Rev Clin Esp. 2023;224(Supl 2):S750

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

1243 - EFECTOS EN EL USO DE PERFUSIÓN EXTENDIDA DE BETALACTÁMICOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

María Concepción Ortuño Cerezo, Víctor Madrid Romero, Nuria Rodrigo Castroviejo, Joaquín Fernández López-Cuervo, Marina Pareja Martínez, María Dolores Orozco Vinent y Claudia García Loscos

Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, España.

Resumen

Objetivos: Evaluar la frecuencia y gravedad de efectos adversos en pacientes tratados con betalactámicos en perfusión extendida frente a pautas convencionales de infusión corta.

Métodos: Revisión sistemática de artículos tras una búsqueda en Embase, Cochrane, Medline y ClinicalTrials.gov. Se seleccionaron estudios en pacientes mayores de 18 años que comparasen pautas de perfusión extendida y continua (3-6 horas y 24 horas de infusión, independientemente de la dosis) frente a pautas convencionales (infusión en 20-30 minutos, independientemente de la dosis) e informasen de efectos adversos. Se empleó las herramientas RoB-2 y Robins-I-Tool para la evaluación de sesgos y la escala GRADE para determinar la calidad de la evidencia. Se optó por realizar una síntesis narrativa para resaltar las limitaciones de la evidencia existente.

Resultados: De los 1.503 resultados, se realizó una revisión manual de título y resumen, seleccionando un total de 15 estudios (fig. 1). Se aplicaron las herramientas descritas con presencia de importantes sesgos (figs. 2 y 3) y con una calidad de evidencia de moderada a muy baja. Ocho estudios eran ensayos clínicos, todos ellos aleatorizados, pero solo uno doble ciego. Seis eran ciego simple y uno no cegado. Siete eran estudios observacionales, todos ellos retrospectivos. La edad media se situaba entre los 44-69 años con ligero predominio de varones. El tamaño muestral fue muy variable con importante heterogeneidad de efectos adversos reportados, del 0 al 64%. En ningún caso se alcanzó la significación estadística (tabla 1). Solo cuatro estaban diseñados específicamente para evaluar efectos adversos. El resto no definía previamente los efectos adversos y en 7 no estaba indicado en el protocolo que se fuera a realizar la recogida. Las dosis de antibiótico estaban determinadas por protocolo de estudio o por el médico tratante, con una IMPORTANTE variabilidad en las mismas. Se admitía añadir otros antibióticos concomitantes (Tabla 1). El total de efectos adversos reportados se detalla en la tabla 2.

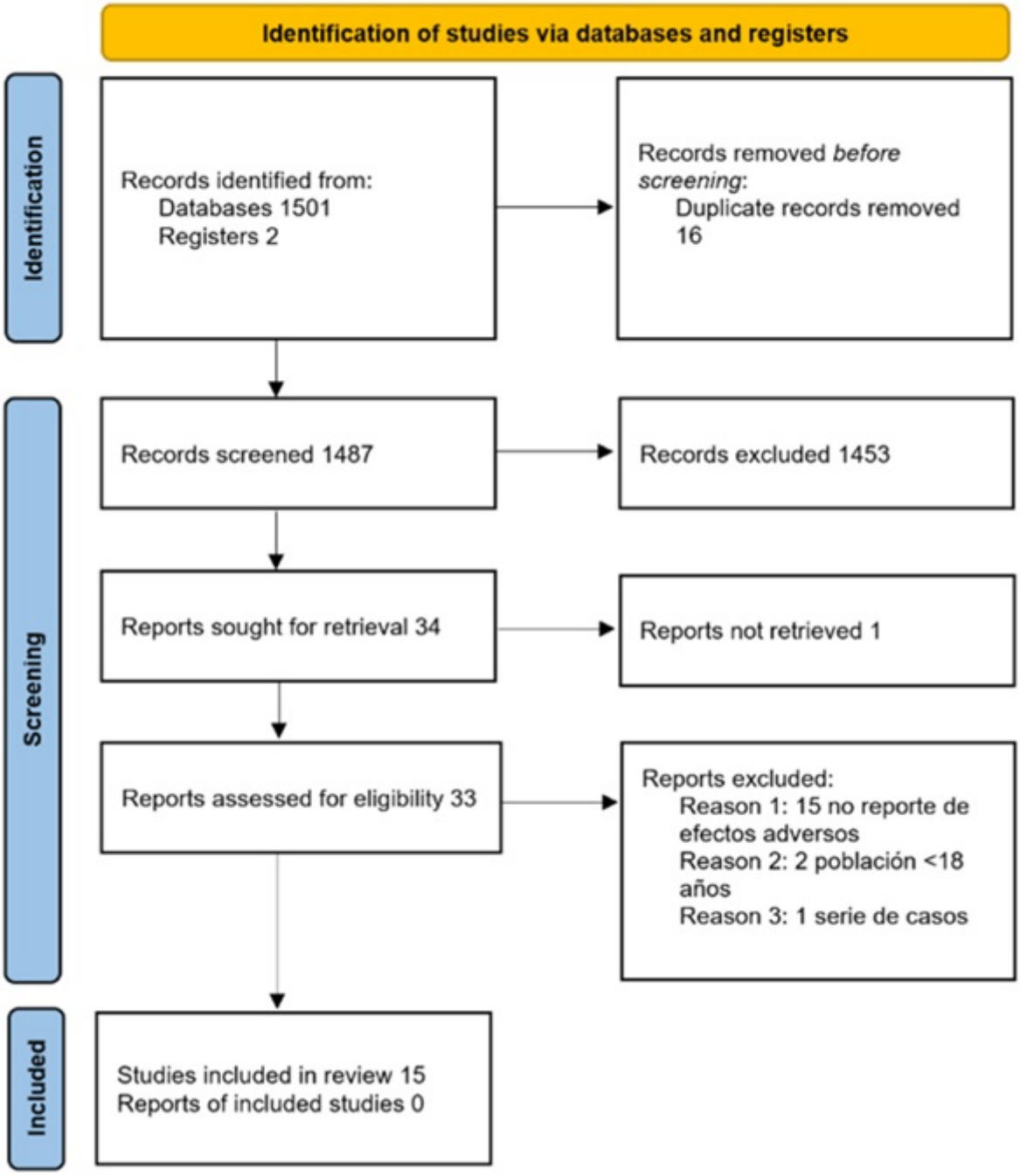
	Estudio; país; servicio	Tamaño de la muestra; n (Grupo estudio-Grupo control)	Edad media grupo estudio; años (DE)	Edad media grupo control; años (DE)	Sexo grupo estudio; varones; n (%)	Sexo grupo control; varones; n (%)	Efectos adversos definidos previamente	Antibiótico
H. Bao (2016)	Ensayo clínico aleatorizado; China; UCI	50 (25-25)	69,75 (5,97)	67,04 (7,79)	14 (56)	15 (60)	No	Piperacilina-Tazobac
I. Chytra (2012)	Ensayo clínico aleatorizado; Republica Checa; UCI	240 (120-120)	44,9 (17,8)	47,2 (16,3)	78 (65)	83 (69,2)	Sí	Meropenem
R. Ram (2018)	Ensayo clínico aleatorizado; Israel; hospitalización	123 (60-63)	60,4 (50,9-67,5)	60,1 (45,8-66,3)	37 (61,7)	45 (66,6)	Sí	Piperacilina-Tazobactam/Ceftazid
S. Hagel (2022)	Ensayo clínico aleatorizado; Alemania; UCI	249 (125-124)	67,2 (13,9)	65,3 (13,5)	80 (63,5)	92 (72,4)	No	Piperacilina-Tazobac
W. K. Lau (2006)	Ensayo clínico abierto; Estados Unidos; hospitalización	258 (128-130)	50,4 (16,58)	49,3 (17,77)	81 (63,3)	75 (57,7)	No	Piperacilina-Tazobac

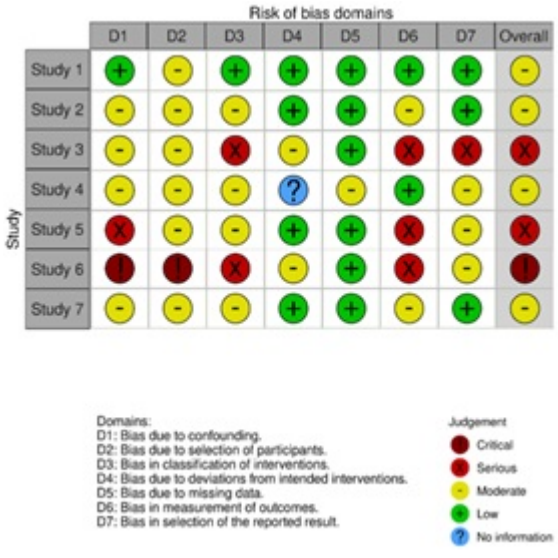
J. Cotrina-Luque (2015)	Ensayo clínico aleatorizado; España; hospitalización	78 (40-38)	64,3 (14,25)	63,8 (17,25)	26 (65)	20 (52,6)	No	Piperacilina-Tazobac
T. Lertwattanachai (2020)	Ensayo clínico aleatorizado; Tailandia; UCI	76 (38-38)	69 (19)	67 (14,6)	19 (50)	21 (55,3)	No	Meropenem
Y. Carmeli (2016)	Ensayo clínico aleatorizado; Israel; hospitalización	333 (165-168)	64,3 (14,6)	61,3 (15,3)	80 (56)	74 (54)	No	Ceftazidima-Avibact
H. Huang (2014)	Cohortes retrospectivo; China; hospitalización	68 (34-34)	47,2 (12,1)	48,4 (13,5)	20 (58,82)	14 (41,17)	No	Cefepime
E.M. Winstead (2016)	Cohortes retrospectivo; Estados Unidos; hospitalización	181 (86-95)	65,1 (16,4)	68,2 (15,4)	37 (43)	45 (47,4)	No	Piperacilina-Tazobac
H. McCormick (2015)	Casos y controles; Estados Unidos; hospitalización	200 (100-100)	62,28 (NR)	65,86 (NR)	50 (50)	45 (45)	Sí	Piperacilina-Tazobac
S. E. Cotner (2017)	Cohortes retrospectivo; Estados Unidos; Hospitalización/UCI	2390 (690-1700)	53,47 (17,1)	53,48 (16,9)	427 (61,9)	1028 (60,5)	Sí	Piperacilina-Tazobactam; Meropenem; Cefepin
K. Blair (2020)	Cohortes retrospectivo; Estados Unidos; Hospitalización/UCI	120	65,4 (16,5)	NR	63 (52,5)	NR	Sí	Piperacilina-Tazobac

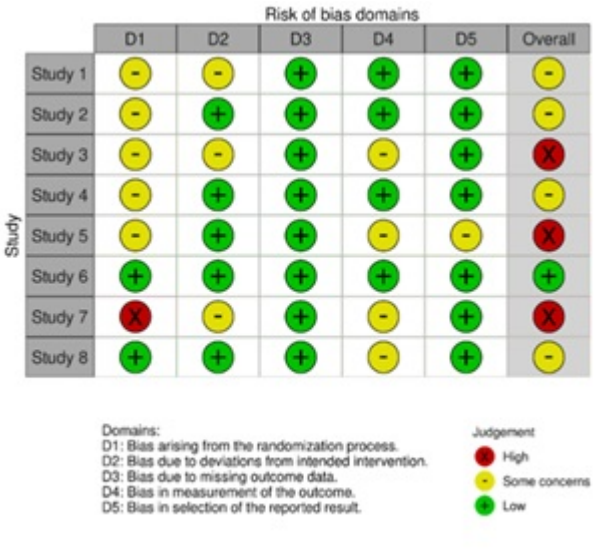
M. Mousavi (2016)	Cohortes retrospectivo; Estados Unidos; hospitalización/UCI	280 (140-140)	66 (NR)	68 (NR)	84 (60)	71 (51)	Sí	Piperacilina-Tazobac
S. Karino (2016)	Cohortes retrospectivo y casos y controles anidado; Estados Unidos; UCI	320 (160-160)	55,8 (16,5)	53,8 (17,4)	83 (52)	87 (54)	Sí	Piperacilina-Tazobac

	Infusión continua	Bolos	No especificado
Diarrea	28	39	
Nausea	8	10	
Dolor abdominal	3	5	
Rash	4	1	
Vómitos	8	6	
Convulsiones	1	1	
Cefalea, confusión, alteración de nivel de consciencia	13	17	
Flebitis	3	3	
FRA	214	354	

C. difficile	0	2	
Hipopotasemia	2	6	
Hipernatremia	12	13	
Aumento GGT	4	6	
Aumento AST	4	3	
Aumento ALT	3	3	
Trombocitosis	1	3	
No reportados	91	89	161
Nº total de pacientes	1.189	1.006	


Identification of studies via databases and registers
Identification
Records identified from:
Databases 1501
Registers 2
Records removed *before screening*:
Duplicate records removed 16
Screening
Records screened 1487
Records excluded 1453
Reports sought for retrieval 34
Reports not retrieved 1
Reports assessed for eligibility 33
Reports excluded:
Reason 1: 15 no reporte de efectos adversos
Reason 2: 2 población <18 años
Reason 3: 1 serie de casos
Included
Studies included in review 15
Reports of included studies 0


Risk of bias domains
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
Overall
Study
Study 1
Study 2
Study 3
Study 4
Study 5
Study 6
Study 7
Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.
Judgement
Critical
Serious
Moderate
Low
No information


Risk of bias domains
D1
D2
D3
D4
D5
Overall
Study
Study 1
Study 2
Study 3
Study 4
Study 5
Study 6
Study 7
Study 8
Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.
Judgement
High
Some concerns
Low

Conclusiones: No se ha evidenciado que exista un aumento de efectos adversos entre los pacientes tratados con perfusión extendida de betalactámicos frente a los que reciben terapia en bolos. Sin embargo, existen errores de manera sistemática en la recopilación de datos sobre efectos adversos, bien sea porque no se protocoliza previamente, bien porque se deja a criterio del médico tratante y al recopilador de datos, lo que somete a los estudios a un importante riesgo de sesgos. Llama la atención la prevalencia de fracaso renal agudo sobre el resto de eventos. Esto puede deberse a un diseño específico para la detección del mismo con criterios claros según las escalas AKIN y RIFLE. Se identificó una ausencia de reporte de efectos adversos de forma generalizada, así como las dificultades para aislar efectos específicos en pacientes complejos con múltiples alteraciones debido a su enfermedad de base y medicación concomitante. Es necesario mejorar los protocolos de los estudios para identificar adecuadamente los efectos adversos y realizar ensayos específicos basados en los hallazgos.

Bibliografía

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1459-544.
2. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, *et al.* Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(1):96-109.
3. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging B-lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. Int J Antimicrob Agents. 2014;43:105-13.
4. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, *et al*. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. Ann Intensive Care. 2012;2(1):37.
5. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, *et al.* Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. BMC Infect Dis. 2011;11:181.
6. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, *et al.* Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infectious Diseases. 2005;5(9):581-9.
7. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, *et al.* Prolonged intravenous infusion of antipseudomonal ß-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Lancet Infect Dis. 2017;17(2):108-20.
8. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, *et al*. Continuous versus Intermittent β-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):681-91.
9. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, *et al.* Clinical Outcomes With Extended or Continuous Versus Short-term Intravenous Infusion of Carbapenems and Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013;56(2):272-82.
10. Yang H, Zhang C, Zhou Q, *et al.* Clinical Outcomes with Alternative Dosing Strategies for Piperacillin/Tazobactam: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chemotherapy. 2019;64(1):1-10.
11. Roberts JA, Kruger P, Paterson DL *et al.* Antibiotic resistance—what’s dosing got to do with it? Crit Care Med. 2008;36(8):2433-40.
12. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, *et al*. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-55.
13. WHO. Antimicrobial resistance. 2021. https://www.who.int/news-room/fact-Sheets/detail/antimicrobial-resistance (acceso 28 abril, 2023).
14. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015.
15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, *et al.* (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.
16. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, *et al*. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. BMJ. 2016;355;i4919.

17. Sterne JAC, Savoví J, Page MJ, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, *et al.* What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ. 2008;336:995.
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
20. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020;1:7.
21. Bao HL, Lv Y, Wang D., *et al.* Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 36(3):459-66.
22. Chytra I, Stepan M, Benes J, *et al*. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. Crit Care. 2012;16(3):R113.
23. Huwyler T, Lenggenhager L, Abbas M, *et al*. Cefepime plasma concentrations and clinical toxicity: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 2017;23(7):454-9.
24. Ram R, Halavy Y, Amit O, *et al*. Extended vs bolus infusion of broad-spectrum β-lactams for febrile neutropenia: An unblinded, randomized trial. Clin Infect Dis. 2018.
25. Hagel S, Bach F, Brenner T, *et al*. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2022;48(3):311-21.
26. Lau WK, Mercer D, Itani KM, *et al*. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3556-61.
27. Cotrina-Luque J, Gil-Navarro MV, Acosta-Garcia H, *et al*. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected pseudomonas aeruginosa. International Journal of Clinical Pharmacy. 2016;38(1):70-9.
28. Lertwattanachai T, Montakantikul P, Tangsujaritvijit V, *et al*. Clinical outcomes of empirical high-dose meropenem in critically ill patients with sepsis and septic *shock*: a randomized controlled trial. J Intensive Care. 2020;8(1):26.
29. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, *et al*. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. Lancet Infect Dis. 2016;16(6):661-73.
30. Huang H, Huang S, Zhu P, *et al.* Continuous versus intermittent infusion of cefepime in neurosurgical patients with post-operative intracranial infections. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(1):68-72.

31 Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, *et al.* Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin-tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. Int J Clin Pharm [Internet]. 2016;38(5):1087-93.

32. McCormick H, Tomaka N, Baggett S, *et al*. Comparison of acute renal injury associated with intermittent and extended infusion piperacillin/tazobactam. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2015;72(11 Suppl 1):S25-30.
33. Cotner SE, Rutter WC, Burgess DR, *et al.* 2017. Influence of β-lactam infusion strategy on acute kidney injury. Antimicrob Agents Chemother. 61:e00871-17.
34. Blair K, Covington EW. Incidence and risk factors of acute kidney injury in patients receiving concomitant vancomycin and continuous-infusion piperacillin/tazobactam: A retrospective cohort study. Ann Pharmacother. 2020;54(11):1096-101.
35. Egerer G, Goldschmidt H, Salwender H, *et al*. Efficacy of continuous infusion of ceftazidime for patients with neutropenic fever after high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2000;15(2):119-23.

36. Mousavi M, Zapolskaya T, Scipione MR, *et al.* Comparison of rates of nephrotoxicity associated with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam administered as an extended versus standard infusion. Pharmacotherapy. 2017;37(3):379-85.
37. Karino S, Kaye KS, Navalkele B, *et al*. Epidemiology of acute kidney injury among patients receiving concomitant vancomycin and piperacillin-tazobactam: opportunities for antimicrobial stewardship. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:3743-50.
38. Paul M, Yahav D, Fraser A, *et al.* Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2006;57(2):176-89.
39. Lamoth F, Buclin T, Pascual A, *et al*. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4360-7.
40. Linden P. Safety profile of meropenem: An updated review of over 6000 patients treated with meropenem. Drug Saf. 2007;30(8):657-68.
41. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. Pharmacotherapy. 2014;34:653-61.
42. Gomes DM, Smotherman C, Birch A, *et al*. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. Pharmacotherapy. 2014;34:662-9.

0014-2565 / © 2023, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.