Sesión bibliográfica

Paz Herrero Rodríguez (R5 Medicina Interna)

Javier Pitarch Fabregat (R5 Medicina Interna)

Introducción

- Varón de 78 años, HTA, DM, IRC, ingreso reciente por neumonía.
- 24 horas de malestar general, fiebre, escalofríos, y síndrome miccional. PA 110/75, FC 105, Tª 38,5ºC.
- Leucocitosis 25000, elevación de PCR (27). Hemocultivo y urinocultivo positivos.

K. pneumoniae

	Estado
AMIKACINA	SENSIBLE
AMOXICILINA/CLAVULÁNICO	SENSIBLE
AMPICILINA/SULBACTAM	SENSIBLE
AZTREONAM	SENSIBLE
CEFOXITINA	SENSIBLE
CEFTAZIDIMA	SENSIBLE
ERTAPENEM	SENSIBLE
MEROPENEM	SENSIBLE
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	SENSIBLE
TOBRAMICINA	SENSIBLE
COLISTINA	SENSIBLE
AMPICILINA	RESISTENTE
CEFTRIAXONA	RESISTENTE
CEFUROXIMA	RESISTENTE
CIPROFLOXACINO	RESISTENTE
COTRIMOXAZOL	RESISTENTE

Piperacilina-tazobactam

Carbapenem

Introducción

- Mujer de 81 años, HTA, DM, IRC, ingreso reciente por neumonía.
- 24 horas de malestar general, sensación distérmica y síndrome miccional. PA 135/84, FC 85, Tª 37,3ºC.
- Leucocitosis 11500, elevación de PCR (8). Urinocultivo positivo, hemocultivo negativo a las 48 horas.

K. pneumoniae

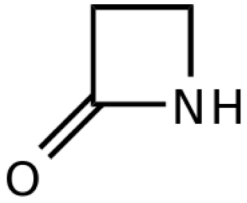
	Estado
AMIKACINA	SENSIBLE
AMOXICILINA/CLAVULÁNICO	SENSIBLE
AMPICILINA/SULBACTAM	SENSIBLE
AZTREONAM	SENSIBLE
CEFOXITINA	SENSIBLE
CEFTAZIDIMA	SENSIBLE
ERTAPENEM	SENSIBLE
MEROPENEM	SENSIBLE
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	SENSIBLE
TOBRAMICINA	SENSIBLE
COLISTINA	SENSIBLE
AMPICILINA	RESISTENTE
CEFTRIAXONA	RESISTENTE
CEFUROXIMA	RESISTENTE
CIPROFLOXACINO	RESISTENTE
COTRIMOXAZOL	RESISTENTE

Piperacilina-tazobactam

Carbapenem

Introducción – β-lactamasas

- Abren el anillo β-lactámico
- Hidrolizan las **penicilinas** y las **cefalosporinas** de **1ª generación**, pero no pueden hidrolizar cefalosporinas de 3ª generación.
- Se neutralizan por los inhibidores de β-lactamasas.



β-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

- Resistencia a: **Penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.**
- Capacidad para hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido: (**ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima).**
- No afectan a **CEFOTIXITINA** ni a los **CARBAPENEMS**.
- Generalmente susceptibles a los **inhibidores de β-lactamasas** como el clavulánico, el sulbactam o el tazobactam.

β-lactamasas de tipo AmpC

- **No son inhibidos por el ácido clavulánico** y son resistentes a **CEFOXITINA**.

  Los genes que codifican BLEEs y AmpC pueden ser **cromosómicos** o **plasmídicos**.
- Cuando se encuentran en plásmidos, también pueden aparecer genes de R a otros antibióticos como **aminoglucósidos, cotrimoxazol o quinolonas**.

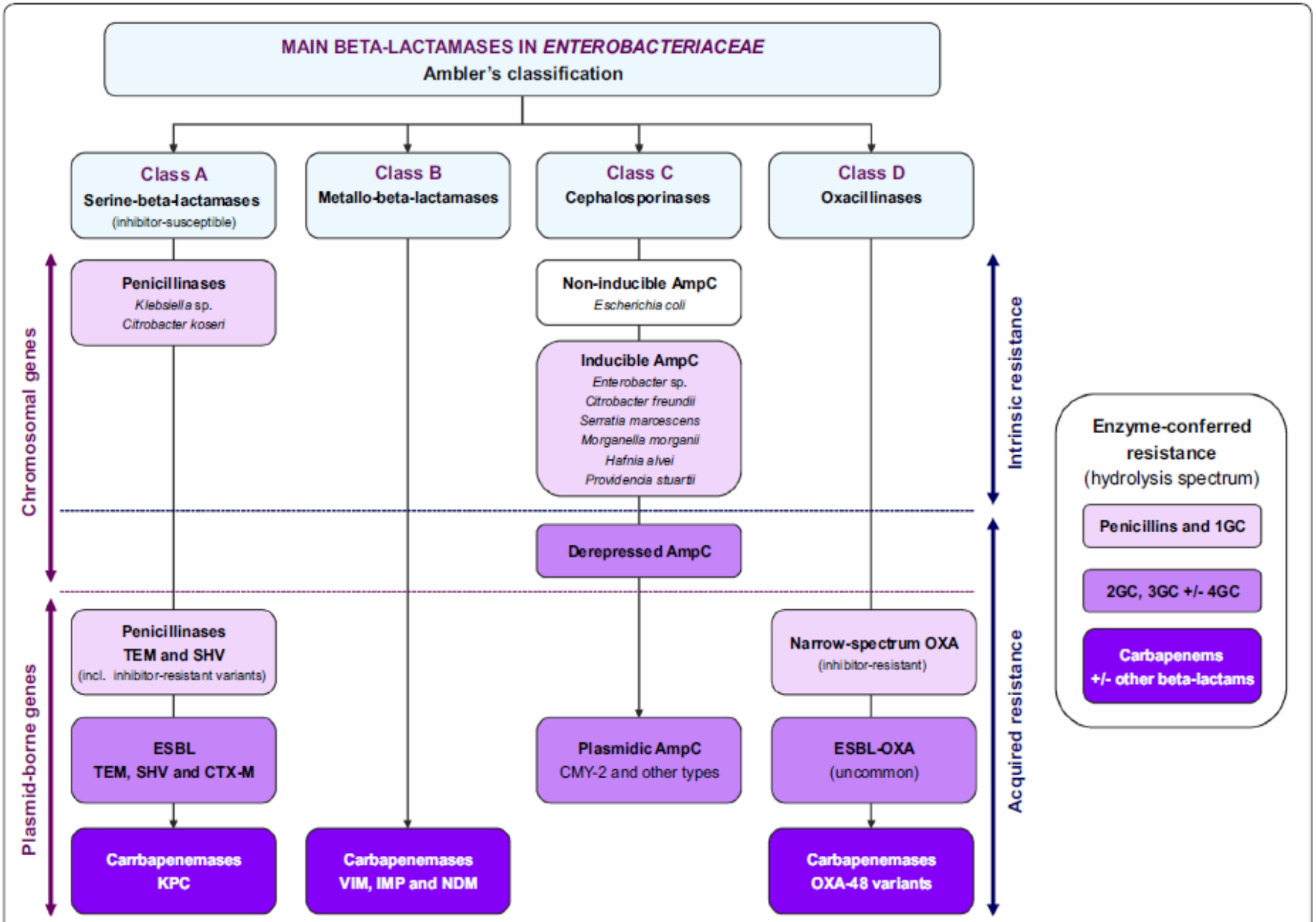


Fig. 1 Intrinsic and acquired beta-lactamases in *Enterobacteriaceae*.

Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance

A Randomized Clinical Trial

Patrick N. A. Harris, MBBS; Paul A. Tambyah, MD; David C. Lye, MBBS; Yin Mo, MBBS; Tau H. Lee, MBBS; Mesut Yilmaz, MD; Thamer H. Alenazi, MD; Yaseen Arabi, MD; Marco Falcone, MD; Matteo Bassetti, MD, PhD; Elda Righi, MD, PhD; Benjamin A. Rogers, MBBS, PhD; Souha Kanj, MD; Hasan Bhally, MBBS; Jon Iredell, MBBS, PhD; Marc Mendelson, MBBS, PhD; Tom H. Boyles, MD; David Looke, MBBS; Spiros Miyakis, MD, PhD; Genevieve Walls, MB, ChB; Mohammed Al Khamis, MD; Ahmed Zikri, PharmD; Amy Crowe, MBBS; Paul Ingram, MBBS; Nick Daneman, MD; Paul Griffin, MBBS; Eugene Athan, MBBS, MPH, PhD; Penelope Lorenc, RN; Peter Baker, PhD; Leah Roberts, BSc; Scott A. Beatson, PhD; Anton Y. Peleg, MBBS, PhD; Tiffany Harris-Brown, RN, MPH; David L. Paterson, MBBS, PhD; for the MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN)

HIPÓTESIS

This study aimed to test the hypothesis that a carbapenem-sparing regimen (piperacillin-tazobactam) is noninferior to a carbapenem (meropenem) for the definitive treatment of bloodstream infection (BSI) caused by ceftriaxone-nonsusceptible *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp that test susceptible to piperacillin-tazobactam.

El ensayo se orienta a una pregunta claramente definida

DISEÑO

Ensayo clínico, internacional, multicéntrico, abierto, con grupos paralelos, randomizados

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos
- Al menos un hemocultivo positivo para *E. coli* o *K. pneumoniae*
- Resistente a ceftriaxona o cefotaxima
- Susceptible a piperacilina-tazobactam y meropenem.
- Randomización en las primeras 72 horas tras la recogida del hemocultivo positivo

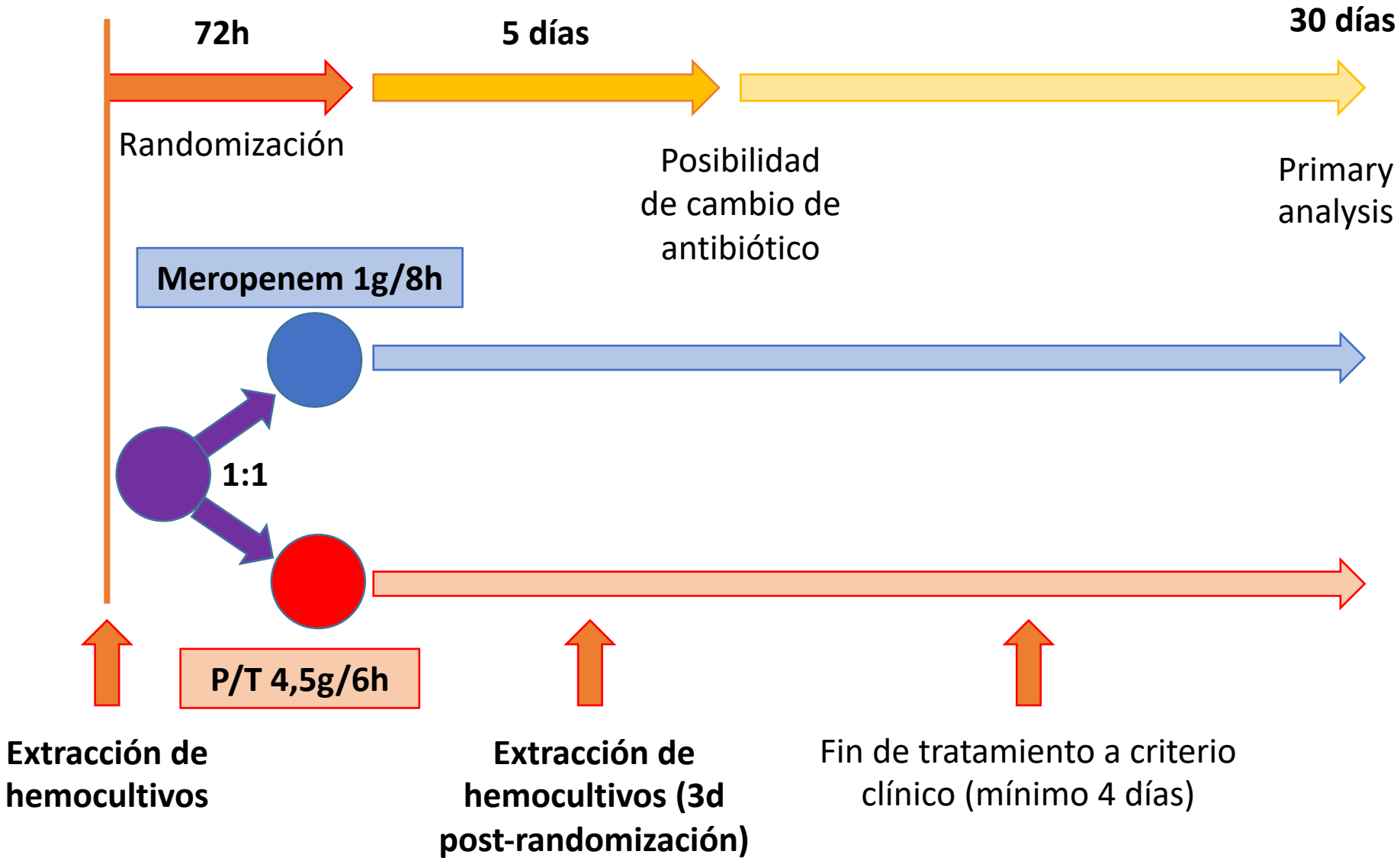
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Alergia a algún fármaco usado
- Supervivencia menor de 96 horas
- Tratamiento sin intención curativa.
- Bacteriemia polimicrobiana
- Antibioterapia concomitante con acción frente a gram negativos.
- Embarazo o lactancia.
- Inclusión previa en el estudio.

ESTRATIFICACIÓN Y RANDOMIZACIÓN

- Patients were stratified according to:
  - Infecting species (*E coli* or *Klebsiella* spp; groups E or K).
  - Presumed source of infection (urinary tract or elsewhere).
  - Severity of disease (Pitt bacteremia score ≤4 or >4)
- Patients were randomly assigned to either meropenem or piperacillin-tazobactam in a 1:1 ratio

INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO



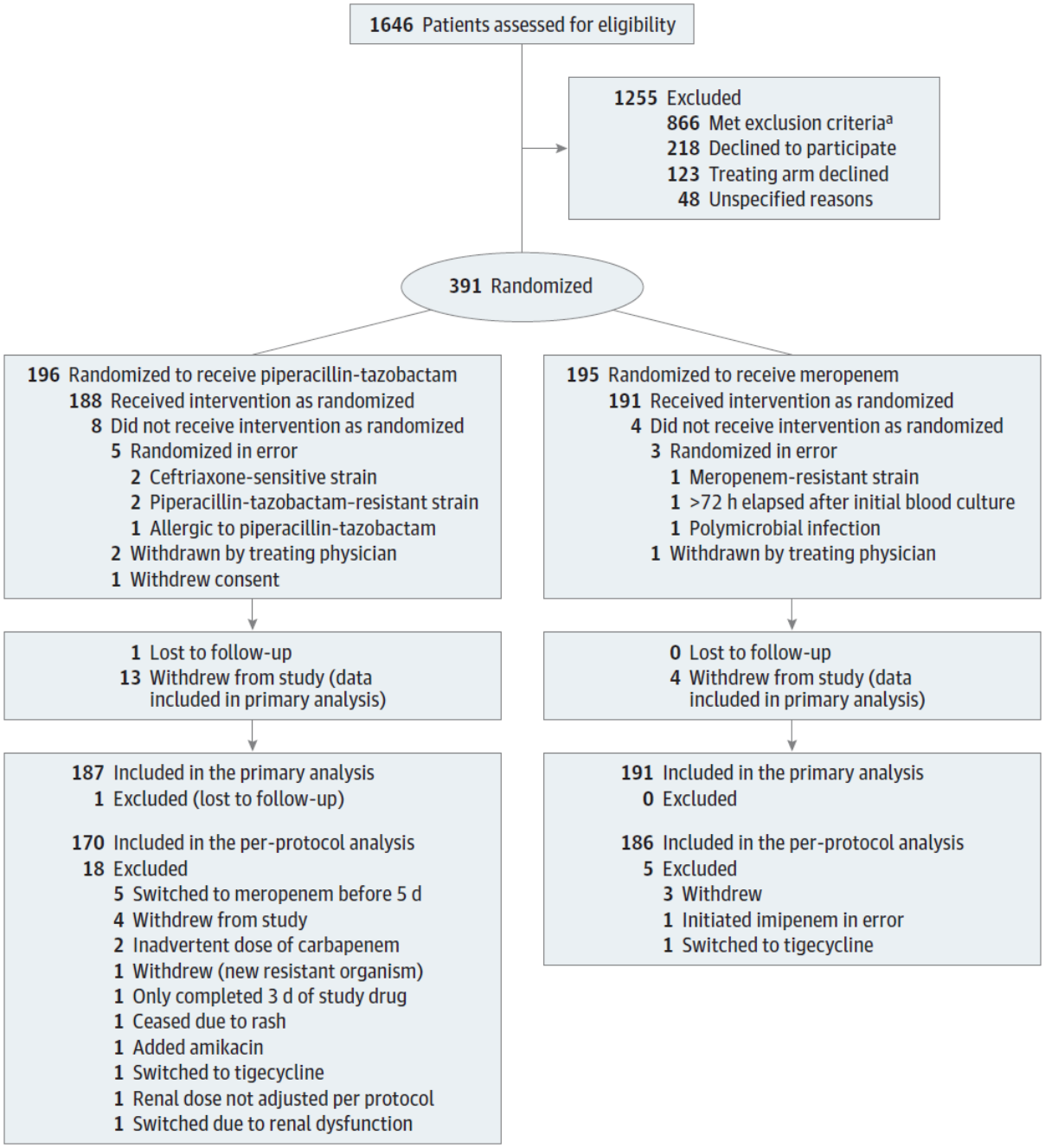
PRIMARY OUTCOME

- ✓ Mortalidad por cualquier causa a los 30 días post-randomización.

SECONDARY OUTCOMES

- ✓ Tiempo a resolución clínica y microbiológica (días tras la randomización para alcanzar resolución de temperatura mayor de 38ºC o leucocitosis mayor de 12000/mcL además de negativización de hemocultivos).
- ✓ Éxito microbiológico y clínico a los 4 días
- ✓ Resolución microbiológica de la infección
- ✓ Nueva positividad en los hemocultivos
- ✓ Infección secundaria con un germen resistente a meropenem o a piperacilina-tazobactam o por C. difficile.

Figure 1. Patient Recruitment, Randomization, and Flow Through Study



CARACTERÍSTICAS BASALES

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Primary Analysis Population[a]

Characteristic	Pipercillin-Tazobactam (n = 188)	Meropenem (n = 191)
Organism		
Escherichia coli	162 (86.2)	166 (86.9)
Klebsiella pneumoniae	26 (13.8)	25 (13.1)
Stratification[b]		
E1 (*E coli*, less severe infection)	159 (84.6)	162 (84.8)
E2 (*E coli*, more severe infection)	3 (1.6)	3 (1.6)
K1 (*K pneumoniae*, less severe infection)	23 (12.2)	25 (13.1)
K2 (*K pneumoniae*, more severe infection)	3 (1.6)	1 (0.5)
Liver disease[f]	12 (6.4)	18 (9.4)
qSOFA score ≥2[g]	86 (45.7)	77 (40.3)
Weight, mean (SD), kg	67.2 (18.1)	69.3 (19.3)
Empirical antibiotic category		
β-lactam/β-lactamase inhibitor	38 (20.2)	49 (25.7)
Carbapenem	26 (13.8)	28 (14.7)
Other	124 (66.0)	114 (59.7)
Appropriate empirical antibiotic	126 (67.0)	127 (66.5)
Time to randomization, median (IQR), h	53.6 (44.9-65.6)	52.5 (46.0-63.7)
Time to appropriate antibiotics, median (IQR), h	5.5 (0.4-31.5)	9.6 (0.5-32.1)
Age, median (IQR), y	70 (55-78)	69 (59-78)
Male	101 (53.7)	97 (50.8)
Acquisition		
Hospital-acquired	52 (27.7)	46 (24.1)
Health care-associated	55 (29.3)	61 (31.9)
Community-associated	81 (43.1)	84 (44.0)
Source of bacteremia		
Urinary tract	103 (54.8)	128 (67.0)
Intra-abdominal infection	34 (18.1)	28 (14.7)
Vascular catheter-related infection	3 (1.6)	3 (1.6)
Surgical site infection	8 (4.3)	4 (2.1)
Pneumonia	9 (4.8)	3 (1.6)
Mucositis/neutropenia	12 (6.4)	7 (3.7)
Musculoskeletal	1 (0.5)	0 (0)
Skin and soft tissue	4 (2.1)	1 (0.5)
Other	2 (1.1)	1 (0.5)
Unknown	12 (6.4)	16 (8.4)
Surgery within past 14 d	19 (10.1)	14 (7.3)
ICU admission	13 (7.0)	14 (7.5)
APACHE II Score, mean (SD)[c]	17.9 (6.1)	21.0 (6.9)
Charlson Comorbidity Index score, median (IQR)[d]	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
Pitt score, median (IQR)[e]	1.0 (0-2.0)	1.0 (0-2.0)
Immune compromise	51 (27.1)	40 (20.9)
Neutropenia	16 (8.5)	9 (4.7)
Central venous catheter	35 (18.6)	20 (10.5)
Urinary catheter/nephrostomy	51 (27.1)	37 (19.4)
Moderate-severe renal dysfunction[f]	31 (16.5)	30 (15.7)
Diabetes[f]	59 (31.4)	79 (41.4)

RESULTADOS – PRIMARY OUTCOME

Piperacilina- tazobactam	Meropenem
23/187 pacientes (12,3%) fallecen en 30 días	7/191 pacientes (3,7%) fallecen en 30 días

RESULTADOS – PRIMARY OUTCOME

*Test de Miettinen-Nurmien:

Test estadístico para comparar la no inferioridad de 2 tasas.

La no inferioridad se demuestra cuando el IC no supera el 5%.

En caso que el Intervalo de confianza sobrepase el 5 % existen diferencias entre uno y otro tratamiento (o efecto) observados y no puede demostrarse la no inferioridad

FINALIZACIÓN PRECOZ DEL ESTUDIO AL APARECER DIFERENCIAS EN LA MORTALIDAD

RESULTADOS – PRIMARY OUTCOME

Piperacilina- tazobactam	Meropenem
23/187 pacientes (12,3%) fallecen en 30 días	7/191 pacientes (3,7%) fallecen en 30 días

Diferencia de riesgo absoluto (Miettinen-Nurmien)*	
Análisis primario	Diferencia de riesgo 8,6% (CI - ∞ to 14,5)
Análisis por protocolo	Diferencia de riesgo 6,8% (CI -∞ to 12,8%)

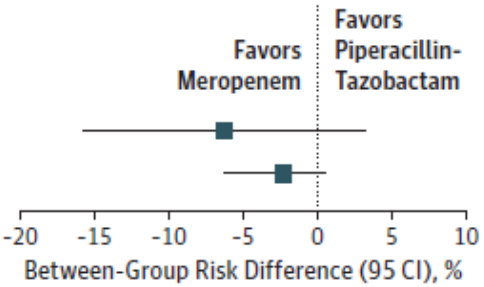
FINALIZACIÓN PRECOZ DEL ESTUDIO AL APARECER DIFERENCIAS EN LA MORTALIDAD

Tampoco hay diferencias al realizar ajustes por I. Charlson o por tasa de ITU.

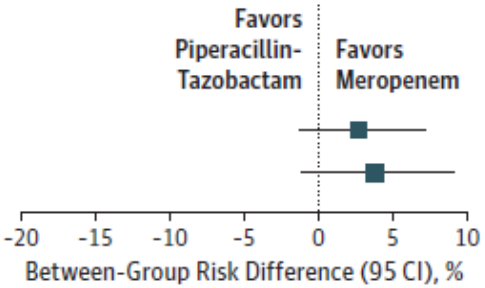
RESULTADOS – SECONDARY OUTCOMES

Figure 2. Secondary Outcomes

Measure of Success	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem	
Clinical and microbiological success at day 4[a]	121/177 (68.4)	138/185 (74.6)	-6.2 (-15.5 to 3.1)
Microbiological success at day 4	169/174 (97.1)	184/185 (99.5)	-2.3 (-6.1 to 0.4)



Measure of Failure	Patients Meeting End Point, No./Total No. (%)		Between-Group Difference (95% CI)
	Piperacillin-Tazobactam	Meropenem	
Microbiological relapse	9/187 (4.8)	4/191 (2.1)	2.7 (-1.1 to 7.1)
Secondary infection with multiresistant organism or *Clostridium difficile*	15/187 (8.0)[b]	8/191 (4.2)[c]	3.8 (-1.1 to 9.1)

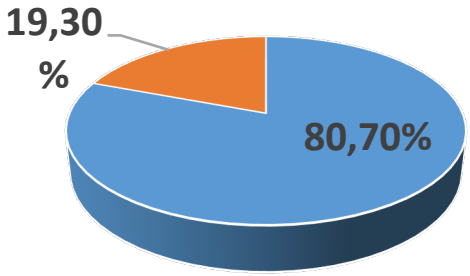


[a] Clinical and microbiological success defined as survival, negative blood cultures, temperature of 38°C or less, and peripheral white blood cell count of less than or equal to 12 000/μL (to convert to $\times 10^9$/L, multiply by 0.001).

[b] Twelve patients with meropenem- or piperacillin-tazobactam–resistant organism and 3 with *Clostridium difficile* infection.

[c] Six patients with meropenem- or piperacillin-tazobactam–resistant organism and 2 with *Clostridium difficile* infection.

MICROBIOLOGÍA



Testadas en el laboratorio de referencia

Resultados
266 (86,9%) E. coli vs. 40 (13,1%) K. pneumoniae
12 aislamientos (3,9%) no susceptibles a piperacilina/tazobactam (criterios EUCAST ≤ 8 mg/L)
No diferencias en CMI media entre grupos. Sí entre CMI de E. coli (2 mg/L) y K. pneumoniae (4 mg/L) (p< 0,001)
Producción fenotípica de BLEE confirmada en 86%
Genes de BLEE confirmados en el 85,3%. 10,2% con genes de AmpC 2% portadores de BLEE y AmpC 67,7% portadores de oxacilinasas tipo OXA-1

B-LACTAMASAS TIPO OXA-1 NO SE INHIBEN POR SULBACTAM, CLAVULÁNICO NI TAZOBACTAM[1]

Bethel CR, Distler AM, Ruszczycky MW, et al. Inhibition of OXA-1 beta-lactamase by penems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(9):3135-3143. doi:10.1128/AAC.01677-07

DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

No se pudo demostrar la no inferioridad de piperacilina-tazobactam frente a meropenem a 30 días.

Favorecen P/TZ (favorecen no inferioridad del estudio)
Mortalidad total: 7,9%. Esperada según estudios de cohortes: 16,7% → Selección de pacientes con infecciones no graves.
No control sobre antibioterapia inicial: pretratados con piperacilina-tazobactam en grupo de meropenem y pretratados con meropenem en grupo de piperacilina-tazobactam.
Permitida desescalada a ertapenem tras 5 días de tratamiento en ambos grupos.
Ausencia de cegamiento a médico, posible interrupción precoz de piperacilina-tazobactam si percepción de fracaso

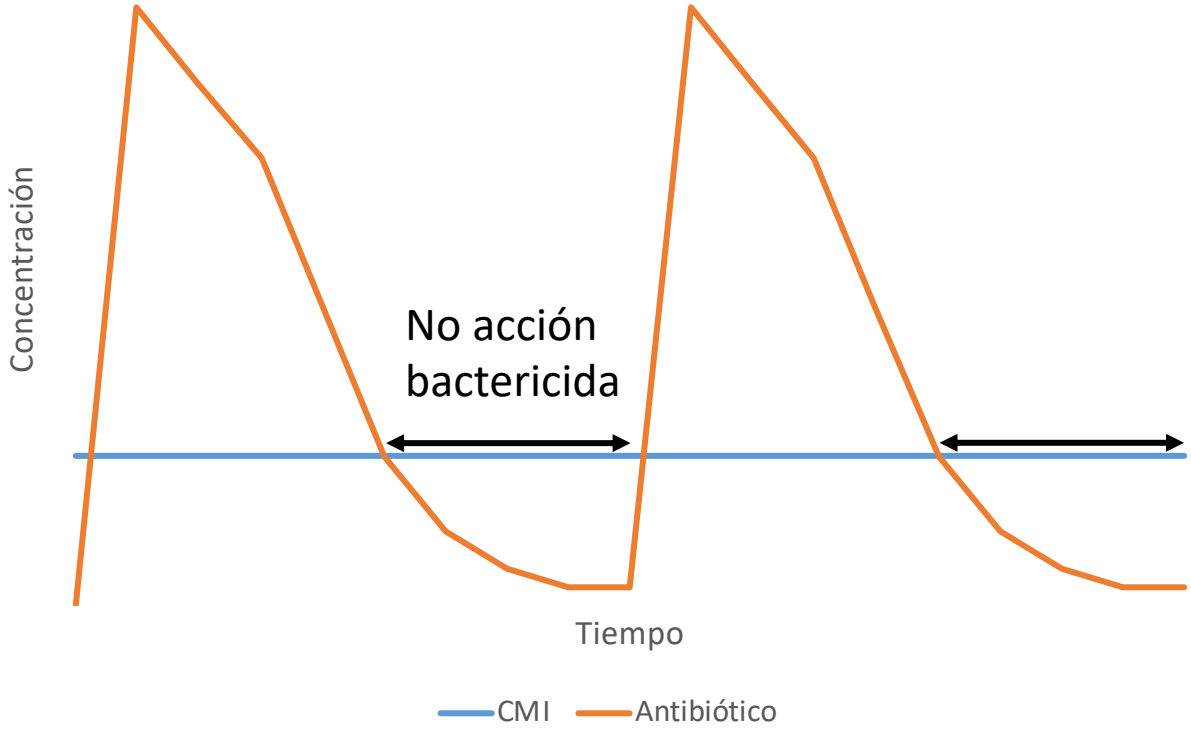
Favorecen meropenem
Se desconoce si se consigue control del foco en orígenes no urinarios de la bacteriemia (mayor % no urinario en p/tz)
Piperacilina-tazobactam administrada en bolos y no en perfusión extendida.

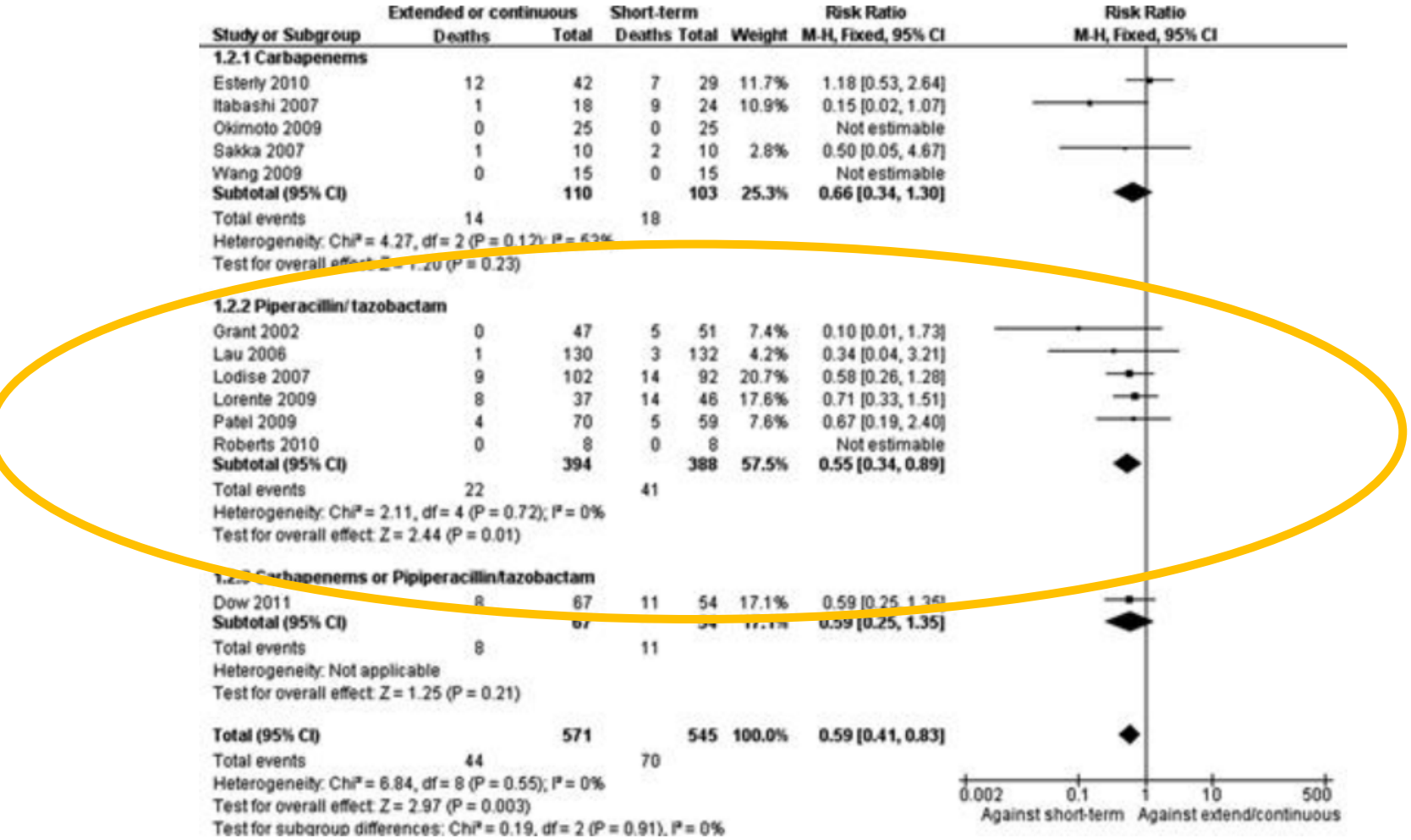
¿Deberíamos dejar de usar piperacilina-tazobactam para el tratamiento de las bacteriemias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido?

- ¿Y si es ITU sin bacteriemia?
- ¿Y si es una úlcera? ¿Y en una neumonía? ¿Y en focos abdominales?
- ¿Y ertapenem en lugar de meropenem?¿Usaríais algún otro antibiótico?
- ¿Cómo administraríais piperacilina-tazobactam y meropenem?

OPINIONES

- La mayoría de aislamientos eran potencialmente no sensibles a piperacilina-tazobactam. ¿Y en nuestro medio?
- Posología en bolos vs. Perfusión extendida:
  - Acción de los betalactámicos por “tiempo sobre CMI”





Falagas M, Tansarli G, Ikawa K, Vardakas K. **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. 2012;56(2):272-282.

MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- No todo antibiograma informado como sensible = indicado: Las betalactamasas raramente van solas. Cuidado con AmpC, OXA-1, MBL.
- Si existen dudas CONSULTAR CON MICROBIOLOGÍA.
- Posología óptima de piperacilina-tazobactam 4,5g/6 horas.
- La mayoría de betalactámicos deberían usarse en perfusión extendida → optimizar tratamientos

Antibiótico	Dosis de carga [1]	Modo de administración[2]	Estabilidad a 25ºC
Ceftazidima	Sí, en 30 minutos.	Durante 3 horas.	Al menos 48 horas, tanto en suero glucosado 5% como en suero fisiológico 0,9%.
Cefepime	Sí, en 30 minutos.	Durante 3 horas.	Al menos 48 horas, tanto en suero glucosado 5% como en suero fisiológico 0,9%.
Piperacilina-tazobactam	Sí, en 30 minutos.	Durante 4 horas.	Al menos 24 horas, tanto en suero glucosado 5% como en suero fisiológico 0,9%.
Meropenem	Sí, en 30 minutos.	Durante 3 horas.	17 horas (al menos 48 horas a 4ºC). Siempre en suero fisiológico 0,9%. Proteger de la luz solar.

Praena J, Aznar J, Gil-Navarro M, Neth O, Cisneros J. Administración de betalactámicos en perfusión extendida – Guía PRIOAM [Internet]. Guiaprioam.com.