

## ANEXO 1.

### PROPUESTA DE GESTIÓN DEL DESABASTECIMIENTO DE PIPERACILINA/ TAZOBACTAM

#### CONTEXTO

Piperacilina/ tazobactam (PT) es una combinación de antibióticos de amplio espectro con actividad frente a un número elevado de enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobios, enterococos (sensibles a ampicilina), estreptococos y estafilococos (sensibles a meticilina).

PT se usa frecuentemente como tratamiento empírico para infecciones moderadas y graves de distinto origen, en muchos casos relacionadas con la asistencia sanitaria. Es el caso de la sepsis/ bacteriemia sin foco, infecciones intraabdominales, infecciones de herida quirúrgica, infecciones osteoarticulares, infecciones de piel y partes blandas (incluyendo pie diabético), infecciones respiratorias, infecciones urinarias e infecciones del área ORL. No se recomienda PT para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central.

Tiene un papel importante en la política antibiótica hospitalaria, ya que contribuye a disminuir presión sobre los carbapenémicos en las indicaciones anteriores, diversificando la prescripción de antibióticos. El desabastecimiento de PT reduce de manera significativa las opciones de tratamiento antimicrobiano y pone en riesgo la optimización del tratamiento antimicrobiano, pudiendo producir un incremento del uso de carbapenemes.

#### OBJETIVO

Resumir las principales indicaciones de PT, así como las mejores alternativas terapéuticas posibles, para facilitar que la PT disponible se use en aquellas situaciones en las que tiene un mayor valor, con el fin de minimizar los riesgos derivados de su desabastecimiento.

Un aspecto fundamental en este contexto es la adaptación e implementación de estas indicaciones a las circunstancias de cada centro, tarea que habitualmente recae en los Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA). Es oportuno recalcar que la puesta en marcha de los equipos PROA es una de las principales recomendaciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). En caso de aquellos hospitales que todavía no cuenten con un Equipo PROA, la Comisión de Infecciones del centro deberá articular la forma para adaptar estas indicaciones y garantizar su adecuado cumplimiento y monitorización.

#### INDICACIONES DE PIPERACILINA/ TAZOBACTAM

Las tablas 1, 2 y 3 resumen de una manera general las principales indicaciones de PT y las alternativas que se plantean en cada caso. Estas recomendaciones están basadas en documentos elaborados por los equipos PROA del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y del Hospital Universitario Clínico Lozano Blesa de Zaragoza para esta situación excepcional de desabastecimiento.

LAS INDICACIONES DE USO DE PT DEBEN SER ADAPTADAS EN CADA CENTRO A SUS CIRCUNSTANCIAS EPIDEMIOLÓGICAS Y DE PRESCRIPCIÓN A TRAVÉS DE SU GUÍA DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO. LA SELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO MÁS ADECUADO PUEDE REQUERIR SER CONSULTADA DE FORMA INDIVIDUALIZADA CON UN EXPERTO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS O UN MICROBIÓLOGO, ESPECIALMENTE CUANDO SE HAGA FUERA DE LAS INDICACIONES APROBADAS.

## 1. Indicaciones de PT como tratamiento dirigido

Se refiere a aquellas circunstancias en que, existiendo información microbiológica y tras su interpretación, PT tiene un valor significativo porque es la alternativa más eficaz o porque permite evitar la utilización de  $\beta$ -lactámicos estratégicos: carbapenemes, ceftolozano/ tazobactam y ceftazidima/ avibactam. En tabla 1 se plantean los tratamientos alternativos.

De mayor a menor prioridad de la indicación, se restringirá el uso de PT siempre que sea posible en:

1. Infecciones moderadas/ graves causadas por microorganismos resistentes a otros  $\beta$ -lactámicos, **cuando PT sea el  $\beta$ -lactámico más activo.**
2. Infecciones moderadas/ graves polimicrobianas o monomicrobianas por **microorganismos sensibles a PT pero resistentes a  $\beta$ -lactámicos de menor espectro** (p. ej. amoxicilina/ clavulánico, cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª y 4ª generación), evitando la utilización de carbapenémicos cuando sea posible

**Tabla 1. Indicaciones de PT como tratamiento dirigido: alternativas**

INDICACIÓN	CONDICIÓN	ALTERNATIVAS
<b>Infecciones por <i>P. aeruginosa</i>:</b> -neumonías -piel y partes blandas -vías urinarias altas	La selección del antibiótico debe ser guiada por el antibiograma y tipo de infección/ paciente	- Ceftazidima - Cefepima - Piperacilina/ tazobactam - Carbapenemes (si las opciones anteriores no son activas o no están disponibles) - Ciprofloxacino - Aztreonam (pacientes alérgicos a otros b-lactámicos)
<b>Infecciones por Enterobacterias BLEE:</b> - neumonías - piel y partes blandas - vías urinarias altas		- Amoxicilina/ clavulánico - Cotrimoxazol (urinarias) - Aminoglucósidos (urinarias) - Piperacilina/ tazobactam - Carbapenemes (si las opciones anteriores no son activas o no están disponibles) - Ciprofloxacino - Aztreonam (pacientes alérgicos a otros b-lactámicos)
<b>Infecciones urinarias por Enterobacterias BLEE:</b> - cistitis		- Fosfomicina-trometamol - Nitrofurantoína

INDICACIÓN	CONDICIÓN	ALTERNATIVAS
Infecciones intraabdominales por <i>P. aeruginosa</i>	La selección del antibiótico debe ser guiada por el antibiograma y tipo de infección/ paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftazidima +/- metronidazol</li> <li>- Cefepima +/- metronidazol</li> <li>- Piperacilina/tazobactam</li> <li>- Carbapenemes (si las opciones anteriores no son activas o no están disponibles)</li> <li>- Ciprofloxacino + metronidazol</li> <li>- Aztreonam + metronidazol (pacientes alérgicos a otros b-lactámicos)</li> </ul>
Infecciones intraabdominales por enterobacterias BLEE		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilina/clavulánico (preferentemente si inóculo bajo. P. ej. foco biliar drenado)</li> <li>- Piperacilina/tazobactam (preferentemente si inóculo bajo. P. ej. foco biliar drenado)</li> <li>- Cotrimoxazol + metronidazol</li> <li>- Carbapenemes (si las opciones anteriores no son activas o no están disponibles)</li> </ul>

## 2. Indicaciones de PT como tratamiento empírico

La priorización de estas indicaciones dependerá del nivel de suministro disponible, así como de la epidemiología de cada centro y de la política antibiótica previa al desabastecimiento.

### 2.1. Indicaciones de PT como tratamiento empírico donde se debe priorizar el uso de PT frente a las alternativas disponibles

- Infecciones moderadas/ graves, potencialmente polimicrobianas en las que las alternativas son frecuentemente de mayor espectro o utilizando antibióticos estratégicos.
- La selección del antibiótico en estos síndromes debe adaptarse a las circunstancias individuales de cada paciente.

**Tabla 2. Indicaciones de PT como tratamiento empírico donde, siempre que esté disponible, se debe utilizar PT frente a las alternativas disponibles.**

INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN HABITUAL	ALTERNATIVAS
<b>Infecciones intraabdominales</b>		
Peritonitis secundaria o absceso intrabdominal tras intervención quirúrgica/relacionado con la asistencia sanitaria	Piperacilina/tazobactam¥	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem*¥</li> <li>- Imipenem*¥</li> </ul> <p>* El uso de un carbapenem es preferente sobre PT en caso de paciente con sepsis (grave)/ shock séptico o con infección/ colonización previa por Enterobacterias BLEE</p>
	¥ Puede ser necesario añadir otros antibióticos con cobertura frente a Gram-positivos (P. ej. <i>Enterococcus</i> ) o antifúngicos según las circunstancias (gravedad, riesgo de resistencia individualizado) del paciente	

INDICACIÓN	RECOMENDACIÓN HABITUAL	ALTERNATIVAS
<b>Colecistitis aguda complicada</b> <b>Colangitis</b>	Piperacilina/tazobactam $\text{¥}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem*<math>\text{¥}</math></li> <li>- Imipenem*<math>\text{¥}</math></li> </ul> <p>* El uso de un carbapenem es preferente sobre PT en caso de paciente con sepsis (grave)/shock séptico o con infección/colonización previa por Enterobacterias BLEE</p>
$\text{¥}$ Puede ser necesario añadir otros antibióticos con cobertura frente a Gram-positivos (P. ej. <i>Enterococcus</i> ) o antifúngicos según las circunstancias (gravedad, riesgo de resistencia individualizado) del paciente		
<b>Infecciones de piel y partes blandas</b>		
<b>Infección moderada/grave de pie diabético o tras fracaso de tratamiento antibiótico</b>	Piperacilina/tazobactam $\text{¥}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime + Metronidazol</li> <li>- Ertapenem</li> <li>- Meropenem*</li> <li>- Imipenem*</li> </ul> <p>* El uso de meropenem e imipenem es preferente sobre PT y sobre cefepime/metronidazol en caso infección/colonización conocida por Enterobacterias BLEE (en este caso, también ertapenem).</p>
$\text{¥}$ Puede ser necesario añadir otros antibióticos con cobertura frente a Gram-positivos (P. ej. SARM) según las circunstancias (gravedad, riesgo de resistencia individualizado) del paciente		
<b>Infecciones polimicrobianas de piel y partes blandas:</b> - Infecciones de herida quirúrgica tras cirugía ORL, maxilofacial y abdominal - Fascitis necrotizante/mionecrosis (pared abdominal/periné)	Piperacilina/tazobactam $\text{¥}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime + Metronidazol*</li> <li>- Meropenem*</li> <li>- Imipenem*</li> </ul> <p>* El uso de carbapenem es preferente sobre PT y sobre cefepime/metronidazol en caso infección/colonización conocida por Enterobacterias BLEE</p>
$\text{¥}$ Puede ser necesario añadir otros antibióticos con cobertura frente a Gram-positivos (P. ej. SARM) según las circunstancias (gravedad, riesgo de resistencia individualizado) del paciente		
<b>Otros síndromes infecciosos</b>		
<b>Enterocolitis necrosante (neonatos)</b>		Ceftriaxona + vancomicina + amikacina

**2.2. Indicaciones donde PT es una opción válida para tratamiento empírico donde se puede plantear el uso de alternativas**

- Infecciones moderadas/ graves, en las que es necesaria la utilización de amplio espectro, incluyendo cobertura para *P. aeruginosa*
- Con frecuencia existen alternativas de menor espectro o sin problemas de suministro, aunque estas dependen tanto de la epidemiología local como de las circunstancias individuales de cada paciente.
- La utilización de PT en estas indicaciones dependerá del nivel de suministro disponible.

**Tabla 3. Indicaciones de PT como tratamiento empírico donde se puede plantear el uso de alternativas**

Síndrome	Opciones de tratamiento	Comentarios
<b>Infecciones respiratorias</b>		
<b>Sinusitis en paciente inmunodeprimido</b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento)</li> <li>- Carbapenem si 1ª y 2ª opción no disponibles o no apropiadas</li> <li>- Considerar la posibilidad de infección por <b>hongo filamentoso</b> en algunos casos.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime + Clindamicina</li> <li>- Ceftazidima + Clindamicina</li> </ul>	
	2ª opción	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacilina/tazobactam</li> </ul>	
	3ª opción	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem</li> <li>- Imipenem</li> </ul>		
<b>Otitis externa maligna</b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento)</li> <li>- Carbapenem si 1ª y 2ª opción no disponibles o no apropiadas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime</li> <li>- Ceftazidima</li> </ul>	
	2ª opción	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacilina/ tazobactam</li> </ul>	
	3ª opción	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem</li> <li>- Imipenem</li> </ul>		
<b>Reagudización de EPOC con riesgo de <i>P. aeruginosa</i> y gravedad clínica</b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento).</li> <li>- Carbapenem si 1ª y 2ª opción no disponibles o no apropiadas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefepime</li> <li>- Ceftazidima</li> </ul>	
	2ª opción	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacilina/ tazobactam 4g iv/8-6h</li> </ul>	
	3ª opción	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem</li> <li>- Imipenem</li> </ul>		

Síndrome	Opciones de tratamiento	Comentarios
<b>Neumonía de inicio comunitario (absceso/ aspiración) en pacientes con riesgo elevado de resistencia</b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento).</li> <li>- Carbapenem si 1ª y 2ª opción no disponibles o no apropiadas (p. ej. riesgo alto de BLEE)</li> </ul>
	- Cefepime + Clindamicina	
	- Ceftazidima + Clindamicina	
	2ª opción	
	- Piperacilina/tazobactam	
<b>Neumonía de inicio en la comunidad en inmunodeprimidos o pacientes en riesgo de <i>P. aeruginosa</i></b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento).</li> <li>- Añadir azitromicina 500 mg iv/24h</li> <li>- Carbapenem si si 1ª y 2ª opción no disponibles</li> </ul>
	- Cefepime	
	- Ceftazidima	
	2ª opción	
	- Piperacilina/tazobactam	
<b>Neumonía nosocomial</b>	3ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbapenem de elección en pacientes con alto riesgo de BLEE (p. ej. colonización/infección reciente)</li> <li>- Según la gravedad y factores de riesgo asociados estos pacientes pueden necesitar: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Segundo agente para bacilos gramnegativos (amikacina)</li> <li>b) Antibiótico frente a SARM</li> </ul> </li> </ul>
	- Cefepime	
	- Ceftazidima	
	2ª opción	
	- Piperacilina/tazobactam	
<b>Otros síndromes infecciosos</b>	3ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El uso de <b>PT</b> y <b>meropenem</b> es preferente sobre cefepime y ceftazidima si foco abdominal u ORL</li> <li>- Carbapenem de elección si sepsis (grave)/shock séptico o con infección/colonización por Enterobacterias BLEE.</li> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento).</li> <li>- Puede ser necesario añadir cobertura para SARM o doble cobertura para gramnegativos en función de la focalidad, gravedad y factores individuales.</li> </ul>
	- Meropenem	
	- Imipenem	
	1ª opción	
	- Cefepime	
<b>Neutropenia febril</b>	- Ceftazidima	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El uso de <b>PT</b> y <b>meropenem</b> es preferente sobre cefepime y ceftazidima si foco abdominal u ORL</li> <li>- Carbapenem de elección si sepsis (grave)/shock séptico o con infección/colonización por Enterobacterias BLEE.</li> <li>- Precaución con cefepime en ancianos o pacientes con alteración de la función renal (vigilar signos de encefalopatía durante el tratamiento).</li> <li>- Puede ser necesario añadir cobertura para SARM o doble cobertura para gramnegativos en función de la focalidad, gravedad y factores individuales.</li> </ul>
	2ª opción	
	- Piperacilina/tazobactam	
	3ª opción	
	- Meropenem	
- Imipenem		

Síndrome	Opciones de tratamiento	Comentarios
<b>Infección del tracto urinario febril relacionada con la asistencia sanitaria</b>	1ª opción	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preferencia de fosfomicina sobre amikacina en pacientes con insuficiencia renal.</li> <li>- Debe evitarse el uso de aminoglucósidos más de 2-3 días si no es necesario según los resultados microbiológicos</li> <li>- En casos de sepsis/shock séptico, preferencia de carbapenem. Considerar ampliar cobertura (G+, GN y/o hongos) según el caso (tinción de gram de orina, antecedentes, etc)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilina/clavulánico + Amikacina o Fosfomicina</li> </ul>	
	2ª opción	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piperacilina/tazobactam</li> </ul>	
	3ª opción	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meropenem</li> <li>- Imipenem</li> </ul>		