

CONTINUOUS VERSUS INTERMITTENT MEROPENEM ADMINISTRATION IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEPSIS.
THE **MERCY** RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. Monti G et al. JAMA 2023;

Ignacio Pareja, Georgia García, Samuel Gómez, Miguel Ángel García 14 - DICIEMBRE - 2023

Antibióticos betalactámicos son tiempo dependientes = su eficacia depende del tiempo en que su concentración es > CMI. RRSS y MMAA muestran que su administración extendida o continua puede reducir su mortalidad en pacientes con sepsis = sugerencia en la Surviving Sepsis Campaign. Típicamente se prescribe en administración prolongada en infecciones graves, ya que puede aumentar el aclaramiento bacteriano, reducir la emergencia de resistencia antibiótica (AB), y puede incluso reducir la mortalidad.

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

**1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ
SI LA PREGUNTA NO ES LA PREGUNTA CLÍNICA DE TU ESCENARIO, NO VALE LA PENA SEGUIR**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- La población de estudio.
- La intervención realizada y la comparación
- Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)

Puntúa su importancia según GRADE (NO RELEVANTES 1-3; IMPORTANTES 4-6; CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9)

Registro en ClinicalTrials.gov con el identificador NCT03452839

← → × 🏠 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03452839> ☆ 📄

🇺🇸 An official website of the United States government [Here's how you know](#) ▾

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

ClinicalTrials.gov [G](#)

About This Site ▾ Find Studies ▾ Data About Studies ▾ Study Basics ▾ PRS Info ▾ [M](#)

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record

 **The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.**
Read our full [disclaimer](#) for details.

COMPLETED ⓘ

Bolus Versus Continuous Infusion of Meropenem (MERCY)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT03452839

Sponsor ⓘ Università Vita-Salute San Raffaele

Information provided by ⓘ Giovanni Landoni, Università Vita-Salute San Raffaele (Responsible Party)

P: pacientes críticos con sepsis/shock séptico a los que se les prescribió meropenem por su médico tratante según su juicio clínico. Definiciones según un híbrido de las definiciones Sepsis-3 y definiciones tracionales. Sepsis, SIRS con infección sospechada o documentada y SOFA >=2.

Shock séptico, sepsis + hipoTA que precisa drogas vasoactivas e hiperlactacidemia (> 2 mmol/l) tras adecuada reposición de volumen.

Criterios de inclusión:

- >= 18 años
- ingresados en UCI
- que precisaron un tratamiento antibiótico nuevo, según juicio clínico, con meropenem
- expresaron consentimiento informado el paciente o sus familiares, o a través del Comité Ético.

Criterios de exclusión:

- retirada del consentimiento informado
- tratamiento previo con carbapenémicos
- muy baja probabilidad de supervivencia (SAPS-2 > 65)
- inmunosupresión grave (SIDA estadio 3 CDC o tratamiento con corticoides de larga duración - >0,5 mg/kg/d de metilprednisolona durante > 30 días)

I: justo tras la decisión clínica de su médico tratante administrar meropenem e independientemente de la función renal, se administra una dosis de carga de 1 g para lograr actividad bactericida precoz; si no se ha hecho en las 48 horas previas, se extraen hemocultivos y cultivos del sitio de sospecha de infección antes de la administración de la dosis de carga; la muestra respiratoria fue distal, protegida (BAL o similar), y 3 muestras de hemocultivos (con al menos 1 muestra no extraída de catéter vascular); después se distribuye a las 2 ramas:

* perfusión continua (CONT) de meropenem: versión genérica de Aurobindo Pharma, con la mayor estabilidad clínica descrita tras reconstitución, que permite la administración de 3 g a lo largo de 24 horas; versus

* perfusión intermitente (INTERM) de 1 g de meropenem cada 8 horas durante 30 - 60 minutos;

De acuerdo con consensos internacionales, la dosis de meropenem se redujo a 2 g/día si el aclaramiento de creatinina estimado era < 50 ml/min/1,73m². Y en función del juicio clínico del médico podría duplicarse la dosis (en infecciones con CMI elevadas a meropenem en los gérmenes aislados, o en casos de meningitis).

Seguimiento del paciente durante 28 días tras la administración del primer bolo, con criterios de eficacia y seguridad. La duración del tratamiento se hizo de acuerdo a la valoración clínica. Todos los pacientes recibieron tratamiento para la sepsis según guías clínicas internacionales (cita nº 25, SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2017) y protocolos disponibles de cada centro.

O: Resultado primario: compuesto de mortalidad y emergencia de bacterias panresistentes (PR, R a todas las clases / familias de antimicrobianos disponibles, con actividad intrínseca habitual frente a esos gérmenes) o extensamente resistentes (ER, extensively drug-resistant: R a todas las familias de antimicrobianos excepto 1-2 familias) a los 28 días.

Resultados 2arios:

- días vivos, y días sin antibióticos hasta el día 28º tras la aleatorización
- días vivos y sin estancia en UCI hasta el día 28º tras aleatorización
- índice SOFA acumulado hasta el día 28º (con escasa recogida de este dato tras 7º día)
- otros resultados exploratorios post hoc:
 - * mortalidad por todas las causas hasta el día 28º, y al día 90º
 - * emergencia de gérmenes ER o PR el día 28º
 - * estancia en UCI, estancia en el hospital
 - * reingreso en UCI

- Eventos adversos: crisis convulsivas, reacciones alérgicas en relación al fármaco en estudio y mortalidad.

Seguimiento final en noviembre-2022.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- ¿Se generó adecuadamente la secuencia?
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?
- ¿Son iguales en línea basal?

El estudio se define como aleatorizado a una ratio 1:1. La aleatorización es centralizada por una web por el médico tratante. Se genera una lista de aleatorización por ordenador con secuencia de bloques permutados. La aleatorización se estratifica de acuerdo con el centro de estudio (hospital).

3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....Sí

- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
- Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
- (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

El estudio se define como doble ciego. Los farmacólogos y las enfermeras de UCI recibieron un e-mail sobre la asignación del paciente, conocían la asignación del tratamiento pero no estaban implicados en la recogida o en el análisis de datos. Los pacientes, médicos e investigadores eran ciegos a la asignación del tratamiento.

Usan una técnica de doble dummy (doble cegado) para mantener ese cegamiento. Es decir, todos los enfermos recibieron una perfusión de 24 horas y una discontinua de 30-60 minutos cada 8 horas; en el grupo CONT la perfusión de 24 horas era de tratamiento activo y las perfusiones de 30-60 minutos eran de placebo, y en el grupo INTERM la perfusión de 24 horas era de placebo y la de 30-60 minutos era de principio activo.

La recogida de datos se realizó por personal entrenado que no participó en el cuidado del paciente y que era ciego a la asignación al tratamiento (EVALUACIÓN CIEGA DEL RESULTADO).

Preguntas de detalle

4. ¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?Valora.....Sí

- ¿Difieren según el grupo?
- Las pérdidas pueden depender de su valor
- ¿Se hace análisis de sensibilidad?

No parece haber pérdidas relevantes tras la aleatorización (figura de flujo, 1). De los 896 pacientes incluíbles, aleatorizan 607 a 1 u otra rama; se excluyeron 289 por los motivos descritos en la figura (cumplir criterios de exclusión, decisión del médico tratante, tema logístico, muerte precoz antes de llegar a aleatorizarse, y otros). De los 303 de rama CONT, 302 recibieron el tratamiento que tocaba y 1 recibió el tratamiento INTERM por equivocación; de los 304 de la rama INTERM todos recibieron ese tratamiento. De ellos, la mayoría (279 y 280) recibieron el tratamiento según estaba estipulado en el protocolo. Pero los aleatorizados (303 y 304) se incluyeron en el análisis primario, y un número análogo (297 y 298) se incluyeron en el análisis por protocolo.

Tienen una estrategia activa de evitar pérdidas, con un investigador CIEGO al grupo de asignación (también evaluación ciega del resultado) con seguimiento telefónico a los pacientes o cuidadores en los días 28º y 90º, que obtiene información sobre reingresos hospitalarios y supervivencia. Si no los localizaban, se pusieron en contacto con los médicos generales (general practitioner, GP), las “oficinas locales de estadísticas vitales”(?) o con una carta enviada a la dirección del paciente. Si un paciente murió antes de poder conseguir el consentimiento informado, se buscó la aprobación del comité ético para la inclusión de sus datos. Para otros resultados se hizo revisión diaria hasta el alta hospitalaria o hasta el día 28º.

5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....Sí

- Tipo de desenlaces medido y método usado
- Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
- Es diferencial la medición o no

Los desenlaces parecen lo suficientemente “de peso”. El cegamiento de los distintos pasos parece adecuado. No parece que exista una medición diferencial de esos resultados.

6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos)Sí

- **¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?**

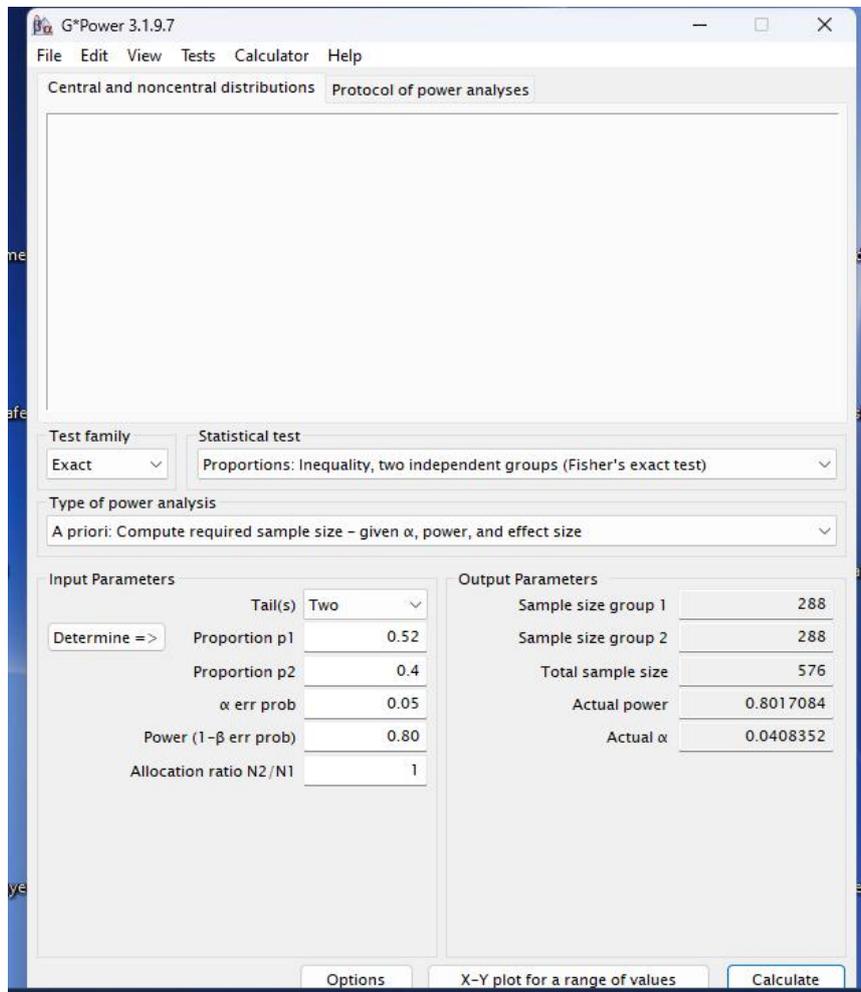
No parece que haya sesgo de publicación (publican un estudio con resultado no positivo). Los resultados expuestos son aparentemente importantes, no parece que se hayan dejado “en el tintero” desenlaces de interés que hayan querido ocultar deliberadamente. Sólo está el dato del SOFA: intentar recogerlo de forma estandarizada, pero sólo son datos fiables y frecuentes los de los primeros 7 días; pero no parece que los autores quieran ocultar el conocimiento de estos datos, sino que es posible que carezcan de ellos por no estar disponibles.

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Se determina una potencia estadística 80% y un error alfa 0,05 con una estimación del efecto del 52% en el grupo INTERM y 40% en el grupo CONT; con ello se estima un tamaño muestral de 300 en cada rama. Se plantean análisis intermedios tras incluir 150, 300 y 450 pacientes en el estudio.



Comparación de las proporciones del resultado primario con JI CUADRADO según análisis por intención de tratar. También se plantea hacer análisis de subgrupos preespecificados en el protocolo:

- pacientes con bacterias con CMI altas a meropenem (criterios EUCAST)
- pacientes con bacterias que fácilmente desarrollan R a carbapenémicos,
- fallo renal agudo establecido (estadios I, F, L y E de la clasificación RIFLE) al ingreso
- gravedad reflejada al ingreso con el índice SAPS-II, SOFA , o la necesidad de inotropos/drogas vasoactivas
- sexo masculino
- edad (≥ 65 años)
- tratamiento antihipertensivo
- pacientes afectos o no con enfermedad renal crónica.

También se realiza análisis por protocolo según el principio de AIT modificado (pacientes con bacterias MR pero con sensibilidad a meropenem). Se calculó riesgo relativo (RR) con regresión log-lineal y aproximación normal para el cálculo del error estándar (SE). Se realizaron otros análisis de subgrupos a posteriori (post hoc). Se planteó hacer un modelo de regresión logística con selección por pasos para identificar predictores del resultado primario. En ese análisis las distintas variables se expresaron como odds ratio (OR).

También se calculó un análisis post hoc del tiempo hasta el evento, dirigido a muerte por cualquier motivo, con IC 95% con un log-rank test. Se valoró el riesgo competitivo de muerte teniendo en cuenta varios factores: emergencia de bacterias ER o PR y muerte a los 28 días.

Pacientes ingresados en 31 UCIs de 26 hospitales en 4 países (Croacia, Italia, Kazahstan y Rusia) incluidos entre 5-junio-2018 y 9-agosto-2022.

Se aleatorizaron 303 en la rama de perfusión continua (CONT) y 304 a la rama de perfusión intermitente (INTERM).

Características de ambas ramas similares.

- Edad media 64 años (DE 5), 203 (33%) mujeres.
- 23-28% con diabetes (menos en el grupo CONT). Fallo renal crónico 19-16% (más en el grupo CONT). Antibióticos en los 3 meses previos 67-65% (algo más en grupo CONT).
- IMC mediana 26 (23 - 30), pocos pacientes con pesos extremos.
- ventilación mecánica invasiva (tubo orotraqueal o traqueostomía): 74%. No reflejan otros dispositivos invasivos, pero debe ser alto.
- Mayoría (369 -61%-) tuvieron shock séptico, restantes sepsis.
- Infección de foco conocido: 70-64% (algo mayor en el grupo CONT), 33% respiratorias, 9,6-8,1% digestivas, 9,6-5,1% bacteriemias por catéter, genitourinarias 5,5-4,1%.
- Mediana de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta aleatorización 9 días (RIQ 3-17 días), por tanto infecciones predominantemente nosocomiales. Mediana de duración del tratamiento con meropenem 11 días (RIQ 6-17 días).

Recibieron una dosis mediana de antibiótico de 24 g en el grupo CONT y 21 g en el grupo INTERM. Hasta 443 (74%) recibieron antibióticos antes de la aleatorización (la opción más prescrita fueron glicopéptidos). 30% pacientes no tienen aislamiento de germen causal. Los gérmenes más frecuentes fueron: Klebsiella, Pseudomonas y E coli.

Resultado primario: grupo CONT 142 / 303 (47%) vs grupo INTERM 149/304 (49%), RR 0,96 (IC 95% 0,81-1,13).

Ningún resultado 2ario alcanzó significación estadística.

- al día 28, 3 días sin antibiótico (rango intercuartil 0-15) en el grupo CONT vs 2 (0-15) en el grupo INTERM. Es decir, de esos 28 días, 25 vs 26 días que reciben tratamiento antibiótico.
- mediana de días fuera de UCI al día 28º de 0 (0-19 días) en ambos grupos. EL 50% DE PACIENTES SEGUÍAN INGRESADOS EN UCI AL DÍA 28º (pacientes graves).
- mortalidad a 28 días, sin diferencias: 30% CONT vs 33% INTERM (RR 0,92; 0,73 - 1,17).
- sin diferencia de mortalidad a 90 días: 42% en ambas ramas, sin diferencia en ambos grupos en el tiempo hasta mortalidad.
- emergencia de ER o PR: 24% CONT vs 25% INTERM
- No se reportó ningún caso con crisis convulsiva o reacción alérgica.

No diferencias en el análisis de subgrupos o de subgrupos: según hospital, con el AIT modificado (por protocolo). tampoco mostró diferencias el análisis univariante o multivariante.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....**SÍ**

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

En líneas generales sí.

Dosis de carga de 1 g: práctica recomendable, que ocasionalmente no se cumple. Quizá eso reste algo de validez externa al trabajo.

La forma genérica de meropenem con estabilidad 24 horas no es la que usamos con asiduidad. El excipiente distinto, que permite esa posología diaria única, puede influir en esa ausencia de

eficacia comparada frente a la invocada en otros trabajos que sí sugieren diferencia entre la perfusión corta y extendida-larga. Como no disponemos de datos PK/PD puede que ambas terapias se asocien a no cumplimiento de objetivos terapéuticos PK/PD (que el tiempo por encima de CMI sea elevado).

La dosis (3 g al día) es inferior a la que se usa habitualmente (6 g al día); las dosis totales finales, a lo largo de todo el tratamiento, parecen bajas. Se podría haber planteado un estudio con dosis mayores, 2 g cada 8 h versus 6 g al día en perfusión continua, que no sabemos si podría mostrar diferencias entre ambas ramas. PARA UN SIGUIENTE ESTUDIO.

Pocas infecciones genitourinarias (en nuestro medio sería el 2º, después de las respiratorias). muchos llevan glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina), no sería así en nuestro medio.

La situación en nuestro medio sería análoga a la reflejada en el estudio, pero con alguna diferencia: el germen más habitual en nuestro medio es Pseudomonas, seguido de otros BGN como E coli o Klebsiella. La mortalidad parece análoga a nuestro medio, mayor en cuadros respiratorios, y menos sucesivamente en intestinales > urinarios > bacteriemias por catéter. La frecuencia de infecciones sin germen identificado parece también bastante similar.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....Sí

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Creemos que sí. Quizá sólo se echan en falta datos de PK/PD. De todos modos, tampoco en España se disponen de kits de detección habitual de niveles de meropenem, con lo que su determinación en UCIs de distintos países podría ser bastante desigual. Solo se aportan datos clínicos.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....CON DUDAS

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Desconocemos el coste del meropenem con ese excipiente con estabilidad durante 24 h. En teoría no supone ahorro de dosis. Pero teniendo en cuenta que no hay beneficio aparente, la única ventaja que supondría sería la comodidad de administración.

Con las pequeñas diferencias frente a nuestro medio, y con el dato de que se han usado dosis menores a las habituales (3 g al día para un paciente con IMC 26, parece una dosis algo justa), con los datos de este trabajo no cambiaría mi percepción sobre tratamiento con perfusiones extendidas con betalactámicos; es sólo un estudio, y con algunas limitaciones. También serviría para decir en voz alta que es demasiado aventurado asegurar que con ajustes PKPD conseguimos reducir la mortalidad de nuestros pacientes con sepsis.

En pacientes críticos con sepsis, la administración continua de meropenem no mejora el compuesto de mortalidad y emergencia de gérmenes R a los 28 días frente al tratamiento con perfusión intermitente.

Resulta extraño que obtengan un resultado combinado de un evento duro (mortalidad a corto plazo) con un evento algo menor (emergencia de resistencias a corto plazo). posiblemente sea más importante a nivel epidemiológico la valoración de aparición de resistencias a medio (meses)

- largo plazo (incluso medio - 1 año) en el ambiente de desarrollo de este estudio, las UCIs. Remiten al Apéndice para justificar la inclusión de ese aspecto, aparición de gérmenes R, como parte del resultado principal del estudio.

Se plantean hacer un doble análisis matemático: por intención de tratar (AIT) y por protocolo (APP). En algunos estudios con el primero no se obtienen resultados estadísticamente significativos que sí se logran con el segundo. Para asegurar la bondad de la aleatorización y la comparabilidad de los grupos, en estudios planteados como el actual de SUPERIORIDAD, es recomendable el AIT frente al APP.