

# Desescalada desde antipseudomónicos en pacientes con bacteriemia por Enterobacterales: Ensayo aleatorizado SIMPLIFY. Resultados preliminares.

LE López Cortés<sup>1</sup>, E Moreno Mellado<sup>1</sup>, M Delgado-Valverde<sup>1</sup>, J Goikoetxea-Agirre<sup>2</sup>, LM López Soria<sup>2</sup>, MT Pérez Rodríguez<sup>3</sup>, L Martínez Lamas<sup>3</sup>, C Fariñas<sup>4</sup>, C Ruiz de Alegría Puig<sup>4</sup>, A Romero Palacios<sup>5</sup>, MC Martínez Rubio<sup>5</sup>, C Sáez Bejar<sup>6</sup>, C de las Cuevas<sup>6</sup>, A Martín Aspas<sup>7</sup>, F Galán<sup>7</sup>, JR Yuste<sup>8</sup>, J Leiva-León<sup>8</sup>, G Bou<sup>9</sup>, I Torres Beceiro<sup>9</sup>, E Calbo<sup>10</sup>, M Xercavins-Valls<sup>10</sup>, MA Goenaga-Sánchez<sup>11</sup>, D Vicente Anza<sup>11</sup>, JJ Castón<sup>12</sup>, M Recio<sup>12</sup>, E Merino<sup>13</sup>, JC Rodríguez<sup>13</sup>, C Rosso-Fernández<sup>14,15</sup>, P Retamar-Gentil<sup>1</sup>, J Rodríguez Baño<sup>1,15</sup>, grupo de estudio Simplify.

1. Hospital Universitario Virgen Macarena; 2. HU de Cruces, Barakaldo; 3. CHU de Vigo; 4. HU Marqués de Valdecilla; 5. HU de Puerto Real, Cádiz; 6. HU de la Princesa, Madrid; 7. HU Puerta del Mar, Cádiz; 8. CU de Navarra; 9. HU A Coruña; 10. H. Mutua Terrasa, Barcelona; 11. HU de Donostia; 12. HU Reina Sofía, Córdoba; 13. HGU Dr. Balmis, Alicante; 14. Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos; 15. Hospital Universitario Virgen del Rocío.



**Datos de contacto:**  
Luis Eduardo López Cortés  
UC de Enf. Infecc. y Microbiología  
luislopezcortés@gmail.com

**código: 22011**

## Introducción:

- El consumo actual de antibióticos de amplio espectro nos obliga a buscar alternativas con seguridad y eficacia comparables.
- El objetivo de la desescalada es reducir la presión antibiótica a la vez que optimizar su uso, seleccionando no sólo los antibióticos en función de su espectro, sino también de su impacto ecológico, del foco de la bacteriemia y las características PK/PD del antibiótico.
- La ausencia de ensayos clínicos específicos y el progresivo desarrollo de una "medicina defensiva" son algunas de las razones por las que el cumplimiento de esta estrategia sigue siendo menor de lo deseado.

## Objetivo:

- Estudiar el impacto pronóstico de la desescalada a un antibiótico de espectro reducido frente a continuar tratamiento con un betalactámico antipseudomónico de amplio espectro en pacientes con bacteriemia por Enterobacterales.

## Material y método:

- Ensayo clínico (EudraCT 2015-004219-19) pragmático, fase III, de no inferioridad (margen 10%). Aleatorización 1:1, estratificada por foco urinario.
- 21 hospitales de 3<sup>er</sup> nivel nacionales entre octubre de 2016 y enero de 2020. Se incluyeron pacientes adultos hospitalizados con bacteriemia monomicrobiana por Enterobacterales.
- Variable principal:** curación clínica en el día 30 tras la aleatorización. Margen de no inferioridad de 10%.
- Brazo control:** continuar con el betalactámico antipseudomónico que se utilizó de forma empírica.
- Brazo experimental:** desescalada al primer fármaco sensible en el siguiente orden: ampicilina 2 g IV/6h, TMP/SMX 160/800 mg IV/8-12h (sólo en el caso de foco urinario sin abscesos), cefuroxima 750-1000 mg/8h, cefotaxima 1-2g IV/8h o ceftriaxona 1 g/12-24h, amoxicilina/clavulánico 1000/125 mg IV/8h, ciprofloxacino 400 mg IV/12h, ertapenem 1-2g/24h.
- Criterios de inclusión:** (1) recibir un betalactámico antipseudomónico empírico activo en las 1<sup>as</sup> 24 h tras la toma del hemocultivo; (2) enterobacteria sensible al menos a uno de los antibióticos del brazo experimental; (3) requerir  $\geq 5$  días de tratamiento IV.
- Criterios de exclusión:** (1) Esperanza de vida  $<30$  días; (2) Embarazo o lactancia; (3) Enterobacteria productora de carbapenemasa; (4) Neutropenia grave ( $<500$  células/mm<sup>3</sup>); (5) Duración prevista del tratamiento  $>28$  días.

## Resultados:

**Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en la PITm**

CARACTERÍSTICAS	BRAZO CONTROL (n=167)	BRAZO EXPERIMENTAL (n=164)
Edad mediana (DE)	71.9 (12.2)	69.5 (12.8)
Género femenino	71 (42.5)	64 (39.0)
Índice de Charlson mediano (RIQ)	3 (1-5)	2.5 (1-4)
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	21 (12.6)	19 (11.6)
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	29 (17.4)	21 (12.8)
Neoplasia sólida, n (%)	54 (32.3)	55 (33.5)
Neoplasia hematológica, n (%)	2 (1.2)	3 (1.8)
Diabetes, n (%)	64 (38.3)	56 (34.1)
Insuficiencia renal crónica, n (%)	39 (23.4)	37 (22.6)
Uropatía obstructiva, n (%)	15 (9.0)	18 (11.0)
Hepatopatía crónica, n (%)	19 (11.4)	18 (11.0)
Patología biliar obstructiva, n (%)	38 (22.8)	29 (17.7)
Tratamiento inmunosupresor, n (%)	17 (10.2)	30 (18.3)
Tipo de adquisición, n (%)		
• Comunitaria	79 (47.3)	89 (54.3)
• Relacionada con los cuidados sanitarios	44 (26.3)	48 (29.3)
• Nosocomial	44 (26.3)	27 (16.5)
Gravedad al diagnóstico, n (%)		
• Sin criterios de sepsis	63 (37.5)	55 (33.5)
• Sepsis	69 (41.3)	61 (37.2)
• Sepsis grave	28 (16.8)	31 (18.9)
• Shock séptico	7 (4.2)	17 (10.4)
Foco de la bacteriemia, n (%)		
• Desconocido	6 (3.6)	10 (6.1)
• Urinario	65 (38.9)	61 (37.2)
• Abdominal	14 (8.4)	16 (9.8)
• Respiratorio	2 (1.2)	2 (1.2)
• Piel y partes blandas	0 (0.0)	4 (2.4)
• Catéter	12 (7.2)	7 (4.3)
• Biliar	67 (40.1)	62 (37.8)
• Otros	1 (0.6)	2 (1.2)
Pitt score mediano (RIQ)	0 (0-1)	0 (0-2)
Días hasta aleatorización, mediana (RIQ)	3 (2-6)	3 (2-4)
Duración de tratamiento IV, mediana (RIQ)	7 (6-8)	5 (3-7)
Duración de tratamiento oral, mediana (RIQ)	3 (0-6)	3 (0-6)
Duración total del tratamiento, mediana (RIQ)	11 (9-14)	8.5 (6-12)
Tratamiento oral secuencial, n (%)		
• Ertapenem	2 (1.7)	0 (0.0)
• Ciprofloxacino	92 (77.3)	20 (20.4)
• Cefuroxima	17 (14.3)	26 (26.5)
• Cefixima	1 (0.8)	12 (12.2)
• TPMX/SMX	2 (1.7)	6 (6.1)
• Amoxicilina/clavulánico	4 (3.4)	15 (15.3)
• Amoxicilina	1 (0.8)	19 (19.4)

**Tabla 2. Resultados principales en la PITm.**

VARIABLES	BRAZO CONTROL (n=167)	BRAZO EXPERIMENTAL (n=164)	Diferencia absoluta(%)	IC 95%	Valor de p
Curación clínica día 5	153 (91.6)	150 (91.5)	-0.10	[-0.051, +∞]	0.49
Curación microbiológica día 5	150 (89.2)	146 (89.0)	-0.20	[-0.058, +∞]	0.48
Curación clínica día 30, n (%)	154 (92.2)	144 (87.8)	-4.40	[-0.098, +∞]	0.10
Curación clínica día 60	146 (87.4)	142 (86.6)	-0.80	[-0.068, +∞]	0.41
Curación microbiológica día 60	139 (83.2)	137 (83.5)	0.30	[-0.064, +∞]	0.47
Exitus día 60	9 (5.4)	7 (4.3)	-1.10	[-0.049, +∞]	0.32
Mediana de días de ingreso (RIQ)	9 (7-17)	10 (7-20)			
Recidiva hasta el día 60	18 (10.8)	9 (5.5)	-5.30	[-0.102, +∞]	0.04

- De los 344 pacientes aleatorizados, 331 recibieron al menos una dosis de antibioterapia IV (PITm), siendo 167 asignados al brazo control y 164 al experimental.
- No hubo diferencias significativas respecto a la edad o la comorbilidad entre los pacientes de ambos brazos.
- Tampoco hubo diferencias respecto al tipo de adquisición o la gravedad clínica coincidiendo con la bacteriemia (Tabla 1).
- Un total de 154 (92,2%) pacientes en el brazo control y 144 (87,8) en el brazo experimental presentó curación clínica en el día 30 (diferencia de riesgo, -4.40% [IC95% 1 cola [-0.098, +∞]; p = 0,09).
- No hubo diferencias respecto a la mortalidad en el día 60 (diferencia de riesgo, -1.10% [IC95% 1 cola [-0.049, +∞]; p = 0,32).

## Conclusión:

En pacientes con bacteriemia por Enterobacterales, el tratamiento antibiótico dirigido de espectro reducido fue no inferior a continuar con un betalactámico antipseudomónico de amplio espectro respecto a la curación clínica en el día 30 en la PITm.