



Uso racional de piperacilina tazobactam

Dr. Angel Leal, Dra. QF. Irene Wood

Resumen

La resistencia antimicrobiana (RAM) es una amenaza creciente para la salud global, estrechamente relacionada con el uso inadecuado de antibióticos, especialmente en entornos como las unidades de cuidados intensivos (UCI). Estudios epidemiológicos demuestran que hasta un 50% de las prescripciones de antibióticos son inapropiadas, lo que favorece la aparición de infecciones por patógenos multirresistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos como piperacilina-tazobactam (PT), incluidos en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS, son fundamentales para el tratamiento de infecciones graves, pero su uso indiscriminado aumenta el riesgo de resistencia. PT actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana y betalactamasas, y posee indicación aprobada para múltiples contextos clínicos. La implementación de Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) es clave para promover el uso racional de este y otros fármacos, considerando la epidemiología local y las características del paciente. En Uruguay, la adopción del Plan de Acción Global contra la RAM ha impulsado la creación de PROA, aunque persiste la falta de un sistema nacional de vigilancia de consumo de antimicrobianos. La adecuada selección y desescalada de antibióticos, junto con el seguimiento de patrones de resistencia, son esenciales para preservar la eficacia de los antimicrobianos en el futuro.

Palabras claves. Resistencia antimicrobiana. Piperacillin tazobactam. *Pseudomonas aeruginosa*.

Resistencia antimicrobiana en el mundo

Estudios epidemiológicos han demostrado una **asociación entre el consumo de antibióticos, la aparición y diseminación de resistencia antimicrobiana (RAM), particularmente en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI)**. El tratamiento de las cada vez más frecuentes infecciones multirresistentes genera desafíos, y en ocasiones, nos deja sin opciones adecuadas. La creciente amenaza de la RAM debida al uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro hace imperioso el desarrollo de estrategias para reducirla ¹.

Se estima que la mortalidad atribuida a la RAM es de aproximadamente 1.14 millones personas en reportes recientes y con una predicción de 10 millones de muertes para el año 2050 ^{1,2}.

En los últimos años, **el aumento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos (BGN) ha representado un desafío significativo para la salud pública global**. Factores como el uso indiscriminado de antibióticos y la falta de programas robustos de control de infecciones

contribuyen a la propagación de estos patógenos. Existen datos que demuestran que hasta 50% del uso de antibióticos en entornos clínicos es inapropiado. Uruguay no escapa de esta realidad donde las opciones de antibióticos cada vez son más reducidas comprometiendo la efectividad y aumentando la mortalidad asociada³⁻⁵.

Antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam (PT), imipenem/cilastatina y meropenem presentan excelente actividad contra numerosos microorganismos, incluyendo BGN como *Pseudomonas aeruginosa*. Los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* multi y extremadamente resistentes a fármacos son causas frecuentes de infecciones nosocomiales graves que pueden comprometer la selección de la terapia antimicrobiana. Antibióticos como PT están incluidos entre la lista Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana, pero con un riesgo relativamente alto de desarrollar resistencia bacteriana^{4,6,7}.

El porcentaje marcado de prescripción irracional inicial se asocia con un mayor riesgo de RAM como fue mencionado pero también, incidencia de efectos adversos, infecciones oportunistas y un aumento en los costos sanitarios⁴.

Se profundizará a continuación sobre PT donde se ha documentado un aumento constante de su consumo y la preocupación de desarrollo de BGN multirresistentes, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*.

Aspectos básicos y de uso en piperacilina tazobactam

PT (J01CR05) es una combinación a dosis fija de un antibiótico β -lactámico (piperacilina) con un inhibidor de β -lactamasas (tazobactam). Posee amplio espectro para bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo en este último grupo *Pseudomonas aeruginosa*⁸⁻¹¹.

Piperacilina tiene como mecanismo de acción la inhibición de la síntesis de peptidoglicano y tazobactam es un inhibidor de numerosas betalactamasas que con frecuencia se asocian por la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas. En cuanto a sus parámetros PK/PD, el efecto bactericida es tiempo dependiente, es decir, que la eficacia del tratamiento depende del tiempo durante el cual la concentración plasmática se encuentra por encima de la concentración inhibitoria mínima ($T > CIM$)⁸⁻¹¹.

Se administra por vía intravenosa, alcanzando concentraciones máximas a los 30 minutos. Ambos compuestos se unen a proteínas plasmáticas en aproximadamente 30%. Sufre una amplia distribución en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y hueso. La distribución en el líquido cefalorraquídeo es escasa en ausencia de inflamación meníngea. Tanto piperacilina como tazobactam sufren metabolismo hacia metabolitos menos activos. Se excretan a través del riñón principalmente, aunque una pequeña proporción también es excretada por la bilis, siendo la semivida de eliminación de 0,7-1,2 horas⁸⁻¹¹.

Dado su perfil farmacológico posee múltiples indicaciones aprobadas por las agencias internacionales (Administración de Alimentos y Medicamentos [FDA] y Agencia Europea de Medicamentos, [EMA]) como son ^{10,11}:

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada a ventilación mecánica.
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis).
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético).
- Bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.
- Neutropenia febril en aquellos pacientes con sospecha de infección bacteriana.

Considerando estos atributos mencionados e indicaciones aprobadas, se podría dar un uso empírico excesivo de PT en múltiples infecciones donde se sospeche factores predisponentes para microorganismos multirresistentes o con criterios de severidad. Se impone la necesidad de que en la selección inicial del antimicrobiano se tome en cuenta la epidemiología local más allá de las indicaciones aprobadas a nivel internacional.

La dosis habitual de PT en pacientes con función renal normal es 4,5 g cada 8 o 6 horas dependiendo la situación clínica. Se ha propuesto distintas formas de infusión, como extendida o prolongada y que estas se asocian a mejores resultados clínicos y menor mortalidad, sin embargo, la evidencia es de calidad moderada y sería un aspecto a profundizar dado que la mayoría de los datos se desprenden de pacientes críticos, con infecciones específicas y graves ⁸⁻¹².

Sus principales reacciones adversas se describen en la Tabla 1. Se destaca su capacidad de inducir resistencia a otros antibióticos y predisposición a infección por *Clostridioides difficile*. Cabe mencionar que, si bien PT no es un antibiótico de alto costo *per se*, dado su intervalo posológico reducido, requiere de personal capacitado para su administración considerando además el material para su infusión ^{10,11}.

Tabla 1. Clasificación de reacciones adversas de PT por frecuencia ^{10,11}

Frecuencia	Reacción adversa
Muy frecuente >1/10	Diarrea
Frecuente >1/1000 a <1000	Infección por candida, trombocitopenia, anemia, insomnio, cefalea, dolor abdominal, vómitos, náuseas, estreñimiento, dispepsia, erupción, prurito, fiebre, reacción en el lugar de inyección y alteración del perfil hepático
Poco frecuentes 1/1000 a <1/100	Leucopenia, hipopotasemia, convulsiones, hipotensión, flebitis, tromboflebitis, sofocos, eritema multiforme, urticaria, erupción maculopapular, artralgia, mialgia, escalofríos e hipoglucemia
Raras >1/10000 a <1/1000	Colitis pseudomembranosa, agranulocitosis, epistaxis, estomatitis y necrosis epidérmica tóxica.
Frecuencia no conocida	Delirio, neumonía eosinofílica, pancitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitosis, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, hipersensibilidad, hepatitis,

	ictericia, síndrome de Steven Johnson, dermatitis exfoliativa, DRESS, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis bullosa, púrpura, insuficiencia renal, nefritis túbulo intersticial y prolongación del tiempo de hemorragia.
--	---

Uso de piperacilina tazobactam en distintos contextos clínicos y estrategias para considerar disminuirlo

El uso de antibióticos con efecto anti *Pseudomonas* para infecciones por Enterobacterales (por ej. *E. coli*, *K. pneumoniae* y otros) va en contra de los principios de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA) y de las recomendaciones de manejo antibiótico racional y debe estar limitado a infecciones documentadas por *P. aeruginosa* o pacientes con factores de riesgo por microorganismos resistentes (inmunosuprimido, internación previa y/o prolongada, etc) ¹³.

Estudios retrospectivos y datos nacionales describen un ascenso de consumo de PT ^{1,5}. Algunas de las prescripciones pueden estar injustificadas, sea por diagnóstico, perfil PK/PD poco favorable para la situación clínica, falta de ajuste o desescalada por antibiograma o en paciente con enfermedad renal crónica avanzada.

Se presenta una dificultad al momento de posicionar el uso de otros antimicrobianos sobre PT en base a la evidencia, dado que los datos se desprenden de ensayos clínicos controlados de no inferioridad, inferencias microbiológicas, análisis PK/PD, estudios observacionales y opinión de expertos, quedando relegadas los resultados de seguridad entre los objetivos, entre otras variables que pueden ser de interés. En la tabla 2 se presentan algunos datos de evidencia de uso de piperacilina tazobactam y otros antibióticos con efecto anti *Pseudomonas*.

Tabla 2. Uso de PT y otros antibióticos con efecto anti *Pseudomonas aeruginosa* ¹⁴⁻¹⁶

Autor, año.	Indicación	Intervención	n= pacientes	Variable eficacia	Resultado
Gerlach AT et al, 2019.	Bacteriemia o neumonía con aislamiento de <i>Ps. aeruginosa</i> en pacientes con clearance renal aumentado.	FEP 2 g cada 8 horas versus PT 4.5 g cada 8 horas. Ambos en perfusión extendida.	102 (FEP =36, PT=66).	T>CIM y resolución clínica sin necesidad de escalar el antibiótico.	Aquellos en tratamiento con FEP presentaron T>CIM más altas (93.6 vs. 57.2, $P < 0.001$) y mejores resultados clínicos (91.7% vs. 74.2%, $P = 0.039$).
Ghalaut et al, 2011.	Neutropenia febril (< 1000 cels/mm) en pacientes hemato oncológicos (asociada principalmente a infecciones urinarias, respiratorias y cavidad oral).	PT 4.5 g cada 6 horas + AMK 20 mg/kg dosis única versus CAZ 40 mg/kg cada 8 horas + AMK 20 mg/kg dosis única.	40 (PT/AMK =20, CAZ/AMK =20).	Cura clínica .	Mejor respuesta en grupo PT/AMK (65%, n=13 vs. 60%, n=12). $P > 0.05$.
Babich et al, 2020.	Bacteriemia por <i>Pseudomonas</i>	Tratamiento en monoterapia	767 (CAZ = 213,	Mortalidad a 30 días	Mortalidad de 17.4%, 20% y 16% con CAZ,

	<i>aeruginosa</i> en pacientes hospitalizados.	pacientes con CAZ, carbapenemico y PT.	carbapenems =210, PT =344).	cualquier causa.	carbapenemico y PT respectivamente. No hubo significancia estadística.
--	--	--	-----------------------------	------------------	--

AMK = amikacina, CAZ = ceftazidima, FEP = cefepime, PT = piperacilina tazobactam

Estrategias para fomentar el uso racional de PT

La selección de PT como terapia empírica depende del conocimiento sobre las bacterias causantes más comunes en distintas condiciones a nivel local, la efectividad reportada de este fármaco y el perfil de sensibilidad y resistencia locales. Por ello, para regular el uso empírico de antibióticos, en muchas instituciones, incluyendo el Hospital de Clínicas, se han desarrollado un conjunto de guías y/o flujogramas para orientar la terapéutica empírica y mejorar los desenlaces clínicos^{3,13,17}.

Así mismo en la línea de estrategias de optimización de antimicrobianos, **la desescalada es una de las herramientas esenciales que debe ir de la mano según la evolución clínica y los estudios microbiológicos.** La prevalencia de la desescalada varía ampliamente según la referencia bibliográfica. Las razones más comunes para que el prescriptor no recurra a esta estrategia incluye temor debido al estado clínico del paciente (paciente grave, infectado por microorganismo resistente) o la costumbre de mantener el antibiótico dada mejoría sintomática a pesar de contar con otras opciones potencialmente más adecuadas, sea por la conveniencia o el espectro^{1,4}.

Implementar herramientas para apoyar a los prescriptores en la selección racional de antibióticos es una intervención factible y que ha demostrado ser una actividad costo-efectiva. Entre otras herramientas y reforzando algunas mencionadas, se encuentran:

- Implementación y reforzamiento de los PROA.
- Realización de Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) para conocer patrones de prescripción y uso.
- Promoción del desarrollo de guías y/o protocolos asistenciales según foco clínico y/o microorganismos y seguimiento del cumplimiento del mismo.
- Énfasis en la importancia de desescalada según resultados microbiológicos, foco infeccioso y características del paciente.
- Ajuste de tratamiento antibiótico considerando los parámetros PK/PD para establecer regímenes de dosificación adecuados, no solo por el microorganismo aislado sino, las subpoblaciones con potencial resistencia durante el tratamiento.
- Evaluación caso a caso de la necesidad de implementar medidas restrictivas de antibióticos clave con autorización por parte del equipo PROA o enfermedades infecciosas.

A nivel internacional, el aumento sostenido de la RAM sumado a la baja perspectiva de que se desarrollen nuevos antibióticos a corto plazo, constituyen amenazas para la salud humana y animal. Las causas de este aumento son multifactoriales y multisectoriales por lo que la OMS

propuso la estrategia de “One Health” para su abordaje y en conjunto con las agencias de Naciones Unidas se planteó a la Asamblea Mundial de Salud, la necesidad de elaborar un Plan de Acción Mundial sobre la RAM, aprobado en 2016 ¹⁸.

En 2019 Uruguay, como miembro de la OMS/OPS, adoptó la iniciativa del Plan de Acción Global contra la RAM, y en dicho contexto el Ministerio de Salud Pública (MSP) aprobó una Ordenanza que propone que todas las instituciones prestadoras de salud deben desarrollar e implementar PROA, basados en lineamientos técnicos establecidos por el MSP y la OMS. La implementación de estos programas a nivel institucional tiene como objetivo el fomentar el uso responsable y racional de los antimicrobianos con el fin de mejorar el resultado de la salud de los pacientes a lo largo de todo el proceso asistencial. En 2022, el MSP estableció una serie de “Recomendaciones para la constitución y funcionamiento de los PROA en los prestadores del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS)” ^{18,19}.

Nuestro país no cuenta aún con un sistema nacional de vigilancia de consumo de antimicrobianos funcionante, por lo cual se hace necesario su rápida implementación a partir de fuentes de datos fiables y representativas del consumo real de antimicrobianos que permita el análisis desagregado por ámbitos sanitarios ^{18,19}.

Es necesario avanzar en una vigilancia anual continua para monitorizar la progresión de uso y resistencia a PT. En este contexto, el primer antecedente surge en 2024, cuando se publican los primeros resultados sobre evaluación de equipos PROA realizada en 2022 y 2023. El 64% de las instituciones de salud convocadas reportaron el dato de consumo de 4 antimicrobianos seleccionados para el año 2023. PT fue uno de los cuatro antibióticos seleccionados para evaluar la implementación y funcionamiento de los PROA en distintos centros de salud, junto a meropenem, colistina y vancomicina. El informe mostró que el consumo global de antibióticos fue mayor en 2023 respecto a 2021, para los 4 antimicrobianos seleccionados. El aumento se produjo fundamentalmente por aumento de uso en áreas diferentes a las UCI para meropenem, PT y vancomicina, y por aumento de uso de colistina en las UCI. A pesar de estos resultados a nivel global y país, los datos disponibles del uso de antibióticos y funcionamiento de los PROA a nivel institucional son limitados, incluyendo el ámbito del hospital universitario ⁵.

Conclusiones

La RAM es una amenaza global creciente, favorecida en gran medida por el uso irracional de antibióticos como PT, cuyo consumo excesivo y en situaciones clínicas injustificadas, compromete su eficacia/efectividad y favorece infecciones multirresistentes. Dado que es un recurso terapéutico valioso, su empleo debe ser cuidadoso y respaldado por evidencia clínica sólida. Uruguay, aunque ha avanzado en la regulación de la implementación de planes como los PROA, aún carece de una vigilancia sistemática del consumo, lo que dificulta una gestión y vigilancia eficaz de los antibióticos. En este contexto, resulta necesario reflexionar sobre el equilibrio entre la oportunidad clínica y la responsabilidad en el uso de antimicrobianos, clave para preservar su utilidad futura.

Cómo citar este artículo

Leal A, Wood I. Uso racional de piperacilina tazobactam. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2025. [Citado: año, mes] 2025;16(2). Año; volúmen(número). 8 p.

Bibliografía

1. Arain S *et al.* Drug Utilization Evaluation and Impact of Pharmacist Interventions on Optimization of Piperacillin/Tazobactam Use: A Retrospective Analysis and Prospective Audit. *Antibiotics* (Basel). 2023 Jul 15;12(7):1192. doi: 10.3390/antibiotics12071192.
2. World Medical Association. AMR Bulletin 4.0 [Internet]. Ferney-Voltaire: WMA; 2025 [citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2025/05/AMR-Bulletin-4.0.pdf>
3. Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas. Pautas de diagnóstico y tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos extremadamente resistentes productores de carbapenemasas [Internet]. Montevideo. 2024 [citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/pautas-de-diagnostico-y-tratamiento-de-infecciones-por-bacilos-gram-negativos-extremadamente-resistentes-productores-de-carbapenemasas-rev-med-urug-2024-40-s1-1>
4. Alsaleh NA *et al.* Evaluating the appropriateness of carbapenem and piperacillin-tazobactam prescribing in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2020 Nov;28(11):1492-1498. doi: 10.1016/j.jsps.2020.09.015.
5. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Evaluación de equipos y programas de optimización del uso de antimicrobianos [Internet]. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; [fecha desconocida] [citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/evaluacion-equipos-programas-optimizacion-uso-antimicrobianos>
6. Kunz Coyne AJ *et al.* Therapeutic Strategies for Emerging Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis Ther.* 2022 Apr;11(2):661-682. doi: 10.1007/s40121-022-00591-2.
7. World Health Organization. 2021 AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
8. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª edición. McGraw-Hill.
9. Jesús Flórez. Farmacología humana. 6ª edición. Elsevier Masson.
10. Piperacilina tazobactam. Ficha técnica Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71287/FT_71287.html
11. Piperacillin tazobactam. Food and drug administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050684s098,050750s0451bl.pdf
12. Centro de información de medicamentos. ¿Cómo se debe administrar piperacilina-tazobactam para obtener la mejor efectividad y seguridad? [Internet][citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.cimuruguay.hc.edu.uy/images/14-piperacilina-tazobactam.pdf>
13. Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas. Flujogramas Infectología al día 2023 [Internet]. Montevideo. [citado 2025 mayo 24]. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/flujogramas-infectologia-al-dia-2023>

14. Gerlach AT *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic predictions and clinical outcomes of patients with augmented renal clearance and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and/or pneumonia treated with extended infusion cefepime versus extended infusion piperacillin/tazobactam. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2019 Jul-Sep;9(3):138-143. doi: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_70_18.
15. Ghalaut PS *et al.* Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for Fever in neutropenic patients with hematological malignancies. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2011 Sep;27(3):131-5. doi: 10.1007/s12288-011-0076-0.
16. Babich T *et al.* Ceftazidime, Carbapenems, or Piperacillin-tazobactam as Single Definitive Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: A Multisite Retrospective Study. *Clin Infect Dis.* 2020 May 23;70(11):2270-2280. doi: 10.1093/cid/ciz668. PMID: 31323088.
17. Khan FY *et al.* Evaluation of the use of piperacillin/tazobactam (Tazocin) at Hamad General Hospital, Qatar: are there unjustified prescriptions? *Infect Drug Resist.* 2012;5:17-21. doi: 10.2147/IDR.S27965. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22294859; PMCID: PMC3269129.
18. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Plan Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana. Montevideo. 2018. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/MSP%20PLAN%20NACIONAL%20ACCION%20CONTRA%20RESISTENCIA%20ANTIMICROBIANA.pdf>
19. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Recomendaciones para la constitución y funcionamiento de los Programas de Optimización de Antimicrobianos. Montevideo. 2019. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Recomendaciones%20para%20la%20constituci%C3%B3n%20y%20funcionamiento%20de%20los%20Programas%20de%20Optimizaci%C3%B3n%20de%20Antimicrobianos%20%281%29.pdf>