

Estudio de la eficacia de la administración prolongada de antibióticos betalactámicos frente a la administración intermitente en el tratamiento de la infección causada por microorganismos sensibles pero con concentraciones mínimas inhibitorias altas.

Número de EudraCT: 2010-024117-31

Firmas del documento

Los abajo firmantes suscriben que el presente estudio se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado y en cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica.

El presente informe contiene toda la información relevante del estudio y refleja de forma completa y precisa los datos generados durante el mismo.

AZANZA PERIA, JOSÉ RAMÓN
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Firma

Fecha

AUBÁ GUEDEA, ENRIQUE
Promotor del estudio.
CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA.

Firma

Fecha

INDICE

A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO	4
1. Identificación del ensayo clínico	4
2. Identificadores.....	4
3. Datos del promotor.....	4
4. Datos pediátricos reglamentarios	4
5. Fase de análisis de resultados	4
6. Información general sobre el ensayo clínico	5
7. Población de los sujetos de ensayo.....	7
B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO	8
1. Selección	8
2. Período previo a la asignación	8
3. Períodos posteriores a la asignación	8
C. CARACTERÍSTICAS BASALES.....	9
1. Selección. Características basales de los pacientes	9
2. Selección. Cumplimiento de los criterios de inclusión.....	10
3. Aleatorización. Características de los tratamientos asignados	11
D. CRITERIOS DE VALORACIÓN.....	12
1. Definiciones de los criterios de valoración.....	12
2. Análisis de la variable primaria: parámetros PK/PD.....	12
3. Valoración de los parámetros secundarios (eficacia clínica y microbiológica) ..	13
E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	15
1. Información sobre acontecimientos adversos.....	15
2. Grupo de notificación de acontecimientos adversos.....	15
3. Acontecimientos adversos graves	15
4. Acontecimientos adversos no graves	15
F. INFORMACIÓN ADICIONAL.....	16
1. Modificaciones globales sustanciales	16
2. Interrupciones globales y reanudaciones	16
3. Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias	16
4. Una declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada	16

A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

1. Identificación del ensayo clínico

Estudio de la eficacia de la administración prolongada de antibióticos betalactámicos frente a la administración intermitente en el tratamiento de la infección causada por microorganismos sensibles pero con concentraciones mínimas inhibitorias altas.

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Investigador principal: Dr. José Ramón Azanza Perea

2. Identificadores

Número de EudraCT: 2010-024117-31

Código estudio: APROβECHA

3. Datos del promotor

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Avenida de Pío XII, 36

31008 Pamplona

Telf.: 948 255 400

Fax: 948 296 667

Correo electrónico: ucicec@unav.es

Investigador Principal: Dr. José Ramón Azanza Perea

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Departamento de FARMACOLOGIA CLINICA

Avenida de Pío XII 36

31008 Pamplona

Telf.:948 255400

Fax: 948 296 500

Correo electrónico: jrazanza@unav.es

4. Datos pediátricos reglamentarios

El ensayo clínico no se ha realizado en población pediátrica ni formaba parte de ningún plan de investigación pediátrica.

5. Fase de análisis de resultados

El ensayo clínico se suspendió el 13 de mayo de 2014, debido a las dificultades de reclutamiento. Hasta ese momento se habían incluido en el estudio tres pacientes, por lo que no se ha realizado ninguna evaluación de resultados.

6. Información general sobre el ensayo clínico

Se diseñó un ensayo clínico no ciego, prospectivo, aleatorizado, controlado, unicéntrico, en fase IV, de eficacia y seguridad. Estaba previsto incluir 35 pacientes por grupo de tratamiento.

Brazo control, pacientes con un antibiótico betalactámico en infusión intermitente siguiendo las pautas clásicas de administración

Brazo experimental, pacientes con un antibiótico betalactámico en infusión prolongada.

Los betalactámicos a evaluar fueron meropenem, piperacilina-tazobactam y amoxicilina-ácido clavulánico.

La administración según la pauta clásica supone la administración del producto en infusión intravenosa corta de 30 minutos de duración. La administración prolongada suponía la administración del producto en una infusión de 240 minutos. En todos los casos el fármaco se administraba diluido en un volumen de 100 ml de suero fisiológico.

Estaba previsto incluir pacientes con infección microbiológicamente documentada con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) próxima (1-2 diluciones inferiores) al punto de corte de referencia según el CLSI. Inicialmente los pacientes recibirían el tratamiento establecido por su médico responsable. Una vez conocido el microorganismo responsable de la infección y su sensibilidad, se invitaría a participar en el estudio, modificando la pauta de administración del betalactámico según la aleatorización. Los participantes en el estudio recibirían el antibiótico en función de su evolución clínica, analítica y/o erradicación microbiológica.

El objetivo principal del estudio fue comparar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) de los betalactámicos en infusión prolongada con los de betalactámicos en infusión intermitente.

Como objetivos secundarios se pretendía comparar la eficacia clínica (erradicación microbiológica y defervescencia) de la infusión prolongada de betalactámicos frente a la infusión intermitente, correlacionar los parámetros PK/PD con la eficacia clínica en ambos grupos de tratamiento, analizar y comparar los efectos adversos de la infusión prolongada de betalactámicos frente a la infusión intermitente.

La variable de eficacia primaria se definió como el porcentaje de éxito en la variable "curación" (resolución completa de los signos y síntomas clínicos de infección); "mejoría" (el paciente no se curó pero se resolvieron la mayor parte de los signos y síntomas). Los parámetros a tener en cuenta para definir la evolución clínica serían: desaparición de la fiebre y reducción de los parámetros inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, leucocitos) en al menos el 80% del valor original, y/o microbiológica de la infección de la dosificación convencional respecto a la dosificación calculada a las 72 horas.

Además se evaluarían otras variables secundarias:

- Concentraciones séricas del antibiótico.
- Erradicación microbiológica.
- Frecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico y proporción de pacientes que abandonan el tratamiento por los efectos adversos.
- Mortalidad asociada a la infección.
- Duración total de la estancia hospitalaria.
- Duración de la estancia hospitalaria debido a la infección.

- Desarrollo de bacteriemia de brecha durante el tratamiento.
- Días de tratamiento antibiótico.

El estudio comenzó el 21 de febrero de 2012.

Antecedentes científicos y justificación para el ensayo;

Las infecciones bacterianas, especialmente las causadas por microorganismos resistentes, son una causa importante de morbi-mortalidad en el ámbito hospitalario. El objetivo de la terapia antimicrobiana es la erradicación microbiológica y la curación clínica evitando el desarrollo de resistencias. El aislamiento de microorganismos susceptibles a un determinado antimicrobiano pero con CMI próximas (1 o 2 diluciones por debajo de este) al punto de corte definido por el CLSI es cada vez más frecuente en nuestro medio. Este hecho condiciona que el tratamiento antibiótico no siempre sea eficaz, dado que en ocasiones es complicado alcanzar esas concentraciones en el foco de infección utilizando dosis convencionales de antibióticos. Este hecho aumenta de manera significativa la probabilidad de fracaso clínico.

El uso racional de antibióticos implica una selección adecuada de los antibióticos y la utilización de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD), que mejoran la eficiencia de los agentes antimicrobianos.

La manera óptima de administración de los antibióticos betalactámicos en el tratamiento de las infecciones bacterianas es controvertida. El parámetro farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia de un betalactámico es el tiempo en que la concentración del fármaco está por encima (al menos 4 veces) de la concentración mínima inhibitoria del microorganismo (T/CMI), independientemente de la concentración máxima alcanzada. La mayor parte de estudios están de acuerdo con que el T/CMI de los betalactámicos debe ser al menos el 40-50% del intervalo de dosificación. La eficacia máxima se observa cuando el T/CMI es superior al 60-70% de dicho intervalo. Este porcentaje puede ser difícil de alcanzar, especialmente si la CMI del microorganismo responsable es elevada (a pesar de estar dentro del rango de susceptibilidad definido por el CLSI).

La administración intermitente de un fármaco resulta en concentraciones pico elevadas y concentraciones valle bajas. En el caso de los betalactámicos este método de administración podría hacer que durante periodos largos de tiempo la concentración del fármaco estuviese por debajo de la CMI del microorganismo. Varios estudios *in vitro* y sobre modelos experimentales comparando la eficacia de la infusión continua frente a la infusión intermitente de varios betalactámicos han demostrado que, en general, la infusión continua es más eficaz. Adicionalmente, en algunos trabajos se ha correlacionado la toxicidad de los betalactámicos con niveles plasmáticos elevados del fármaco.

La introducción de nuevos antibióticos en la práctica diaria es generalmente una medida costosa y que implica un cierto riesgo de aparición de efectos adversos no conocidos. Puesto que los antibióticos se encuentran entre los fármacos más utilizados en el ámbito hospitalario, es mandatoria la optimización de los recursos existentes con la finalidad de aumentar el porcentaje de éxito terapéutico y el perfil de seguridad de los tratamientos disponibles.

La hipótesis de este estudio es que la infusión prolongada de los antibióticos betalactámicos es más eficaz sin ser más tóxica que la infusión intermitente.

Medidas de protección de los sujetos de ensayo adoptadas,

Los pacientes participantes en el estudio consintieron tras una adecuada información sobre el estudio. Tras la inclusión se encontraron bajo la vigilancia del equipo investigado, entre cuyos miembros se encontraba el personal de área de enfermedades infecciosas del centro, por lo que siguieron recibiendo la asistencia que su situación clínica requería. No fueron necesarias medidas distintas de protección de la salud.

Se establecieron medidas estrictas para el control de la confidencialidad de los pacientes en relación con su participación en el estudio, siguiéndose la legislación vigente aplicable.

Métodos estadísticos aplicados

No procede, dado que la suspensión del ensayo con únicamente tres participantes no permite ningún análisis estadístico.

7. Población de los sujetos de ensayo

La población prevista para incluir en el estudio estaba constituida por pacientes ingresados en la Clínica Universidad de Navarra.

Los criterios de inclusión fueron:

- Edad > 18 años.
- Paciente que ha leído el consentimiento informado y ha expresado su consentimiento escrito para participar en el estudio.
- Paciente diagnosticado de infección microbiológicamente documentada con gérmenes con CMI próxima (1-2 diluciones inferiores) al punto de corte de referencia según el CLSI para los pacientes cuya terapia óptima sea con betalactámicos.

Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

- Alergia documentada a antibióticos betalactámicos u otros fármacos incluidos en el estudio.
- Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Pacientes en programa regular de hemodiálisis o que requirieran otras técnicas de reemplazo renal.

El estudio era unicéntrico, implicando únicamente a la Clínica Universidad de Navarra en España. No estaba prevista la participación de terceros países.

No se hicieron consideraciones específicas por edad, salvo que los candidatos y participantes fuesen mayores de edad. No había indicaciones en relación con la participación en relación con el sexo.

B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

1. Selección

Se examinaron 3 pacientes que finalmente fueron incluidos en el estudio. Todos ellos dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio.

2. Período previo a la asignación

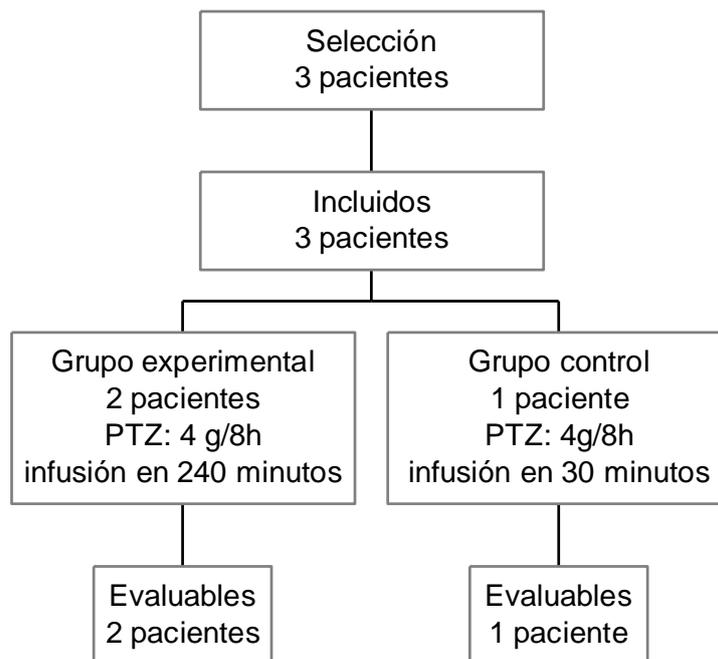
Antes de la asignación del tratamiento se comprobó la presencia de un proceso infeccioso con el aislamiento de un microorganismo con una CMI próxima al punto de corte de referencia según el CLSI (1-2 diluciones).

En todos los casos se aislaron *Pseudomonas aeruginosa* en las muestras evaluadas, con una CMI entre 8 y 16 para piperacilina-tazobactam.

3. Períodos posteriores a la asignación

Dos de los pacientes fueron aleatorizados a recibir el betalactámico en la pauta experimental, mientras que el tercer paciente participó en el grupo control.

A continuación se muestra un esquema de la distribución de pacientes:



C. CARACTERÍSTICAS BASALES

1. Selección. Características basales de los pacientes

Se incluyeron 3 pacientes, dos varones y una mujer, con una edad media de 64 años.

Los datos demográficos y las constantes vitales de los tres pacientes se muestran en la siguiente tabla:

ID	Fecha CI	Sexo	edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (l.p.m)	FR (rpm)	T (C°)
1	2-mar-12	Varón	75	176	69	22,3	169	87	83	16	37,2
2	14-may-12	Varón	73	170	79	27,3	128	78	78	ND	35,5
3	8-jun-12	Mujer	46	164	54	20,1	125	80	98	ND	36,5

Al ingreso presentaban los siguientes antecedentes personales:

ID	Comorbilidad, antecedentes
1	Enfermedad de Parkinson, HTA, Disfagia secundaria a enfermedad de Parkinson, TEP, Herniorrafia bilateral
2	Dislipemia, Diabetes mellitus tipo 2, EPOC gold II, Polineuropatía mixta
3	Apendicectomía, Osteosarcoma metastásico (pulmonares, retroperitoneales), Colectomía, Hemitiroidectomía, Hipotiroidismo secundario a Hemitiroidectomía

El motivo del ingreso hospitalario y la situación al ingreso era la siguiente:

ID	Fecha de ingreso	Motivo de ingreso	Exploración física	SAPS	Probabilidad muerte
1	29-feb-12	Neumonía aspirativa	Crepitantes bibasales y roncus bibasales, 93% de saturación basal	37	5
2	08-may-12	Reagudización de EPOC	Expectoración y disnea	29	2
3	01-jun-12	Tratamiento quirúrgico de tumoración en pierna	Tumoración con supuración en región tibial izquierda con leve eritema perilesional	32	2

En los tres casos se aisló una bacteria que cumplía las características para participar en el estudio, tal como se muestra en la tabla:

ID	infección	Fecha cultivo	Muestra	Patógeno a tratar	CMI: PTZ
1	Respiratoria	29-feb-12	Espuito	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
2	Respiratoria	09-may-12	Espuito	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
3	Hueso	05-jun-12	Biopsia ósea	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8

Los parámetros analíticos que presentaban los pacientes en la fase de selección se muestran a continuación:

ID Paciente	1	2	3
Eritrocitos (10 ¹² /l)	4,05	4,51	3,76
Hemoglobina (g/dl)	13,3	14,6	9,9
Hematocrito (%)	38,5	42,6	30,1
Plaquetas (10 ⁹ /l)	214	188	624
Leucocitos (10 ⁹ /l)	6,7	5,4	7,7
Neutrófilos (10 ⁹ /l)	4,19	2,81	5,75
Linfocitos (10 ⁹ /l)	1,27	1,95	1,20
Monocitos (10 ⁹ /l)	0,49	0,55	0,31
Basófilos (10 ⁹ /l)	0,02	0,05	0,05
Eosinófilos (10 ⁹ /l)	0,71	0,06	0,35
Potasio (mEq/l)	3,5	4,0	3,8
Sodio (mEq/l)	134	137	143
Urea (g/l)	-	0,27	0,07
Creatinina (mg/dl)	-	1,0	0,5
Proteína C Reactiva (mg/dl)	10,9	0,5	15,5
Test de embarazo en orina	No procede	No procede	Negativo

2. Selección. Cumplimiento de los criterios de inclusión

Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión, para participar en el estudio.

Criterio	1	2	3
INCLUSIÓN			
Edad > 18 años	75	73	46
Consentimiento informado	02/03/2012	14/05/2012	08/06/2012
Germen con CMI próxima (1-2 diluciones inferiores) al punto de corte de referencia según el CLSI	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI PTZ: 16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI PTZ: 16	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CMI PTZ: 8
EXCLUSIÓN			
Alergia a betalactámicos	No	No	No
ingreso en UCI	No	No	No
Hemodiálisis o similar	No	No	No

3. Aleatorización. Características de los tratamientos asignados

Los tres pacientes incluidos eran candidatos a recibir tratamiento con un betalactámico, piperacilina asociado a tazobactam. La duración de la infusión se aleatorizó a 30 o a 240 minutos de duración.

ID	inicio	Pauta	ANTIBIÓTICO	Dosis	Duración infusión	Otros antibióticos	Dosis otros antibióticos
1	02/03/2012	test	Piperacilina tazobactam	4 g/8 h	240 min	Levofloxacino	500 mg/12 h
2	14/05/2012	test	Piperacilina tazobactam	4 g/8 h	240 min	Levofloxacino	500mg/24 h
3	08/06/2012	control	Piperacilina tazobactam	4 g/8 h	30 min	Levofloxacino	750 mg/24 h

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

1. Definiciones de los criterios de valoración

Se definieron los siguientes criterios de valoración:

Principal: parámetros PK/PD de los betalactámicos.

T>CMI: tiempo en el que las concentraciones del betalactámico se encontraban por encima de la CMI de la bacteria en estudio.

AUC/CMI: cociente entre el valor del AUC en un intervalo de administración y la CMI de la bacteria de interés.

El AUC se calculó mediante el método trapezoidal lineal, considerando los valores de las concentraciones en los distintos tiempos.

El tiempo de eficacia, es decir el tiempo en el que las concentraciones plasmáticas están por encima de la CMI se calculó con la siguiente fórmula:

$$C_i = C_0 \times e^{-kt}$$

Siendo C_i la concentración en el tiempo i , que en este caso será la CMI, C_0 la concentración máxima, k la constante de eliminación del fármaco y t el intervalo de tiempo entre ambas concentraciones.

La constante de eliminación (k) se obtuvo mediante un análisis de regresión lineal en la última fase monoexponencial de eliminación, utilizando al menos tres valores de concentraciones plasmáticas para definir dicha fase.

Secundarios: eficacia:

La variable de eficacia primaria se definió como porcentaje de pacientes que han alcanzado la "curación" (resolución completa de los signos y síntomas clínicos de infección) o "mejoría" (el paciente no se curó pero se resolvieron la mayor parte de los signos y síntomas).

Los parámetros a tener en cuenta para definir la evolución clínica serían: desaparición de la fiebre y reducción de los parámetros inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, leucocitos) en al menos el 80% del valor original.

2. Análisis de la variable primaria: parámetros PK/PD

Tras alcanzarse el equilibrio estacionario, se extrajeron muestras de sangre para medir las concentraciones del betalactámico. Las extracciones se realizaron en los tiempos estipulados, obteniéndose las concentraciones ($\mu\text{g/ml}$) de piperacilina recogidas en la siguiente tabla:

ID Paciente	1	2	3
día extracción	05/03/2012	16/05/2012	11/06/2012
30 minutos	33,245	20,625	-
1 hora	-	-	152,648
2 horas	68,481	43,039	-
4 horas	66,635	40,403	6,059
Predosis	10,157	5,514	< 1 $\mu\text{g/ml}$

Considerando que la farmacocinética de piperacilina está en equilibrio, después del número de administraciones recibidas, el valor predosis puede considerarse constante, tanto antes de la dosis evaluada como después de esta.

Con estos valores pudo calcularse el AUC. El cálculo del tiempo en el que las concentraciones se encontraban por encima de la CMI no fue posible, debido a que no se consiguió definir correctamente la pendiente de eliminación final. En ninguno de los casos este tiempo fue del 100%, dado que la concentración predosis era, en todos los casos, inferior a la CMI de la bacteria de interés.

ID Paciente	T>CMI (h)	T>CMI (%)	AUC/CMI
1	6,11	76%	21,78
2	4,79	60%	13,58
3	3,74	47%	39,30

Dado el tamaño de la muestra, no se realizó ningún análisis de los parámetros PK/PD en función del tratamiento recibido y la evolución de los pacientes.

3. Valoración de los parámetros secundarios (eficacia clínica y microbiológica)

Dos de los pacientes concluyeron el estudio sin modificaciones sustanciales del protocolo. El tercer paciente (03) no acudió a la visita de fin de estudio, por lo que la última visita de este paciente coincide con la última administración del fármaco en estudio.

Todos los pacientes evolucionaron de forma favorable, con los siguientes parámetros observados a lo largo de su participación en el estudio.

ID	Duración tratamiento	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC lpm	T °C	SAPS3	Probabilidad muerte	Evolución clínica	Evolución microbiológica
1	12	103	65	77	36,7	40	6	curación	no valorable
2	5	212	72	81	36,1	29	2	curación	erradicación
3	8	100	66	93	36,6	32	2	mejoría	erradicación parcial

Entre los parámetros analíticos evaluados a lo largo del estudio destaca la reducción de las cifras de la proteína C reactiva, marcador de inflamación y de la evolución del proceso infeccioso, tal como se muestra en la siguiente tabla:

ID	Proteína C Reactiva (mg/ml)		
	Selección	Día de muestreo	última dosis
1	10,9	4,7	0,5
2	0,5	0,5	0,5
3	15,5	7,2	4,1

En la analítica basal no se observaron otros parámetros inflamatorios alterados, manteniéndose en las mismas condiciones en la analítica de revisión final.

En la visita de los 30 días los dos pacientes evaluados presentaron una situación clínica estable, sin recaídas.

E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

1. Información sobre acontecimientos adversos

No se observaron acontecimientos adversos graves ni muertes durante el desarrollo del estudio.

Se observó un acontecimiento adverso leve, no relacionado con la medicación en estudio.

2. Grupo de notificación de acontecimientos adversos

El único acontecimiento adverso observado fue leve y afectó al tracto gastrointestinal. No fue necesaria su notificación a las autoridades sanitarias, al no cumplirse criterios para hacerlo.

3. Acontecimientos adversos graves

No se observaron acontecimientos adversos graves durante el desarrollo del estudio.

4. Acontecimientos adversos no graves

El paciente 02 presentó un cuadro de dolor abdominal en hipocondrio derecho, no relacionado con la medicación en estudio. El cuadro mejoraba con la deposición. El dolor apareció en el segundo día de tratamiento antibiótico, sin constatarse empeoramiento a pesar de continuar recibéndolo sin modificaciones.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. *Modificaciones globales sustanciales*

No se han producido modificaciones sustanciales del protocolo.

2. *Interrupciones globales y reanudaciones*

El ensayo clínico se ha suspendido, debido a la dificultad de reclutamiento de los pacientes. En el momento de la suspensión se habían tratado tres pacientes, ninguno de ellos se encontraba en seguimiento.

3. *Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias*

No ha sido posible realizar ningún análisis de los resultados, dado el bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

4. *Una declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada*

Toda la información proporcionada en este informe es veraz y se corresponde con el desarrollo del estudio, que ha sido llevado a cabo bajo normas de buena práctica clínica y en cumplimiento de la legislación vigente. La información se encuentra en el centro de estudio y en los archivos de investigador y promotor.