



Delos Clinical
Together towards excellence

INFORME FINAL DE RESULTADOS DEL ESTUDIO

TÍTULO

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

PiperTazo

EUDRACT

2010-024606-34

PROMOTOR

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

VERSIÓN DEL INFORME

Versión 1 del 10 de septiembre de 2014

Este documento es propiedad de Delos Clinical y contiene información confidencial sometida a secreto profesional. Ni el documento, ni la información en él contenida puede ser divulgado, publicado, revelado o transferido de cualquier otro modo a una tercera parte en ninguna forma sin consentimiento por escrito del promotor, a excepción de las autoridades sanitarias y comités éticos que lo requieran.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción..... | 3 |
| 2. Resumen del estudio | 3 |
| 3. Marcha del estudio | 7 |
| 3.1. Tramitaciones administrativas | 7 |
| 3.2. Reclutamiento | 9 |
| 3.3. Monitorización..... | 13 |
| 4. Vigilancia de la seguridad | 14 |
| 4.1. Resumen de la vigilancia de la seguridad | 14 |
| 4.2. Acontecimientos adversos graves (AAG/SAE)..... | 15 |
| 4.3. Reacciones adversas graves (RAG/SAR)..... | 15 |
| 4.4. Reacciones adversas graves e inesperadas (RAG/SUSAR) | 16 |
| 4.5. Retiradas por seguridad | 16 |
| 4.6. Fallecimientos..... | 16 |
| 5. Análisis estadístico..... | 17 |
| 5.1. Consideraciones generales del análisis | 17 |
| 5.2. Poblaciones de análisis | 18 |
| 5.3. Criterios de valoración..... | 18 |
| 5.4. Descripción de características basales..... | 20 |
| 5.5. Análisis primario de eficacia (objetivo primario)..... | 27 |
| 5.6. Análisis secundario de eficacia (objetivo secundario)..... | 44 |
| 5.7. Análisis de la seguridad (objetivo secundario) | 47 |
| 6. Valoración clínica..... | 48 |
| 6.1. Valoración de la eficacia (objetivo primario)..... | 48 |
| 6.2. Valoración de la seguridad (objetivo secundario)..... | 48 |
| 7. Abreviaturas..... | 49 |
| 8. Bibliografía | 50 |
| 9. Hoja de firmas | 52 |
| 10. Anexos..... | 53 |
| 10.1. Archivo de sintaxis SPSS..... | 53 |

1. Introducción

Este informe recoge toda la información relevante sobre el diseño, realización y resultados obtenidos en el ensayo clínico titulado **"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*", con código de protocolo "PiperTazo", número de EudraCT 2010-024606-34 y cuyo promotor es la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud.**

2. Resumen del estudio

Se resumen a continuación las características principales del estudio según el protocolo vigente.

2.1. Título

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*

2.2. Código del protocolo

PiperTazo

2.3. Número de EudraCT

2010-024606-34

2.4. Promotor

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud. Av. Américo Vespucio 11 5 Bloque 2º. 41092, Sevilla

2.5. Monitor

Alejandro Guerra Hidalgo. Delos Clinical

2.6. Investigador coordinador

María Victoria Gil Navarro. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla)

2.7. Investigadores y centros participantes

1. María Victoria Gil Navarro. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla)
2. Margarita Beltrán García. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen Macarena (Sevilla)
3. María Teresa Garrido Martínez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Juan Ramón Jiménez (Huelva)
4. Pilar Aznarte Padial. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Virgen de las Nieves (Granada)
5. Pilar Marcos Pascua. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Catalunya (Barcelona)
6. Jesús Llorente Gutiérrez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. La Paz (Madrid)
7. Francisco Moreno Ramos. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid)

8. Rafael Huarte Lacunza. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital U. Miguel Servet (Zaragoza)
9. Olga Delgado Sánchez. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Son Espases (Palma de Mallorca)
10. Jordi Nicolás Picó. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Sant Llatzer (Palma de Mallorca)
11. María del Mar Díaz Ruiz. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (Santa Cruz de Tenerife)

2.8. Comité ético de referencia

Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía

2.9. Seguro de responsabilidad civil

- Aseguradora: W. R. Berkley (España)
- Póliza nº: 11P000004738
- Vigencia: desde el 12-08-2011 hasta el 11-08-2014

2.10. Protocolo

- Versión 1 de 18 de marzo de 2011 (vigente desde el inicio al 26-06-2013)
- Versión 2 de 4 de abril de 2013 (vigente desde el 27-06-2013 hasta el final)

2.11. Hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP y CI)

- HIP y CI para la participación en el ensayo clínico: Versión 1.1 de 18-03-2011 (vigente desde el inicio hasta el final).

2.12. Manual del investigador

Piperacilina/tazobactam 2/0,25 g polvo para solución y piperacilina/tazobactam 4/0,5 g polvo para solución inyectable

- Versión 1 de 18 de marzo de 2011 (vigente desde el inicio al 26-06-2013)
- Versión 2 de 4 de abril de 2013 (vigente desde el 27-06-2013 hasta el final)

2.13. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

- Versión 1 de 18 de marzo de 2011 (vigente desde el inicio hasta el 09-08-2012)
- Versión 2 de 18 de marzo de 2011 (vigente desde el 10-08-2012 hasta el final)

2.14. Diseño

- Tipo de estudio: ensayo clínico fase III
- Tipo de control: controlado frente a tratamiento estándar.
- Procedimiento de asignación de tratamientos: aleatorización por el servicio de Farmacia de cada hospital mediante lista de números aleatorios que se enviará desde el centro coordinador al inicio del estudio.
- Nivel y método de enmascaramiento: doble ciego

2.15. Objetivo primario

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.

2.16. Objetivo secundario

Comparar entre ambos grupos de tratamiento las siguientes variables:

1. Respuesta microbiológica a los 3 días de iniciar el tratamiento
2. Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica
3. Respuesta clínica a los 3 días de iniciar el tratamiento
4. Tiempo transcurrido hasta conseguir la defervescencia
5. Examinar la relación entre las variables farmacocinéticas y los parámetros de eficacia y seguridad
6. Verificar la hipótesis de que la perfusión continua mantiene niveles plasmáticos adecuados del fármaco frente a los niveles conseguidos con la administración intermitente.
7. Análisis de coste efectividad
8. Aparición de efectos adversos.

2.17. Población del estudio

Pacientes con infección nosocomial por *P. aeruginosa* o sospecha de esta, tratada con piperacilina/tazobactam.

2.18. Tamaño muestral

Tamaño muestral estimado 400 pacientes total, 200 pacientes por grupo de tratamiento.

2.19. Criterios de inclusión

1. Paciente con infección complicada o nosocomial con aislamiento o sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*.
2. Sujetos de 18 o más años de edad con un peso mínimo de 40 kg.
3. 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.
4. El sujeto o su representante deben firmar un documento de consentimiento informado aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos.

2.20. Criterios de exclusión

1. Enfermedad preexistente que, en opinión del investigador, pueda causar la muerte del enfermo dentro de los 14 días siguientes al reclutamiento.
2. Paciente declarado no reanimable
3. Infección del sistema nervioso central (SNC)
4. Sospecha de infección por *Acinetobacter baumannii* o por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
5. Paciente diagnosticado de fibrosis quística.
6. Necesidad de hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemoperfusión o plasmaféresis.
7. 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.
8. Aclaramiento de creatinina < 20 mL/min, calculado directamente o a partir del valor de creatinina plasmática.

2.21. Grupos de tratamiento

- Grupo experimental: grupo A (perfusión continua): dosis inicial de 2/0,25 g de piperacilina/tazobactam en 100 ml de solución salina (NaCl 0,9%) + perfusión continua de 8/1 g de piperacilina/tazobactam en 500 ml de solución salina (NaCl 0,9%) cada 24 horas + 100 ml de solución salina (NaCl 0,9%) cada 8 horas
- Grupo control: grupo B (perfusión intermitente): dosis inicial de 100 ml de solución salina (NaCl 0,9%) + perfusión continua de 500 ml de solución salina (NaCl 0,9%) cada 24 horas + 4/0,5g de piperacilina/tazobactam en 100 ml de solución salina (NaCl 0,9%) cada 8 horas

2.22. Visitas del estudio

- Visita de selección: 1 visita entre los días -30 a 0
- Visita basal: 1 visita el día 0
- Visitas de tratamiento: 13 visitas los días +1 a +13
- Visita fin de tratamiento: 1 visita el día +14
- Visitas de seguimiento: 1 visita entre los días +19 a +60

2.23. Periodos del estudio

- Periodo de reclutamiento: 12 meses
- Ampliación del periodo de reclutamiento: 12 meses
- Periodo de tratamiento: 14 días
- Periodo de seguimiento: 60 días

2.24. Calendario del estudio:

- Inicio del estudio: 12-08-2011
- Fin del periodo de reclutamiento: 12-08-2012
- Fin de la ampliación del periodo de reclutamiento: 12-08-2013
- Fin del periodo de tratamiento: 26-08-2013
- Fin del periodo de seguimiento: 26-10-2013
- Fin del estudio: 12-08-2014

3. Marcha del estudio

En los siguientes apartados se recoge toda la información relacionada con la marcha del estudio: tramitaciones administrativas, reclutamiento, monitorización y vigilancia de la seguridad.

3.1. Tramitaciones administrativas

Se describe a continuación de forma cronológica todos los trámites administrativos realizados con la Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS), el comité ético de referencia (CEICR) y la dirección de los centros participantes:

3.1.1. Autorización inicial (protocolo v. 1)

- Solicitud de autorización a la AEMPS: 23-12-2010
- Requerimiento de subsanaciones 1ª de la AEMPS: 05-01-2011
- Respuesta a subsanaciones 1ª de la AEMPS: 13-01-2011
- Requerimiento de subsanaciones 2ª de la AEMPS: 19-01-2011
- Respuesta a subsanaciones 2ª de la AEMPS: 21-01-2011
- Validación de la AEMPS: 25-01-2011
- Requerimiento de aclaraciones de la AEMPS: 04-03-2011
- Respuesta de aclaraciones de la AEMPS: 18-03-2011

- Solicitud de dictamen al CEICR: 13-01-2011
- Requerimiento de subsanaciones 1ª del CEICR: 21-01-2011
- Respuesta de subsanaciones 1ª del CEICR: 21-01-2011
- Requerimiento de subsanaciones 2ª del CEICR: 15-02-2011
- Respuesta de subsanaciones 2ª del CEICR: 21-02-2011
- Validación del CEICR: no disponible
- Requerimiento de aclaraciones del CEICR: no aplica
- Respuesta de aclaraciones del CEICR: no aplica

- Denegación de la AEMPS: 28-03-2011
- Dictamen del CEICR: 04-04-2011
- Notificación de dictamen del CEICR a la AEMPS: 08-04-2011
- Autorización de la AEMPS: 11-04-2011

3.1.2. Tramitaciones con centros participantes

- Conformidad de la dirección del centro HVR: 05-04-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HVR: 05-04-2011

- Conformidad de la dirección del centro HVM: 24-01-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HVM: 24-01-2011

- Conformidad de la dirección del centro HJRJ: 09-06-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HJRJ: 09-06-2011

- Conformidad de la dirección del centro HVN: 11-04-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HVN: 11-04-2011

- Conformidad de la dirección del centro HGC: 08-06-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HGC: 08-06-2011

- Conformidad de la dirección del centro HLP: 03-05-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HLP: 06-06-2011
- Conformidad de la dirección del centro HIS: 26-05-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HIS: 09-05-2011
- Conformidad de la dirección del centro HMS: 21-09-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HMS: 21-09-2011
- Conformidad de la dirección del centro HSD: 11-05-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HSD: 09-05-2011
- Conformidad de la dirección del centro HSL: 18-05-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HSL: 05-05-2011
- Conformidad de la dirección del centro HLC: 31-01-2011
- Firma del contrato por dirección del centro HLC: 22-09-2011

3.1.3. Inicio del estudio

- Inicio del estudio: 12-08-2011
- Notificación de inicio a la AEMPS: 17-08-2011
- Notificación de inicio al CEICR: 17-08-2011

3.1.4. Informes anuales del estudio

- Presentación del informe anual sobre la marcha del ensayo a la AEMPS: 01/02/2013
- Presentación del informe anual sobre la marcha del ensayo al CEICR: 01/02/2013
- Presentación del informe anual de seguridad a la AEMPS: 04/02/2013
- Presentación del informe anual de seguridad al CEICR: 04/02/2013

3.1.5. Autorización modificación relevante (protocolo v. 2)

- Solicitud de dictamen al CEICR: 05-04-2013
- Requerimiento de subsanaciones del CEICR: no aplica
- Respuesta de subsanaciones del CEICR: no aplica
- Validación del CEICR: no disponible
- Requerimiento de aclaraciones del CEICR: no aplica
- Respuesta de aclaraciones del CEICR: no aplica
- Dictamen del CEICR: 14-05-2013
- Notificación de dictamen del CEICR a la AEMPS: 22-05-2013

3.1.6. Fin del estudio

- Fin del estudio: 12-08-2014
- Notificación de la fecha de finalización a la AEMS: 09-09-2014
- Notificación de la fecha de finalización al CEICR: 09-09-2014
- Presentación del informe final de resultados a la AEMPS: previsto antes del 12-08-2015
- Presentación del informe final de resultados a la AEMPS: previsto antes del 12-08-2015

3.2. Reclutamiento

Se recoge a continuación el número de pacientes seleccionados para la participación en el estudio, el ritmo de reclutamiento global y el número de sujetos en cada uno de los centros participantes. También se incluye al final un registro de todos los sujetos y las fechas de selección y aleatorización.

3.2.1. Reclutamiento total

En la siguiente tabla se muestra el número final de sujetos seleccionados, fallos de selección y aleatorizados a cada uno de los grupos de tratamiento. También se muestra el número final de pacientes que han finalizado el tratamiento y aquellos que han sido retirados del estudio.

Tabla 1. Reclutamiento total

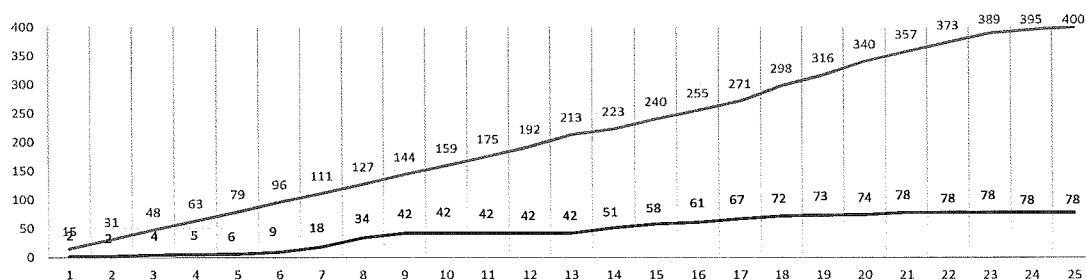
| | |
|---|------------------|
| Sujeto seleccionados | 78 de 400 |
| Fallos de selección | 0 de 78 |
| Sujetos aleatorizados | 78 de 78 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 40 de 78 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 38 de 78 |
| Sujetos en tratamiento | 0 de 78 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 de 40 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 de 38 |
| Sujetos retirados | 0 de 78 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 de 40 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 de 38 |
| Sujetos finalizados | 78 de 78 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 40 de 40 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 38 de 38 |

3.2.2. Reclutamiento mensual

En la tabla y figura siguiente se muestran el reclutamiento real acumulado mes a mes durante la duración del estudio frente al reclutamiento teórico establecido.

Figura 1. Reclutamiento mensual

| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------------|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Real | 2 | 2 | 4 | 5 | 6 | 9 | 18 | 34 | 42 | 42 | 42 | 42 | 42 | 51 | 58 | 61 | 67 | 72 | 73 | 74 | 78 | 78 | 78 | 78 | 78 |
| Teórico | 15 | 31 | 48 | 63 | 79 | 96 | 111 | 127 | 144 | 159 | 175 | 192 | 213 | 223 | 240 | 255 | 271 | 298 | 316 | 340 | 357 | 373 | 389 | 395 | 400 |

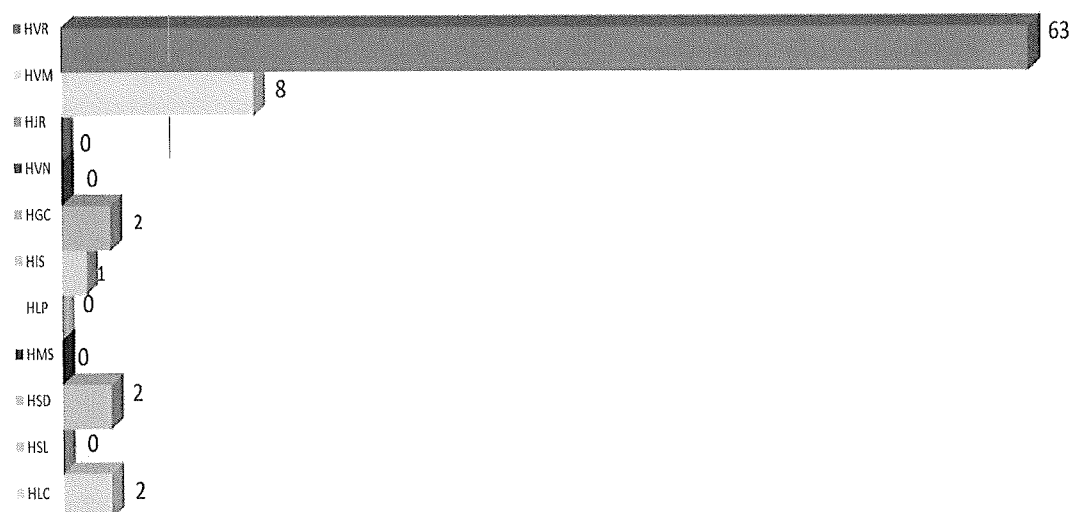


3.2.3. Reclutamiento por centro

En la siguiente tabla y figura se muestra el número de sujetos seleccionados mensualmente en cada uno de los centros participantes.

Tabla 2. Reclutamiento por centro

| Tabla 2. Reclutamiento por centro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------|---|----|----|----|------|---|----|---|---|---|---|---|------|----|----|----|---|---|---|---|-------|---|---|---|----|
| | 2011 | | | | | 2012 | | | | | | | | 2013 | | | | | | | | Total | | | | |
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| HVR | | | 2 | 1 | | 3 | 9 | 13 | 7 | | | | | 8 | 4 | 3 | 3 | 4 | 1 | 1 | 4 | | | | | 63 |
| HVM | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | 1 | 3 | | 2 | | | | | | | | | 8 |
| HJR | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |
| HVN | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |
| HGC | | | | | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| HIS | | | | | | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| HLP | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |
| HMS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |
| HSD | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| HSL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |
| HLC | | | | | | 1 | | | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 2 |
| | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 9 | 16 | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 7 | 3 | 6 | 5 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 78 |



3.2.4. Registro de sujetos seleccionados

Tabla 3. Registro de sujetos seleccionados

| Nº | Centro | Código sujeto | Fecha del consentimiento | Fecha de aleatorización | Grupo de tratamiento | Estado |
|----|--------|---------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| 1 | HSD | HSD-001 | 12-08-2011 | 12-08-2011 | Control (PI) | Finalizado |
| 2 | HSD | HSD-002 | 26-08-2011 | 26-08-2011 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 3 | HVR | HVR-001 | 09-10-2011 | 09-10-2011 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 4 | HVR | HVR-002 | 26-10-2011 | 26-10-2011 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 5 | HVR | HVR-003 | 07-11-2011 | 07-11-2011 | Control (PI) | Finalizado |
| 6 | HLC | HLC-001 | 24-12-2011 | 24-12-2011 | Control (PI) | Finalizado |
| 7 | HVR | HVR-004 | 12-01-2012 | 12-01-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 8 | HVR | HVR-005 | 24-01-2012 | 24-01-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 9 | HVR | HVR-006 | 30-01-2012 | 30-01-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 10 | HVR | HVR-007 | 03-02-2012 | 03-02-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 11 | HVR | HVR-008 | 07-02-2012 | 07-02-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 12 | HVR | HVR-009 | 09-02-2012 | 09-02-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 13 | HVR | HVR-010 | 14-02-2012 | 14-02-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 14 | HVR | HVR-011 | 16-02-2012 | 16-02-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 15 | HVR | HVR-012 | 16-02-2012 | 16-02-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 16 | HVR | HVR-013 | 17-02-2012 | 17-02-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 17 | HVR | HVR-014 | 17-02-2012 | 17-02-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 18 | HVR | HVR-015 | 29-02-2012 | 29-02-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 19 | HVR | HVR-016 | 04-03-2012 | 04-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 20 | HVR | HVR-017 | 04-03-2012 | 04-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 21 | HVR | HVR-018 | 05-03-2012 | 05-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 22 | HVR | HVR-019 | 06-03-2012 | 06-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 23 | HVR | HVR-020 | 07-03-2012 | 07-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 24 | HVR | HVR-021 | 08-03-2012 | 08-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 25 | HVR | HVR-022 | 11-03-2012 | 11-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 26 | HGC | HGC-001 | 13-03-2012 | 13-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 27 | HVR | HVR-023 | 14-03-2012 | 14-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 28 | HGC | HGC-002 | 15-03-2012 | 15-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 29 | HVR | HVR-024 | 19-03-2012 | 19-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 30 | HVR | HVR-025 | 19-03-2012 | 19-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 31 | HVR | HVR-026 | 23-03-2012 | 23-03-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 32 | HVM | HVM-001 | 26-03-2012 | 26-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 33 | HVR | HVR-027 | 28-03-2012 | 28-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 34 | HVR | HVR-028 | 29-03-2012 | 29-03-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 35 | HVR | HVR-029 | 02-04-2012 | 02-04-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 36 | HVM | HVM-002 | 03-04-2012 | 03-04-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 37 | HVR | HVR-030 | 04-04-2012 | 04-04-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 38 | HVR | HVR-031 | 04-04-2012 | 04-04-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 39 | HVR | HVR-032 | 19-04-2012 | 19-04-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 40 | HVR | HVR-033 | 25-04-2012 | 25-04-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 41 | HVR | HVR-034 | 28-04-2012 | 28-04-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 42 | HVR | HVR-035 | 29-04-2012 | 29-04-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 43 | HVR | HVR-036 | 04-06-2012 | 04-06-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 44 | HVR | HVR-037 | 11-06-2012 | 11-06-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 45 | HVR | HVR-038 | 12-06-2012 | 12-06-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 46 | HIS | HIS-001 | 12-06-2012 | 27-06-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 47 | HVR | HVR-039 | 26-06-2012 | 26-06-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 48 | HVR | HVR-040 | 06-09-2012 | 06-09-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 49 | HVR | HVR-041 | 11-09-2012 | 11-09-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 50 | HVR | HVR-042 | 20-09-2012 | 20-09-2012 | Control (PI) | Finalizado |

| Nº | Centro | Código sujeto | Fecha del consentimiento | Fecha de aleatorización | Grupo de tratamiento | Estado |
|----|--------|---------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| 51 | HVM | HVM-003 | 26-09-2012 | 26-09-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 52 | HVR | HVR-043 | 27-09-2012 | 27-09-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 53 | HVR | HVR-044 | 11-10-2012 | 11-10-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 54 | HVR | HVR-045 | 18-10-2012 | 18-10-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 55 | HVM | HVM-004 | 23-10-2012 | 23-10-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 56 | HVM | HVM-005 | 24-10-2012 | 24-10-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 57 | HVM | HVM-006 | 24-10-2012 | 24-10-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 58 | HVR | HVR-046 | 25-10-2012 | 25-10-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 59 | HVR | HVR-047 | 26-10-2012 | 26-10-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 60 | HVR | HVR-048 | 02-11-2012 | 02-11-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 61 | HVR | HVR-049 | 14-11-2012 | 14-11-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 62 | HVR | HVR-050 | 22-11-2012 | 22-11-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 63 | HVR | HVR-051 | 02-12-2012 | 02-12-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 64 | HVR | HVR-052 | 12-12-2012 | 12-12-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 65 | HVR | HVR-053 | 12-12-2012 | 12-12-2012 | Control (PI) | Finalizado |
| 66 | HVM | HVM-007 | 20-12-2012 | 20-12-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 67 | HVM | HVM-008 | 26-12-2012 | 26-12-2012 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 68 | HVR | HVR-054 | 10-01-2013 | 10-01-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 69 | HLC | HLC-002 | 10-01-2013 | 10-01-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 70 | HVR | HVR-055 | 16-01-2013 | 16-01-2013 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 71 | HVR | HVR-056 | 23-01-2013 | 23-01-2013 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 72 | HVR | HVR-057 | 28-01-2013 | 28-01-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 73 | HVR | HVR-058 | 04-02-2013 | 04-02-2013 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 74 | HVR | HVR-059 | 26-03-2013 | 26-03-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 75 | HVR | HVR-060 | 04-04-2013 | 04-04-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 76 | HVR | HVR-061 | 11-04-2013 | 11-04-2013 | Experimental (PC) | Finalizado |
| 77 | HVR | HVR-062 | 29-04-2013 | 29-04-2013 | Control (PI) | Finalizado |
| 78 | HVR | HVR-063 | 17-05-2013 | 17-05-2013 | Control (PI) | Finalizado |

3.3. Monitorización

En los siguientes apartados se recogen las fechas de las distintas visitas de monitorización que se han realizado a los centros participantes y un registro de las desviaciones mayores detectadas en las visitas.

3.3.1. Visitas de monitorización

Se muestra a continuación las fechas de todas las visitas de monitorización realizadas.

Tabla 4. Registro de visitas de monitorización

| | HVR | HVM | HJRJ | HVN | HGC | HIS | HLP | HMS | HSE | HSLL | HVC |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|------------|------------|------------|
| Inicio | 03-10-2011 | 11-07-2011 | 24-10-2011 | 29-02-2011 | 07-07-2011 | 04-11-2011 | 22-02-2012 | N.A | 04-08-2011 | 12-07-2011 | 09-10-2011 |
| 1 | 12-10-2011 | 17-04-2012 | N.A | N.A | N.A | 21-08-2012 | N.A | N.A | 03-11-2011 | N.A | 02-03-2012 |
| 2 | 12-12-2011 | 22-01-2013 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 3 | 06-03-2012 | 12-03-2013 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 4 | 05-06-2012 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 5 | 24-10-2012 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 6 | 15-01-2013 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 7 | 13-03-2013 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| 8 | 10-06-2013 | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| Cierre | 26-06-2014 | 05-08-2013 | 08-08-2013 | 09-08-2013 | 21-11-2013 | 16-08-2013 | 11-03-2014 | N.A | 22-08-2013 | 23-08-2013 | 28-08-2013 |

3.3.2. Desviaciones mayores

No se han producido desviaciones mayores a lo largo del estudio.

Tabla 5. Registro de desviaciones mayores

| Código sujeto | Código desviación | Fecha detección | Fecha comunicación | Desviación |
|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|------------|
| N.A | N.A | N.A | N.A | N.A |
| | | | | |
| | | | | |

4. Vigilancia de la seguridad

Se recoge a continuación todos los acontecimientos adversos graves (AAG/SAE), reacciones adversas graves (RAG/SAR), reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI/SUSAR), retiradas por seguridad y fallecimientos registrados para los sujetos participantes en el estudio.

4.1. Resumen de vigilancia de la seguridad

Tabla 6. Resumen de la vigilancia de la seguridad

| | |
|--|----------|
| Acontecimientos adversos graves (AAG/SAE) | 2 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 2 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 |
| Reacciones adversas graves (RAG/SAR) | 0 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 |
| Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI/SUSAR) | 0 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 |
| Retiradas por seguridad | 0 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 0 |
| Fallecimientos | 1 |
| Grupo experimental (perfusión continua) | 0 |
| Grupo control (perfusión intermitente) | 1 |

4.2. Acontecimientos adversos graves (AAG/SAE)

Se describen a continuación todos los acontecimientos adversos acaecidos considerados graves pero no relacionados con la intervención a estudio.

Tabla 7. Listado de acontecimientos adversos graves (AAG/SAE)

| Número SAE | Código sujeto | Fecha de inicio y de fin | Descripción Meddra | Criterio de gravedad | Desenlace |
|------------|---------------|--------------------------|--|------------------------------------|---------------------------|
| 01 | HVR-014 | 22-02-12 28-02-12 | SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático HLGT: Trastornos leucocitarios HLT: Neutropenias PT: Neutropenia febril LLT: Neutropenia febril | Prolongación de la hospitalización | Recuperación sin secuelas |
| 02 | HVR-014 | 22-02-12 28-02-12 | SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incluye diabetes mellitus) HLT: Enfermedades que cursan con hiperglucemia NCOC PT: Hiperglucemia LLT: Hiperglucemia | Prolongación de la hospitalización | Recuperación sin secuelas |

4.3. Reacciones adversas graves (RAG/SAR)

Se describen a continuación todos los acontecimientos adversos acaecidos considerados graves y relacionados con la intervención a estudio.

Tabla 8. Listado de reacciones adversas graves (RAG/SAR)

| Número SAE | Código sujeto | Fecha de inicio y de fin | Clasificación Meddra | Criterio de gravedad | Desenlace |
|------------|---------------|--------------------------|---|----------------------|-----------|
| N.A | N.A | N.A | SOC: N.A HLGT: N.A HLT: N.A PT: N.A LLT: N.A | N.A | N.A |

4.4. Reacciones adversa graves e inesperadas (RAGI/SUSAR)

Se describen a continuación todos los acontecimientos adversos graves acaecidos relacionados con la intervención a estudio e inesperados, al no estar recogidos en el manual del investigador.

Tabla 9. Listado de acontecimientos adversos graves e inesperadas (SUSAR)

| Número SAE | Código sujeto | Fecha de inicio y de fin | Clasificación Meddra | Criterio de gravedad | Desenlace |
|------------|---------------|--------------------------|--|----------------------|-----------|
| N.A | N.A | N.A | SOC: N.A HLGT: N.A HLT: N.A PT: N.A LLT: N.A | N.A | N.A |

4.5. Retiradas por seguridad

Se describen a continuación todos los pacientes que han sido retirados del estudio por seguridad relacionados o no con la intervención a estudio.

Tabla 10. Listado de sujetos retirados por seguridad

| Código sujeto | Fecha de retirada | Descripción | Causalidad |
|---------------|-------------------|-------------|------------|
| N.A | N.A | N.A | N.A |

4.6. Fallecimientos

Se describen a continuación todos los fallecimientos que ha ocurrido durante el estudio relacionado o no con la intervención a estudio.

Tabla 11. Listado de fallecimientos

| Código sujeto | Fecha de fallecimiento | Descripción | Causalidad |
|---------------|------------------------|--|-------------------------------|
| HVR-057 | 31-01-2013 | Fallecimiento debido a su enfermedad de base (neoplasia de páncreas) | No atribuible (Grupo control) |

5. Análisis estadístico

En los siguientes apartados se recogen los resultados del análisis estadístico realizado a los datos registrados del estudio.

5.1. Consideraciones generales del análisis

Para la realización del análisis estadístico se han consensuado los criterios que se describen a continuación.

5.1.1. Descripción de datos

Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencia y porcentajes basados en el tamaño de la muestra de no perdidos.

Las variables cuantitativas mediante el tamaño de la muestra de no perdidos (n), media, desviación estándar (DE), intervalo de confianza poblacional (IC), mediana, percentil 25 (p25), percentil p75 (p75), máximo y mínimo.

5.1.2. Tratamiento de datos perdidos

Se ha realizado un análisis de casos completos. Los datos perdidos no han sido sometidos a ningún tipo de imputación.

5.1.3. Informe de consensos

Todos los resultados se expresan según las siguientes directrices:

- La media, desviación estándar (DE) y otros parámetros estadísticos que no sean cuantiles se han informado con el primer decimal superior a los datos originales. Los cuantiles como mediana, mínimo y máximo usarán el mismo número de cifras decimales que los datos originales.
- Aquellos parámetros estimados que no estén en la misma escala que las observaciones brutas (por ejemplo, los coeficientes de regresión) se muestran con 3 cifras significativas.
- Los valores de $p \geq 0,001$ se muestran con 3 decimales. Los valores de $p < 0,001$ se muestran como " $< 0,001$ ".

5.1.4. Datos técnicos

El análisis estadístico se ha hecho usando el programa informático IBM SPSS Statistics v. 19.0. Todos los análisis realizados se han descrito en un archivo de sintaxis SPSS para que puedan ser reproducidos y trazados (anexo 1).

5.2. Poblaciones de análisis

Para este estudio se definen una poblaciones de análisis:

- Población total a estudio: se incluyen 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.

No se ha realizado ningún análisis de subgrupos en función a tres condiciones:

- Indicación del tratamiento (dirigido/ empírico)
- Gravedad de la infección tratada (no sépticos/ sépticos)
- Focos de infección.

5.3. Criterios de valoración

Se definen a continuación los criterios utilizados para la valoración de los objetivos del estudio.

5.3.1. Criterios de evaluación de la respuesta

Para valorar se ha tenido en cuenta los criterios de respuesta tal como se recoge en el protocolo del estudio.

- Curación clínica: Resolución completa de los signos y síntomas clínicos de infección.
- Mejoría clínica: Resolución o reducción de la mayoría de los signos y síntomas clínicos de la infección
- 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 dos semanas.
- Reurrencia: 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:
 - Se inició el tratamiento de una infección concurrente con un antibiótico con actividad presumible o demostrada frente a los patógenos causantes de la infección.
 - El sujeto fallece por causas diferentes a la infección por *P. aeruginosa* durante el tratamiento.
- 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 considerará mortalidad relacionada con la infección tratada.
- Curación microbiológica: Ausencia de *P. aeruginosa* en el cultivo de muestra obtenido al finalizar el tratamiento.
- Persistencia: Cultivo positivo para *P. aeruginosa* durante el tratamiento.

- Reurrencia: Cultivo positivo para *P. aeruginosa*, 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, porque falta el resultado.
- Superinfección: Aparición de nuevo episodio de infección durante su estancia en el hospital tras finalizar el tratamiento, causada en este caso por germen distinto de *P. aeruginosa*.

5.3.2. Criterios de valoración de seguridad

Para valorar los acontecimientos adversos de los sujetos incluidos en el estudio se ha utilizado la escala "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE) en su versión 3 del Instituto del Cáncer Americano (NCI). Esta escala resume las principales reacciones adversas en categorías anatómicas y fisiológicas graduadas en función de su gravedad de 1 a 5.

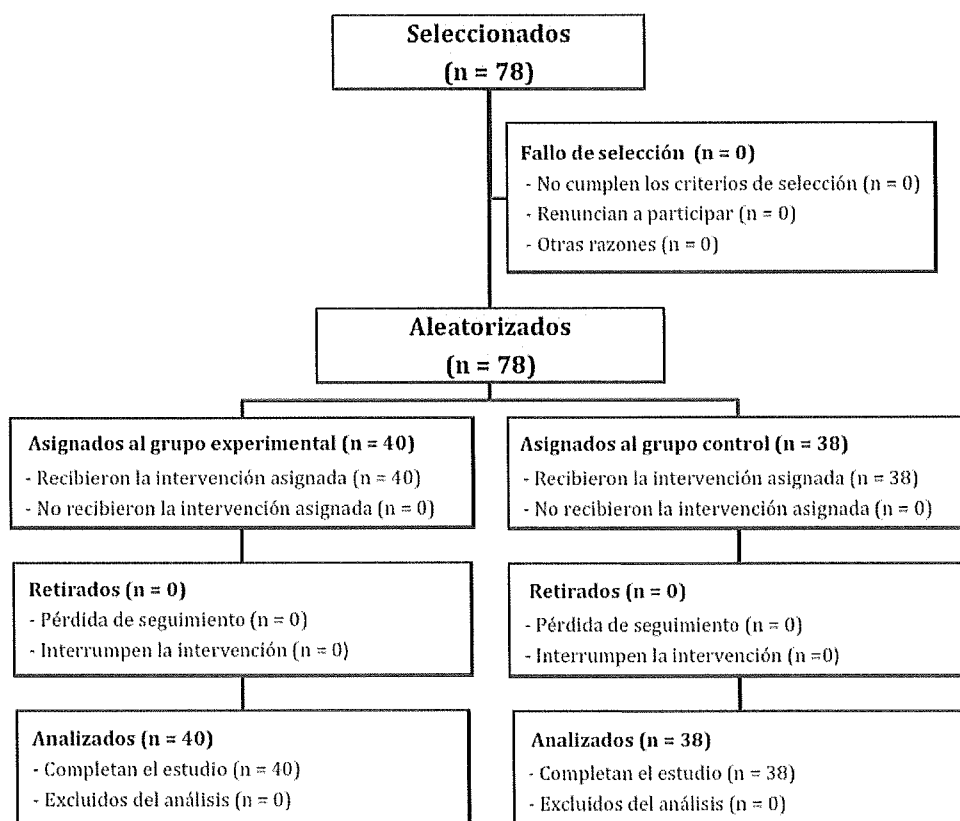
5.4. Descripción de las características basales

En primer lugar se ha realizado una descripción de las características basales de los sujetos incluidos en el estudio mediante el análisis de los datos demográficos, datos de ingreso, infección a estudio, días de tratamiento y motivo de finalización.

5.4.1. Distribución de sujetos

En la siguiente figura se muestra la distribución de los sujetos en las distintas fases del estudio.

Figura 2. Diagrama de flujo del progreso a través de las fases del estudio



5.4.2. Datos demográficos

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas edad talla, peso y sexo de los sujetos incluidos. En el pie de cada tabla aparece la prueba estadística realizada para evaluar las diferencias entre ambos grupos.

Tabla 12. 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 | 0,881 |
| Edad (pc) | 40 | 64,30 | 14,25 | 63,8 | 55,82 | 77,9 | 34 | 86 | |
| 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 | 0,685 |
| Peso (pc) | 37 | 74,34 | 15,83 | 72 | 64,5 | 80,0 | 45 | 120 | |
| 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 | 0,115 |
| Talla (pc) | 37 | 1,66 | 0,10 | 1,67 | 1,60 | 1,73 | 1,30 | 1,85 | |
| Talla (pi) | 34 | 1,63 | 0,12 | 1,61 | 1,59 | 1,70 | 1,40 | 1,95 | |

No existen diferencias de edad, peso ni talla entre ambos grupos de tratamiento prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 13. Sexo

| | 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% | |

No existen diferencias de sexo entre ambos grupos de tratamiento prueba de Ji cuadrado

5.4.3. Datos de ingreso en el hospital

Tabla 14. 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 | 0,611 |
| 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 | |
| I. Ch. ajust. edad (t) | 78 | 4,78 | 3,08 | 4,5 | 3 | 6 | 0 | 15 | 0,625 |
| 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 | |

No existen diferencias de comorbilidad entre ambos grupos de tratamiento. Se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney.

Tabla 15. Infección en el mes previo.

| Tabla 15. 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 | |

No existen diferencia en la existencia de infecciones previas entre ambos brazo de tratamiento. Si hay un mayor número de infecciones respiratorias en el grupo de tratamiento intermitente. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (¶)

5.4.4. Infección para la que se prescribe el medicamento a estudio

Tabla 16. 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 | |
| Sepsis | 16 | 20,5 | 8 | 21,1 | 8 | 20,0 | 0,992 |
| 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 | |

No hay diferencias entre ambos grupos ni en el tipo de infección tratada, ni en la gravedad, así como de n la utilización de una dosis previa ni en la indicación de tratamiento. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (¶)

5.4.5. Días de tratamiento y motivo de fin de tratamiento

Tabla 17. Motivo de finalización del tratamiento.

| | Total | | P. intermitente | | P. continua | | p |
|--|-------|------|-----------------|------|-------------|------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Finalización tratamiento | 11 | 14,1 | 7 | 17,5 | 4 | 10,5 | 0,285 |
| Incumplimiento 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¶ |

El motivos mayoritario de finalización del tratamiento es la curación (48,7%). Solamente un 11,4% de los pacientes completan los 14 días de tratamiento. Hay una tasa de abandonos por parte de los sujetos, cercana al 18%. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (¶)

Tabla 18. 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 | |

No hay diferencias de duración del tratamiento entre ambos grupos. Se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney.

5.4.6.Descripción de las variables secundarias de eficacia

Se ha realizado gráficos de cajas y bigotes comparados entre las dos subpoblaciones del tiempo hasta defervescencia y del tiempo hasta curación microbiológica entre uno y otro brazo de tratamiento

Tabla 19. Tiempo de defervescencia.

| | 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 3. Tiempo de defervescencia.

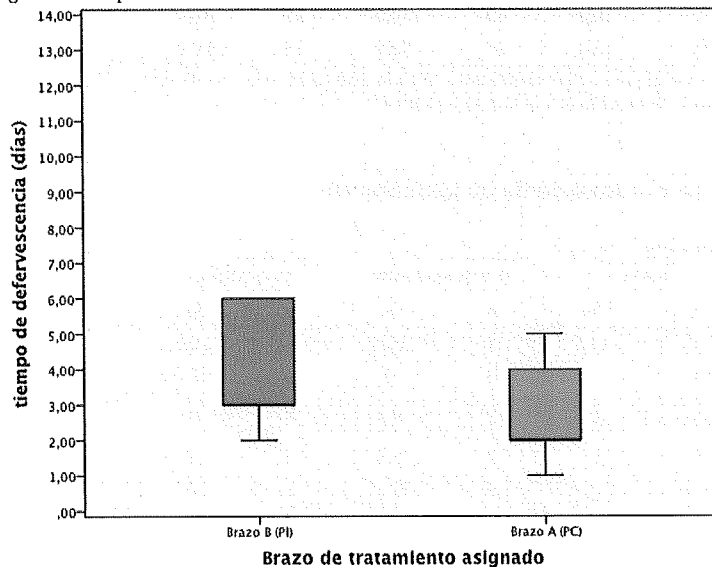


Tabla 20. Tiempo de curación microbiológica.

| | 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 4. Tiempo de curación microbiológica (días).

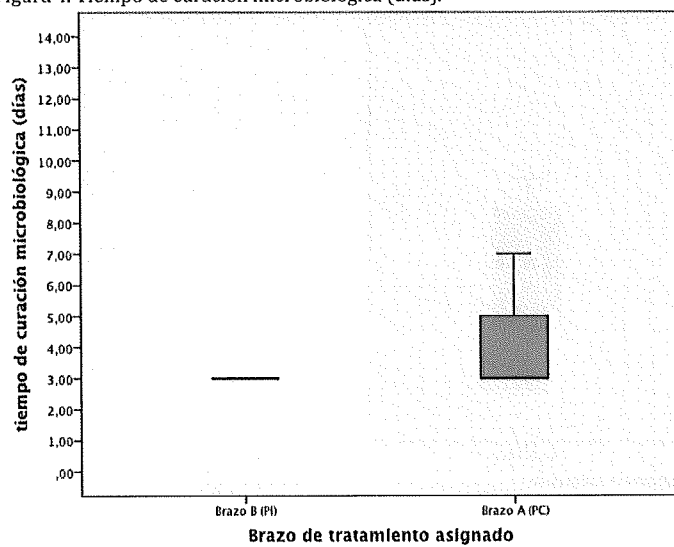
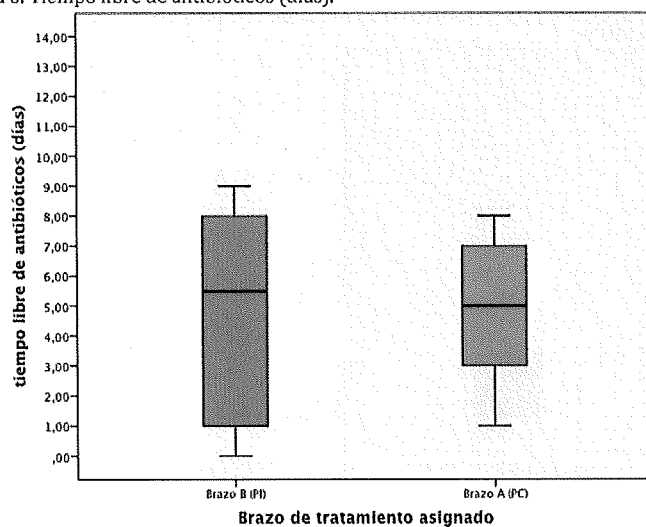


Tabla 21. tiempo libre de antibióticos.

| | 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 5. Tiempo libre de antibióticos (días).



5.5. Análisis de principal de eficacia (objetivo primario)

Tabla 22. Tasa de respuesta

| | N en seguimiento | P. continua | | N en seguimiento | P. intermitente | | p |
|------------|------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|
| | | curación clínica N (%) | Otras respuestas N (%) | | 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 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 hay que tomarlo con cautela 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). Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (†)

Tabla 23. 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† |

No hay diferencias en la evaluación a punto final del tratamiento, pero viendo los resultados, la tasa de curación de la perfusión continua duplica la tasa de curación de la perfusión intermitente. Por otro lado el porcentaje de fracasos del brazo experimental duplica el del brazo control. Teniendo en cuenta que no se ha llegado al tamaño muestral 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 con estos resultados. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (†)

Tabla 24. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | Total | | P. continua | | 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% | |

Aplicable el comentario de la tabla anterior. De forma agrupada, hay tendencia de que el tratamiento intermitente es mejor, sin tener en cuenta los factores de confusión. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado

Tabla 25. Tasa de curación.

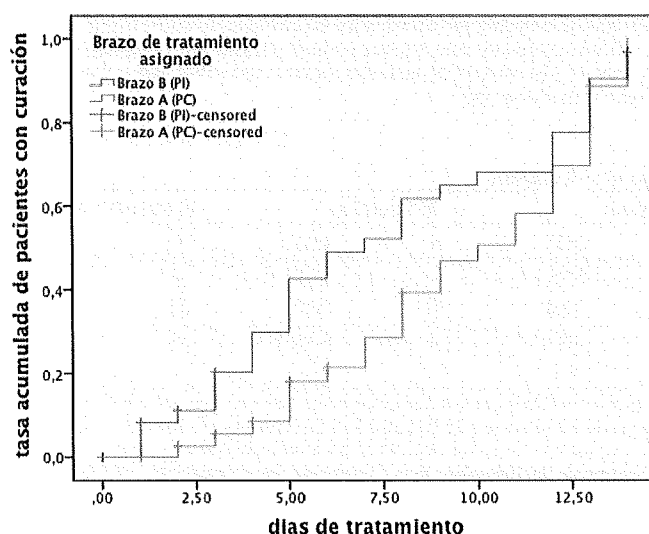
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|-----------------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 78 | 100 | 40 | 51,3% | 38 | 48,7% |
| N eventos (curación) | 58 | 74,4% | 31 | 81,6% | 27 | 67,5% |
|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

Tabla 26. 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 | |
| Experimental (PC) | 9,62 | 0,64 | 8,3 | 10,8 | 10 | 1,48 | 7,1 | 12,9 | 0,190 |
| Control (PI) | 7,55 | 0,76 | 6,0 | 9,0 | 7 | 1,39 | 4,3 | 9,7 | |

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. Se ha utilizado la prueba de log-rank.

Figura 6. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



A continuación, en los tres apartados siguientes, se evalúa la tasa de curación y curación agrupada, así como el análisis de supervivencia atendiendo a tres de los principales factores de confusión. Primeramente analizaremos en dos grupos en función de la gravedad no séptico (n=60) y sepsis-sepsis grave (n=18). En el segundo grupo analizaremos los tres focos infecciosos más frecuente, el foco abdominal (abdominal más biliar, n=28), el foco respiratorio (neumonía más traqueobronquitis, n=18) y el foco de piel y partes blandas (n=15). Finalmente desglosaremos la eficacia en función de la indicación de tratamiento empírico (n=70) dirigido (n=8).

5.5.1. Análisis principal de eficacia en función de gravedad

5.5.1.1. Grupo de no sépticos

Tabla 27. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 [†] |

De los 60 pacientes con menor gravedad de la infección, la tasa de respuesta es prácticamente superponible. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (†)

Tabla 28. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la similitud de la respuesta. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 29. Tasa de curación

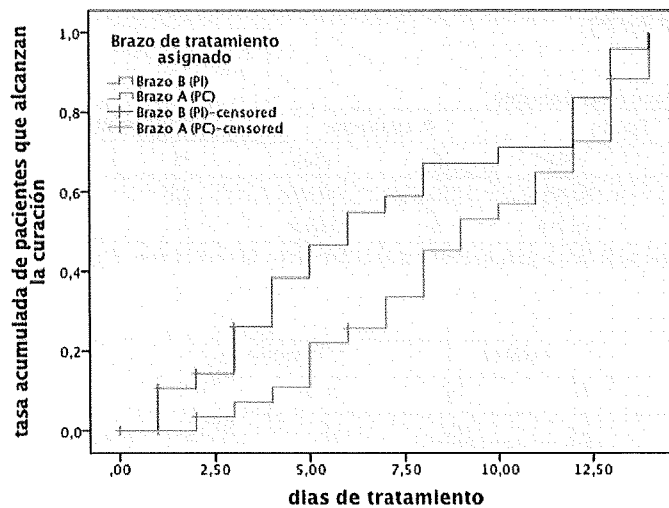
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 60 | 100 | 31 | 51,6% | 29 | 48,3% |
| N eventos (curación) | 50 | 83,3% | 25 | 80,6% | 25 | 86,2% |
| N evento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

Tabla 30. 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 | 8,06 | 0,57 | 6,97 | 9,2 | 8,0 | ,86 | 6,31 | 9,70 | |
| Experimental (PC) | 9,16 | 0,76 | 7,76 | 10,55 | 9,0 | 1,25 | 6,55 | 11,45 | 0,096 |
| Control (PI) | 6,93 | 0,86 | 5,25 | 8,62 | 6,0 | 1,45 | 3,14 | 8,85 | |

De los pacientes no sépticos, 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. Se ha utilizado la prueba de log-rank

Figura 7. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.1.2. Grupo sepsis - sepsis grave

Tabla 31. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 |

De los 18 pacientes con mayor gravedad de la infección, hay en general una alta tasa de fallos de tratamiento (44,4%). De estos pacientes en 3 se aisló una *P.aeruginosa* resistente a Piperacilina-Tazobactam, 3 pacientes abandonaron voluntariamente un paciente discontinuó por acontecimientos adversos, y otro por incumplimiento de protocolo. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 32. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al ser un grupo tan reducido de pacientes, la diferencias observadas no son significativas. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 33. Tasa de curación

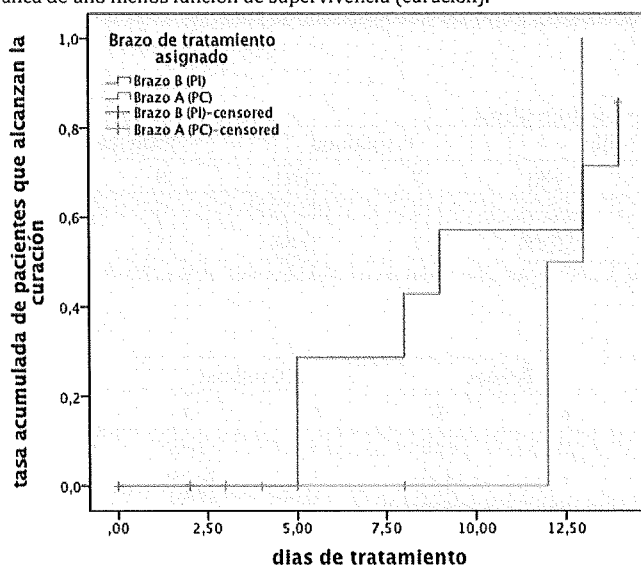
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 18 | 100 | 9 | 50% | 9 | 50% |
| N eventos (curación) | 8 | 44,4% | 2 | 22,2% | 6 | 66,7% |
| N evento censurados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

Tabla 34. Media y mediana de tiempo de tratamiento hasta curación (días)

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

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. Se ha utilizado la prueba de log-rank.

Figura 8. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.2. Análisis principal de eficacia en función de foco de infección

5.5.2.1. Grupo foco abdominal

Tabla 35. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 |

De los 28 pacientes con infección abdominal hay una tasa de curación del 78,6%. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fisher (†)

Tabla 36. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al ser un grupo tan reducido de pacientes, la diferencias observadas no son significativas. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 37. Supervivencia libre de progresión

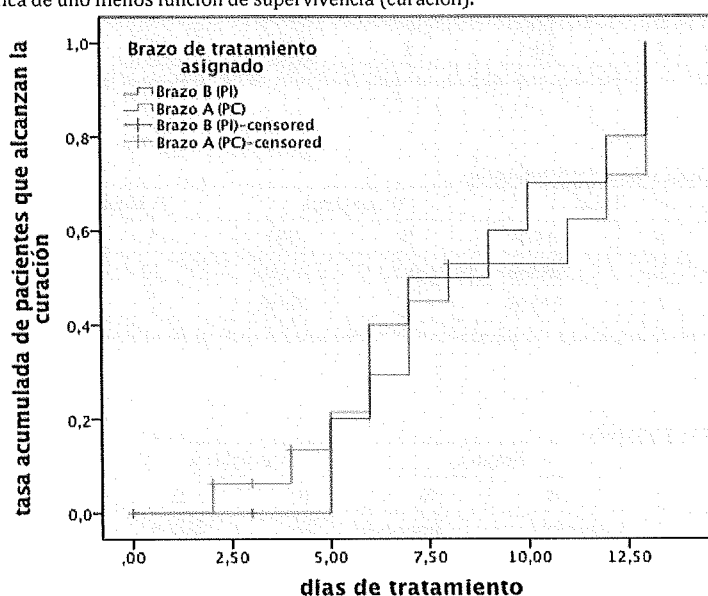
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 28 | 100 | 16 | 57,1% | 12 | 42,9% |
| N eventos (curación) | 22 | 78,6% | 12 | 75,0% | 10 | 83,3% |
| N eventos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

Tabla 38. Media y mediana de curación (días)

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

El tiempo de tratamiento hasta alcanzar la curación en ambas ramas de tratamiento se comporta de forma similar. Se ha utilizado la prueba de log-rank

Figura 9. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.2.2. Grupo foco respiratorio

Tabla 39. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 |

De los 18 pacientes con foco respiratorio, la tasa de respuesta del tratamiento intermitente, parece superior, sin ser significativo. Se ha utilizado el test exacto de Fischer

Tabla 40. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la superioridad de respuesta en el grupo de tratamiento intermitente. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 41. Tasa de curación

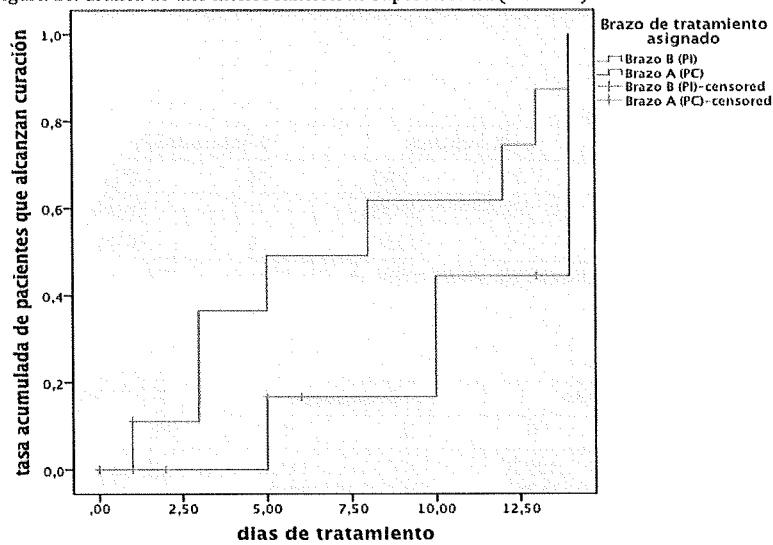
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 18 | 100% | 8 | 44,4% | 10 | 55,6 |
| N eventos (curación) | 11 | 61,1% | 3 | 37,5% | 8 | 80,0% |
| N evento censurados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

Tabla 42. Media y mediana de curación (días)

| | 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 | |
| Experimental (PC) | 11,38 | 1,81 | 7,84 | 14,93 | 14,0 | - | - | - | 0,113 |
| Control (PI) | 7,47 | 1,78 | 3,99 | 10,96 | 8,0 | 3,39 | 1,35 | 14,64 | |

Se ha utilizado la prueba de log-rank.

Figura 10. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.2.3. Grupo foco piel y partes blandas

Tabla 43. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 |

De los 15 pacientes con foco piel y partes blandas, la tasa de respuesta del tratamiento es muy similar en ambos brazos. Se ha utilizado el test exacto de Fischer

Tabla 44. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la no diferencia de respuesta entre ambas ramas de tratamiento. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 45. Tasa de curación

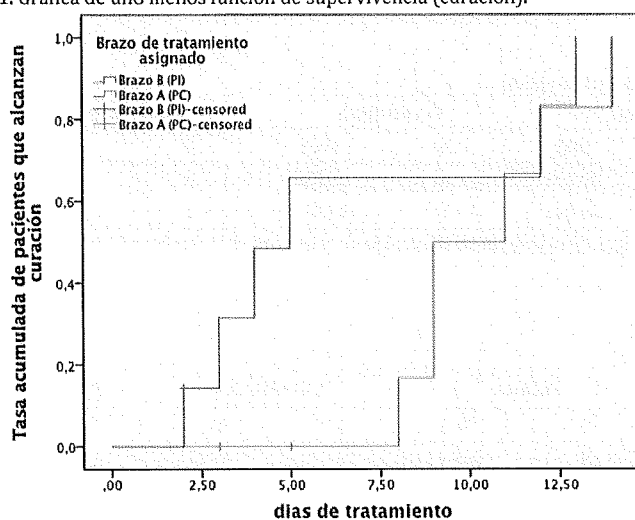
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 15 | 100% | 8 | 53,3% | 7 | 46,7% |
| N eventos (curación) | 12 | 80,0% | 6 | 75,0% | 6 | 85,7% |
| N evento censurados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

Tabla 46. Media y mediana de curación (días)

| | 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 | |
| Experimental (PC) | 10,33 | 0,83 | 8,76 | 11,91 | 9,0 | 1,22 | 6,60 | 11,40 | 0,613 |
| Control (PI) | 6,80 | 2,05 | 6,64 | 10,83 | 5,0 | 1,14 | 2,77 | 7,31 | |

Se ha utilizado la prueba de log-rank.

Figura 11. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.3. Análisis principal de eficacia en función de la indicación de tratamiento

5.5.3.1. Grupo tratamiento empírico

Tabla 47. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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† |

La tasa de fallo de tratamiento en los pacientes que de forma empírica utilizan la perfusión continua es superior a la de la perfusión intermitente. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (¶)

Tabla 48. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | Total | | P. continua | | P. intermitente | | P |
|----------|-------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|-------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| Curación | 43 | 75,7% | 23 | 65,7% | 30 | 85,7% | 0,051 |
| Fracaso | 17 | 24,3% | 12 | 34,3% | 5 | 14,3% | |

Al agrupar la respuesta clínica, se observa más claramente la superioridad de respuesta en el grupo de tratamiento intermitente. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 49. Tasa de curación

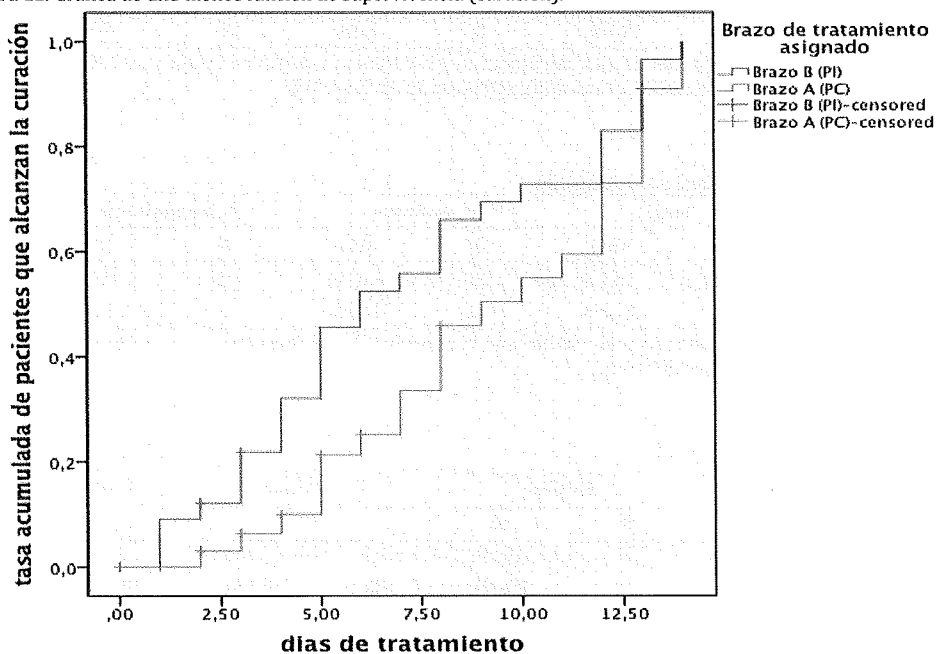
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|----------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 70 | 100% | 35 | 50,0% | 35 | 50,0% |
| N eventos (curación) | 43 | 75,7% | 23 | 65,7% | 30 | 85,7% |
| N evento censurados | 17 | 24,3% | 12 | 34,3% | 5 | 14,3% |

Tabla 50. Media y mediana de curación (días)

| | 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 | |
| Experimental (PC) | 9,26 | 0,71 | 7,87 | 10,65 | 9,0 | 1,55 | 5,96 | 12,04 | 0,080 |
| Control (PI) | 7,10 | 0,75 | 5,62 | 8,57 | 6,0 | 1,15 | 3,74 | 8,25 | |

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. Se ha utilizado la prueba de log-rank.

Figura 12. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.3.2. Grupo tratamiento dirigido

Tabla 51. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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 |

De los 8 pacientes que recibieron el tratamiento de forma dirigida, el 66,6% de los tratados con perfusión intermitente, fracasan. Se ha utilizado el test exacto de Fischer

Tabla 52. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | 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% | |

Al ser un grupo tan reducido de pacientes, la diferencias observadas no son significativas. Se ha utilizado el test exacto de Fisher.

Tabla 53. Supervivencia libre de progresión

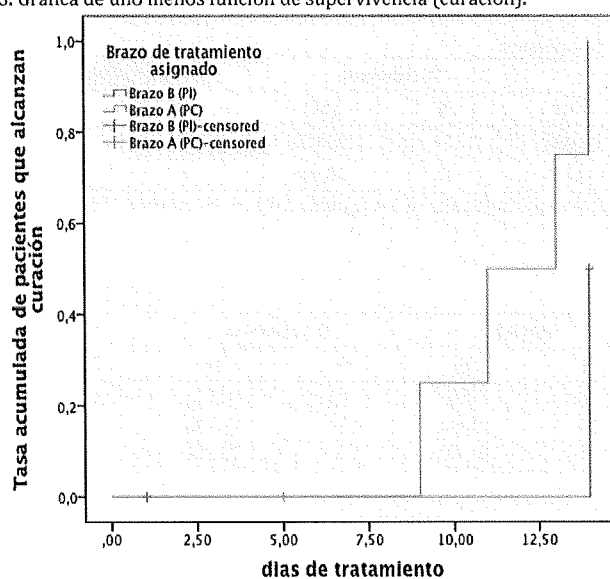
| | Totales | | P. continua | | P. intermitente | |
|-----------------------------|---------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Sujetos totales | 28 | 100 | 16 | 57,1% | 12 | 42,9% |
| N eventos (curación) | 22 | 78,6% | 12 | 75,0% | 10 | 83,3% |
|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

Tabla 54. Media y mediana de curación (días)

| | 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 | |
| Experimental (PC) | 11,75 | 1,11 | 9,57 | 13,93 | 11,00 | 11,00 | 1,72 | 14,28 | 0,105 |
| Control (PI) | 14,00 | 0 | 14,0 | 14,0 | 14,0 | - | - | - | |

El tiempo de tratamiento hasta alcanzar la curación en ambas ramas de tratamiento se comporta de forma similar. Se ha utilizado la prueba de log-rank

Figura 13. Gráfica de uno menos función de supervivencia (curación).



5.5.4. Análisis multivariante de eficacia

Para valorar de forma conjunta todas las variables de confusión unidas al efecto de la intervención de este ensayo, hemos realizado un modelo de regresión de Cox. En él se incluyen todas las variables que hemos estudiado como efecto de confusión: gravedad de la infección, indicación de tratamiento y foco. El tiempo que se ha utilizado para medir el efecto es el tiempo de tratamiento que han estado sometido los pacientes y la variable dependiente es la curación.

El limitar el foco a los tres focos principales hace que la muestra se reduzca, aunque se gana en la homogeneidad de los datos. Además hemos incluido una variable de estado de comorbilidad de los pacientes como es el Índice de Charlson ajustado a la edad.

Se han introducido finalmente 5 variables en el modelo con una población total de 60 pacientes. La única variable que no permanece en el modelo final es la indicación del tratamiento (tratamiento dirigido) y se puede ver 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.

Tabla 55. Modelo de regresión de Cox y modelos de regresión de Cox ajustado.

| | 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 |
| Charlson ajust edad | 1,11 | 0,97 | 1,27 | 0,135 | 1,13 | 0,99 | 1,28 | 0,057 |
| Gravedad 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 |

5.6. Análisis secundario de eficacia (objetivo secundario)

5.6.1. Respuesta microbiológica al final del tratamiento

La respuesta microbiológica al final del tratamiento se ha evaluado 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 Fisher en función de la aplicabilidad de la prueba.

Tabla 56. 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 |

Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fisher (†)

Tabla 57. Tasa 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% | |

Se ha utilizado el test exacto de Fisher

5.6.2. 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

Tabla 58. Tasa de respuesta microbiológica al final del 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 |

Solamente hay 59 (75,64%) de los 78 pacientes que tienen completa la respuesta clínica a los 3 días. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fisher (†)

Tabla 59. Tasa de respuesta clínica al final del 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% | |

Se ha utilizado el test exacto de Fischer

5.6.3. 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

Tabla 60. Tasa de respuesta microbiológica al final del 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 |

Solamente hay 62 (79,5%) de los 78 pacientes que tienen completa la respuesta clínica a los 3 días. Se ha utilizado el test de Ji cuadrado y el test exacto de Fischer (†)

Tabla 61. Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento

| | Total | | P. continua | | P. intermitente | | p |
|-----------------|-------|-------|-------------|-------|-----------------|-------|-------|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | |
| Curación | 35 | 56,5% | 18 | 54,5% | 17 | 58,6% | 0,938 |
| Fracaso | 37 | 43,5% | 15 | 45,5% | 12 | 41,4% | |

Se ha utilizado el test de Ji cuadrado

5.6.4. Tiempo transcurrido hasta la curación microbiológica.

Para valorar las diferencias del tiempo hasta la curación microbiológica, se utilizará la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney

Tabla 62. Tiempo de curación microbiológica

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

5.6.5. 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

Tabla 63. 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 |

5.6.6. 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 Fisher en función de la aplicabilidad de la prueba.

Tabla 64. Tasa de respuesta microbiológica al final del tratamiento

| | 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% | |

No hay diferencias en la utilización de la terapia secuencial entre ambas ramas de tratamiento. Se ha utilizado el test de la Ji Cuadrado.

5.6.7. Tiempo libre de antibióticos.

Para valorar las diferencias del tiempo hasta libre de antibióticos, se utilizará la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney

Tabla 65. Tiempo libre de antibióticos

| | Total | | P. continua | | P. intermitente | | p |
|-----------------------------|---------|-----|-------------|-----|-----------------|-----|-------|
| | Mediana | RIC | Mediana | RIC | Mediana | RIC | |
| Tiempo hasta defervescencia | 5 | 7 | 5,5 | 7 | 5 | 5 | 0,966 |



5.7. Análisis de seguridad

5.7.1. Frecuencia de reacciones adversas

No se han registrado reacciones adversas graves ni reacciones adversas graves e inesperadas.

6. Valoración clínica

6.1. Valoración clínica de la respuesta (objetivo primario)

No se encontraron diferencias en eficacia 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*.

A pesar de ello, hay datos agrupados que nos indican una posible tendencia de que la PI sea más eficaz que la PC como la tasa de curación del grupo control, que duplica la del brazo experimental. Además, los pacientes alcanzan la curación con la PC más tarde y hay un mayor porcentaje de fracasos.

Hubo un mayor número de infecciones respiratorias previas en el grupo de PI y es en este tipo de infecciones en donde se obtienen los mejores resultados con este método de administración según la literatura científica. Otros factores podrían haber influido en este resultado como el inóculo bacteriano, que condiciona el porcentaje de respuesta y la rapidez con la que se alcanza y que tiene relación directa con la forma de administración del antibiótico. A mayor inóculo se obtiene un mayor porcentaje de respuesta y rapidez con la PI. A menor inóculo, este parámetro se alcanza en mayor medida y en menor tiempo con la PC.

Además, la dosis empleada en la PI (un 30 % más alta que la de la PC) podría potencialmente favorecer este brazo de tratamiento. Habría que tener en cuenta factores de confusión adicionales como la gravedad de la infección, foco de la misma, indicación de tratamiento: empírico o dirigido, etc y hacer un análisis que integre dichos factores para poder obtener conclusiones.

Todos estos datos a favor de la PI hay que tomarlos con cautela, ya que existe falta de información debido a los escasos pacientes que tienen completas todas las visitas de tratamiento.

En algunos estudios publicados, existía una leve tendencia a la superioridad con respecto a la eficacia de la PC frente a la PI, sobre todo en pacientes críticos. Estas diferencias con nuestro estudio se puede deber al tamaño muestral obtenido, el cual es muy inferior al de otros estudios publicados y a las condiciones de práctica clínica reales en las que se ha llevado a cabo el ensayo clínico.

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.

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.

Por lo tanto este trabajo refleja los resultados de la realización de un ensayo clínico en condiciones de práctica clínica real, no ideal, con todas sus pros y contras.

La PC no ha demostrado la hipotética superioridad con respecto a la forma de administración convencional.

6.2. Valoración de la seguridad

Durante el estudio sólo se ha producido dos acontecimientos adversos graves no relacionados y un fallecimiento no atribuible al tratamiento en estudio al ser un paciente correspondiente al grupo control. Los resultados corroboran que el tratamiento es seguro.



7. Abreviaturas

- AA: acontecimiento adverso
- CEIC: comité ético de investigación clínica
- CI: consentimiento informado
- CRD: cuaderno de recogida de datos
- CTCAE: "Common Terminology Criteria for Adverse Events"
- DE: desviación estándar
- FC: frecuencia cardíaca
- HgB: hemoglobina
- HIP: hoja de información al paciente
- IC: intervalo de confianza
- IMC: índice de masa corporal
- Máx: máximo
- Mín: mínimo
- n: tamaño de la muestra de no perdidos
- p25: percentil 25
- p75: percentil 75
- PC: perfusión continua
- PI: perfusión intermitente
- SAE: acontecimiento adverso grave
- SUSAR: reacción adversa grave e inesperada
- TA: tensión arterial

8. Bibliografía

1. Jhee SS, Kern JW, Burm JP, Yellin AE, Gill MA. Piperacillin-tazobactam pharmacokinetics in patients with intraabdominal infections. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 472-8.
2. Auclair B, Ducharme MP. Piperacillin and tazobactam exhibit linear pharmacokinetics after multiple standard clinical doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1465-8.
3. Facca BF, Trisenberg SN, Barr LL. Population pharmacokinetics of continuous infusion piperacillin-tazobactam. *J Infect Dis Pharmacother* 2002; 5: 51-67.
4. Ficha técnica de piperacilina-tazobactam. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59660/FT_59660.pdf (consultado 15/07/2014).
5. 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 Jan;56:272-82.
6. Daenen S, Erjavec Z, Uges DR, De Vries-Hospers HG, De Jonge P, Halie MR. Continuous infusion of ceftazidime in febrile neutropenic patients with acute myeloid leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.1995; 14:188-92.
7. David TJ, Devlin J. Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis. *Lancet* 1989;i:1454-55.
8. 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 Jan;56:236-44.
9. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:497-504.
10. Paul G. Ambrose, Richard Quindliani, Charles H. Nightingale, David P. Nicolau. Continuous vs intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract*. 1998;7:463-70.
11. ¹¹ 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.
12. Hyatt JM, McKinnon Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*. 1995;28:143-60.
13. 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.
14. 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.
15. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. Continuous infusion of B-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007;30:11-18.

16. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and phamacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2002;22:471-83.
17. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration?. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37:926-33.
18. Thomas P. Lodise, Jr., Ben Lomaestro, George L. Drusano. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended-Infusion Dosing Strategy. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:357-63.
19. Matthew E. Falagas, Giannoula S. Tansarli, Kazuro 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. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56:272-82.
20. 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.

9. Hoja de firmas

| | |
|--|--|
| <p>Redactado por:</p> <p>Alejandro Guerra Hidalgo Jefe de proyecto Delos Clinical</p> |  <p>Firmado digitalmente por GUERRA HIDALGO, ALEJANDRO (FIRMA) Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, serialNumber=79202261J, sn=GUERRA, givenName=ALEJANDRO, cn=GUERRA HIDALGO, ALEJANDRO (FIRMA) Fecha: 2015.03.26 12:45:08 +01'00'</p> |
| <p>Revisado por:</p> <p>María Victoria Gil Navarro Investigadora coordinadora Servicio Farmacia Hospitalaria Hospital U. Virgen del Rocío (Sevilla)</p> | <p>NOMBRE GIL NAVARRO MARIA VICTORIA - NIF 48805365D</p> <p>Firmado digitalmente por NOMBRE GIL NAVARRO MARIA VICTORIA - NIF 48805365D Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=FNMT, ou=FNMT Clase 2 CA, ou=701001691, cn=NOMBRE GIL NAVARRO MARIA VICTORIA - NIF 48805365D Fecha: 2015.03.27 17:12:58 +01'00'</p> |
| <p>Aprobado por:</p> <p>Juan Jesús Bandera González Gerente Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</p> |  |

10. Anexos

10.1. Archivo de sintaxis SPSS

```
DATASET ACTIVATE Conjunto_de_datos1.
FRECUENCIES VARIABLES=V5_Respuesta_clinica V6_Respuesta_microbiologica
V2V2_Respuesta_clinica V3V7_Respuesta_clinica V3V8_Respuesta_microbiologica
V4V2_Respuesta_clinica V5V2_Respuesta_clinica V6V2_Respuesta_clinica V7V7_Respuesta_clinica
V7V8_Respuesta_microbiologica V8V2_Respuesta_clinica V9V2_Respuesta_clinica
V10V7_Respuesta_clinica V10V8_Respuesta_microbiologica V11V2_Respuesta_clinica
V12V2_Respuesta_clinica V13V2_Respuesta_clinica VFV4_Respuesta_clinica
VFV5_Respuesta_microbiologica
/FORMAT=DFREQ
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
COMPUTE Edad = (CTIME.DAYS( Fecha_VBasal- V3.1_F_nacimiento))/365.25.
EXECUTE.
```

```
SORT CASES BY Brazo_de_tratamiento.
SPLIT FILE LAYERED BY Brazo_de_tratamiento.
```

```
FRECUENCIES VARIABLES=V3.2_Sexo Edad V3.3_Peso V3.4_Talla IMC V4.3A_IndiceCharlson
V5.1_Infec_previa
V5.3_Lugar_adquisicion V6.1_foco_clinico V6.4_Gravedad_infeccion V2.0_Indic_Tto
V6.5_Dosis_previa_PT V11B_Germen_aislado_foco_infeccion dias_tto dias_seguimiento VFV3A
VFV2B VFV2A V13V2_Respuesta_clinica
/NTILES=4
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/ORDER=ANALYSIS.
```

```
SPLIT FILE OFF.
```

* Diferencias en variables cunitativas.

```
DATASET ACTIVATE Conjunto_de_datos1.
NPAR TESTS
/M-W= Edad V3.3_Peso V3.4_Talla V4.3A_IndiceCharlson V4.3B_IndiceCharlson_ajus_edad BY
Brazo_de_tratamiento(0 1)
/MISSING ANALYSIS.
```

*Diferencias en variables cualitativas.

```
CROSSTABS
/TABLES=V3.2_Sexo V5.1_Infec_previa BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.
```

*Días de tratamiento y motivo de fin.

```
CROSSTABS
/TABLES=VFV2A BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
```

/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.

FREQUENCIES VARIABLES=dias_tto
/NTILES=4
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/ORDER=ANALYSIS.

SORT CASES BY Brazo_de_tratamiento.
SPLIT FILE LAYERED BY Brazo_de_tratamiento.

FREQUENCIES VARIABLES=dias_tto
/NTILES=4
/STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN
/ORDER=ANALYSIS.

SPLIT FILE OFF.

NPAR TESTS
/M-W= dias_tto BY Brazo_de_tratamiento(0 1)
/MISSING ANALYSIS.

*Tiempo de defervescencia.

EXAMINE VARIABLES= t_defervesc
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

EXAMINE VARIABLES=t_defervesc BY Brazo_de_tratamiento
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

NPAR TESTS
/M-W= Tt_defervesc BY Brazo_de_tratamiento(0 1)
/MISSING ANALYSIS.

*Tiempo de curación microbiológica

EXAMINE VARIABLES=T_curac_microbio
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95

/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

EXAMINE VARIABLES=T_curac_microbio BY Brazo_de_tratamiento
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

NPAR TESTS
/M-W= T_curac_microbio BY Brazo_de_tratamiento(0 1)
/MISSING ANALYSIS.

*Tiempo libre de antibiótico

IF (VFV4_Respuesta_clinica<2) t_libre_atb=14- dias_tto.
EXECUTE.

EXAMINE VARIABLES=t_libre_atb
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

EXAMINE VARIABLES=t_libre_atb BY Brazo_de_tratamiento
/PLOT NONE
/PERCENTILES(5,10,25,50,75,90,95) HAVERAGE
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.

NPAR TESTS
/M-W= t_libre_atb BY Brazo_de_tratamiento(0 1)
/MISSING ANALYSIS.

*Respuesta clínica por visitas.

CROSSTABS
/TABLES=V5_Respuesta_clinica V2V2_Respuesta_clinica V3V7_Respuesta_clinica
V4V2_Respuesta_clinica
V5V2_Respuesta_clinica V6V2_Respuesta_clinica V7V7_Respuesta_clinica V8V2_Respuesta_clinica
V9V2_Respuesta_clinica V10V7_Respuesta_clinica V11V2_Respuesta_clinica
V12V2_Respuesta_clinica
V13V2_Respuesta_clinica VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.

*Respuesta clínica por tratamiento K-M.

```
KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento
/STATUS=Respuest_agrup(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT OMS
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

*No septicos

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(V6.4_Gravedad_infeccion=-1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'V6.4_Gravedad_infeccion=-1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

CROSSTABS

```
/TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.
```

KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento

```
/STATUS=Respuest_agrup(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT OMS
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

* Septicos y sepsis grave.

```
USE ALL.
COMPUTE filter_$=(V6.4_Gravedad_infeccion>-1).
VARIABLE LABELS filter_$ 'V6.4_Gravedad_infeccion>-1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.
```

CROSSTABS

```
/TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.
```

KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento

```
/STATUS=Respuest_agrup(1)
/PRINT TABLE MEAN
```



```
/PLOT OMS  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

*Foco respiratorio.

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=( V6.1_foco_clinico<3).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'V6.1_foco_clinico<3 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.
```

CROSSTABS

```
/TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL.
```

KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento

```
/STATUS=Respuest_agrup(1)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT OMS  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

*Foco abdominal y biliar.

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(V6.1_foco_clinico =5|V6.1_foco_clinico =4).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'V6.1_foco_clinico =5|V6.1_foco_clinico =4 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.
```

CROSSTABS

```
/TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento  
/FORMAT=AVALUE TABLES  
/STATISTICS=CHISQ  
/CELLS=COUNT ROW COLUMN  
/COUNT ROUND CELL.
```

KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento

```
/STATUS=Respuest_agrup(1)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT OMS  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```



***Foco piel y partes blandas**

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(V6.1_foco_clinico =8).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'V6.1_foco_clinico =8 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
  
CROSSTABS  
  /TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento  
  /FORMAT=AVALUE TABLES  
  /STATISTICS=CHISQ  
  /CELLS=COUNT ROW COLUMN  
  /COUNT ROUND CELL.  
  
KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento  
  /STATUS=Respuest_agrup(1)  
  /PRINT TABLE MEAN  
  /PLOT OMS  
  /TEST LOGRANK  
  /COMPARE OVERALL POOLED.
```

***Tratamiento Empírico.**

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(V2.0_Indic_Tto=0).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'V2.0_Indic_Tto=0 (FILTER)'.  
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter_$ (f1.0).  
FILTER BY filter_$.  
EXECUTE.  
  
CROSSTABS  
  /TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento  
  /FORMAT=AVALUE TABLES  
  /STATISTICS=CHISQ  
  /CELLS=COUNT ROW COLUMN  
  /COUNT ROUND CELL.  
  
KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento  
  /STATUS=Respuest_agrup(1)  
  /PRINT TABLE MEAN  
  /PLOT OMS  
  /TEST LOGRANK  
  /COMPARE OVERALL POOLED.
```

***Tratamiento dirigido.**

```
USE ALL.  
COMPUTE filter_$=(V2.0_Indic_Tto=1).  
VARIABLE LABELS filter_$ 'V2.0_Indic_Tto=1 (FILTER)'.  
EXECUTE.
```

VALUE LABELS filter_\$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_\$ (f1.0).
FILTER BY filter_\$.
EXECUTE.

CROSSTABS

/TABLES= VFV4_Respuesta_clinica Respuest_agrup BY Brazo_de_tratamiento
/FORMAT=AVALUE TABLES
/STATISTICS=CHISQ
/CELLS=COUNT ROW COLUMN
/COUNT ROUND CELL.

KM dias_tto BY Brazo_de_tratamiento

/STATUS=Respuest_agrup(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT OMS
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.

*Análisis multivariante de eficacia.

RECODE V6.1_foco_clinico (8=3) (Lowest thru 2=1) (4 thru 5=2) INTO R_foco.
VALUE LABELS R_foco 1 'Respiratorio' 2 'Abdominal-Biliar' 3 'Piel y partes blandas'.
EXECUTE.

COXREG dias_tto

/STATUS=Respuest_agrup(1)
/CONTRAST (V6.4_Gravedad_infeccion)=Indicator
/CONTRAST (R_foco)=Indicator
/CONTRAST (Brazo_de_tratamiento)=Indicator
/CONTRAST (V2.0_Indic_Tto)=Indicator
/METHOD=BSTEP(WALD) Brazo_de_tratamiento V6.4_Gravedad_infeccion V2.0_Indic_Tto R_foco
V4.3B_IndiceCharlson_ajus_edad
/PRINT=CI(95)
/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20).

