



Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Cra. 15 No. 118 -03 Of. 503 Edificio Gallerie
Bogotá D.C. Colombia
Teléfono: (571) 2153714 Telefax: (571) 2153517
Página web: www.acin.org E-mail: acin@etb.net.co

CARTA ABIERTA A LA COMUNIDAD MÉDICA Y CIENTÍFICA

Bogotá, Octubre 10 de 2014

Señores:
COMITES DE INFECCIONES INSTITUCIONALES

Ref. Recomendaciones sobre Categoría SDD en Cefepime

Cordial saludo;

En Enero del año en curso, el Instituto Americano de Estándares clínicos y de Laboratorio (CLSI por sus siglas en inglés), modificó los puntos de corte para la interpretación de pruebas de susceptibilidad para el antibiótico Cefepime frente a las Enterobacteriaceae. Estos cambios incluyeron el reemplazo de la categoría intermedia, por la categoría “Sensible Dosis Dependiente” (SDD) como aparece a continuación:

Método	Puntos de Corte antiguos			Puntos de Corte Nuevos		
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	SDD	Resistente
Microdilución (CIM)	≤ 8	16	≥ 32	≤ 2	4 - 8	≥ 16
Disco Difusión (mm)	≥ 18	15-17	≤ 14	≥ 25	19-24	≤ 18

Los argumentos para realizar este cambio fueron:

- La heterogeneidad en las dosificaciones de Cefepime utilizadas en hospitales de los Estados Unidos (82% de las formulaciones fueron $< 4\text{g/día}$) mientras que los puntos de corte originales fueron establecidos con base en dosificaciones más altas.
- Los estudios PK/PD a través de simulaciones de Monte Carlo demostraron un $\text{fT} > \text{MIC}$ suboptimo para una CIM de $8\mu\text{g/mL}$ al utilizar 1g c/8h ó 2g c/12h . De la misma manera los modelos murinos demostraron eficacia clínica de Cefepime utilizando 2g c/12h para una CIM $\leq 4\mu\text{g/mL}$.



Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Cra. 15 No. 118 -03 Of. 503 Edificio Gallerie
Bogotá D.C. Colombia
Teléfono: (571) 2153714 Telefax: (571) 2153517
Página web: www.acin.org E-mail: acin@etb.net.co

- Datos Clínicos de Cefepime en Enterobacteriaceae que producían BLEEs, demostrando fallas terapéuticas en Bacteremia cuando la CIM era $\geq 8\mu\text{g/mL}$.
- La distribución de las CIM de Cefepime para las BLEEs puede oscilar entre $0.5\mu\text{g/mL}$ hasta $> 64\mu\text{g/mL}$, y en cuanto a las Carbapenemasas, se demostró que del 10-15% de ellas pueden aún ser llamadas sensibles a Cefepime, con potenciales repercusiones en el desenlace clínico.
- El efecto inóculo *in vitro* de Cefepime que puede generar variaciones en la CIM de hasta 4 diluciones por medición; razón por la cual se requiere un rango amplio entre el punto de corte de susceptibilidad y de resistencia.
- Las simulaciones de Monte Carlo sugieren que en adultos, 6g/día podrían ser adecuados para infecciones por Enterobacteriaceae cuyas CIM estén entre $4-8\mu\text{g/mL}$
- Los clínicos estaban interpretando la categoría Intermedia como Resistente, entonces utilizar SDD sugiere la posibilidad de éxito utilizando mayor exposición al antibiótico.

La Agencia para la Administración de Drogas y Medicamentos de los EEUU (FDA por sus siglas en inglés) adoptó los nuevos puntos de Corte para Cefepime en Enterobacteriaceae pero no adoptó la categoría SDD y estableció las siguientes modificaciones en los Puntos de corte de Cefepime:

Microorganismo	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			Disco Difusión (mm)		
	Sensible	Intermedio	Resistente	Sensible	Intermedio	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2	4 – 8*	≥ 16	≥ 25	19-24*	≤ 18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8^{**}$	-	≥ 16	≥ 18	-	≤ 17

- *FDA recomienda que todas las Enterobacteriaceae con un resultado Intermedio para Cefepime sean tratadas con 2g c/8h en pacientes adultos con función renal normal.
- ** FDA recomienda que todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos sean tratados con 2g c/8h de Cefepime.



Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Cra. 15 No. 118 -03 Of. 503 Edificio Gallerie
Bogotá D.C. Colombia
Teléfono: (571) 2153714 Telefax: (571) 2153517
Página web: www.acin.org E-mail: acin@etb.net.co

Teniendo en cuenta el potencial impacto de estos cambios en los reportes del antibiograma y en el abordaje terapéutico por parte del clínico, el Comité de Resistencia Bacteriana de la ACIN considera apropiado emitir un concepto y sugerir las siguientes acciones, que deben ser discutidas al interior de los comités de infecciones Institucionales:

1. Revisar las diluciones para el antibiótico Cefepime en los sistemas automatizados de microbiología para adoptar los nuevos puntos de corte en Enterobacteriaceae. Recuerde que por ley de los EEUU, los equipos automatizados de microbiología deben implementar los puntos de corte y categorías interpretativas establecidas en el inserto de producto aprobado por la FDA. Esto significa que la adopción de la categoría SDD en los antibiogramas generados por estos instrumentos, puede tomar un tiempo considerable o no darse definitivamente. Los laboratorios que utilizan Difusión en Gradiente (E-test, MICE, etc.) o difusión en disco pueden adoptar los cambios de forma inmediata.
2. Adoptar o no la categoría de interpretación "Sensible Dosis Dependiente" será decisión del comité de infecciones Institucional. Puede continuarse con la categoría Intermedia de acuerdo a las modificaciones planteadas por FDA.
3. Existe mejor evidencia de éxito terapéutico con Cefepime para el tratamiento de Enterobacteriaceas del grupo AMPCES (*Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia*, *C.freundii* etc.) cuando la CIM es $\leq 8\mu\text{g/mL}$. Recomendamos evitar el uso de Cefepime para Enterobacteriaceae (*E.coli*, *Klebsiella*, *P.mirabilis*) productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEEs), principalmente en infecciones graves no urinarias. (bacteremia, neumonía, intra-abdominal) aun cuando muestren susceptibilidad *in vitro*. La decisión del agente antimicrobiano será tomada por el infectólogo.
4. Si requiriere usar Cefepime para aislamientos de Enterobacteriaceae con una CIM entre $4\text{-}8\mu\text{g/mL}$ o una zona de diámetro por disco difusión entre 19-24 mm, sugerimos utilizar en adultos la dosis máxima de Cefepime (2g c/8h) si la depuración de creatinina es $> 60\text{mL/min}$. Sin embargo, consideramos que el uso de antibióticos antipseudomonales para Enterobacteriaceae puede generar presión selectiva para *P.aeruginosa* MDR.
5. En pacientes con alteración de la función renal, sugerimos remitirse al inserto de producto para ajustar las dosificaciones.
6. En niños (desde los 2 meses hasta los 16 años) se utilizarán las máximas dosis de Cefepime, (50mg/Kg/dosis) cada 8 horas como las dosis utilizadas para infecciones severas o para infecciones para *Pseudomonas aeruginosa*.



Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Cra. 15 No. 118 -03 Of. 503 Edificio Gallerie
Bogotá D.C. Colombia
Teléfono: (571) 2153714 Telefax: (571) 2153517
Página web: www.acin.org E-mail: acin@etb.net.co

7. De acuerdo a la directriz del comité de infecciones, el laboratorio podrá optar por incluir un pie de nota en el reporte del antibiograma para aislamientos de Enterobacteriaceae con CIM de Cefepime entre 4-8µg/mL o una zona de diámetro por disco difusión entre 19-24 mm indicando la dosis recomendada.
8. En infecciones graves por Enterobacteriaceae con CIM de Cefepime entre 4-8µg/mL o una zona de diámetro por disco difusión entre 19-24 mm, revisar los datos del antibiograma para considerar el uso de una alternativa terapéutica con mayor sensibilidad.
9. Algunas Enterobacteriaceae que producen carbapenemasas pueden presentar CIM de Cefepime $\leq 8\mu\text{g/mL}$ o zonas de diámetro ≥ 19 mm, siendo interpretadas como Sensibles, SDD o intermedio. Sugerimos editar el informe de Cefepime a resistente o bloquear este resultado ya que puede llevar a fallas terapéuticas *in vivo*.
10. Finalmente sugerimos seguir las recomendaciones FDA para el uso de Cefepime en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (2g c/8h en adultos con depuración de creatinina $> 60\text{mL/min}$) en niños 50mg/kg/dosis c/8h, y utilizar en lo posible infusión prolongada del antibiótico para aumentar el $\text{fT} > \text{MIC}$.

Recomendamos adicionalmente aplicar los controles de calidad internos y externos sobre las pruebas de susceptibilidad para emitir reportes confiables que permitan la toma de decisiones terapéuticas adecuadas.

Atentamente,

MARIA VIRGINIA VILLEGAS.

Presidenta de Comité de Resistencia e IAAS ACIN

Presidenta Asociación Colombiana de Epidemiología Hospitalaria ACEH.

Directora del Área de Resistencia e infección nosocomial CIDEIM

GERMAN ESPARZA

Director del Programa de Proficiencia en Microbiología Clínica PROASECAL

Miembro del comité de Resistencia e IAAS ACIN

Miembro del Subcomité de Pruebas de Susceptibilidad del CLSI EE UU.



Asociación Colombiana de Infectología - ACIN

Cra. 15 No. 118 -03 Of. 503 Edificio Gallerie
Bogotá D.C. Colombia
Teléfono: (571) 2153714 Telefax: (571) 2153517
Página web: www.acin.org E-mail: acin@etb.net.co

COMITÉ DE RESISTENCIA BACTERIANA E IAAS ACIN

Adriana María Jiménez Rojas
Andrés Felipe Zuluaga Salazar
Carlos Gonzalo Robledo Restrepo
Germán Esparza
Judy Natalia Jiménez Quiceno
María Virginia Villegas
Martha Isabel Álvarez Larrañaga