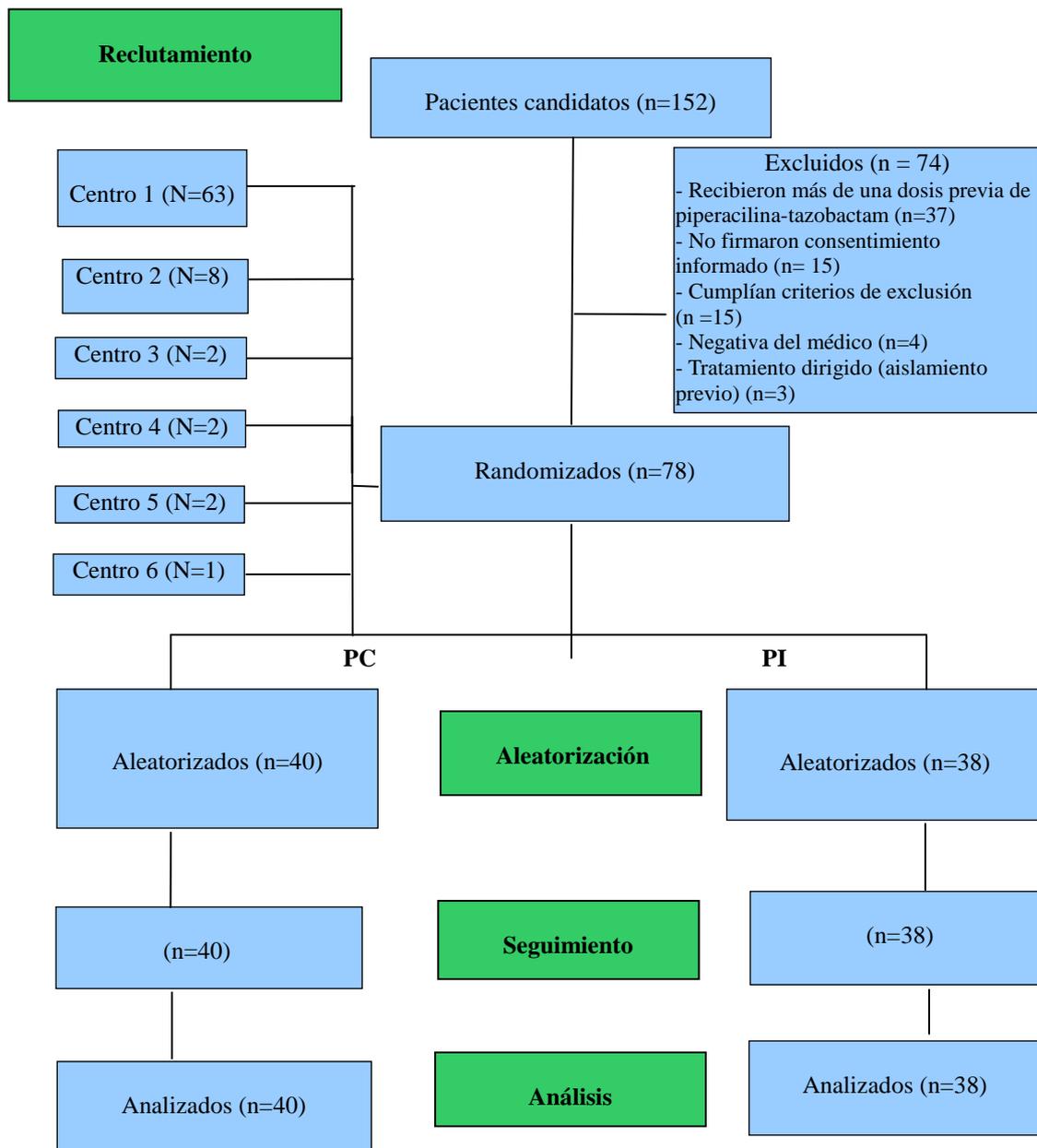
4.1 Datos demográficos

Durante la fase de reclutamiento fueron candidatos a inclusión un total de 152 pacientes en los 11 centros participantes, de los cuales fueron excluidos 74 por varios motivos. El principal de ellos (50% de los casos) fue el hecho de haber recibido más de una dosis previa de piperacilina-tazobactam en el momento de la inclusión en el estudio. Otros motivos relevantes fueron la no firma del consentimiento informado o el cumplimiento de criterios de exclusión, ambos en el 21% de los casos.

Fueron randomizados 78 pacientes. Hubo un centro participante que aportó el 80% de los pacientes.

Tras la aleatorización de los 78 pacientes, a 40 de ellos les fue administrado piperacilina-tazobactam en perfusión continua y a 38 en perfusión intermitente. A todos los pacientes aleatorizados se les realizó seguimiento prospectivo y formaron parte del análisis de resultados.

Todos los datos relativos a la distribución de los participantes se encuentran reflejados en la **Figura 3**.



PC: Perfusión continua

PI: Perfusión intermitente

Figura 3. Distribución de los participantes

En cuanto a las características demográficas, no existen diferencias de edad, peso ni talla (variables cuantitativas) entre ambos grupos de tratamiento, por lo que los dos grupos (población tratada con perfusión continua y población tratada con perfusión intermitente) se encuentran balanceados. No existen diferencias significativas en cuanto a estas variables entre los dos grupos.

Las características demográficas relativas tanto a la población total (t) como a la subpoblación de paciente tratados con perfusión continua (pc) y a la subpoblación de pacientes tratados con perfusión intermitente (pi) se encuentran expresadas en la **tabla nº 6**.

Tabla 6. Características demográficas

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Mínimo	Máximo	p
Edad (t)	78	64,05	15,68	66,7	56,22	77,7	21	87	
Edad (pc)	40	64,30	14,25	63,8	55,82	77,9	34	86	0,881
Edad (pi)	38	63,80	17,25	67,7	56,15	76,8	21	87	
Peso (t)	72	73,15	19,92	72	64,25	81,5	45	120	
Peso (pc)	37	74,34	15,83	72	64,5	80,0	45	120	0,685
Peso (pi)	35	76,14	15,90	72	61,5	84	55	120	
Talla (t)	71	1,65	0,11	1,65	1,60	1,70	1,30	1,95	
Talla (pc)	37	1,66	0,10	1,67	1,60	1,73	1,30	1,85	0,115
Talla (pi)	34	1,63	0,12	1,61	1,59	1,70	1,40	1,95	

En cuanto a la variable género, no existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento, aunque existe un porcentaje mayor de pacientes del género masculino en ambos casos. La **tabla nº7** recoge los datos relativos a esta variable.

Tabla 7. Género

	Total		P. intermitente		P. continua		p
	n	%	n	%	n	%	
Hombre	46	59	20	52,6%	26	65%	0,267
Mujer	32	41	14	47,4%	18	35%	

4.2 Datos de ingreso en el hospital

Entre ambos grupos de tratamiento no existen diferencias de comorbilidad, referida al Índice de Charlson y el ajustado a la edad calculado para todos los pacientes incluidos en la visita basal. En la **tabla nº8** se reflejan estos resultados.

Tabla 8. Índice de Charlson e índice de Charlson ajustado a la edad

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Mínimo	Máximo	p
I. Charlson (t)	78	2,77	2,54	2	1	4	0	12	
I. Charlson (pc)	40	2,97	2,62	2	1,25	4	0	11	
I. Charlson (pi)	38	2,55	2,47	2,5	0	3	0	12	0,61
I. Ch. ajust. edad (t)	78	4,78	3,08	4,5	3	6	0	15	
I. Ch. ajust. edad (pc)	40	4,97	3,03	5,0	2,75	6	0	14	
I. Ch. ajust. edad (pi)	38	4,58	3,16	4,0	3	6	0	15	0,625

En relación a la existencia de infecciones en los pacientes durante el mes previo a la inclusión en el estudio, hay que destacar su no existencia en el 76.9% de los casos. En general, en el grupo de pacientes con infecciones previas no existen diferencias entre ambos brazos de tratamiento, salvo en el caso de infecciones respiratorias que fue significativamente mayor en el grupo de perfusión intermitente .

La mayoría de las infecciones previas tuvo un origen comunitario y en la mayoría de ellos no hubo aislamiento microbiológico del patógeno implicado. En la **tabla nº9** se reflejan todos estos datos.

Tabla 9. Infección en el mes previo.

	Total		P. intermitente		P. continua		p
	n	%	n	%	n	%	
Infección en el mes previo							
Si	18	23,1	8	21,1	10	25	0,679
No	60	76,9	30	78,9	30	75	
Lugar de adquisición							
Comunitario	10	55,5	6	75,0	4	40,0	0,188 [¶]
Nosocomial	6	33,3	2	25,0	4	40,0	0,683 [¶]
Relacionada con la atención sanitaria	1	5,5	0	0,0	1	10,0	0,999 [¶]
Desconocido	1	5,5	0	0,0	1	10,0	0,999 [¶]
Foco de la infección							
Pulmón	6	33,3	5	62,5	1	10,0	0,043[¶]
Urológico	3	16,7	0	0	3	30,0	0,216 [¶]
Abdominal	3	16,7	0	0	3	30,0	0,216 [¶]
Piel y Partes blandas	1	5,6	1	12,5	0	0,0	0,444 [¶]
Otros	5	27,8	2	25,0	3	30,0	0,999 [¶]
Germen implicado							
Sin aislamiento	13	72,2	7	87,5	6	60,0	0,391
Con aislamiento	4	22,2	1	12,5	3	30,0	
Polimicrobiano	1	5,6	0	0,0	1	10,0	

4.3 Infección para la que se prescribe el medicamento a estudio

En relación con la infección para la cual fue prescrito piperacilina-tazobactam, hay que destacar que el principal foco de la misma fue el biliar, seguido por neumonía, piel y partes blandas.

En cuanto a la gravedad, más del 75% de los pacientes presentaron infecciones sin sepsis asociada, siendo el tratamiento empírico la principal indicación de la prescripción del antibiótico.

Por otra parte, la mitad de los pacientes recibieron una dosis previa de piperacilina-tazobactam en el momento de la inclusión en el estudio.

Como se puede observar en la **tabla n°10** no hay diferencias entre ambos grupos de tratamiento ni en el tipo de infección tratada, ni en la gravedad, así como en la utilización de una dosis previa ni en la indicación de tratamiento.

Tabla 10. Características de la infección tratada.

	Total		P. intermitente		P. continua		p
	n	%	n	%	n	%	
Foco clínico							
Neumonía	15	19,2	8	21,1	7	17,5	0,691
Traqueobronquitis	3	3,8	2	5,3	1	2,5	0,610 [¶]
Urológico	4	5,1	2	5,3	2	5,0	0,999 [¶]
Abdominal	11	14,1	6	15,8	5	12,5	0,677
Biliar	17	21,8	6	15,8	11	27,5	0,211
Bacteriemia con o sin foco	3	3,8	1	2,6	2	5,0	0,999 [¶]
Piel y partes blandas	15	19,2	7	18,4	8	20,0	0,860
Desconocido	4	5,1	2	5,3	2	5,0	0,999 [¶]
Otros	6	7,7	4	10,5	2	5,0	0,425 [¶]
Gravedad de la infección							
No sepsis	60	76,9	29	76,3	31	77,5	0,992
Sepsis	16	20,5	8	21,1	8	20,0	
Sepsis grave	2	2,6	1	2,6	1	2,5	
Indicación del tratamiento							
Empírico	70	89,7	35	92,1	35	87,5	0,712 [¶]
Dirigido	8	10,3	3	7,9	5	12,5	
Dosis previa de PT							
Si	39	50,0	19	50,0	20	50,0	0,999
No	39	50,0	19	50,0	20	50,0	

4.4 Días de tratamiento y motivo de fin de tratamiento

El motivo mayoritario de finalización del tratamiento fue la curación (48,7%).

Solamente un 14,1% de los pacientes completaron los 14 días de tratamiento (finalización).

Hay una tasa de abandonos del estudio por parte de los sujetos (decisión) cercana al 18%.

Únicamente hubo un caso de fallecimiento.

No existen diferencias en cuanto al motivo de fin del tratamiento entre ambos brazos.

En la **tabla nº11** se desglosan todos estos datos.

Tabla 11. Motivo de finalización del tratamiento.

Motivo de fin	Total		P. intermitente		P. continua		p
	n	%	n	%	n	%	
Finalización del tratamiento	11	14,1	7	17,5	4	10,5	0,285
Incumplimiento de protocolo	4	5,1	0	0	4	10,0	0,116 [¶]
Aislamiento de <i>P. Aeruginosa</i> resistente	5	6,4	2	5,3	3	7,5	0,999 [¶]
Fracaso clínico	5	5,1	2	5,3	3	7,5	0,999 [¶]
Decisión del sujeto	14	17,9	9	23,7	5	12,5	0,179
Curación o mejoría	38	48,7	20	52,6	18	45,0	0,500
Fallecimiento	1	1,3	1	2,6	0	0	0,999 [¶]

Los pacientes estuvieron de media 7 días con el tratamiento de piperacilina-tazobactam, siendo este valor ligeramente superior en el grupo de perfusión continua, así como la mediana.

No hay diferencias de duración del tratamiento entre ambos grupos.

Estos datos se reflejan en la **tabla nº12**.

Tabla 12. Días de tratamiento.

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Mínimo	Máximo	p
días de tratamiento (t)	78	7,01	4,44	6	3	12	1	14	0,279
días de tratamiento (pc)	40	7,52	4,24	7,5	4,0	12	1	14	
días de tratamiento (pi)	38	6,47	4,64	5	2,75	12	1	14	

4.5 Descripción de las variables secundarias de eficacia

El tiempo hasta defervescencia únicamente se pudo medir en 17 pacientes (21,8%).

La media y la mediana toman el mismo valor para el total de los pacientes: 3 días, siendo estos valores ligeramente superiores para el brazo de la perfusión continua.

Los datos se reflejan en la **tabla nº13**.

Por otra parte, el tiempo hasta curación microbiológica se midió en 5 pacientes (6,4 %). La media y la mediana se aproximan (en torno a 3 días) para la población total. En el grupo de la perfusión continua no se pudo obtener el valor de la media y los percentiles. Sin embargo la mediana es igual para los dos grupos de tratamiento.

Los datos se reflejan en la **tabla nº14**.

Por último, el tiempo libre de antibióticos se midió en 19 pacientes (24,35%). La media y mediana se sitúan en torno a 5 días.

Los datos se reflejan en la **tabla nº15**.

En las **figuras 4, 5 y 6 se presenta el análisis** entre las dos subpoblaciones del tiempo hasta defervescencia y del tiempo hasta curación microbiológica entre uno y otro brazo de tratamiento.

Tabla 13. Tiempo de defervescencia (descriptivo).

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Máximo	Mínimo
t defervescencia (t)	17	3,17	1,59	3	2	4,5	6	1
t defervescencia (pc)	6	3,83	1,72	3	3	6	6	2
t defervescencia (pi)	11	2,82	1,47	2	2	4	5	1

Figura 4. Tiempo de defervescencia.

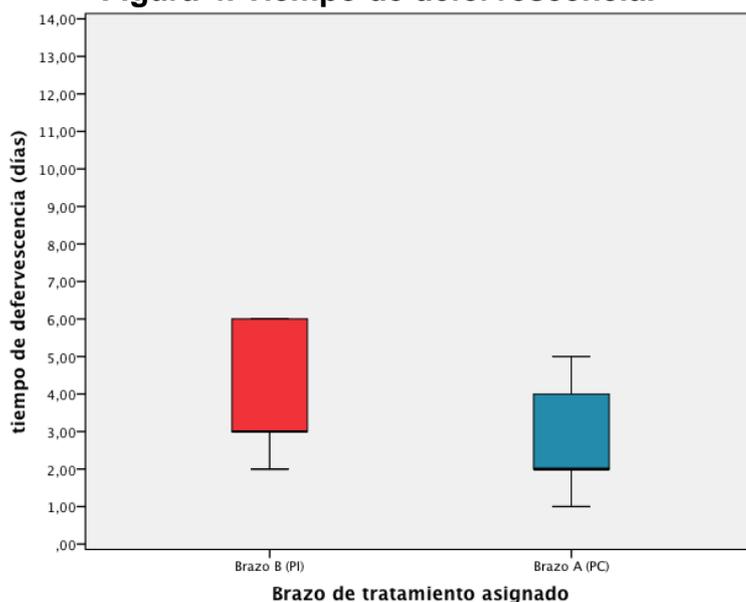


Tabla 14. Tiempo de curación microbiológica (descriptivo).

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Máximo	Mínimo
t de curación microbiológica (t)	5	3,8	1,78	3	3	3	7	3
t de curación microbiológica (pc)	2	-	-	3	-	-	3	3
t de curación microbiológica (pi)	3	4,33	2,31	3	3	-	7	3

Figura 5. Tiempo de curación microbiológica (días).

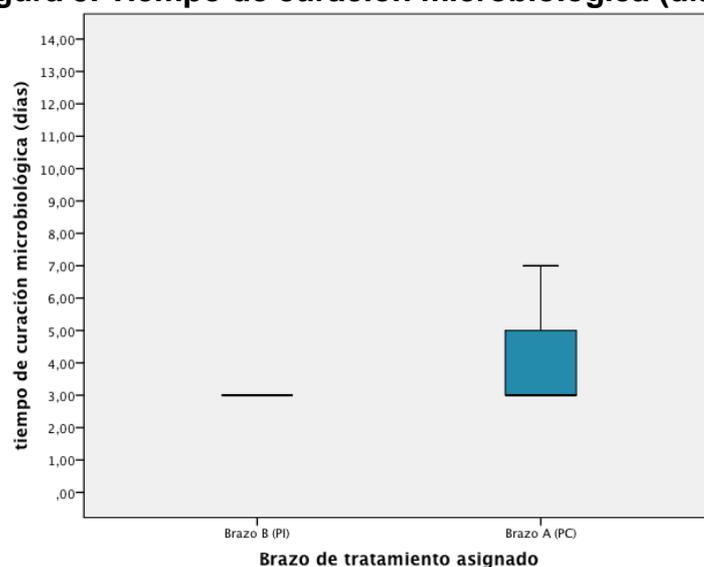
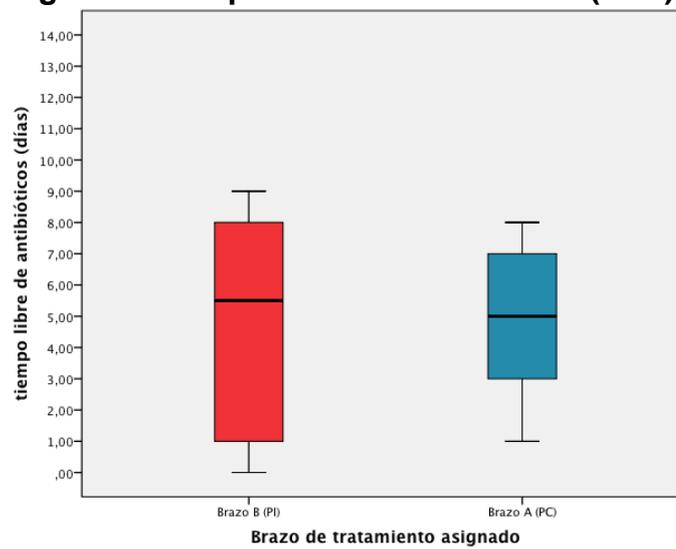


Tabla 15. tiempo libre de antibióticos (descriptivo).

	n	Media	DE	Mediana	p25	p75	Máximo	Mínimo
t libre de antibióticos (t)	19	4,84	3,05	5,0	1	8	9	0
t libre de antibióticos (pc)	7	4,85	3,37	5,5	1	8	8	1
t libre de antibióticos (pi)	12	4,83	2,67	5,0	2	7	9	0

Figura 6. Tiempo libre de antibióticos (días).



4.6 ANÁLISIS DE EFICACIA

4.6.1 Análisis principal de eficacia

Al observar los resultados de la tasa de respuesta clínica durante el seguimiento realizado en las distintas visitas de tratamiento, nos encontramos con unos resultados similares en cuanto a los pacientes que obtienen curación clínica en ambos brazos de tratamiento.

Únicamente en la visita del día 6 encontramos resultados significativamente favorables a la perfusión continua, que obtiene más del doble de curación clínica que el grupo de perfusión intermitente.

Todos los datos se encuentran reflejados en la **tabla nº16**.

Tabla 16. Tasa de respuesta clínica durante el seguimiento

	P. continua			P. intermitente			p
	N en seguimiento	curación clínica n (%)	Otras respuestas n (%)	N en seguimiento	curación clínica n (%)	Otras respuestas n (%)	
Visita +1	40	4 (10)	36 (90)	38	9 (23,7)	29 (76,3)	0,105
Visita +2	36	16 (44,4)	20 (56,6)	32	12 (42,9)	20 (57,1)	0,561
Visita +3	33	18 (54,5)	15 (45,5)	29	17 (58,6)	12 (41,4)	0,747
Visita +4	31	11 (35,5)	20 (64,5)	25	12 (48,0)	13 (52,0)	0,344
Visita +5	25	13 (52,0)	12 (48,0)	20	7 (35,0)	11 (65,0)	0,317
Visita +6	24	17 (70,8)	7 (29,2)	19	7 (29,2)	12 (70,8)	0,026
Visita +7	22	13 (59,0)	9 (41,0)	17	12 (70,6)	5 (29,4)	0,458
Visita +8	19	15 (78,9)	4 (11,1)	12	10 (83,3)	2 (16,7)	0,999 [¶]
Visita +9	12	11 (91,7)	1 (6,3)	10	6 (60,0)	4 (40,0)	0,135 [¶]
Visita +10	8	8 (100)	0	9	7 (77,8)	2 (22,2)	0,471 [¶]
Visita +11	6	5 (83,3)	1 (16,7)	3	3 (100)	0	0,999 [¶]
Visita +12	6	5 (83,3)	1 (16,7)	2	2 (100)	0	0,999 [¶]
Visita +13	5	3 (60,0)	2 (40,0)	1	1 (100)	0	0,999 [¶]

En cuanto a la tasa de respuesta clínica al final del tratamiento, los resultados son ligeramente superiores para la perfusión intermitente aunque es en este grupo donde acontece un mayor número de fallos de tratamiento.

No existen diferencias significativas en relación a esta variable entre los dos grupos de tratamiento.

En la **tabla nº17** se reflejan estos datos y en la **tabla nº18** de forma agrupada.

En la **figura 7** se representa gráficamente la tasa acumulada de pacientes que alcanzan curación a lo largo de los días en ambos grupos.

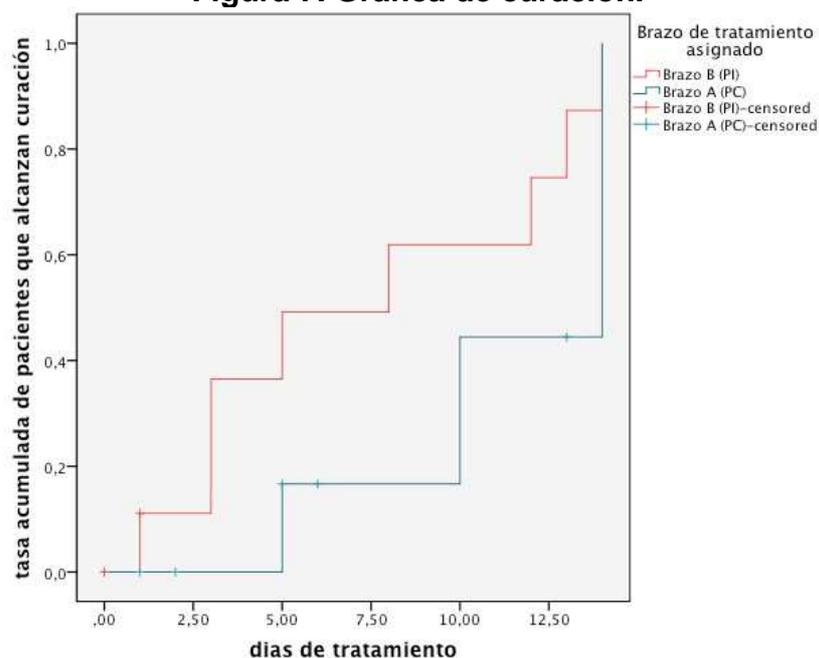
Tabla 17. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	19	24,4	7	17,5	12	31,6	0,185
Mejoría	39	50,0	19	50,0	20	50,0	0,999
Fallo de tratamiento	16	20,5	5	13,2	11	27,5	0,117
Indeterminada	4	5,1	2	5,3	2	5,0	0,999 [†]

Tabla 18. Tasa agrupada de respuesta clínica al final del tratamiento

	Total		P. continúa		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	58	74,4%	31	81,6%	27	67,5%	0,155
Fracaso	20	25,6%	7	18,4%	13	32,5%	

Figura 7. Gráfica de curación.



Si comparamos el número de eventos censurados, es decir el número de pacientes del cual no disponemos de datos con respecto a la tasa de curación del total de la muestra y de ambos brazos de tratamiento, observamos que desconocemos un mayor número de datos del grupo de la perfusión intermitente, a pesar de que presenta *a priori* un perfil más favorable en cuanto a curación que la perfusión continua (**tabla nº19**).

Tabla 19. Tasa de curación.

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%		%		%
Sujetos totales	78	100	40	51,3%	38	48,7%
N eventos (curación)	58	74,4%	31	81,6%	27	67,5%
N eventos censurados	20	25,6%	7	18,4%	13	32,5%

Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación: los pacientes alcanzan de forma global en 8 días la curación clínica. Por grupos, el 50% de los pacientes alcanzan la curación con la perfusión continua en 10 días, mientras que los que utilizan la perfusión intermitente lo hacen en 7, aunque estos datos no son estadísticamente significativos (**tabla nº20**).

Tabla 20. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días)

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup.	
Total	8,61	0,51	7,6	9,6	8,0	,82	6,4	9,6	
Brazo A (PC)	9,62	0,64	8,3	10,8	10	1,48	7,1	12,9	0,190
Brazo B (PI)	7,55	0,76	6,0	9,0	7	1,39	4,3	9,7	

4.6.2 Análisis principal de eficacia en función de gravedad

4.6.2.1 Grupo de no sépticos

Un total de 60 pacientes no presentaron sepsis durante el proceso infeccioso estudiado. Al analizar la tasa de respuesta clínica entre ambos grupos de tratamiento se observa que es prácticamente superponible y que no existen diferencias significativas (**tabla nº21**).

Estos datos se encuentran reflejados de manera acumulada en la **tabla nº22**. Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la similitud de la respuesta.

En la **figura 8** se representa gráficamente para estos pacientes la tasa acumulada de pacientes que alcanzan curación a lo largo de los días en ambos grupos.

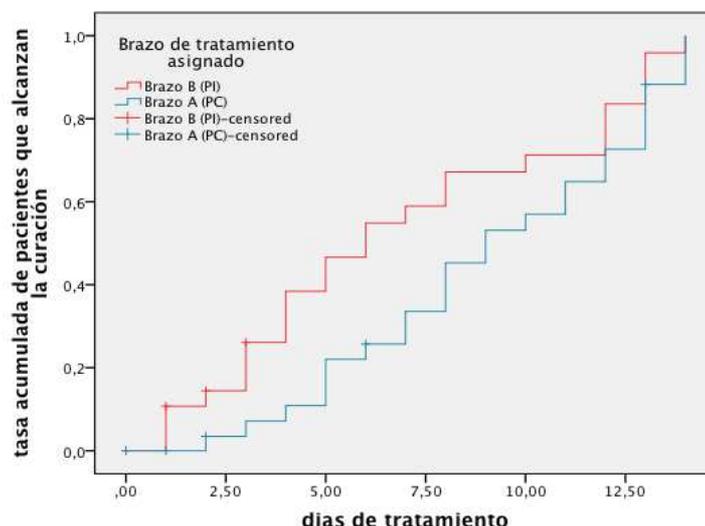
Tabla 21. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en no sépticos

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	14	23,3	7	22,6	7	24,1	0,887
Mejoría	36	60,0	18	58,1	18	62,1	0,752
Fallo de tratamiento	8	13,3	6	19,4	2	6,9	0,257 [¶]
Indeterminada	2	3,3	0	0	2	6,9	0,229 [¶]

Tabla 22. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en no sépticos

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	50	83,3%	25	80,6%	25	86,2%	0,732
Fracaso	10	16,7%	6	19,4%	4	13,8%	

Figura 8. Gráfica de curación en no sépticos.



Como observamos en la **tabla n°23**, la tasa de curación es elevada en ambos grupos y el número de eventos censurados es similar.

Tabla 23. Tasa de curación en no sépticos

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%				
Sujetos totales	60	100	31	51,6%	29	48,3%
N eventos (curación)	50	83,3%	25	80,6%	25	86,2%
N eventos censurados	10	16,7%	6	19,4%	4	13,8%

Al analizar el tiempo de tratamiento hasta curación en los pacientes no sépticos, observamos que el 50% de los pacientes alcanzan la curación con la perfusión continua en 9 días, mientras que los que utilizan la perfusión intermitente lo hacen en menos de una semana, aunque no existen diferencias significativas. Los datos están reflejados en la **tabla n°24**.

Tabla 24. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en no sépticos

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup	
Total	8,06	0,57	6,97	9,2	8,0	,86	6,31	9,70	
Brazo A (PC)	9,16	0,76	7,76	10,55	9,0	1,25	6,55	11,45	0,096
Brazo B (PI)	6,93	0,86	5,25	8,62	6,0	1,45	3,14	8,85	

4.6.2.2 Grupo sepsis-sepsis grave

Un total de 18 pacientes presentaron sepsis o sepsis grave durante el proceso infeccioso estudiado. Al analizar la tasa de respuesta clínica se observa una notable diferencia significativa en cuanto a la superioridad de la perfusión intermitente frente a la perfusión continua. Ningún paciente séptico tratado con la perfusión continua experimentó curación. Además es en este grupo donde encontramos un mayor número de fallos al tratamiento (aunque sin ser significativo).

Todos estos datos están reflejados en la **tabla n°25**.

Aunque al agrupar la respuesta clínica, denotamos que las diferencias observadas no son significativas, ya que el grupo de pacientes sépticos es reducido (**tabla n°26**).

En la **figura 9** se representa gráficamente para los pacientes sépticos la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

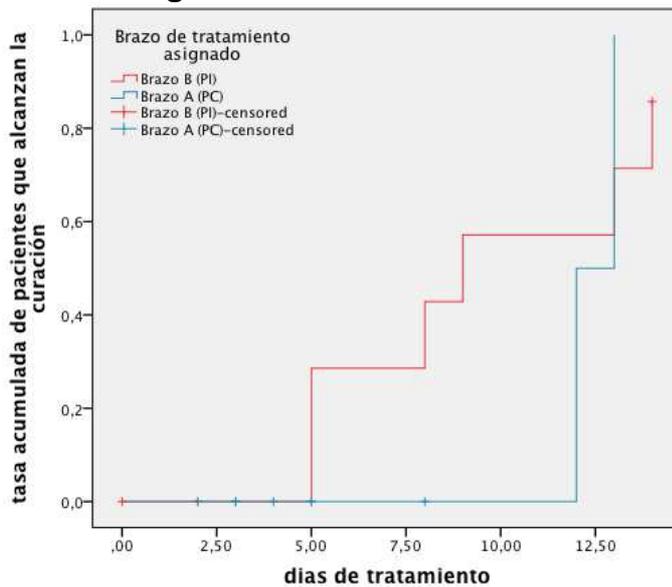
Tabla 25. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en sépticos

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	5	27,8	0	0	5	55,6	0,029
Mejoría	3	16,7	2	22,2	1	11,1	0,999
Fallo de tratamiento	8	44,4	5	55,6	3	33,3	0,637
Indeterminada	2	11,1	2	22,2	0	0	0,471

Tabla 26. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en sépticos

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	8	44,4%	2	22,2%	6	66,7%	0,153
Fracaso	10	55,6%	7	77,8%	3	33,4%	

Figura 9. Gráfica de curación en sépticos.



Observamos en el grupo de la perfusión continua un mayor número de eventos censurados (**tabla n°27**).

Tabla 27. Tasa de curación en sépticos

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%	N	%	N	%
Sujetos totales	18	100	9	50%	9	50%
N eventos (curación)	8	44,4%	2	22,2%	6	66,7%
N evento censurados	10	55,6%	7	77,8%	3	33,4%

En relación al tiempo de tratamiento hasta curación, los pacientes sépticos de forma global, alcanzan la curación con la perfusión continua en 7 días, mientras que los que utilizan la perfusión intermitente lo hacen en 10. No existen diferencias significativas (**tabla n°28**)

Tabla 28. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días) en sépticos

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup	
Total	8,61	0,51	7,6	9,6	8,0	,82	6,4	9,6	
Brazo A (PC)	7,55	0,76	6,0	9,0	7	1,39	4,3	9,7	0,708
Brazo B (PI)	9,62	0,64	8,3	10,8	10	1,48	7,1	12,9	

4.6.3 Análisis principal de eficacia en función de foco de infección

Se han analizado los tres focos infecciosos más frecuentes, el foco abdominal (abdominal más biliar, n=28), el foco respiratorio (neumonía más traqueobronquitis, n=18) y el foco de piel y partes blandes (n=15).

4.6.3.1 Grupo foco abdominal

De los 28 pacientes con infección abdominal hay una tasa de curación del 78,6%. El grupo tratado con perfusión intermitente obtiene mejores resultados, tanto por mayor número de pacientes que experimentaron curación como menor número de fallos de tratamiento (**tabla nº29**). Sin embargo, al ser un grupo tan reducido de pacientes, la diferencias observadas no son significativas.

Observamos la tasa de respuesta acumulada en los pacientes con infección abdominal en la **tabla nº30**.

En la **figura 10**, se representa gráficamente para los pacientes con infección abdominal la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

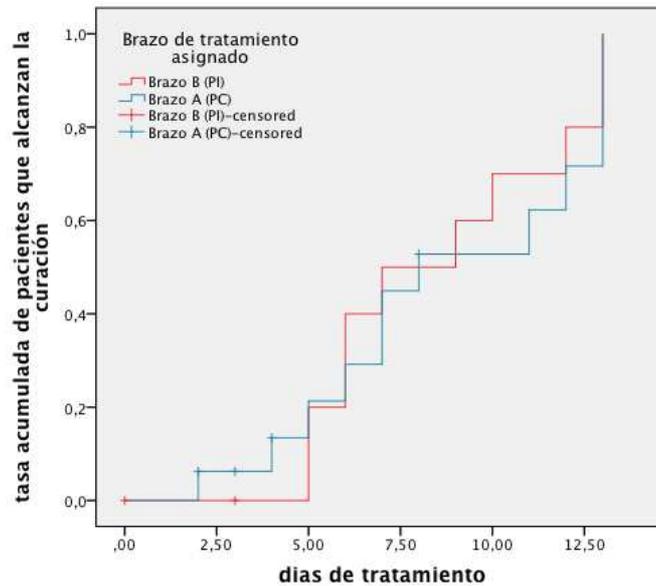
Tabla 29. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco abdominal

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	10	35,7	4	25,0%	6	50,0%	0,243
Mejoría	12	42,9	8	50,0%	4	33,3%	0,378
Fallo de tratamiento	3	10,7	3	18,3%	0	0%	0,238
Indeterminada	3	10,7	1	6,3%	2	16,7%	0,560

Tabla 30. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco abdominal

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	22	78,6%	12	75,0%	10	83,3%	0,673
Fracaso	6	21,4%	4	25,0%	2	16,7%	

Figura 10. Gráfica de curación en foco abdominal.



Observamos en el grupo de la perfusión continua un mayor número de eventos censurados (**tabla nº31**).

Tabla 31. Tasa de curación en foco abdominal

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%				
Sujetos totales	28	100	16	57,1%	12	42,9%
N eventos (curación)	22	78,6%	12	75,0%	10	83,3%

El tiempo de tratamiento hasta alcanzar la curación en ambas ramas se comporta de forma similar para los pacientes con infección abdominal (**tabla nº32**).

Tabla 32. Media y mediana de curación (días) en foco abdominal

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup.	
Total	8,70	0,72	7,28	10,12	8,0	,82	5,26	10,74	0,758
Brazo A (PC)	8,86	1,03	6,8	10,89	8,0	3,20	1,72	14,28	
Brazo B (PI)	8,60	1,02	6,6	10,61	7,0	2,37	2,35	11,65	

4.6.3.2 Grupo foco respiratorio

De los 18 pacientes con foco respiratorio hay una tasa de curación del 61.1%. La tasa de respuesta del tratamiento intermitente, parece superior y presenta menor número de fallos al tratamiento que el grupo de perfusión continua, sin que estos datos sean significativos (**tabla nº33**).

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la superioridad de respuesta en el grupo de tratamiento intermitente (**tabla nº34**).

En la **figura 11**, se representa gráficamente para los pacientes con infección de foco respiratorio la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

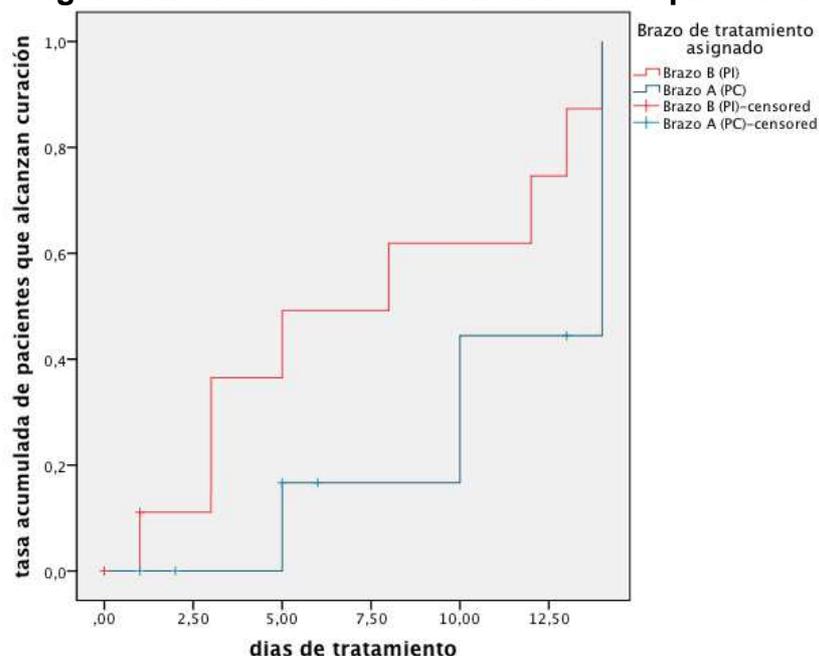
Tabla 33. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco respiratorio

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	4	22,2%	1	12,5%	3	30,0%	0,588
Mejoría	7	38,9%	2	25,0%	5	50,0%	0,367
Fallo de tratamiento	6	33,3%	4	50,0%	2	20,0%	0,321
Indeterminada	1	5,6%	1	12,5%	0	0%	0,999

Tabla 34. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco respiratorio

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	11	61,1%	3	37,5%	8	80,0%	0,145
Fracaso	7	38,9%	5	62,5%	2	20,0%	

Figura 11. Gráfica de curación en foco respiratorio.



Se observa para el grupo de la perfusión continua un mayor número de datos censurados (**tabla nº35**).

Tabla 35. Tasa de curación en foco respiratorio

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%		%		%
Sujetos totales	18	100%	8	44,4%	10	55,6
N eventos (curación)	11	61,1%	3	37,5%	8	80,0%
N evento censurados	7	38,9%	5	62,5%	2	20,0%

En general el 50% de los pacientes con infección respiratoria tardaron 10 días en alcanzar la curación, siendo este dato de 14 días para la perfusión continua y de 8 para la perfusión intermitente, diferencias no significativas (**tabla nº 36**).

Tabla 36. Media y mediana de curación (días) en foco respiratorio

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup.	
Total	9,13	1,29	6,60	11,65	10,0	3,08	3,96	16,04	0,113
Brazo A (PC)	11,38	1,81	7,84	14,93	14,0	-	-	-	
Brazo B (PI)	7,47	1,78	3,99	10,96	8,0	3,39	1,35	14,64	

4.6.3.3 Grupo foco piel y partes blandas

De los 15 pacientes con foco infeccioso de piel y partes blandas, hubo una tasa de respuesta del 80%, siendo este valor muy similar en ambos brazos de tratamiento (**tabla n°37**).

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la no diferencia de respuesta entre ambas ramas (**tabla n°38**).

En la **figura 12**, se representa gráficamente para los pacientes con infección de foco piel y partes blandas la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

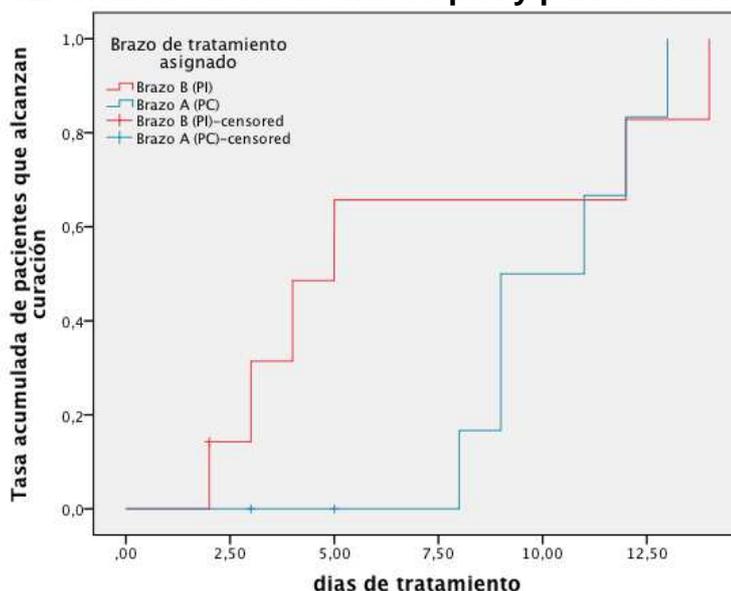
Tabla 37. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en foco piel y partes blandas

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	2	13,3%	1	12,5%	1	14,3%	0,999
Mejoría	10	66,7%	5	62,5%	5	71,4%	0,999
Fallo de tratamiento	3	20,0%	2	25,0%	1	14,3%	0,999

Tabla 38. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en foco piel y partes blandas

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	12	80,0%	6	75,0%	6	85,7%	0,999
Fracaso	3	20,0%	2	25,0%	1	14,3%	

Figura 12. Gráfica curación en foco piel y partes blandas.



El número de eventos censurados fue muy bajo en ambos grupos (**tabla nº39**)

Tabla 39. Tasa de curación en foco piel y partes blandas

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%	N	%	N	%
Sujetos totales	15	100%	8	53,3%	7	46,7%
N eventos (curación)	12	80,0%	6	75,0%	6	85,7%
N evento censurados	3	20,0%	2	25,0%	1	14,3%

No existen diferencias entre ambos grupos con respecto al tiempo en alcanzar la curación pero se observa que el grupo que recibió perfusión continua casi dobla el valor del de la perfusión intermitente (**tabla nº 40**).

Tabla 40. Media y mediana de curación (días) en foco piel y partes blandas

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup.	
Total	8,81	1,10	6,64	10,97	9,0	0,81	7,41	10,60	0,613
Brazo A (PC)	10,33	0,83	8,76	11,91	9,0	1,22	6,60	11,40	
Brazo B (PI)	6,80	2,05	6,64	10,83	5,0	1,14	2,77	7,31	

4.6.4 Análisis principal de eficacia en función de la indicación de tratamiento

De los 70 pacientes a los que les fue prescrito piperacilina-tazobactam de forma empírica, hubo una tasa de respuesta del 75,7 %. El grupo de perfusión intermitente presenta unos valores superiores en cuanto a curación, mientras que la tasa de fallo de tratamiento en los pacientes que de forma empírica utilizan la perfusión continua es significativamente superior a la de la perfusión intermitente (**tabla nº 41**).

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la superioridad de respuesta en el grupo de tratamiento intermitente (**tabla nº42**).

En la **figura 13**, se representa gráficamente para los pacientes con tratamiento antibiótico empírico la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

4.6.4.1 Grupo tratamiento empírico

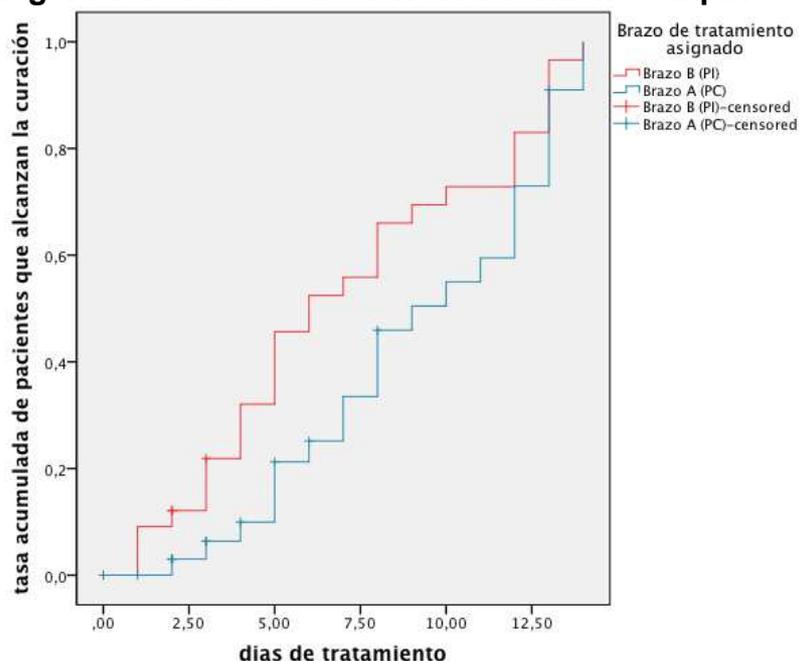
Tabla 41. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento empírico

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	18	25,7%	6	17,1%	12	34,3%	0,101
Mejoría	35	50,0%	17	48,6%	18	51,4%	0,811
Fallo de tratamiento	13	18,6%	10	28,6%	3	8,6%	0,031
Indeterminada	4	5,7%	2	5,7%	2	5,7%	0,999 [†]

Tabla 42. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento empírico

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	53	75,7%	23	65,7%	30	85,7%	0,051
Fracaso	17	24,3%	12	34,3%	5	14,3%	

Figura 13. Gráfica curación en tratamiento empírico.



El número de eventos censurados fue mayor en el grupo de la perfusión continua (**tabla nº 43**).

Tabla 43. Tasa de curación en tratamiento empírico

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%				
Sujetos totales	70	100%	35	50,0%	35	50,0%
N eventos (curación)	53	75,7%	23	65,7%	30	85,7%
N eventos censurados	17	24,3%	12	34,3%	5	14,3%

En los pacientes tratados de forma empírica con perfusión continua la mediana del tiempo para alcanzar curación es de 9 días, frente a 6 días en los de perfusión intermitente, aunque estas diferencias no son significativas (**tabla nº44**).

Tabla 44. Media y mediana de curación (días) en tratamiento empírico

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup	
Total	8,16	0,53	7,12	9,19	8,0	0,58	6,85	9,15	
Brazo A (PC)	9,26	0,71	7,87	10,65	9,0	1,55	5,96	12,04	0,080
Brazo B (PI)	7,10	0,75	5,62	8,57	6,0	1,15	3,74	8,25	

4.6.4.2 Grupo tratamiento dirigido

Tan sólo 8 pacientes recibieron piperacilina-tazobactam como tratamiento dirigido, es decir con aislamiento confirmado de *Pseudomonas aeruginosa*. La tasa de curación fue del 62,5 % en la población general, siendo del 80% en el grupo de perfusión continua. Por otro lado, el 66,7% de los tratados con perfusión intermitente, fracasaron (**tablas nº 45 y 46**).

Al ser un grupo tan reducido de pacientes, la diferencias observadas no son significativas.

En la **figura 14**, se representa de forma gráfica para los pacientes con tratamiento antibiótico dirigido la tasa acumulada de aquellos que alcanzan curación a lo largo de los días de tratamiento en ambos grupos.

El número de eventos censurados fue ligeramente superior en el grupo de la perfusión continua

(**tabla nº47**)

Tabla 45. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento dirigido

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación clínica	1	12,5%	1	20,0%	0	0%	0,243
Mejoría	4	50,0%	3	60,0%	1	33,3%	0,378
Fallo de tratamiento	3	37,5	1	20,0%	2	66,7%	0,238

Tabla 46. Tasa acumulada de respuesta clínica al final del tratamiento en tratamiento dirigido

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	5	62,5%	4	80,0%	1	33,3%	0,464
Fracaso	3	37,5%	1	20,0%	2	66,7%	

Figura 14. Gráfica de curación en tratamiento dirigido.

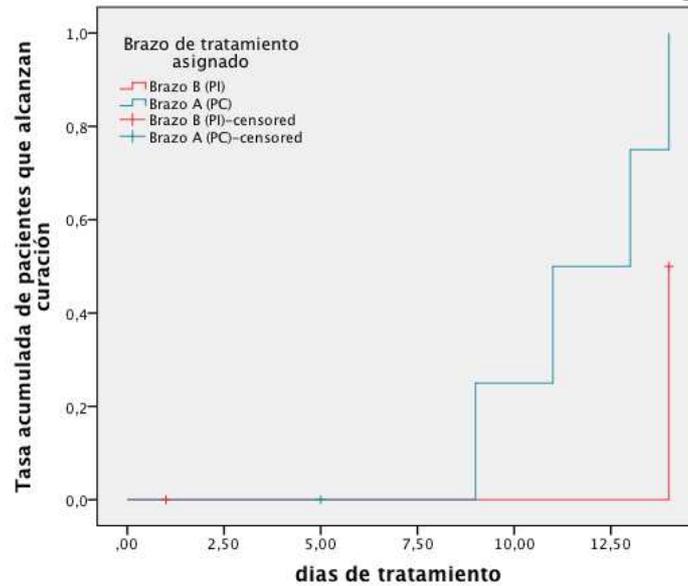


Tabla 47. Tasa de curación en tratamiento dirigido

	Totales		P. continua		P. intermitente	
	N	%				
Sujetos totales	28	100	16	57,1%	12	42,9%
N eventos (curación)	22	78,6%	12	75,0%	10	83,3%
N eventos censurados	6	21,4%	4	25,0%	2	16,7%

El tiempo de tratamiento hasta alcanzar la curación en ambas ramas de tratamiento se comporta de forma similar, siendo ligeramente superior en el grupo de la perfusión intermitente, sin que haya diferencias significativas (tabla nº48).

Tabla 48. Media y mediana de curación (días) en tratamiento dirigido

	Media	D.E.	IC 95%		Mediana	error estándar	IC 95%		p
			Lim inf.	Lim sup.			Lim inf.	Lim sup.	
Total	8,70	0,72	7,28	10,12	13,00	1,22	10,60	15,40	0,105
Brazo A (PC)	11,75	1,11	9,57	13,93	11,00	11,00	1,72	14,28	
Brazo B (PI)	14,00	0	14,0	14,0	14,0	-	-	-	

4.6.5 Análisis multivariante de eficacia

Se han introducido finalmente 5 variables en el modelo multivariante con una población total de 60 pacientes.

Las únicas variables que no permanecen en el modelo final son la indicación del tratamiento (tratamiento dirigido) y en el foco clínico de infección, el de piel y partes blandas.

Se puede observar como en el modelo inicial incumple el criterio de salida ($p > 0,1$).

En el modelo final podemos ver que los pacientes con la perfusión continua tienen un HRa = 0,54 (0,29-0,99). Esto significa que la velocidad de curación con la perfusión continua es significativamente inferior a la velocidad de curación de la perfusión intermitente con independencia del foco de la gravedad de la infección y la comorbilidad del paciente.

Todos estos datos se encuentran reflejados en la **tabla nº49**.

Tabla 49. Modelo de regresión de Cox y modelos de regresión de Cox ajustado.

Variable	MODELO INICIAL				MODELO FINAL			
	HR	IC 95%		Sig.	HR	IC 95%		Sig.
		Lim Sup	Lim Inf			Lim Sup	Lim Inf	
Perfusión continua	0,56	0,30	1,03	0,063	0,54	0,29	0,99	0,05
Gravedad de la infección				0,046				0,081
No sepsis	12,56	1,31	120,85	0,028	8,60	0,96	77,02	0,054
Sepsis	7,27	0,67	78,87	0,103	5,06	0,49	51,75	0,172
Tratamiento dirigido	2,27	0,72	7,19	0,162	---	---	----	
Foco clínico				0,08				0,091
Foco respiratorio	0,35	0,14	0,88	0,025	0,38	0,15	0,96	0,041
Foco abdominal	0,68	0,30	1,55	0,364	0,87	0,41	1,88	0,734
Índice Charlson ajust. edad	1,11	0,97	1,27	0,135	1,13	0,99	1,28	0,057

4.6.5.1 Análisis secundario de eficacia

4.6.5.1.1 Respuesta microbiológica al final del tratamiento

Se observa una respuesta microbiológica final muy similar entre ambos brazos, tanto de forma desglosada (**tabla n°50**), como de forma agrupada (**tabla n°51**).

Tabla 50. Tasa de respuesta microbiológica al final del tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Erradicación	4	5,1%	3	7,5%	1	2,6%	0,616 [¶]
Presunta erradicación	2	2,6%	0	0%	2	5,3%	0,234 [¶]
Persistencia	8	10,3%	3	7,5%	5	13,2%	0,476 [¶]
Sobreinfección	4	5,1%	4	10,0%	0	0%	0,116 [¶]
Inclasificable	60	76,9%	30	75,0%	30	78,9%	0,679

Tabla 51. Tasa acumulada de respuesta microbiológica al final del tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Erradicación	6	6,8%	3	7,5%	3	7,9%	0,999
Fracaso	72	93,2%	37	92,5%	35	92,1%	

4.6.5.1.1.1 Respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar el tratamiento.

Solamente hay 59 (75,64%) de los 78 pacientes que tienen completa la respuesta clínica a los 3 días. Observamos unos valores similares en cuanto a erradicación en ambos grupos y un mayor número de fracasos microbiológicos en el grupo de la perfusión continua, sin llegar a ser significativo (**tabla n°52**). De forma agrupada se expresan en la **tabla n°53**.

Tabla 52. Tasa de respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Erradicación	3	5,1%	2	6,3%	1	3,7%	0,999 [¶]
Presunta erradicación	1	1,7%	0	0%	1	3,7%	0,458 [¶]
Persistencia	8	13,6%	3	9,4%	5	18,5%	0,446 [¶]
Sobreinfección	2	3,4%	2	6,3%	0	0%	0,497 [¶]
Inclasificable	45	76,3%	25	78,1%	20	74,1%	0,716

Tabla 53. Tasa acumulada de respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Erradicación	4	6,8%	2	6,2%	2	7,4%	0,999
Fracaso	55	93,2%	30	93,8%	25	92,6%	

4.6.5.1.1.2 Respuesta clínica a los 3 días de iniciado el tratamiento.

Solamente hay 62 (79,5%) de los 78 pacientes que tienen completa la respuesta clínica a los 3 días. Los resultados son muy similares, no existiendo diferencias entre ambos grupos (**tabla n°54**). De forma agrupada en la **tabla n°55**.

Tabla 54. Tasa de respuesta clínica a los 3 días de iniciar tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Mejoría	35	56,5%	18	54,5%	17	58,6%	0,938
Fallo de tratamiento	10	16,1%	5	15,2%	5	17,2%	0,742 [¶]
Indeterminada	2	3,2%	1	3,4%	1	3,0%	0,999 [¶]
Desconocida	15	24,2%	9	27,3%	6	20,7%	0,546

Tabla 55. Tasa acumulada de respuesta clínica a los 3 días de iniciar tratamiento

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Curación	35	56,5%	18	54,5%	17	58,6%	0,938
Fracaso	27	43,5%	15	45,5%	12	41,4%	

4.6.5.1.2 Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica.

La mediana de tiempo hasta curación microbiológico fue de 3 días en ambos grupos. No fue posible calcular el rango intercuartílico (**tabla n°56**).

Tabla 56. Tiempo hasta curación microbiológica

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Tiempo de curación microbiológica	3	0	3	-	3	-	0,414

4.6.5.1.3 Tiempo transcurrido hasta la defervescencia.

En el tiempo hasta la defervescencia, mediana de 3 días, tampoco encontramos diferencias entre ambos brazos (**tabla n°57**).

Tabla 57. Tiempo hasta defervescencia

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Tiempo hasta defervescencia	3	2,5	2	2	3	3,25	0,165

4.6.5.1.4 Implementación de la terapia secuencial a vía oral.

No hay diferencias en la utilización de la terapia secuencial, paso de la vía intravenosa a la vía oral, entre ambas ramas de tratamiento (**tabla nº58**).

Tabla 58. Terapia secuencial

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Vía oral	19	24,4%	8	20,0%	11	28,9%	0,357
Vía intravenosa	59	75,6%	32	80,0%	27	71,1%	

4.6.5.1.5 Tiempo libre de antibióticos.

El tiempo libre de antibióticos fue similar entre ambos grupos de tratamiento. No existen diferencias. (**Tabla nº59**).

Tabla 59. Tiempo libre de antibióticos

	Total		P. continua		P. intermitente		p
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Tiempo libre de antibióticos	5	7	5,5	7	5	5	0,966

4.7 ANÁLISIS DE SEGURIDAD

4.7.1 Frecuencia de reacciones adversas

No se han registrado reacciones adversas. Solamente un paciente falleció durante el seguimiento del ensayo por causas no relacionadas con el tratamiento.

5.- DISCUSIÓN

5.1 EFICACIA

En nuestro ensayo clínico no se encontraron diferencias estadísticamente o clínicamente significativas en términos de eficacia y seguridad entre la administración de piperacilina- tazobactam en PI y PC para el tratamiento de infecciones complicadas o nosocomiales en pacientes con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.

En términos de **eficacia**, que es la variable principal evaluada, no hay diferencias significativas entre los dos brazos de tratamiento, pero analizando los resultados, la tasa de curación de la perfusión intermitente duplica la tasa de curación de la perfusión continua. Por otro lado el porcentaje de fracasos del brazo control duplica el del brazo experimental. Teniendo en cuenta que no se ha llegado al tamaño muestral previsto y que este “end-point” no tiene en cuenta otros factores de confusión, (gravedad de la infección, foco, indicación de tratamiento, etc) no se pueden sacar conclusiones definitivas con estos resultados.

A pesar de ello, existen algunos datos agrupados que nos indican una posible tendencia de que la PI sea más eficaz que la PC como es el caso de la ya mencionada tasa de curación del grupo control, que duplica la del brazo experimental. Además, los pacientes que alcanzan la curación con la PC lo hacen más tarde, existiendo un mayor porcentaje de fracasos con esta forma de administración.

Habría que tener en cuenta algunos factores que podrían haber influido en esta ligera tendencia a la superioridad de la PI y que no han sido estudiados en nuestro trabajo como es el inóculo bacteriano, que es la cantidad o número de gérmenes infectantes que son introducidos accidental o voluntariamente en los tejidos vivos o en medios de cultivos especiales. Este inóculo condiciona el porcentaje de respuesta y la rapidez con la que se alcanza esta y tiene relación directa con la forma de administración del antibiótico. También tiene una relación directa con la

CMI. Existen trabajos publicados que estudiaron esta relación concluyendo que a mayor inóculo (y por tanto mayor CMI) se obtiene un mayor porcentaje de respuesta y rapidez con la PI y a menor inóculo (y menor CMI), este parámetro se alcanza en mayor medida y en menor tiempo con la PC^{40,41}.

Por otra parte, la dosis empleada en la PI podría potencialmente favorecer este brazo de tratamiento ya que es un 30 % más alta que la de la PC, aunque en el apartado de material y métodos ya se explicó que incluso en pacientes sépticos, cuyo volumen de distribución está anormalmente aumentado, la administración de piperacilina - tazobactam en PC a dosis 25% inferiores, consiguió mantener concentraciones medias superiores en el equilibrio a las alcanzadas con la PI³¹. Este hecho se hace más evidente cuando se tratan aquellos patógenos con una CMI alta (valores entre 2 y 4 mg/L) , recomendándose siempre que sea posible la monitorización farmacocinética y el ajuste de dosis. Sólo en caso de que la CMI del patógeno sea igual o mayor a 4 mg/L, se recomienda no administrar el antibiótico en PC³¹. Al contrario ocurre en caso de pacientes con shock séptico³², en donde las concentraciones de piperacilina - tazobactam administradas en forma de PC no alcanzaron rangos terapéuticos, debido a la disminución de la perfusión de tejidos periféricos.

Sin embargo, todos estos datos a favor de la PI hay que tomarlos con cautela, ya que son muy escasos los pacientes que tienen completas todas las visitas de tratamiento en ambos grupos. Solo un paciente en el caso de la PI llegó a completar los 14 días de tratamiento y experimentó curación clínica. En el grupo de la PC completaron tratamiento 5 pacientes, de los cuales 3 experimentaron curación clínica. Este porcentaje favorable a la PI podría no serlo tanto comparado con el de la PC si se hubieran completado todos los días de tratamiento en un mayor número de pacientes.

En general no se encuentran diferencias de tasa de curación por visitas entre las distintas ramas de tratamiento. En la visita 6 hay superioridad de

la rama de perfusión continua, pero este dato no nos permite llegar a ninguna conclusión definitiva puesto que la tasa de respuesta de la perfusión intermitente es muy baja y hay un alto número de pacientes sin esta evaluación (datos desconocidos N=11).

5.1.1 Análisis multivariante

Habría que tener en cuenta factores de confusión adicionales como la gravedad de la infección, foco de la misma e indicación de tratamiento: empírico o dirigido y hacer un análisis que integre dichos factores para poder obtener conclusiones, es decir un análisis multivariante, el cual se comenta a continuación:

-Gravedad de la infección: en los pacientes **no sépticos** la eficacia en ambos grupos es prácticamente superponible, siendo el tiempo en alcanzar la curación menor en el grupo de la PI.

Es en el escaso grupo de pacientes **sépticos** donde encontramos algunas diferencias: de los 18 pacientes con mayor gravedad de la infección hay en general una alta tasa de fallos de tratamiento (44,4%). Si bien no son significativos, los datos de mayor número de fracasos son para la PC y mayor número de curación clínica para la PI, no así el tiempo hasta la curación, que es menor en el grupo de la PC. De estos pacientes en 3 se aisló *P.aeruginosa* resistente a piperacilina-tazobactam (2 en el grupo de la PI y 1 en el grupo de la PC), 3 pacientes abandonaron voluntariamente (en el grupo de la PI), un paciente discontinuó por acontecimientos adversos, y otro por incumplimiento de protocolo (ambos en el grupo de la PC). Todo ello unido a que nos encontramos con un alto número de datos censurados en el grupo de la PC hace que el resultado final pueda verse afectado notablemente.

En este sentido, algunos estudios realizados en pacientes sépticos arrojan resultados favorables hacia la PC, aunque las variables medidas para evaluar la eficacia no están relacionadas con las de nuestro estudio. En el estudio de Rafati et al⁴² la diferencia en la escala APACHE II a final de tratamiento con respecto al valor basal fue significativamente mayor en el grupo de PC, aunque no se encontraron diferencias en variables como la mortalidad, al igual que en el ensayo de Pereira et al⁴³.

Sin embargo en los estudios de Lodise et al¹¹ y Lee CG et al⁴⁴, hubo un menor número de exitus entre los pacientes sépticos tratados con PC.

Como observamos es difícil realizar una comparación con la bibliografía en este grupo de pacientes ya que en nuestro estudio solo hubo un caso de exitus, por causas no relacionadas con el tratamiento.

- Foco de la infección: en el caso de **infecciones abdominales** los datos de eficacia y tiempo hasta curación son prácticamente superponibles, a pesar de un mayor porcentaje de datos censurados para la PC. Estos resultados son similares a los que presentan estudios realizados en pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, que demostraron la no inferioridad de la PC frente a la PI.²⁸

En caso de **foco respiratorio**, los datos de la PI son ligeramente favorables, en términos de eficacia y tiempo hasta curación, sin ser significativos. Existe también un mayor porcentaje de datos censurados para la PC.

En este sentido, para poder realizar una comparación de nuestros resultados con los numerosos publicados en la bibliografía dentro de este apartado tenemos que distinguir entre tres tipos de infecciones respiratorias que presentan los pacientes incluidos en los estudios: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía nosocomial o adquirida en el medio hospitalario (NAH) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM). Este último grupo lo descartaremos por ser un criterio de exclusión en nuestro ensayo clínico.

Con respecto a los dos primeros grupos, la mayoría de los estudios publicados se refieren a la perfusión expandida o extendida, una modalidad de perfusión continua cuyo tiempo de administración oscila entre las 3 y las 12 horas, de dos a cuatro veces al día. Los resultados de curación clínica son dispares, hay estudios que no encontraron diferencias significativas^{27,45,12}, en la línea de nuestro ensayo, y otros que encontraron mejores resultados para la PC, tanto en curación clínica como microbiológica⁴⁶ o incluso en la mortalidad, menor para el grupo de la PC⁴⁴

En el caso del estudio de Grant et al¹² la perfusión continua fue administrada en 24 horas y dado el diseño del estudio, podemos hacer

una comparativa directa con nuestros resultados que parecen ir en la línea con los obtenidos en este trabajo.

En caso de **foco de piel y partes blandas**, continúa la tendencia explicada con anterioridad: datos ligeramente favorables a la PI sin ser significativos y con mayor censura para la PC. A pesar de que piperacilina – tazobactam es un antibiótico comúnmente recomendado en primera línea de tratamiento para infecciones bacterianas graves de piel y partes blandas encontramos escasa literatura que incluyeran pacientes con este foco de infección comparando el tratamiento de la PC frente a la PI. Únicamente en el estudio Grant et al¹² encontramos esta población, no encontrándose diferencias, al igual que en nuestro ensayo clínico.

- Indicación de tratamiento: para el caso de tratamiento **empírico** el porcentaje de fracaso terapéutico de la PC es significativamente mayor que el de la PI. No hay diferencias significativas en relación con la curación o tiempo hasta alcanzar esta. De nuevo hay mayor número de datos censurados en el grupo de la PC.

En el caso de tratamiento dirigido, la PC obtiene un mayor número de pacientes con curación clínica y un menor tiempo en alcanzar esta curación a pesar de que, continuando con la tendencia anterior, existe un mayor número de datos censurados para este brazo. Sin embargo, estos datos no son significativos, debido al bajo tamaño muestral. En total 8 pacientes fueron tratados de forma dirigida. De los 3 pacientes a los que se les administró la PI, se aisló *Pseudomonas aeruginosa* resistente a piperacilina - tazobactam (CMI > 64 mg/L) en dos de ellos, pudiendo coincidir con los dos fracasos encontrados y en otro se aislaron cepas sensibles a la piperacilina - tazobactam (CMI ≤ 8 mg/L) pudiendo explicar la mejoría al final del tratamiento del tercero. Por otro lado, de los 5 pacientes a los que se les administró la PC en tratamiento dirigido, se aislaron cepas sensibles (CMI ≤ 8 mg/L) en 4 pacientes, mientras que en el quinto se aisló una cepa resistente, pudiéndose explicar así la mejoría y curación en los primeros y el fracaso terapéutico en este último.

En la bibliografía encontramos estudios en este sentido comparando la perfusión expandida con la estándar.

Si analizamos los datos obtenidos de otros estudios publicados en cuanto al tratamiento **dirigido**, la curación clínica no fue evaluada, aunque sí la mortalidad, que fue significativamente inferior en los pacientes tratados con perfusión expandida^{11,47}.

5.1.2 Variables secundarias

En cuanto al tratamiento empírico con piperacilina – tazobactam, los estudios publicados muestran resultados dispares en relación a la mortalidad. En dos de ellos no se muestran diferencias^{48,49}, mientras que en otro los resultados fueron favorables para la PC⁴³.

Con respecto a la curación clínica, hay estudios con resultados favorables para la PC^{25,49}, siendo la curación microbiológica similar en ambos grupos.

Por lo tanto, con los resultados obtenidos de nuestro ensayo clínico, donde la PC se presenta con mayor número de fracasos terapéuticos que la PI, no se pueden corroborar ni la tendencia hacia una mayor eficacia clínica para la PC en tratamientos dirigidos ni en tratamientos empíricos de otros estudios.

Con todos estos datos, al realizar el modelo multivariante, aparece que la perfusión intermitente es más eficaz independientemente del foco y de la gravedad de la infección y de la comorbilidad de los pacientes. Esto se puede comprobar como en los sub-análisis de eficacia la mediana de curación de los pacientes en el brazo de tratamiento de la PI es 3-4 días inferior a la de perfusión continua. De forma global, el 50% de los pacientes alcanzan la curación con la perfusión continua en 10 días, mientras que los que utilizan la perfusión intermitente lo hacen en 7. Esto invalidaría la perfusión continua, a la dosis propuesta en infecciones muy graves en los que los primeros días de tratamiento son vitales, ya que se ha demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se asocia con un peor pronóstico⁵⁰. En cambio los pacientes con aislamiento (tratamiento dirigido), tienen una mediana de curación tres días inferior en el brazo de la perfusión continua.

Estos resultados no concuerdan con algunos estudios donde la PC se administró como tratamiento empírico y obtuvo una velocidad de curación mayor que la PI, como en el estudio de Grace Lee et al⁴³ (3.71 vs 4.73 días; P :0.046) o en el de Dulhunty et al⁵¹ (5 vs 4.5 días).

Sin embargo la mayoría de estudios no encontraron diferencias en cuanto al tiempo hasta curación^{12,25,47,48,49}.

En nuestro estudio la mediana de tiempo hasta defervescencia fue de 3 días para ambos grupos, lo que coincide con los datos publicados en otros estudios, como el de Lau et al²⁸

En el modelo final podemos ver que los pacientes con la perfusión continua tienen un HRa = 0,54 (0,29-0,99). Esto significa que la velocidad de curación con la perfusión continua es significativamente inferior a la velocidad de curación de la perfusión intermitente con independencia del foco, de la gravedad de la infección y la comorbilidad del paciente, pero no de la indicación del tratamiento (empírico o dirigido) ya que no fue posible realizar el análisis de Cox ajustado.

En cuanto a la respuesta clínica a los 3 días los porcentajes mayores tanto de curación como de fracaso pertenecen al grupo de la PC, si bien el número de pacientes que tuvieran completos los datos clínicos al tercer día era bajo.

En los pacientes tratados con PC se realizó en menor medida el proceso de terapia secuencial (paso de administración del fármaco por vía intravenosa a vía oral cuando las circunstancias clínicas lo permiten).

Por lo tanto los resultados obtenidos en nuestro ensayo difieren de aquellos estudios publicados en donde se refleja una superior eficacia de la PC frente a la PI^{17,18,21}, sobre todo en pacientes críticos (evidencia moderada). La mayoría de estos estudios son revisiones narrativas^{52,53} y estudios farmacocinéticos teóricos⁵⁴ aunque también encontramos algunos ensayos clínicos^{55,56} y un meta análisis publicado recientemente por el equipo de Yang H. et al⁵⁷ que incluyó 14 estudios que comparaban las dos formas de administración, entre ellos 5 ensayos clínicos.

Resulta muy interesante analizar los resultados de este último.

Al igual que en nuestro ensayo, en este trabajo se midió la curación clínica, entendida como curación o mejoría, en 9 estudios (4 ensayos clínicos), siendo esta significativamente mayor para PC en una población total de 714 pacientes.: OR 1.88, 95% CI 1.29–2.73, P = 0.0009

La mortalidad se evaluó en 11 estudios (3 ensayos clínicos). El grupo tratado con PC presentó una menor tasa de mortalidad para una población de 1591 pacientes: OR 0.67, 95% CI 0.50– 0.89, P = 0.005

Estas diferencias con nuestro estudio se puede deber al tamaño muestral obtenido, el cual es muy inferior al de otros estudios publicados^{11,31} y a las condiciones de práctica clínica reales en las que se ha llevado a cabo el ensayo clínico. No obstante en todas estas publicaciones se concluye que deben realizarse más ensayos clínicos comparando PC y PI para poder posicionar a esta forma de administración no convencional dentro de los protocolos y vías clínicas habituales.

La erradicación microbiológica al final del tratamiento en nuestro ensayo fue similar en los dos grupos con un porcentaje ligeramente mayor de fracasos en el brazo de la PC.

Estos resultados sí coinciden con los del estudio de Hui Yang et al⁵⁷, donde esta variable se evaluó en 4 estudios, y no se encontraron diferencias significativas para una población de 306 pacientes.:

OR 1.40, 95% CI 0.82– 2.37, P = 0.22

5.2 SEGURIDAD

En términos de **seguridad**, no se ha notificado ningún tipo de acontecimiento adverso grave o reacción adversa, lo que nos indica que el tratamiento es seguro.

Este resultado concuerda con los datos obtenidos de la bibliografía^{40,57}.

5.3 LIMITACIONES

Sin embargo , este estudio no está exento de limitaciones:

En primer lugar, solamente se ha conseguido reclutar el 19,5% del tamaño muestral calculado, lo que limita en gran parte extraer conclusiones.

Esto se debe a la dificultad de inclusión de pacientes, principalmente por el número de administraciones previas de antibiótico, que en su mayoría eran más de una (criterio de exclusión), ya que un alto porcentaje de pacientes provenía de servicios de urgencias y cuidados críticos en donde habían iniciado antibioterapia.

Otra problemática importante añadida a este punto era la logística del propio ensayo que implicaba a un gran número de profesionales médicos especialistas de área, farmacéuticos, personal de enfermería, personal auxiliar, celadores, analistas ... que debían trabajar coordinadamente y cuidadosamente para poder llevar a cabo todo el proceso desde la prescripción del antibiótico e inclusión en el ensayo de los pacientes candidatos, pasando por la administración de los fármacos o por las distintas pruebas analíticas que debían realizarse siguiendo el plan propuesto y posterior análisis de muestras.

Además el hecho de que, en la mayoría de los casos, fuera un farmacéutico el profesional que debía reclutar y dar la información a los pacientes candidatos provocó un mayor número de rechazos.

En segundo lugar, el diseño del estudio resulta muy ambicioso, con un gran número de objetivos proviniendo la mayor parte de la muestra de un solo centro (81% de la muestra), lo que lo convierte en un estudio prácticamente unicéntrico.

En tercer lugar, el alto número de pacientes con tratamiento empírico sin confirmación microbiológica (hubo muy pocas tomas de cultivos durante el

seguimiento de los pacientes) hace imposible corroborar la necesidad de tratamiento antibiótico mas allá de la indicación clínica.

En cuarto lugar, solamente el 10,2% de los pacientes tienen una indicación de tratamiento dirigido.

Es necesario realizar nuevos estudios para confirmar los hallazgos de eficacia en perfusión continua, solamente en pacientes con aislamiento definido, pues podría ser este subgrupo de población junto con el que presentara una mayor gravedad de la infección los que más se beneficiaran de la administración en forma de PC. Hubiera sido útil conocer la CMI concreta de *Pseudomonas aeruginosa* para piperacilina - tazobactam en aquellos pacientes con tratamiento dirigido para poder estudiar también el grado de resistencia antibiótica en nuestra área sanitaria (actualmente las técnicas analíticas de que disponen los microbiólogos no permiten conocer de forma fina el grado de sensibilidad o resistencia de la cepa microbiana, únicamente se clasifica una cepa sensible cuando presenta una CMI ≤ 8 mg/dL).

5.4 PUNTOS FUERTES

A favor de nuestro ensayo clínico hay que comentar que a pesar de la alta heterogeneidad de pacientes, los dos brazos se encuentran correctamente balanceados y no existen diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

También el tamaño de los grupos asignados a tratamiento son similares, lo que indica que la aleatorización se ha hecho correctamente. Esto unido a que el diseño del ensayo es doble ciego, hace que la evaluación de ambas ramas no tenga ningún tipo de sesgo de selección o información. Dado que el diseño se ha aplicado a las condiciones más similares posibles de la práctica clínica habitual, los resultados tienen validez externa.

5.5 CONSIDERACIONES FINALES

En esta ocasión piperacilina - tazobactam administrado en PC no ha demostrado la hipotética superioridad con respecto a la forma de administración convencional en PI. A esta conclusión han llegado algunos estudios realizados recientemente con una metodología similar en pacientes críticos⁴².

Finalmente, cabría preguntarse cuál hubiera sido el resultado en caso de haber reclutado a todos los pacientes previstos en la metodología inicial, y que tuvieran completas todas las visitas de tratamiento.

Actualmente, la perfusión continua de piperacilina - tazobactam sigue siendo objeto de estudio farmacocinético- farmacodinámico por parte de la comunidad científica en subgrupos de pacientes críticos⁵⁶, con infecciones graves^{58,59} como neumonía adquirida en la comunidad⁶⁰, asociada a ventilación mecánica^{61,62,63}, pacientes pediátricos con neutropenia febril⁶⁴ y críticos⁶⁵, infecciones provocadas por microorganismos productores de betalactamasas de amplio espectro⁶⁶, fibrosis quística⁶⁷ (estos cuatro últimos grupos de pacientes fueron excluidos en nuestro estudio), estudios de resistencias antimicrobianas⁵², estudios farmacoeconómicos^{68,69} y revisiones cualitativas⁷⁰.

Incluso estudios farmacocinéticos publicados recientemente⁷¹ concluyen que los regímenes de dosificación de piperacilina-tazobactam actuales pueden ser insuficientes para tratar la neumonía causada por organismos susceptibles a este antibiótico en algunos pacientes en estado crítico. Se abre pues, la posibilidad de estudiar nuevos regímenes de administración para estos pacientes, en unos tiempos en donde la farmacoterapia individualizada cobra cada día mayor importancia, con el fin de obtener alternativas más coste-efectivas.

Los interrogantes se plantean también a partir de los resultados de las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis^{40,57}, con algunas revisiones publicadas en donde se consideran equivalentes la perfusión continua y extendida de piperacilina-tazobactam al conseguir en ambos casos niveles de fármaco por encima de la CMI durante el 50-60% del intervalo posológico, sin haberse considerado el efecto post-antibiótico de piperacilina-tazbactam⁶⁴.

6.- CONCLUSIONES

1.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam no es superior a la perfusión intermitente a una dosis un 30% superior en pacientes con infección complicada o nosocomial con aislamiento o sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*

2.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam es un método de administración al menos igual de seguro que la perfusión intermitente.

3.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam proporciona una similar erradicación microbiológica a los 3 días y al final del tratamiento que la proporcionada por la perfusión intermitente.

4.- El tiempo transcurrido hasta curación microbiológica es similar para la perfusión continua de piperacilina - tazobactam como para la perfusión intermitente.

5.- La respuesta clínica a los 3 días del inicio de tratamiento para la perfusión continua de piperacilina - tazobactam es similar a la proporcionada por la perfusión intermitente.

6.- El tiempo hasta defervescencia obtenido por la perfusión continua de piperacilina - tazobactam es igual que el obtenido con la perfusión intermitente.

7.- Los pacientes tratados con perfusión continua e intermitente de piperacilina - tazobactam presentan una baja mortalidad.

8.- La perfusión intermitente de piperacilina - tazobactam es más eficaz que la perfusión continua, independientemente del foco y gravedad de la infección y de la comorbilidad de los pacientes..

9.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam es al menos igual de eficaz que la perfusión intermitente en pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, aunque se necesitan más ensayos clínicos para comprobar su hipotética eficacia superior en este subgrupo de pacientes.

10.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam no es una alternativa de tratamiento a la perfusión intermitente en el tratamiento empírico.

11.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam es al menos igual de eficaz que la perfusión intermitente en pacientes con infección de foco abdominal, respiratorio y de piel o partes blandas.

12.- La perfusión continua de piperacilina - tazobactam es al menos igual de eficaz que la intermitente en pacientes no sépticos, con shock séptico y con sepsis grave, no demostrándose la superioridad mostrada en otros estudios realizados en este último subgrupo de pacientes.

13.- Los pacientes tratados con la perfusión continua de piperacilina - tazobactam tardan más en alcanzar la curación que los tratados con la perfusión intermitente, con independencia del foco y de la gravedad de la infección y de la comorbilidad del paciente, salvo en el caso de pacientes con tratamiento dirigido.

14.- El tiempo libre de antibióticos es igual para la perfusión continua de piperacilina - tazobactam que para la perfusión intermitente.

15.- El paso de vía intravenosa a vía oral (terapia secuencial) para la perfusión continua de piperacilina - tazobactam es similar al de la perfusión intermitente.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Delgado Cirilo A., Minguillón Llombart C., Joglar Tamargo J. Introducción a la química terapéutica. Ed. Díaz de Santos. 2ª edición. 2003
- ² Flórez J., Armijo J.A., Mediavilla Á. Farmacología humana. 4ª edición. 2005
- ³ Ficha técnica de piperacilina-tazobactam. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68080/FT_68080.pdf [consultado a fecha de 4/9/2014]
- ⁴ Bryson HM, Brogden RN. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1994; 47: 506–35.
- ⁵ Mouton, J. W., Vinks, A. A. Continuous infusion of beta-lactams. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 598–606.
- ⁶ Jhee SS, Kern JW, Burm JP et al. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics in patients with intraabdominal infections. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 472–8.
- ⁷ Eagle H, Musselman AD. The rate of bacterial action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. *J Exp Med* 1948; 88: 99-131.
- ⁸ Burgess, D. S., Waldrep, T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther* 2002; 24: 1090–1104.
- ⁹ Auclair B, Ducharme MP. Piperacillin and tazobactam exhibit linear pharmacokinetics after multiple standard clinical doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1465–8.

- ¹⁰ Facca BF, Trisenberg SN, Barr LL. Population pharmacokinetics of continuous infusion piperacillin–tazobactam. *J Infect Dis Pharmacother* 2002; 5: 51–67.
- ¹¹ Lodise T, Lomaestro B, Drusano G. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas Aeruginosa* Infection: Clinical implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clin infect dis* 2007;44:357–63.
- ¹² Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP et al. Clinical efficacy and pharmacoconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002;22:471-83.
- ¹³ Shea KM, Cheatham SC, Smith DW. Comparative pharmacodynamics of intermittent and prolonged infusions of piperacillin/tazobactam using Monte Carlo simulations and steady-state pharmacokinetic data from hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 2009;43:1747-54.
- ¹⁴ Daenen S, Erjavec Z, et al. Continuous infusión of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.1995; 14:188-92.
- ¹⁵ David TJ, Devlin J. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet* 1989;1454-55.
- ¹⁶ Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK et al. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:497-504.
- ¹⁷ Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH et al. Continuous vs intermittent infusión of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 1998;7:463-70.

- ¹⁸ Hanes SD, Wood GC, Herring V et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion in critically ill trauma patients. *Am J Surg.* 2000;179:436-40.
- ¹⁹ Jason R, Webb S, Paterson D et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8.
- ²⁰ Roberts J, Paratz J, Paratz E et al. Continuous infusion of B-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *IntJ AntimicrobAgents* 2007;30:11–18.
- ²¹ Kasiakou S, Sermaides G, Michalopoulos A et al. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:581–89.
- ²² Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:272-82.
- ²³ Kim A, Sutherland CA, Kuti JL et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of *Pseudomonas Aeruginosa* infections: prolonged or continuous infusion? *Pharmacotherapy* 2007;27:1490-7.
- ²⁴ Acosta García H, Gil Navarro MV, Cotrina Luque J et al. Piperacillin-tazobactam in continuous or expanded perfusion vs intermittent perfusión. *Farm Hosp.* 2012;36:424-9.
- ²⁵ Lorente L, Jiménez A, Martínez M et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:464–68.

- ²⁶ Gita Wasan Patela, Nimish Patelb, Asma Lata et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented Gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:236-40
- ²⁷ Buck C, Bertram N, Ackermann T et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;25:62-7.
- ²⁸ Lau W, Mercer D, Itani K et al. Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;3556-61.
- ²⁹ Li C, Kuti JL, Nigjtingale CH et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:388-95.
- ³⁰ Renee C. Xamplas, Gail s. itokazu, RobeRt C. GlowaCki et al. Implementation of an extended-infusion piperacillin–tazobactam program at an urban teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67:622-8
- ³¹ Roberts J, Roberts M, Robertson T et al. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37:926-33.
- ³² Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al: Impaired target site penetration of betalactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:385–391
- ³³ Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:156–63.

³⁴ Okimoto N, Ishiga M, Nanba F, et al. Clinical effects of continuous infusion and intermittent infusion of meropenem on bacterial pneumonia in the elderly. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2009; 47:553–7.

³⁵ Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3304–10.

³⁶ Gin A, Dilay L, Karlowsky JA, Walkty A, Rubinstein E, Zhanel GG. Piperacillin-tazobactam: a beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:365–83.

³⁷ Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:23–37.

³⁸ SrividyaKotapatia,JosephL.Kutia,ErikaC.Geisslerb, Charles H Nightingalea, David P Nicolaua.. The clinical and economic benefits of administering piperacillin—tazobactam by continuous infusión. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005;21:87-93.

³⁹ Trissel. Handbook of injectable drugs. 16th Edition American Society of Health-System Pharmacists. 2001

⁴⁰ Matthew E. Falagas, Giannoula S. TansarliKazuro Ikawa, Konstantinos Z. Vardakas. Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;56:272–82.

⁴¹ Docobo-Pérez, F., López-Cerero, L., López-Rojas, R. et al. Inoculum effect on the efficacies of amoxicillin-clavulanate, piperacillin-tazobactam, and imipenem against extended-spectrum β lactamase (ESBL)-producing and non-

esbl-producing escherichia coli in an experimental murine sepsis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2109–2113.

⁴² Rafati, M. R., Rouini, M. R., Mojtahedzadeh, M et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 122–127.

⁴³ Gonçalves-Pereira, J., Oliveira, B. S., Janeiro, S. et al. Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Septic Critically Ill Patients-A Multicenter Propensity Matched Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7:1-7

⁴⁴ Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. Outcomes of extended-infusion piperacillin-tazobactam: a retrospective analysis of critically ill patients. *Clin Ther* 2012; 34: 2297–300.

⁴⁵ Lü Y, Yan Z, Wang DH, Dong WL, Yang Y, et al. Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs regular infusion. *Chin Crit Care Med* 2013; 25: 479–83.

⁴⁶ Li ZQ, Zhang YG, Wang CY, Qiu F. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin/tazobactam in severe pneumonia patients: a randomized controlled clinical trial. *Modern Preventive Medicine* 2010;3: 2949–51.

⁴⁷ Yost RJ, Cappelletty DM. The retrospective cohort of infusion piperacillin/tazobactam (RECEIPT) study: a multicenter study. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 767–75.

⁴⁸ Patel GW, Patel N, Lat A, Trombley K, Enbawe S, et al. Outcomes of extended infusion piperacillin/tazobactam for documented gram-negative infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 236–40.

⁴⁹ Ye LQ, Cai T, Jin YH. Clinical study of extending administration time of piperacillin/tazobactam in treatment of Gram-negative bacteria infection. *Chin*

J Nosocomiol 2011; 21: 3476–79.

⁵⁰ Bodí M, Garnacho J. *Pseudomonas aeruginosa*: combined treatment vs. Monotherapy. *Med Intensiva*. 2007;31:83-7

⁵¹ Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:236-4.

⁵² T. W. Felton, J. Goodwin, L. O'Connor, A. et al' Impact of Bolus Dosing versus Continuous Infusion of Piperacillin and Tazobactam on the Development of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas Aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2013, 57:5811.

⁵³ Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: A narrative and systematic review. *J Crit Care*. 2014, 29: 1089-95 .

⁵⁴ Attivi D, Gibaud S. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in patients with severe infections: A possible pharmacokinetic optimisation? *Ann Pharm Fr*. 2014;72:146-51

⁵⁵ Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Trocóniz Iñaki F et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:180-9.

⁵⁶ Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. *Ann Pharmacother* 2013;47:170-80.

⁵⁷ Hui Yang, Chao Zhang, Quanyu Zhou, Yike Wang, Lujia Chen. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam:

a systematic review and meta-analysis. Plos one 2015 Jan 9;10. e0116769.
doi: 10.1371/journal.pone.0116769. eCollection 2015.

⁵⁸ Attivi, D., Gibaud, S. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in patients with severe infections: A possible pharmacokinetic optimisation? *Annales Pharmaceutiques Francaises*. 2014; 72: 146–151.

⁵⁹ Saito, S., Morishita, Y., Mizuno, H., Nozawa, K. Population pharmacokinetics and efficacy of tazobactam/piperacillin during continuous infusion in patients with community acquired and nosocomial infection. *Japanese Journal of Chemotherapy* 2009; 57: 208–218.

⁶⁰ Boselli, E., Breilh, D., Rimmelé, T et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 1500–1506.

⁶¹ Duszynska, W., Taccone, F. S., Switala, M et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in ventilator-associated pneumonia: A pilot study on efficacy and costs. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 153–158.

⁶² Fahimi F, Ghafari S, Jamaati H. et al. Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med*. 2012;16:141-7.

⁶³ Delvallée, M., Mazingue, F., Abouchahla, W et al. Optimization of continuous infusion of piperacillin-tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 962–4.

⁶⁴ Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:168-73

⁶⁵ Reese, A. M., Frei, C. R., & Burgess, D. S. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum -lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 114–119.

- ⁶⁶ Prescott WA Jr, Gentile AE, Nagel JL, Pettit RS. Continuous-infusion antipseudomonal Beta-lactam therapy in patients with cystic fibrosis. *P T*. 2011 Nov;36:723-63.
- ⁶⁷ Florea, N. R., Kotapati, S., Kuti, J. L., Geissler, E. C., Nightingale, C. H., Nicolau, D. P. Cost analysis of continuous versus intermittent infusion of piperacillin-tazobactam: A time-motion study. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60:2321–2327.
- ⁶⁸ Kotapati, S., Kuti, J. L., Geissler, E. C., Nightingale, C. H., & Nicolau, D. P.. The clinical and economic benefits of administering piperacillin-tazobactam by continuous infusion. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 87–93.
- ⁶⁹ Mah GT, Mabasa VH, Chow I, Ensom MH. Evaluating outcomes associated with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother*. 2012;46:265-75.
- ⁷⁰ Felton TW, McCalman K, Malagon I et al. Pulmonary penetration of piperacillin and tazobactam in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96:438-48.
- ⁷¹ Fripiat F, Vercheval C, Lambermont B, Damas P. Is extended or continuous infusion of carbapenems the obvious solution to improve clinical outcomes and reduce mortality? *Clin Infect Dis*. 2013;57:324-5.

8.- ANEXOS

**ANEXO 1: COMPATIBILIDAD EN Y DE PIPERACILINA –
TAZOBACTAM CON OTROS FÁRMACOS**

COMPATIBLE EN Y :

AMINOFILINA	FLUOROURACILO
ANIDULAFUNGINA	FUROSEMIDA
AZTREONAM	GRANISETRON
BICARBONATO SÓDICO	HEPARINA
BIVALIRUDINA	HIDROCORTISONA
BLEOMICINA	IFOSFAMIDA
BUMETANIDA	LEUCOVORIN
BUPRENORFINA	LINEZOLID
BUTORFANOL	LORACEPAM
CALCIO GLUCONATO	MAGNESIO
CARBOPLATINO	MANITOL
CARMUSTINA	MEPERIDINA
CEFEPIME	MESNA
CIMETIDINA	METOTREXATO
CISATRACURIO 0.1-2 mg/mL	METILPREDNISOLONA
CLINDAMICINA	METOCLOPRAMIDA
CICLOFOSFAMIDA	METRONIDAZOL
CITARABINA	MILRINONA
COTRIMOXAZOL	MORFINA
DEXAMETASONA	POTASIO CLORURO
DIFENHIDRAMINA	ONDANSETRON
DOCETAXEL	RANITIDINA
DOPAMINA	REMIFENTANILO
ENALAPRILO	TIOTEPA
ETOPÓSIDO	TIGECICLINA
FENOLDOPAM	VANCOMICINA 2 mg/mL
FLUCONAZOL	VASOPRESINA
FLUDARABINA	VINBLASTINA
	VINCRISTINA

INCOMPATIBLE EN Y:

AMIODARONA,
ACICLOVIR
ANFOTERICINA B
AZITROMICINA
CASPOFUNGINA
CISATRACURIO
CLORPROMAZINA
CISPLATINO
DACARBAZINA
DAUNORUBICINA
DOBUTAMINA
DOXORRUBICINA
DOXICICLINA
DROPERIDOL
DROTECOGIN ALFA

ESTREPTOZOCINA
FAMOTIDINA
FILGASTRIM
GEMCITABINA
GANCICLOVIR
GEMCITABINA
HALOPERIDOL
HIDROXIZINA
IDARRUBICINA
MITOMICINA
MITOXANTRONA
ONDANSETRON
PROMETAZINA
SARGRAMOSTIM
VANCOMICINA 10 /20 mg/mL
VINOELBINA

ANEXO 2: DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial - Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial - Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial - Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial - Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General - Somerset West, Suráfrica, octubre 1996 y la

52ª Asamblea General - Edimburgo, Escocia, octubre 2000

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación del material humano o de información identificables.

2. El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe actuar solamente en el interés del paciente al proporcionar atención médica que pueda tener el efecto de debilitar la condición mental y física del paciente".

4. El progreso de la medicina se basa en la investigación, la cual, en último término, tiene que recurrir muchas veces a la experimentación en seres humanos.

5. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y

también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben

ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

7. En la práctica de la medicina y de la investigación médica del presente, la mayoría de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos implican algunos riesgos y costos.

8. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son vulnerables y necesitan protección especial. Se deben reconocer las necesidades particulares de los que tienen desventajas económicas y médicas. También se debe prestar atención especial a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos, a los que pueden otorgar el consentimiento bajo presión, a los que no se beneficiarán personalmente con la investigación y a los que tienen la investigación combinada con la atención médica.

9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que los requisitos internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

11. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

12. Al investigar, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan perjudicar el medio ambiente. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. El proyecto y el método de todo procedimiento experimental en seres humanos debe formularse claramente en un protocolo experimental. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. Se sobrentiende que ese comité independiente debe actuar en conformidad con las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación experimental. El comité tiene el derecho de controlar

los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. El investigador también debe presentar al comité, para que la revise, la información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos calculados con los beneficios previsibles para el individuo o para otros. Esto no impide la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe estar disponible para el público.

17. Los médicos deben abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos a menos que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o benéficos.

18. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para el individuo. Esto es especialmente importante cuando los seres humanos son voluntarios sanos.

19. La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

20. Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados.

21. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental y su personalidad.

22. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico debe obtener entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede obtener por escrito, el proceso para obtenerlo debe ser documentado formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En un caso así, el consentimiento informado debe ser obtenido por un médico bien informado que no participe en la investigación y que nada tenga que ver con aquella relación.

24. Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento, o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos

que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces.

25. Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal.

26. La investigación en individuos de los que no se puede obtener consentimiento, incluso por representante o con anterioridad, se debe realizar sólo si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. Las razones específicas por las que se utilizan participantes en la investigación que no pueden otorgar su consentimiento informado deben ser estipuladas en el protocolo experimental que se presenta para consideración y aprobación del comité de evaluación. El protocolo debe establecer que el consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico. Cuando la investigación médica se combina con la atención médica, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles. Ello no excluye que pueda

usarse un placebo, o ningún tratamiento, en estudios para los que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles, identificados por el estudio.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

32. Cuando los métodos preventivos, diagnósticos o terapéuticos disponibles han resultado ineficaces en la atención de un enfermo, el médico, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos nuevos o no probados, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales medidas deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, publicada. Se deben seguir todas las otras normas pertinentes de esta Declaración.

PRINCIPIOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA Y GARANTÍA DE CALIDAD

De acuerdo con la legislación del Estado (R.D. 561/1993)¹⁰ y de la Directiva Comunitaria (91/507/CEE)¹¹, todos los ensayos clínicos en todas sus fases, incluyendo aquellos de biodisponibilidad y bioequivalencia, se realizarán según las normas de buena práctica clínica. Las normas de buena práctica clínica (BPC) son una ayuda para asegurar que la investigación clínica se lleva a cabo según los más elevados estándares de calidad, siguiendo los criterios éticos (basados en la Declaración de Helsinki y desarrollos ulteriores) y con un equipo médico de garantía. En este sentido, las normas de BPC constituyen una norma para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Los principios de la BPC (buena práctica clínica) son los siguientes:

Los ensayos clínicos deben ser realizados de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración Helsinki, los cuales son consistentes con la BPC y los requisitos reguladores pertinentes.

Antes de iniciar un ensayo, deben considerarse las inconveniencias y riesgos previsibles en relación con el beneficio previsto para el sujeto individual del ensayo y para la sociedad. Un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos.

Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

La información clínica y no clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para respaldar el ensayo clínico propuesto.

Los ensayos clínicos deben ser científicamente razonables y estar descritos en un protocolo claro y detallado.

Un ensayo debe ser realizado de acuerdo con el protocolo, que ha recibido una revisión previa y una opinión favorable/aprobación de un Consejo Institucional de Revisión (CIR) / Comité Ético Independiente (CEI).

El cuidado médico que reciben los sujetos y las decisiones médicas que afectan a los mismos deben ser siempre responsabilidad de un médico cualificado o, en su caso de un odontólogo cualificado.

Cada individuo implicado en la realización de un ensayo debe ser cualificado, por educación, formación y experiencia, para realizar su labor.

Se debe obtener un consentimiento informado, dado libremente, de cada sujeto, previamente a su participación en el ensayo clínico.

Toda la información del ensayo clínico debe ser registrada, manejada y almacenada de forma que permita su comunicación, verificación e interpretación exactas.

Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando la privacidad y las normas de confidencialidad de acuerdo con los requisitos reguladores pertinentes.

Los productos en investigación deben ser fabricados, manejados y almacenados de acuerdo con las normas de buena práctica de fabricación pertinentes y se deben utilizar de acuerdo con el protocolo aprobado.

Se deberán llevar a cabo los sistemas y procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del ensayo.

ANEXO 3: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO “Eficacia y seguridad de piperacilina-tazobactam administrada en perfusión continua versus infusión intermitente en pacientes con infección complicada o nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa*”.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio es comprobar si la administración de un antibiótico (piperacilina-tazobactam) en infusión intravenosa continua es al menos igual de eficaz que la administración en infusión corta en pacientes con infección complicada o de origen hospitalario por una bacteria determinada (*Pseudomonas Aeruginosa*).

El ensayo a realizar es doble ciego, esto significa que ni el médico ni el paciente sabrán si el tratamiento que recibe el paciente es el antibiótico en infusión intravenosa continua o corta. Para ello se administrará a los pacientes tratamiento y placebo (sustancia inactiva e inocua):

RAMA A: Antibiótico en infusión continua + Placebo en infusión corta.

RAMA B: Placebo en infusión continua + Antibiótico en infusión corta.

Usted tiene la misma probabilidad de ser asignado a cada una de las dos ramas de tratamiento al participar en el estudio. Únicamente la persona designada para la preparación de las soluciones para infusión intravenosa de cada sujeto conocerá a que rama pertenece cada paciente. La duración del tratamiento será de 10-14 días según la respuesta clínica del paciente.

Para valorar la respuesta al tratamiento se realizarán 4 extracciones de sangre, cada una con 2 punciones en ambos brazos (técnica habitual del hemocultivo). Además en algunos pacientes se realizará un estudio de los niveles del fármaco en sangre que implica la extracción de muestras de sangre adicionales.

Si usted participa en este estudio es porque el antibiótico piperacilina-tazobactam es considerado el más adecuado para su tratamiento. Lo que se estudiará son las diferencias entre la técnica de administración habitual (infusión intravenosa corta) y una técnica de administración experimental (infusión intravenosa continúa).

Las principales molestias adicionales al participar en este estudio son la realización de extracciones de sangre y la administración de una infusión intravenosa continua (en lugar de una intermitente). Se vigilará la aparición de acontecimientos adversos en todos los pacientes a lo largo del ensayo.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Se espera demostrar que la administración de piperacilina-tazobactam en infusión continua es más eficaz que la administración en infusión corta en pacientes con infección por *Pseudomonas Aeruginosa* aunque es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

Se han realizado varios estudios clínicos de una forma de administración de piperacilina-tazobactam frente a otra. Los resultados obtenidos en estos

estudios nos orientan a un posible beneficio de la administración en perfusión continua de piperacilina-tazobactam. Sin embargo, tenemos que considerar los resultados con cautela, a la espera de la realización de un ensayo clínico que compare ambas formas de administración.

El fármaco está comercializado, aunque su administración en infusión continua no está aprobada por las autoridades sanitarias.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En caso de no participar en el estudio recibirá la alternativa terapéutica más eficaz en la actualidad para el tratamiento de su enfermedad, Es decir, el antibiótico en pauta intermitente. El investigador del estudio le dará más información si lo desea.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad

social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto y usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación del estudio. Por lo tanto, ni

el investigador ni el promotor adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO I

**ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO
“Eficacia y seguridad de piperacilina-tazobactam administrada en perfusión continua versus infusión intermitente en pacientes con infección complicada o nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa*”**

Yo,.....declaro que he leído y comprendido la hoja de información que me ha sido entregada y que:

He podido hacer preguntas sobre el estudio, los tratamientos y sus posibles efectos adversos.

He hablado y aclarado las dudas con el Dr.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo salir del estudio en cuanto lo considere oportuno, sin ofrecer explicaciones y sin que esto suponga una merma en mis cuidados médicos futuros.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Así, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre.....

Apellidos.....

DNI.....

Fecha y firma.....

ANEXO 4: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Eficacia y seguridad de piperacilina-tazobactam administrada en perfusión continua versus infusión intermitente en pacientes con infección complicada o nosocomial con sospecha o aislamiento de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Código de Protocolo PiperTazo

Nº EudraCT: 2010-024606-34

Código del paciente _ _ _

Código del Hospital _ _ _

CODIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE _ _ _

Cod Hospital _ _

VISITA BASAL

FECHA _ / _ / _ _ _

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Paciente con infección nosocomial o infección complicada con aislamiento o sospecha de <i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Paciente mayor de 18 años	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Prueba negativa de embarazo en orina, mujeres edad fértil	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Firma de consentimiento informado	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Si el paciente no cumple algún/ os de los criterios de inclusión será **NO ELEGIBLE** para el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expectativa de vida inferior a 72 horas tras el reclutamiento.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Paciente declarado no reanimable.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Infección del sistema nervioso central (SNC)	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Neumonía asociada a ventilación mecánica	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Paciente recuento de neutrófilo <500 cél/mL	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Sospecha de infección por <i>A. baumannii</i> o por enterobacterias (BLEE).	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Paciente diagnosticado de fibrosis quística.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Necesidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemoperfusión o plasmaféresis.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Aclaramiento de creatinina < 20 mL/min, calculado directamente o a partir del valor de creatinina	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

plasmática.	
Shock, definido como presión arterial sistólica < 90 mm Hg durante más de 2 horas, con evidencia de hipoperfusión a pesar de un adecuado aporte de líquidos, o necesidad de tratamiento simpaticomimético a dosis alta para mantener la presión arterial.	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

Si el paciente cumple algún/os de los criterios de exclusión será NO ELEGIBLE para el estudio.

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO

- Empírico (Sin aislamiento confirmado)
- Dirigido (Con aislamiento confirmado de P. Aeruginosa)

CODIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE _ _ _ _ Cod Hospital _ _
 VISITA BASAL FECHA DE VISITA _ / _ / _ _

DATOS DEMOGRÁFICOS:

Fecha de nacimiento _ / _ / _ _ _ _

Sexo Hombre Mujer

Peso _____ Kg.

Talla _____ metros

Fecha ingreso hospital _ / _ / _ _ _ _

Diagnóstico ingreso hospital _____

Comorbilidad

		Índice de Charlson
Infarto de Miocardio	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Insuficiencia cardiaca congestiva	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Úlcera péptica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Demencia	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Hemiplejia	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	2 puntos
Enfermedad vascular periférica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
EPOC	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Enfermedad de tejido conectivo	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Enfermedad hepática leve	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Enfermedad hepática mod- grave	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	3 puntos
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	1 punto
Diabetes Mellitus con daño de órganos	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	2 puntos

Enfermedad renal moderada-grave	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	
Algún tumor (últimos cinco años)	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	2 puntos
Linfoma	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	2 puntos
Leucemia	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	2 puntos
Neoplasia sólida metastásica	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	6 puntos
SIDA	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI	6 puntos
Suma total del Índice de Charlson		
Ajuste de Edad		
0-49 años		+0
50-59 años		+1
60-69 años		+2
70-79 años		+3
80-89 años		+4
90-99 años		+5
100 años o más		+6
Índice de Charlson ajustado a la edad		

CODIGO IDENTIFICACIÓN PACIENTE _ _ _ _

Cod Hospital _ _

VISITA BASAL

FECHA _ / _ / _ _

En el caso que el paciente haya recibido una dosis (y solo una dosis) de piperacilina-tazobactam antes de la inclusión marque la siguiente casilla.

Dosis previa de piperacilina-tazobactam

¿Hubo infecciones (en el mes previo) a la infección o sospecha de infección actual? (en el caso de varias infecciones previas indicar SOLO la última)

No (continúa en la pregunta 9)

Si (Continúa en los siguientes sub-apartados)

Fecha de Diagnóstico _ / _ / _ _ _ _

Lugar de adquisición

Comunitario **Nosocomial** **Relacionada con la asistencia sanitaria**

Foco de la infección

Pulmón

Urológico

Abdominal

Bacteriemia sin foco

Partes blandas

Desconocido

Otros

Varios

Describir detalladamente el foco _____

Gérmenes implicados en la infección previa

- Sin aislamiento
- Con aislamiento
- Polimicrobiana

Describir el agente o agentes etiológicos _____

Tratamientos prescritos para la infección previa

Antibiótico 1 _____ Dosis _____

Fecha inicio _ / _ / _ Fecha fin _ / _ / _

Antibiótico 2 _____ Dosis _____

Fecha inicio _ / _ / _ Fecha fin _ / _ / _

Antibiótico 3 _____ Dosis _____

Fecha inicio _ / _ / _ Fecha fin _ / _ / _

Infección para la que se prescribe el medicamento a estudio

Foco clínico o sospecha de foco.

- Neumonía (completar Clinical Pulmonary Infection Score pág. 6).
- Traqueobronquitis
- Urológico (completar gravedad de la ITU índice pág. 6)
- Abdominal (completar Mannheim Peritonitis Index pág 7)
- Biliar
- Bacteriemia con o sin foco (Completar índice de Pitt pág. 7).
- Bacteriemia asociada a catéter vascular
- Partes blandas (Completar Clasificación de Eron pág 8)
- Quemaduras (Completar extensión pág. 8)
- Ginecológico

- Desconocido
- Otros
- Varios

Describir detalladamente el foco _____

**Cultivos tomados para la el diagnóstico de la infección.
(selección múltiple, independientemente del resultado)**

¿Se incluyen todos los tomados, sean positivos o negativos?

- No se han tomado cultivos.
- Esputo.
- Broncoaspirado.
- Urocultivo.
- Hemocultivo.
- Cultivo de exudado de herida.
- Otros Describir otros _____

Pruebas de imagen para el diagnóstico de la infección.

- Ninguno
- Radiografía simple
- Tomografía axial computerizada
- Ecografía
- Varias
- Otras Describir otras _____

Describir hallazgos de las pruebas de imagen _____

Gravedad de la infección o sospecha.

- Sepsis (deben de cumplirse dos o más criterios)**

Temperatura >38°C o <36°C.

Frecuencia cardíaca >90 lpm.

Frecuencia respiratoria >20 rpm o paCO₂ <32 mm Hg.

Leucocitos >12.000/mm³, <4.000/ mm³.

- Sepsis Grave (Si además cumple)**

Sepsis asociada a disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión que se traduce al menos por:

Acidosis láctica.

Oliguria.

Trastornos de la conciencia.

Clinical Pulmonary Infection Score CPIS (solo si el foco es pulmonar)

Fecha _ _ / _ _ / _ _

Parámetro	Valor	Puntuación
Temperatura (°C)	36,5-38,4	0 <input type="checkbox"/>
	38,5-38,9	1 <input type="checkbox"/>
	<36,5 ó >39	2 <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
Leucocitos/mm ³	4.000-11.000	0 <input type="checkbox"/>
	<4.000 ó >11.000	1 <input type="checkbox"/>
	<4.000 ó >11.000 formas inmaduras ≥50%	2 <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
Secreciones traqueales	<14 aspiraciones	0 <input type="checkbox"/>
	≥14 aspiraciones	1 <input type="checkbox"/>
	secreciones purulentas	2 <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>
paO ₂ /FiO ₂	>240 o SDRA	0 <input type="checkbox"/>

	<240 y no SDRA	2	<input type="checkbox"/>
Radiografía de tórax	Limpia	0	<input type="checkbox"/>
	Infiltrado difuso	1	<input type="checkbox"/>
	Infiltrado localizado	2	<input type="checkbox"/>
Cultivo semicuantitativo de aspirado traqueal	Nº colonias bacterias patógenas no significativo	0	<input type="checkbox"/>
	Nº colonias bacterias patógenas significativo	1	<input type="checkbox"/>
	Igual patógeno en Gram	2	<input type="checkbox"/>

Total de CPIS

paO₂/FiO₂: presión arterial de Oxígeno/fracción inspirada de Oxígeno; SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto. Un valor de más de 6 puntos es altamente sugestivo de neumonía.

Índice de gravedad de la ITU (Completar solo si foco Infección de tracto urinario)

Fecha __/__/__

ITU baja

Pielonefritis

Pielonefritis con bacteriemia

Mannheim Peritonitis Index (Completar solo si foco abdominal)

Fecha __/__/__

Parámetro	Puntuación
Edad > 50 años	5 <input type="checkbox"/>
Género femenino	5 <input type="checkbox"/>
Deficiencias orgánicas*	7 <input type="checkbox"/>
Enfermedad neoplásica	4 <input type="checkbox"/>
Período preoperatorio > 24 horas	4 <input type="checkbox"/>
Origen no colónico	4 <input type="checkbox"/>
Peritonitis generalizada	6 <input type="checkbox"/>
Líquido peritoneal turbio o purulento	6 <input type="checkbox"/>
Peritonitis fecaloidea	12 <input type="checkbox"/>
Total Índice Mannheim	

*** Deficiencias orgánicas**

• **Renal**

- Creatininemia > 177 mmol/l
- Urea sanguínea > 16.7 mmol/l
- Oliguria < 20 ml/h

• **Pulmón**

- PaO₂ < 50 mmHg
- PaCO₂ > 50 mmHg

• **Choque-hipo o hiperdinámico según la definición de Shoemaker**

- **Oclusión intestinal parálisis > 24 horas o íleo completo**

Score de Pitt (Completar solo si foco bacteriemia)

Fecha _ _ / _ _ / _ _

Parámetro	Valor	Puntuación
Temperatura (°C)	36,1-38,9	0 <input type="checkbox"/>
	35,1-36 ó 39-39,91	<input type="checkbox"/>

	≤ 35 ó ≥ 40	2 <input type="checkbox"/>
Hipotensión	Disminución aguda de la TA sistólica > 30 mm Hg, y diastólica < 20 mmHg, ó requerimiento de drogas vasopresoras intravenosa ó TA sistólica < 90 mmHg.	2 <input type="checkbox"/>
Ventilación mecánica		2 <input type="checkbox"/>
Fallo cardíaco		4 <input type="checkbox"/>
Estado mental	Alerta Desorientado Estupor Coma	0 1 2 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>
Total de Score de Pitt		

Índice de Eron (Completar solo si foco infección de piel y partes blandas)

Parámetro	Clasificación
Afebril y aspecto de la herida sana, otras aparte de celulitis	1 <input type="checkbox"/>
Febril con mal estado, pero sin comorbilidades* descompensadas	2 <input type="checkbox"/>
Aspecto tóxico o al menos una de las comorbilidades descompensadas o infección que hace peligrar la extremidad	3 <input type="checkbox"/>
Infección de piel que amenaza la vida	4 <input type="checkbox"/>
Comorbilidades P.ej. Enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, insuficiencia venosa, obesidad mórbida u otras que puede complicar o retrasar la resolución de la infección	

de piel y partes blandas.	
---------------------------	--

Extensión de Quemaduras

Porcentaje de extensión. _____%

VISITA BASAL (día de diagnóstico e inicio de tto) FECHA __/__/__

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar **SOLO** los datos peores de ese día).

Temperatura _____ °C
Tensión arterial _____ mm Hg. _____ mm Hg.

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____
Bioquímica		
Glucemia	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____
Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____

Bilirrubina Total _____

Cultivos

Cultivo realizado **Si** **No** **Fecha** __/__/__

Cultivo positivo **Si** **No** **(Esta fecha puede ser distinta a la visita basal)**

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Pruebas de Imagen

Se realizaron nuevas pruebas de imagen **Si** **No**

Fecha __/__/__

(Si tiene distintas pruebas con disitintas fechas especificar solo la fecha de la prueba diagnóstica)

- Radiografía simple**
- Tomografía axial computerizada**
- Ecografía**
- Varias**
- Otras Describir otras** _____

Describir hallazgos de las pruebas de imagen _____

VISITA TRATAMIENTO (DÍA+1 de tto)

FECHA _ _ / _ _ / _ _

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar SOLO los datos peores de ese día).

Temperatura _____ °C

Tensión arterial _____ mmHg. _____ mmHg.

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____
Bioquímica		
Glucemia	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____
Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____
Bilirrubina Total	_____	_____

Cultivos

Cultivo realizado **Si** **No** **Fecha** __/__/__

Cultivo positivo **Si** **No** **(Esta fecha puede ser distinta**
a la visita +1)

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

No olvide completar cumplimiento del tratamiento y otros tratamientos
pág. 16-18.

VISITA TRATAMIENTO (DÍA 3)

FECHA _ _ / _ _ / _ _

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar SOLO los datos peores de ese día).

Temperatura día + 2 _____ °C

Temperatura día + 3 _____ °C

Tensión arterial +2 _____ mmHg. _____ mmHg.

Tensión arterial +3 _____ mmHg. _____ mmHg.

¿Continúa recibiendo la medicación de estudio? Si No

Si el paciente NO continúa recibiendo la medicación de estudio pase a la VISITA FIN DE TRATAMIENTO.

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____

Bioquímica

Glucemia _____
Urea _____
Creatinina _____
Sodio _____
Potasio _____
Bilirrubina Total _____

Cultivos

Cultivo realizado Si No Fecha __/__/__

Cultivo positivo Si No (Esta fecha puede ser distinta a la visita+3)

Cultivo _____ germen aislado _____

Cultivo _____ germen aislado _____

Cultivo _____ germen aislado _____

Respuesta clínica

Curación Fallo de tratamiento Indeterminada Mejoría

Respuesta microbiológica

Erradicación Persistencia Inclasificable
 Sobreinfección

No olvide completar cumplimiento del tratamiento y otros tratamientos
pág. 16-18.

VISITA TRATAMIENTO (DÍA 7)

FECHA __/__/__

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar SOLO los datos peores de ese día).

Temperatura día + 4 _____ °C
Temperatura día + 5 _____ °C
Temperatura día + 6 _____ °C
Temperatura día + 7 _____ °C

Tensión arterial +4 _____ mmHg. _____ mmHg.
Tensión arterial +5 _____ mmHg. _____ mmHg.
Tensión arterial +6 _____ mmHg. _____ mmHg.
Tensión arterial +7 _____ mmHg. _____ mmHg.

Si el paciente NO continúa recibiendo la medicación de estudio pase a la VISITA FIN DE TRATAMIENTO.

¿Continúa recibiendo la medicación de estudio? Si No

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____

Hemoglobina _____
Hematocrito _____
Plaquetas _____

Bioquímica

Glucemia _____
Urea _____
Creatinina _____
Sodio _____
Potasio _____
Bilirrubina Total _____

Cultivos

Cultivo realizado Si No Fecha __/__/__
Cultivo positivo Si No (Esta fecha puede ser distinta
a la visita +7)

Cultivo _____ germen
aislado _____

Cultivo _____ germen
aislado _____

Cultivo _____ germen
aislado _____

Respuesta clínica

Curación Fallo de tratamiento Indeterminada Mejoría

Respuesta microbiológica

Erradicación Persistencia Inclasificable
 Sobreinfección

No olvide completar cumplimiento del tratamiento y otros tratamientos
pág. 16-18.

VISITA TRATAMIENTO (DÍA 10)

FECHA _ / _ / _

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar SOLO los
datos peores de ese día).

Temperatura día + 8 _____ °C

Temperatura día + 9 _____ °C

Temperatura día + 10 _____ °C

Tensión arterial +8 _____ mmHg. _____ mmHg.

Tensión arterial +9 _____ mmHg. _____ mmHg.

Tensión arterial +10 _____ mmHg. _____ mmHg.

Si el paciente NO continúa recibiendo la medicación de estudio pase a la
VISITA FIN DE TRATAMIENTO.

¿Continúa recibiendo la medicación de estudio? Si No

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____

Bioquímica

Glucemia	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____
Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____
Bilirrubina Total	_____	_____

Cultivos

Cultivo realizado **Si** **No** **Fecha** __/__/__

Cultivo positivo **Si** **No** **(Esta fecha puede ser distinta a la visita +10)**

Cultivo _____ **germen**
aislado _____

Cultivo _____ **germen**
aislado _____

Cultivo _____ **germen**
aislado _____

Respuesta clínica

Curación **Fallo de tratamiento** **Indeterminada** **Mejoría**

Respuesta microbiológica

Erradicación **Persistencia** **Inclasificable**
 Sobreinfección

**No olvide completar cumplimiento del tratamiento y otros tratamientos
pág. 16-18.**

VISITA FIN DE TRATAMIENTO

FECHA __/__/__

Esta visita deberá completarse el día de administración de última dosis o el día del fallecimiento si ocurre durante el tratamiento.

¿Se ha retirado el paciente antes de completar el tratamiento?

No, el paciente ha completado el tratamiento (ha recibido 14 días la medicación de estudio).

Si; Fecha: __/__/____/

¿Se ha hecho terapia secuencial en este paciente?

No, el paciente solo ha recibido antibioterapia intravenosa.

Si; Fecha: __/__/____/

Motivo de la retirada del estudio:

Curación

Decisión del paciente

Toxicidad (completar formulario de R.A)

Aislamiento de microorganismo resistente.

Fallecimiento

Otros. Detallar _____

Si falleció el paciente, ¿considera que dicho fallecimiento es atribuible a la infección tratada? Si No

Índices Clínicos (si tiene varias determinaciones especificar SOLO los datos peores de ese día).

Temperatura _____ °C
Tensión arterial _____ mmHg. _____ mmHg.

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____

Bioquímica

Glucemia	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____
Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____
Bilirrubina Total	_____	_____

VISITA FIN DE TRATAMIENTO

FECHA _ / _ _ / _ _

Cultivos

Cultivo realizado

Si **No**

Fecha _ / _ _ / _ _

Cultivo positivo

Si **No** (Esta fecha puede ser distinta a la

visita fin de tto)

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Cultivo _____ **germen aislado** _____

Pruebas de Imagen

Se realizaron nuevas pruebas de imagen

Si **No**

Fecha _ / _ _ / _ _

(Si tiene distintas pruebas con distintas fechas especificar solo la fecha de la última prueba)

Radiografía simple

Tomografía axial computerizada

Ecografía

Varias

Otras Describir otras _____

Describir hallazgos de las pruebas de imagen_____

Respuesta clínica

- Curación** **Fallo de tratamiento** **Indeterminada** **Mejoría**

Respuesta microbiológica

- Erradicación** **Persistencia** **Inclasificable**
 Sobreinfección

**No olvide completar cumplimiento del tratamiento y otros tratamientos
pág. 16-18.**

PERIODO DE TRATAMIENTO

FÁRMACO DE ESTUDIO

Fármaco de estudio (piperacilina-tazobactam vs Placebo)

Fecha inicio _ / _ / _

Fecha fin _ / _ / _

HORA DE ADMINISTRACIÓN

	1ra dosis	2da dosis	3ra dosis	Infusión continua	Dosis inicial
Día 0	_____	_____	_____	_____	_____
Día 1	_____	_____	_____	_____	
Día 2	_____	_____	_____	_____	
Día 3	_____	_____	_____	_____	
Día 4	_____	_____	_____	_____	
Día 5	_____	_____	_____	_____	
Día 6	_____	_____	_____	_____	
Día 7	_____	_____	_____	_____	
Día 8	_____	_____	_____	_____	
Día 9	_____	_____	_____	_____	
Día 10	_____	_____	_____	_____	
Día 11	_____	_____	_____	_____	
Día 12	_____	_____	_____	_____	

Día 13 _____

Día 14 _____

PERIODO DE TRATAMIENTO

OTROS ANTIMICROBIANOS

Otros antimicrobianos utilizados desde inicio de tratamiento con piperacilina-tazobactam hasta alta.

Principio activo (dosis/día)	Fecha inicio	Fecha Final	Indicación
1. _____	_____	_____	_____
2. _____	_____	_____	_____
3. _____	_____	_____	_____
4. _____	_____	_____	_____
5. _____	_____	_____	_____
6. _____	_____	_____	_____
7. _____	_____	_____	_____
8. _____	_____	_____	_____
9. _____	_____	_____	_____
10. _____	_____	_____	_____

PERIODO DE TRATAMIENTO

OTRAS MEDICACIONES

Otras medicaciones no antibióticos utilizados desde inicio de tratamiento con piperacilina-tazobactam hasta el fin del seguimiento.

1.	_____	_____	_____	_____
2.	_____	_____	_____	_____
3.	_____	_____	_____	_____
4.	_____	_____	_____	_____
5.	_____	_____	_____	_____
6.	_____	_____	_____	_____
7.	_____	_____	_____	_____
8.	_____	_____	_____	_____
9.	_____	_____	_____	_____
10.	_____	_____	_____	_____
11.	_____	_____	_____	_____
12.	_____	_____	_____	_____
13.	_____	_____	_____	_____
14.	_____	_____	_____	_____
15.	_____	_____	_____	_____
16.	_____	_____	_____	_____
17.	_____	_____	_____	_____
18.	_____	_____	_____	_____

19 . _____

20 . _____

21 . _____

22 . _____

23 . _____

24 . _____

VISITA FIN DE SEGUIMIENTO

FECHA _ / _ / _

Esta visita deberá completarse el día de alta hospitalaria o del fallecimiento si ocurre tras la finalización del tratamiento.

Tipo de Seguimiento

- Seguimiento temprano. (de 5-13 días tras la finalización del tratamiento)
- Seguimiento tardío. (de 14-28 días tras la finalización del tratamiento)
- Seguimiento muy tardío. (de 29-43 días tras la finalización del tratamiento)

Índices Clínicos

Temperatura _____ °C

Tensión arterial _____ mmHg. _____ mmHg.

Datos de laboratorio

	Valores	Unidad
Hemograma		
Leucocitos	_____	_____
Neutrófilos	_____	_____
Hemoglobina	_____	_____
Hematocrito	_____	_____
Plaquetas	_____	_____

Bioquímica

Glucemia	_____	_____
Urea	_____	_____
Creatinina	_____	_____
Sodio	_____	_____
Potasio	_____	_____
Bilirrubina Total	_____	_____

Cultivos

Cultivo positivo Si No

(en caso de cultivo positivo indicar cultivo y germen aislado)

Cultivo _____ germen aislado _____

Cultivo _____ germen aislado _____

Cultivo _____ germen aislado _____

Pruebas de Imagen

Se realizaron nuevas pruebas de imagen Si No

- Radiografía simple
- Tomografía axial computerizada
- Ecografía
- Varias
- Otras Describir otras _____

Describir hallazgos de las pruebas de imagen _____

Respuesta clínica

Curación Fallo de tratamiento Indeterminada Mejoría

Respuesta microbiológica

Erradicación Persistencia Inclasificable
 Sobreinfección

Situación final

Fecha alta o fallecimiento en hospital _ / _ / _ _

Fallecimiento a los 14 días Si No

Fallecimiento a los 28 días Si No

Si falleció el paciente, ¿considera que dicho fallecimiento es atribuible a la a la infección tratada con piperacilina-tazobactam?

Si No

EFFECTOS ADVERSOS

Descripción del Evento	Fecha Inicio	Fecha Fin	Resolución	Intensidad	Relación con los fármacos de estudio	Pruebas diagnósticas	Tratamiento Requerido	Hospitalización	Salida de Ensayo
Diagnostico o sintomas			1= No resuelto 2= Resuelto 3= Resuelto con secuelas 4= Desconocid 0 5= Muerte	1= Leve 2= Moderado 3= Grave	1= Improbable 2= Posiblemente relacionado 3= Probablement e relacionado		S = Si* N = No * Describir	S = Si N = No	S = Si N = No
1.									
2.									
3.									
4.									

5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.

Los acontecimientos adversos se recogerán una vez que se haya reclutado al sujeto. Si un sujeto padece un acontecimiento adverso después de firmar el documento de consentimiento informado (inclusión), pero antes de asignarle el tratamiento (reclutamiento), NO se notificará el acontecimiento salvo que el investigador considere que guarda una relación causal con algún procedimiento del protocolo. Todos los acontecimientos adversos deben seguirse mediante evaluaciones clínicas o análisis de laboratorio hasta su resolución satisfactoria o su estabilización. Todas las medidas adoptadas deben consignarse en esta sección así como en la historia clínica del sujeto.

ANEXO 5: DEFINICIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS

Respuesta clínica

El investigador evaluará la respuesta clínica de acuerdo con las medidas tomadas durante, al final del tratamiento y visita fin de seguimiento.

Definiciones de la respuesta clínica:

Curación clínica: Remisión de los signos y síntomas relacionados con la infección al final del tratamiento.

Fallo del tratamiento: Se considerará la persistencia y progresión de los signos y síntomas de la infección, que requiera añadir otro antimicrobiano si es posible o prolongar el tratamiento más allá de 14 días.

Recurrencia: Aparición de un nuevo episodio de infección por *P. Aeruginosa* durante su estancia en el hospital.

Indeterminada: Imposibilidad para calificar la respuesta clínica. Puede consistir en cualquiera de lo siguiente:

- a) Se inició el tratamiento de una infección concurrente con un antibiótico con actividad presumible o demostrada frente a los patógenos causantes de la infección;
- b) El sujeto fallece por causas diferentes a la infección por *P. Aeruginosa*.

Mortalidad relacionada: Fallecimiento que ocurre durante el periodo de tratamiento con persistencia de los signos clínicos de la infección con sepsis grave o shock séptico. En caso de retirada del paciente del estudio por fallo del tratamiento y posterior exitus del paciente con persistencia de los signos clínicos de la infección con sepsis grave o shock séptico se se considerará mortalidad relacionada con la infección tratada.

Criterios microbiológicos

La respuesta microbiológica se basará en los resultados de los cultivos de las muestras positivas a la inclusión en el estudio, obtenidas a los 3, 7, 10 y 14 días de iniciar el tratamiento, visita fin de tratamiento y visita fin de seguimiento.

Definiciones de la respuesta microbiológica:

Curación microbiológica: Ausencia de P.Aeruginosa en el cultivo de muestra obtenido al finalizar el tratamiento.

Persistencia: Cultivo positivo para el patógeno original durante el tratamiento.

Recurrencia: Cultivo positivo para el patógeno original, después de haber constatado una erradicación en el momento de medición de la variable principal de eficacia, atribuible a la infección original.

Inclasificable: No se puede evaluar ni determinar la respuesta (no se puede definir ni clasificar la respuesta microbiológica) por ejemplo, sospecha no confirmada inicialmente.

Superinfección: Aparición de nuevo episodio de neumonía durante su estancia en el hospital tras finalizar el tratamiento, causada en este caso por germen distinto de P. Aeruginosa.

ANEXO 6: PRUEBAS Y PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio que se efectuarán en los tiempos indicados en el Calendario del Estudio se muestran en la tabla adjunta. Las pruebas de laboratorio serán realizadas en los laboratorios de Bioquímica Clínica y Hematología del centro hospitalario.

Hemograma

Leucocitos
Neutrófilos
Linfocitos
Eosinófilos
Basófilos
Hemoglobina
Hematocrito
Plaquetas

Bioquímica sanguínea

Glucemia
Urea
Creatinina
Sodio
Potasio
Bilirrubina Total
CPK

Estudio de Coagulación

INR
TPTA
Fibrinógeno

Pruebas de Imagen

Radiografía
Ecografía
Tomografía axial computerizada (TAC).

Los resultados de las pruebas de laboratorio se registrarán en el CRD. Los valores anormales de las pruebas de laboratorio, como tales, no se deben comunicar en la página de "Acontecimientos Adversos" del CRD como acontecimientos adversos, a menos que den lugar a una condición

clínicamente relevante. Estos sujetos se someterán a análisis de laboratorio de seguimiento hasta que se normalicen las cifras o se pueda explicar la anomalía.

**ANEXO 7: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA
GRAVE E INESPERADA OCURRIDA EN ESPAÑA**

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.

2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.

3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

1. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

3. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

4. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
5. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
6. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
7. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.
8. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
9. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

Acontecimientos adversos- Relación con la medicación de ensayo

Para valorar los acontecimientos adversos se aplicarán las siguientes definiciones:

Leve: existen síntoma o signos bien tolerados sin requerir una intervención.

Moderado: existe alteración suficiente que provoca una intervención sin amenazar la vida del paciente.

Grave :causa la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad significativa o permanente, precisa hospitalización del paciente o prolonga la hospitalización, ocasiona una anomalía congénita.

El investigador debe valorar también la relación de cualquier acontecimiento adverso con el uso del fármaco del estudio, a partir de la información disponible y empleando para ello las siguientes directrices:

Improbable: no hay asociación temporal, o se ha identificado la causa del acontecimiento, o no puede implicarse al fármaco.

Posiblemente relacionado: hay asociación temporal, aunque la causa es probablemente de otra etiología. No obstante, no puede descartarse la implicación del fármaco.

Probablemente relacionado: hay asociación temporal, otras etiologías son posibles aunque improbables

Un acontecimiento adverso grave, de acuerdo con las normas corporativas y que requiere notificación INMEDIATA, es aquél que:

- Causa la muerte.
- Amenaza la vida (lo que se define como una situación de riesgo inmediato de muerte provocada por la aparición del acontecimiento adverso).
- Produce incapacidad significativa o permanente.
- Precisa hospitalización del paciente o prolonga su hospitalización.
- Es una anomalía congénita.

ANEXO 8: MANUAL DEL INVESTIGADOR

1 FARMACO DE ESTUDIO

Piperacilina-tazobactam 2/0,25 g polvo para solución inyectable

Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g polvo para solución inyectable

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene: 2/0,25 g 4/0,5 g

Piperacilina (en forma de Piperacilina sódica) 2 g 4 g

Tazobactam (en forma de Tazobactam sódico) 0,25 g 0,50 g

Excipientes:

Ver el apartado 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Piperacilina - tazobactam 2/0,25 g: polvo y disolvente para solución inyectable.

Piperacilina - tazobactam 4/0,5 g: polvo para solución inyectable.

Polvo de color blanco o blanquecino.

DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Piperacilina - tazobactam está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver apartado 5.1):

1. Infecciones graves de las vías respiratorias bajas.
2. Infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas).
3. Infecciones intraabdominales.
4. Infecciones de piel y tejidos blandos.
5. Septicemia bacteriana.
6. Tratamiento empírico inicial en pacientes con episodios de neutropenia febril*.
7. Infecciones ginecológicas.
8. Infecciones polimicrobianas producidas por microorganismos aerobios y anaerobios.

Deberán tenerse en cuenta las directrices nacionales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuada de antibióticos.

*Para el tratamiento de los episodios de neutropenia febril, piperacilina - tazobactam debe utilizarse en combinación con otro antibiótico de espectro

adecuado, preferentemente un aminoglucósido. El tratamiento debe iniciarse de forma empírica, ante la aparición de fiebre en pacientes neutropénicos.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis total diaria depende de la gravedad y localización de la infección y puede variar desde 2/0,25 g hasta 4/0,5 g de piperacilina-tazobactam administrados cada seis u ocho horas.

La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada ocho horas.

En los pacientes con neutropenia febril la dosis recomendada es 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrada cada 6 horas en combinación con un aminoglucósido.

Niños de edad inferior a 12 años

** Infecciones intraabdominales*

Las dosis recomendadas para esta indicación son las siguientes:

* Para niños entre 2 y 12 años, con un peso \leq 40 kg, y con una función renal normal, la

posología recomendada es de 100 mg de piperacilina/12,5 mg tazobactam por kilo de peso cada 8 horas.

* Para niños entre 2 y 12 años, con un peso superior a 40 kg y con una función renal

normal, la posología recomendada es la misma que para los adultos, es decir, 4 g

piperacilina/0,5 g tazobactam cada 8 horas.

** Episodios de neutropenia febril*

En niños que pesen menos de 50 kg se debe ajustar la dosis a 80 mg/Kg de piperacilina/10 mg/kg de tazobactam, administrada cada 6 horas en combinación con un aminoglucósido.

Hasta que se disponga de una mayor experiencia, piperacilina - tazobactam no debe emplearse en niños de edad inferior a 2 años.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección y de la respuesta bacteriológica y clínica del paciente. Se recomienda una duración mínima de 5 días y una máxima de 14 días, considerando que el cese de la

administración debería realizarse al menos 48 horas después de la desaparición de los síntomas y signos clínicos.

En infecciones agudas, el tratamiento con piperacilina - tazobactam deberá durar un mínimo de siete días.

En general, deberá proseguirse durante cuarenta y ocho horas después de que los síntomas y la fiebre hayan desaparecido.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis únicamente por motivo de la edad. No obstante, en esta población deberán ajustarse las dosis en presencia de insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, es necesario el ajuste de dosis.

- Adultos y niños mayores de 12 años

Las dosis diarias aconsejadas son las siguientes:

Aclaramiento de creatinina (ml/min) Dosis recomendadas de piperacilina-tazobactam

20 – 80: No es necesario el ajuste de dosis:

< 20: 8/1 g/día en dosis divididas de 4/0,5 g cada 12 horas

Para pacientes en hemodiálisis, la dosis diaria máxima es de 8/1 g de piperacilina-tazobactam.

Además, dado que la hemodiálisis elimina el 30% - 50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas, deberá administrarse una dosis adicional de 2/0,25 g de piperacilina-tazobactam a continuación de cada período de diálisis.

- Niños entre 2 y 12 años

No se ha evaluado la farmacocinética de piperacilina - tazobactam en niños entre 2 y 12 años con trastorno renal. No obstante, en estos casos se recomienda el siguiente ajuste en la posología:

** Niños con infecciones abdominales*

Aclaramiento de creatinina (ml/min) Dosis recomendadas de piperacilina-tazobactam

> 50 mL/min No es necesario el ajuste de dosis

≤ 50 mL/min 70/8,75 mg/kg de piperacilina - tazobactam cada 8 h

Este ajuste es únicamente una aproximación. Cada paciente debe ser observado

cuidadosamente para poder detectar la aparición de signos de toxicidad debidos a la

administración del fármaco y por consiguiente ajustar convenientemente la posología.

No hay datos del ajuste de dosis en pacientes neutropénicos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis de piperacilina-tazobactam en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Piperacilina-tazobactam 2/0,25 g y piperacilina-tazobactam 4/0,5 g pueden administrarse mediante inyección intravenosa lenta (3-5 minutos) o mediante perfusión (20-30 minutos), (ver apartado 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Piperacilina /tazobactam está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguna de las penicilinas y/o a las cefalosporinas o a los inhibidores de beta-lactamasas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existen informes de pacientes con historial de hipersensibilidad a penicilina que han sufrido reacciones graves al ser tratados con una cefalosporina. Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina-tazobactam, debería hacerse una cuidadosa investigación sobre la existencia de reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock), en pacientes en tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina-tazobactam (ver apartado 4.8). Estas reacciones tienen mayor probabilidad de aparecer en personas con un historial de sensibilidad a múltiples alérgenos. Si se produjera una reacción alérgica grave durante el tratamiento con piperacilina - tazobactam, el antibiótico deberá ser retirado. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia.

Con la mayoría de los agentes antibacterianos se ha notificado colitis pseudomembranosa de leve a muy grave, que se manifiesta con diarreas persistentes que pueden resultar amenazantes para la vida. Es importante considerar esta posibilidad si durante el tratamiento con piperacilina o con posterioridad al mismo se produce diarrea o colitis. Los casos leves responden normalmente al suspender el tratamiento; sin embargo, en casos moderados o severos, debería considerarse, además de las medidas de reposición electrolítica, la necesidad de tratamiento con un antibacteriano eficaz frente a *Clostridium difficile* (ver apartado 4.8). Las preparaciones que inhiban el peristaltismo están contraindicadas.

Aunque piperacilina-tazobactam tiene la baja toxicidad característica del grupo de las penicilinas, puede aparecer neutropenia y leucopenia, especialmente durante el tratamiento prolongado, por lo que es aconsejable una evaluación periódica de la función renal, hepática y hematopoyética durante el tratamiento prolongado.

Se han descrito manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos.

Estas reacciones se han asociado en algunas ocasiones con anormalidades en los tests de coagulación, como en el tiempo de formación del coágulo, en la agregación plaquetaria y en el tiempo de protrombina y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas el antibiótico deberá ser retirado y se instaurará un tratamiento apropiado (ver apartado 4.8).

Este producto contiene 54 mg (2,35 mmol) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. En pacientes con bajas reservas de potasio, o que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos que disminuyan el nivel de potasio, se puede producir hipocalcemia. Se recomienda realizar determinaciones electrolíticas periódicas en este tipo de pacientes.

La posibilidad de aparición de microorganismos resistentes que puedan originar superinfecciones debe ser tomada en cuenta, particularmente durante tratamientos prolongados. Si esto ocurre, deberán tomarse las medidas apropiadas.

Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran intravenosamente dosis superiores a las recomendadas (ver apartado 4.8).

El empleo de antimicrobianos en dosis altas durante cortos períodos para tratar la gonorrea puede enmascarar o retrasar los síntomas de una sífilis en incubación. Por tanto, antes de ser tratados, los pacientes con gonorrea deberían ser también evaluados de sífilis. Las muestras para su examen en campo oscuro deben obtenerse de aquellos pacientes sin sospecha de lesión primaria y las pruebas sexológicas deberán realizarse durante un mínimo de cuatro meses.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concurrente de probenecid y piperacilina-tazobactam prolonga la semivida de eliminación y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones máximas en plasma de ambos no se ven afectadas.

Durante la administración simultánea de dosis altas de heparina, anticoagulantes orales y otros fármacos que puedan afectar al sistema de coagulación sanguínea y/o a la formación trombocítica, los parámetros de coagulación deberán ser evaluados más frecuentemente, y monitorizarse regularmente.

Cuando la piperacilina se usa concomitantemente con vecuronio prolonga el bloqueo neuromuscular del mismo. Debido a su similar mecanismo de acción, resulta previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes, resulte prolongado en presencia de piperacilina.

La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por ello se deben monitorizar los niveles séricos de metotrexato para evitar toxicidad.

Pruebas de laboratorio

Al igual que otras penicilinas, la administración de piperacilina-tazobactam puede originar falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante el método de reducción de Copper. Se recomienda por ello utilizar test de glucosa basados en reacciones enzimáticas oxidación de glucosa.

En pacientes que estaban recibiendo tratamiento con piperacilina-tazobactam se han comunicado falsos positivos en el test de detección de *Aspergillus*

(PLATELIA *Aspergillus* EIA) de los laboratorios Bio-Rad. Se confirmó posteriormente que estos pacientes no tenían infección por *Aspergillus*. Se ha encontrado que existe reacción cruzada entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de *Aspergillus* y el test PLATELIA *Aspergillus* EIA de Bio-Rad. Por ello, el resultado positivo en el test de Platelia realizado a pacientes en tratamiento con piperacilina-tazobactam deberá interpretarse con cautela y ser confirmado con otras pruebas diagnósticas.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de estudios adecuados sobre el uso de piperacilina-tazobactam durante el embarazo y el período de lactancia.

La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta.

La piperacilina se excreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la misma.

Las mujeres gestantes o en periodo de lactancia deberán ser tratadas solamente cuando los beneficios terapéuticos esperados superen los riesgos para el feto.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No hay evidencias de efectos negativos sobre la capacidad para conducir vehículos o para la utilización máquinas al administrar este producto.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: Candidiasis (superinfección por levaduras del género *Cándida*).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Raras: Anemia, sangrados (incluyendo púrpura, epistaxis, sangrados de larga duración), eosinofilia, anemia hemolítica.

Muy raras: Agranulocitosis, test de Coombs positivo, pancitopenia, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, aumento del tiempo de protrombina, trombocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides (incluyendo shock).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras: Descenso de albúmina en sangre, hipoglucemia, descenso total de proteínas sanguíneas, hipocalcemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.

Trastornos del sistema vascular:

Poco frecuentes: Hipotensión, flebitis, tromboflebitis.

Raras: Enrojecimiento.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.

Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, ictericia, estomatitis.

Raras: Dolor abdominal, colitis pseudomembranosa.

Trastornos hepatobiliares:

Poco frecuentes: Incremento de alanina aminotransferasa (ALT), incremento de aspartato aminotransferasa (AST).

Raras: Aumento de bilirrubina, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa hepatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuentes: Rash cutáneo.

Poco frecuentes: Prurito, urticaria.

Raras: Dermatitis bullosa, eritema multiforme.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidermal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: Artralgia, dolor muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre.

Raras: Nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Muy raras: Aumento de los niveles de los parámetros séricos de la función renal

(urea, creatinina).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Fiebre, reacción en el lugar de administración.

Raras: Rigidez.

El tratamiento con piperacilina se ha asociado con aumento de fiebre y rash, en pacientes con fibrosis quística.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con piperacilina-tazobactam. En la mayor parte de los casos incluían náuseas, vómitos y diarrea, que también se han notificado a las dosis

usuales recomendadas. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones, si se administran dosis intravenosas más altas de las recomendadas (especialmente en casos de insuficiencia renal).

Si se produjeran excitabilidad motora o convulsiones, pueden estar indicados fármacos anticonvulsivos (p. ej. diazepam o barbitúricos).

El tratamiento será sintomático y acorde con el estado clínico del paciente. Las concentraciones excesivas de piperacilina o de tazobactam en sangre, se pueden reducir por hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de penicilinas, incluidos inhibidores de betalactamasas, Código ATC: J01CR.

La piperacilina es una penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos. Tazobactam, una sulfona del ácido triazolilmetil penicilánico, es un inhibidor de numerosas beta-lactamasas, plasmídicas y cromosómicas, responsables de la resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas. Por tanto la presencia de tazobactam

en la formulación piperacilina-tazobactam aumenta y extiende el espectro antibiótico de la piperacilina.

Los puntos de corte de la CMI que permiten distinguir entre microorganismos sensibles, intermedios o resistentes son los siguientes (criterios NCCLS).

PUNTOS DE CORTE PARA LA CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)

Sensible Intermedio Resistente

Enterobacteriaceae ≤ 16/4 mg/L 32-64/4 mg/L ≥ 128/4 mg/L

Pseudomonas Aeruginosa ≤ 64/4 mg/L - ≥ 128/4 mg/L

Bacilos no fermentadores

(excluyendo *Pseudomonas Aeruginosa*)

≤ 16/4 mg/L 32-64/4 mg/L ≥ 128/4 mg/L

Haemophilus spp ≤ 1/4 mg/L - ≥ 2/4 mg/L

Staphylococcus spp ≤ 8/4 mg/L - ≥ 16/4 mg/L

Streptococcus spp ≤ 1/4 mg/L - ≥ 2/4 mg/L

Enterococcus spp ≤ 8/4 mg/L - ≥ 16/4 mg/L

Anaerobios ≤ 32/4 mg/L 64/4 mg/L ≥ 128/4 mg/L

MICROORGANISMOS SENSIBLES

Aerobios gram-positivos.

* *Enterococcus faecalis*

* *Listeria monocytogenes*

* *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina

* *Streptococcus spp.*

* *Staphylococcus aureus* metilín-sensible

* Estafilococos coagulasa negativo metilín-sensible

Aerobios gram-negativos:

* *Acinetobacter lwoffii*

* *Citrobacter koseri*

* *Enterobacter aerogenes*

* *Escherichia coli*

* *Haemophilus influenzae*

* *Klebsiella spp.*

* *Branhamella catarrhalis*

* *Morganella morganii*

* *Neisseria gonorrhoeae*

* *Proteus mirabilis*

- * *Proteus vulgaris*
- * *Providencia spp.*
- * *Pseudomonas Aeruginosa*
- * *Salmonella spp.*
- * *Serratia spp.*
- * *Shigella spp.*

Microorganismos anaerobios:

- * *Bacteroides fragilis gr*
- * *Clostridium spp.*
- * *Fusobacterium spp.*
- * *Eubacterium spp.*
- * *Peptostreptococcus spp.*
- * *Prevotella spp.*

MICROORGANISMOS RESISTENTES

- * *Staphylococcus aureus* metilicín-resistente
- * Estafilococos coagulasa negativos metilicín-resistente
- * *Corynebacterium jeikeium*
- * *Legionella spp.*
- * *Chlamydia spp.*
- * *Mycoplasma pneumoniae*
- * *Rickettsia spp.*
- * *Burkholderia cepacia*
- * *Acinetobacter baumannii*
- * *Ureaplasma urealyticum*
- * *Stenotrophomonas maltophilia*

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar para determinadas especies a lo largo del tiempo y según el área geográfica, por lo que es deseable disponer de información local sobre resistencias, particularmente cuando se trata de infecciones graves. La información previa sólo proporciona una orientación sobre la probabilidad de que los microorganismos sean o no sensibles a piperacilina-tazobactam.

Mecanismos de resistencia:

El mecanismo de resistencia más frecuente es la hiperproducción de betalactamasas plasmídicas como OXA-1, TEM-1, TEM-2 ó SHV-1 ó IRT (Inhibitor Resistant-TEM), o cromosómicas como la desrepresión de AmpC. Todas estas betalactamasas suponen una disminución de la sensibilidad de microorganismos previamente sensibles, ya que al aumentar la cantidad de enzima, parte de ellas se escapan a la acción del inhibidor e hidrolizan el antibiótico asociado.

Estudios epidemiológicos llevados a cabo en diferentes países europeos han evidenciado que la frecuencia de cada mecanismo de resistencia varía de unas zonas a otras, lo que podría estar en relación con el diferente uso que se hace de los antibióticos beta-lactámicos en los distintos países.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Las concentraciones plasmáticas máximas de piperacilina y tazobactam se obtienen inmediatamente después de finalizar la infusión o inyección intravenosa. Cuando se administra junto con tazobactam, los niveles plasmáticos de piperacilina son similares a los que se obtienen con dosis equivalentes de piperacilina administrada sola. Sin embargo los niveles plasmáticos de tazobactam son superiores cuando se administra en combinación.

Se produce un incremento superior al proporcional (aproximadamente un 28%) de los niveles plasmáticos de piperacilina y tazobactam con el aumento de la dosis desde 2,5 g hasta 4,5 g de piperacilina - tazobactam.

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación plasmática es de 0,7 a 1,2 horas después de dosis únicas

o múltiples y no se ve afectada la dosis o la duración de la infusión.

La unión a proteínas plasmáticas con concentraciones de hasta 100 µg/ml es para piperacilina y tazobactam del 21% y del 23%, respectivamente.

Piperacilina-tazobactam se distribuyen en los tejidos y líquidos corporales, incluyendo la mucosa intestinal, la vesícula biliar, el pulmón y la bilis.

La combinación piperacilina-tazobactam atraviesa la placenta.

Las concentraciones alcanzadas en el líquido cefalorraquídeo son bajas, aumentando el paso con la inflamación de las meninges.

Metabolismo

La piperacilina no sufre biotransformación en humanos. Tazobactam es metabolizado en un único metabolito, microbiológicamente inactivo.

Excreción

Piperacilina y tazobactam son eliminados por el riñón, mediante filtración glomerular y secreción activa.

La piperacilina es excretada rápidamente y sin cambios, apareciendo en la orina el 69% de la dosis administrada. La piperacilina se elimina también en la bilis. El tazobactam y su metabolito son eliminados principalmente por excreción renal, recobrándose en orina el 80% de la dosis del fármaco no modificado y el resto como metabolito.

Trastorno de la función renal

La semivida de eliminación de la piperacilina y del tazobactam aumenta con la disminución del aclaramiento de creatinina. El incremento es de dos y cuatro veces para piperacilina y tazobactam, respectivamente, con un aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/min en comparación con la función renal normal.

Mediante la hemodiálisis un 31% y un 39% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, se pierde en el fluido de diálisis. Mediante la diálisis peritoneal un 5% y un 12% de las dosis de piperacilina y tazobactam, respectivamente, aparece en el dializado.

Trastorno de la función hepática

Las semividas de eliminación de piperacilina y tazobactam aumentan en pacientes con trastorno hepático.

No obstante, no son necesarios ajustes de dosis en los pacientes con la función hepática alterada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos potenciales para los humanos, basándose en estudios convencionales de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

La combinación piperacilina-tazobactam no mostró signos de genotoxicidad en los ensayos de mutagenicidad microbiana, en el ensayo de síntesis anormal de ADN, en el ensayo de mutación en las células de ovario de hamster chino, y en el ensayo de transformación de células de mamífero (BALB/c-3T3). *In vivo*, la

combinación piperacilina-tazobactam no indujo aberraciones cromosómicas en ratas dosificadas por vía intravenosa.

Los estudios de reproducción en ratas no revelaron evidencias de desequilibrios en la fertilidad causados por piperacilina, tazobactam o piperacilina-tazobactam.

DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Piperacilina-tazobactam 2/0,25 g polvo y disolvente para solución inyectable: Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Piperacilina-tazobactam no debe mezclarse con otros fármacos en jeringa o frasco de infusión cuya compatibilidad no haya sido establecida. En el caso de que piperacilina-tazobactam sea utilizado concurrentemente con otro antibiótico, en especial con un aminoglucósido, los fármacos deberán administrarse por separado; no deben ser mezclados en soluciones intravenosas o ser administrados al mismo tiempo debido a incompatibilidad física.

Por causas de inestabilidad química, piperacilina-tazobactam no debe utilizarse con soluciones que solo contengan bicarbonato sódico. Piperacilina-tazobactam no es compatible con la solución de lactato Ringer.

Piperacilina-tazobactam no debe añadirse a productos sanguíneos o a hidrolizados de albúmina.

6.3 Periodo de validez

Polvo para solución inyectable: 2 años.

Reconstitución y dilución: Las soluciones reconstituidas y/o diluidas preparadas para su uso intravenoso, en bolsas i.v. o jeringas, tienen un periodo de validez de 48 horas en refrigeración (2-8 °C), de 24 horas a 25°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido ver el apartado 6.3

Cualquier solución que no se utilice debe desecharse.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Piperacilina-tazobactam se presenta como polvo para solución inyectable en vial de vidrio transparente tipo II con tapón de clorobutilo y cápsulas de slip-off. Los viales de piperacilina-tazobactam 2/0,25 g tienen 20 ml de capacidad. Los viales de piperacilina-tazobactam 4/0,5 g tienen 50 ml de capacidad. Los envases de piperacilina-tazobactam 2/0,25 g contienen una ampolla de 10 ml de agua estéril para inyección.

6.6 Precauciones especiales de eliminación (e instrucciones para la preparación antes de la utilización)

Instrucciones de reconstitución

Inyección intravenosa

Para favorecer la reconstitución del vial, invertirlo y agitarlo para desprender el polvo adherido a las paredes. Añadir el disolvente y agitar hasta completa disolución.

Cada g de producto se debe diluir en al menos 5 ml de agua estéril para inyección. Esto supone 10 ml para el vial de piperacilina-tazobactam 2/0,25 g y 20 ml para el vial de piperacilina- tazobactam 4/0,5 g.

Otros diluyentes que pueden emplearse para la reconstitución son: agua bacteriostática para inyección y suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9% en agua). Agitar hasta que se verifique la disolución.

La inyección intravenosa debe administrarse durante 3 - 5 minutos.

Antes de al administración de la solución reconstituida, debe comprobarse que la solución no presenta partículas en suspensión.

Perfusión intravenosa

La solución reconstituida tal como se ha indicado previamente puede a su vez ser diluida hasta el volumen deseado con:

- * Agua estéril para inyección.
- * Solución fisiológica (cloruro sódico al 0,9% en agua).
- * Solución glucosada (Dextrosa al 5% en agua).
- * Solución (Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9% en agua).

Se administrará mediante perfusión durante 20 - 30 minutos.

ANEXO 9: IMPACTO CIENTÍFICO DE ESTE TRABAJO DE TESIS

ARTÍCULOS EN REVISTAS INTERNACIONALES

CONTINUOUS VERSUS INTERMITTENT PIPERACILLIN/TAZOBACTAM INFUSION IN INFECTION DUE TO OR SUSPECTED PSEUDOMONAS AERUGINOSA. **Cotrina-Luque J**, Gil-Navarro MV, Acosta-García H, Alfaro-Lara ER, Luque-Márquez R, Beltrán-García M, Bautista-Paloma FJ. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2015; Octubre. Factor de impacto 1,348 (JCR 2014)

ARTÍCULOS EN REVISTAS NACIONALES

PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN INFUSIÓN EXPANDIDA O CONTÍNUA VS PERFUSIÓN INTERMITENTE. Acosta García H, Victoria Gil-Navarro M, **Cotrina Luque J**, Cisneros Herreros JM, Lepe Jiménez JA, Bautista Paloma J. *Farm Hosp*. 2012 Sep-Oct;36:424-9

COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

EFFICACY OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION VERSUS INTERMITTENT INFUSION FOR PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION. ASHP Midyear Clinical Meeting .- Orlando (USA) Diciembre 2013

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ENSAYO CLÍNICO: PIPERACILINA/TAZOBACTAM ADMINISTRADA EN PERFUSIÓN CONTINUA VERSUS INFUSIÓN INTERMITENTE EN PACIENTES CON INFECCIÓN COMPLICADA O NOSOCOMIAL CON SOSPECHA O AISLAMIENTO DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA. Financiado por Ministerio de Sanidad (proyecto FIS). Presupuesto concedido: 80.000 euros. Duración: 2011-2013.

