

Recomendaciones sobre el Tamizaje y Uso de Piperacilina/Tazobactam en Infecciones por Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido (β LEEs)

German Esparza,¹ María Virginia Villegas,² Silvio Vega,^{3,*} en nombre de los Comités de Microbiología⁴ y de Antimicrobianos, PROA y Resistencia⁵ de la Asociación Panamericana de Infectología (API).

¹Presidente, Comité de Microbiología, Asociación Panamericana de Infectología (API), Bogotá, Colombia.

²Presidente, Comité de Antimicrobianos, PROA y Resistencia, Asociación Panamericana de Infectología (API), Cali, Colombia.

³Presidente, Asociación Panamericana de Infectología (API), Panamá, Panamá.

⁴Listado Completo de Miembros al Final.

⁵Listado Completo de Miembros al Final.

Rev Panam Enf Inf 2019; 2(1):1-3.

Recibido 15 Mayo 2019 – Aceptado 26 Mayo 2019.

Copyright © 2019 Esparza et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

En septiembre del año 2018, fueron publicados en la revista JAMA, los resultados del estudio MERINO [1]. En este ensayo clínico aleatorizado controlado de no inferioridad, se pretendió evaluar el efecto de la terapia dirigida/definitiva entre Piperacilina/tazobactam versus Meropenem sobre la mortalidad al día 30, de pacientes con bacteriemia por *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftriaxona [2-4]. Los hallazgos principales del estudio se resumen a continuación:

- Los autores enrolaron pacientes en 32 instituciones de salud de 9 países, y fueron aleatorizados a recibir: Piperacilina/tazobactam 4,5 gm cada 6 horas (188 pacientes) y Meropenem 1 gm cada 8 horas (191 pacientes) una vez se tenían resultados de hemocultivos y antibiogramas (por el método manual o automatizado disponible en la institución). Los dos antibióticos fueron genéricos (de cualquier marca) y fueron administrados en 30 minutos de infusión.
- El 56% de las bacteriemias fueron nosocomiales y el 44% restante, de la comunidad.
- Se determinó que el foco de la bacteriemia era tracto urinario en 61% de los casos y causados por *E. coli* productor de betalactamasas de espectro expandido (β LEEs) en un 87%.
- El desenlace primario fue mortalidad a los 30 días por cualquier causa post aleatorización. Un total de 23/187 (12,3%) de los pacientes en el

brazo de Piperacilina/tazobactam tuvieron como desenlace primario mortalidad comparado con 7/191 (3,7%) para el brazo de Meropenem (diferencia de riesgo, 8,6%, IC95% 3,4% a 14,5%; riesgo de relativo [RR] 3,4, IC95% 1,5 a 7,6; p=0.002).

- La conclusión del estudio MERINO, es que el uso de Piperacilina/tazobactam para el tratamiento definitivo/dirigido de bacteriemias por *E. coli* o *K. pneumoniae*, resistentes a ceftriaxona, resultó ser **inferior** a Meropenem. Estos hallazgos no apoyan el uso de Piperacilina/tazobactam en este escenario.
- En el material suplementario del estudio, se reporta que >80% de los aislamientos producían CTX-M (la β LEE más común en Latinoamérica).
- El análisis posterior a la publicación, realizando tamizaje de las cepas por microdilución en caldo de referencia en el laboratorio central (Australia), encontró que >20% de las cepas eran **falsamente** sensibles a Piperacilina/tazobactam con los métodos empleados (manuales y automatizados) en los laboratorios participantes en el estudio (datos pendientes por publicación).

Teniendo en cuenta el potencial impacto de estos resultados sobre el desenlace clínico de los pacientes y el concepto de “uso apropiado de antibióticos”, los Comités de Microbiología y Antimicrobianos, PROA y

Resistencia de la Asociación Panamericana de Infectología (API), consideran apropiado emitir una posición unificada y sugerir las siguientes acciones que deben ser discutidas al interior de los Comités de PROA institucionales.

Acciones desde el Laboratorio de Microbiología:

1. Idealmente, tamizar Piperacilina/tazobactam por el método de microdilución en caldo (manual o automatizado). Incluir controles internos y externos con cepas de referencia. (Consulte el manual CLSI M100S-29th para mayor información) [5]. Consulte además el desempeño de la prueba de Piperacilina/tazobactam con el proveedor de su sistema automatizado de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

2. El tamizaje de Piperacilina/tazobactam por el método de difusión en gradiente debe evitarse por reportes de falsa sensibilidad *in vitro*. Así mismo, los resultados para disco difusión presentan discordancia con el método de referencia. Se sugiere precaución con los resultados sensibles en cepas productoras de βLEEs y aplicar de forma estricta los controles de calidad recomendados por CLSI.

3. Continuar realizando la prueba confirmatoria para la detección de Betalactamasas de Espectro extendido (βLEEs) en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Esta prueba se aplica para aislamientos con resultado intermedio o resistente a ceftriaxona y/o ceftazidime. (Para métodos manuales consulte el manual CLSI M100S-29th) [5]. Los test de βLEEs incorporados en los sistemas automatizados de microbiología tienen un desempeño aceptable, pero deben ser controlados.

4. Se sugiere editar a resistente o suprimir del informe el resultado sensible de Piperacilina/tazobactam en aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de βLEEs para infecciones severas (bacteriemias, neumonías, infecciones intra-abdominales, infecciones del Sistema Nervioso Central entre otras).

5. Discutir internamente el informe de sensibilidad a Piperacilina/tazobactam en infecciones urinarias por βLEEs. Consideramos que el manejo con piperacilina/tazobactam para ITU complicadas en cepas de *E. coli* βLEEs (+) con CIM más bajas respecto a los puntos de corte CLSI (idealmente ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$) debe ser estrictamente definido por infectología o el equipo de PROA ya que es un antibiótico de primera elección en *Pseudomonas aeruginosa* o infecciones mixtas y solo una alternativa en caso de no tener otra opción terapéutica como Ertapenem. No se recomienda su informe en ningún caso para aislamientos de *K. pneumoniae* βLEEs (+).

6. En sitios de alta endemicidad de βLEEs, y donde se disponga de pruebas de diagnóstico rápido (multiplex PCR o Maldi-Tof), discutir en el comité de PROA la indicación adecuada de Piperacilina/tazobactam cuando se identifiquen *E. coli* y *K. pneumoniae*, en infecciones severas como bacteriemias y neumonías.

7. Tamizar alternativas terapéuticas de acuerdo con el lineamiento del PROA y la disponibilidad de antibióticos en la institución.

Acciones desde el PROA:

1. El uso de Piperacilina/tazobactam, debe idealmente estar circunscrito al manejo de infecciones por *P. aeruginosa* sensibles. Considere su uso en infusión prolongada o extendida para optimizar el $T > \text{MIC}$.

2. Considere el uso de Piperacilina/tazobactam en primera instancia para *P. aeruginosa* y evite su uso para infecciones causadas por microorganismos entéricos, es una meta de todo programa de PROA.

3. Evite el uso empírico de Piperacilina/tazobactam para infecciones severas (inclusive con foco urinario) en pacientes con factores de riesgo para tener una infección por una bacteria productora de βLEE o sitios de alta endemicidad de βLEEs. Considerar opciones como ertapenem en pacientes estables o meropenem en pacientes críticos. Otras alternativas pueden discutirse al interior del comité de PROA de acuerdo con los antibióticos disponibles y su epidemiología local.

4. En instituciones con alta endemicidad de βLEEs, si se cuenta con métodos de diagnóstico rápido (multiplex PCR o Maldi-Tof), considerar el *switch* de Piperacilina/tazobactam a ertapenem (en estabilidad hemodinámica) o meropenem o imipenem (en shock séptico) cuando se tenga identificación de *E. coli* y *K. pneumoniae*; y con el resultado completo del antibiograma considerar de-escalamiento de acuerdo con el PROA.

5. Evite el uso de Piperacilina/tazobactam como terapia definitiva en aislamientos sensibles (aún con CIM baja) de *E. coli* o *K. pneumoniae* productores de βLEEs aislados especialmente en bacteriemias, infecciones del tracto urinario (UTI) complicadas y neumonías. Para otras patologías dependerá de los antibióticos disponibles

6. En países o instituciones en donde no se cuenta con Ertapenem, el uso de Piperacilina/tazobactam para aislamientos productores de βLEEs, debe restringirse a aislamientos de *E. coli* exclusivamente, recuperados en infecciones urinarias, con sensibilidad *in vitro* (CIM ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$) y con estabilidad hemodinámica. Considerar

infusiones prolongadas extendidas. Consulte con el infectólogo.

7. Evite el uso de Piperacilina/tazobactam como terapia dirigida para *Klebsiella pneumoniae* productor de βLEEs y/o resistente a Ceftriaxona en cualquier muestra ante la falta de datos clínicos contundentes sobre su eficacia.

8. En pacientes estables hemodinamicamente, con aislamientos de *E. coli* o *K. pneumoniae* productores de βLEEs, ante la ausencia de ertapenem y con resultado resistente para Piperacilina/tazobactam, la elección terapéutica debe ser consultada con el infectólogo.

Recomendamos adicionalmente vigilar la calidad de los medicamentos administrados en la institución para garantizar desenlaces clínicos adecuados.

Referencias

- Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, Alenazi TH, Arabi Y, Falcone M, Bassetti M, Righi E, Rogers BA, Kanj S, Bhally H, Iredell J, Mendelson M, Boyles TH, Looke D, Miyakis S, Walls G, Al Khamis M, Zikri A, Crowe A, Ingram P, Daneman N, Griffin P, Athan E, Lorenc P, Baker P, Roberts L, Beatson SA, Peleg AY, Harris-Brown T, Paterson DL; MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). 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. JAMA. 2018 Sep 11;320(10):984-994.
- Hayden MK, Won SY. Carbapenem-Sparing Therapy for Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: The Search Continues. JAMA. 2018 Sep 11;320(10):979-981.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Kahlmeter G. Antibiotics for Ceftriaxone-Resistant Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections. JAMA. 2019 Feb 12;321(6):612-613.
- Prevel R, Berdai D, Boyer A. Antibiotics for Ceftriaxone-Resistant Gram-Negative Bacterial Bloodstream Infections. JAMA. 2019 Feb 12;321(6):613.
- Weinstein MP (Chairholder). M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Edition, CLSI, Wayne, USA.

Autor Corresponsal: Silvio Vega. Asociación Panamericana de Infectología, Ciudad de Panamá, Panamá. Email: sivedel13@gmail.com

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

⁴Comité de Microbiología de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

German Esparza, Colombia (Presidente)
Jeannete Zurita, Ecuador
Patricia García, Chile
Flavia Rossi, Brasil
Rolando Soloaga, Argentina
Alfonso Javier Rodríguez-Morales, Colombia
Amador Goodridge, Panamá
Manuel Guzmán Blanco, Venezuela
Silvio Vega, Panamá.

⁵Comité de Antimicrobianos, PROA y Resistencia de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

María Virginia Villegas, Colombia (Presidente)
Silvio Vega, Panamá
Manuel Guzmán Blanco, Venezuela
Luis Cuellar, Perú
Luis Bavestrello, Chile
Gabriel Levy Hará, Argentina
Rodolfo Quiros, Bolivia
Carlos Rodríguez-Taveras, Rep. Dominicana
Alfredo Ponce de León, México
Rudy López, Guatemala.