

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Aztreonam/avibactam

1. Generalidades

Mecanismo de acción	AZTREONAM (ATM) <ul style="list-style-type: none"> Antibiótico β-lactámico con acción bactericida que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. Es generalmente estable a la hidrólisis por las enzimas de clase B (MBL). AVIBACTAM (AVI) <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemas tipo KPC), de clase C (AmpC) y algunas de clase D (OXA-48). No inhibe MBL ni muchas enzimas de clase D, sin embargo, AVI recupera la actividad de AZT frente a <i>Enterobacteriales</i> productoras de MBL. 	
Espectro de actividad	Grampositivos: ATM/AVI tiene actividad escasa o nula frente a grampositivos. Gramnegativos: <ul style="list-style-type: none"> Activa frente a <i>Citrobacter spp.</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Enterobacter cloacae complex</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Providencia spp.</i>, <i>Raoultella ornithinolytica</i>, y <i>Serratia spp.</i>, entre otras. La asociación ATM/AVI es activa frente a <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>. Tiene escasa actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, y no es activa frente a <i>Acinetobacter spp.</i> Anaerobios: no es activa	
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> Infección intraabdominal complicada (IIAc) Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) Infecciones causadas por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones terapéuticas limitadas
Condiciones de financiación (BIFIMED)	Financiación con restricción a las indicaciones autorizadas: Tratamiento dirigido de infecciones producidas por gramnegativos en los que no se dispusiera de otras alternativas terapéuticas bien por resistencia o intolerancia. Los patógenos en los que ATM/AVI tiene más probabilidad de aportar valor específico son las <i>Enterobacteriales</i> productoras de MBL, si bien es fundamental individualizar la selección en función del antibiograma.	
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a ATM o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Anemia, trombocitosis, trombocitopenia. Elevación de enzimas hepáticas. Estado confusional, mareo. Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Erupción. Flebitis, tromboflebitis, extravasación en el lugar de perfusión, dolor en la zona de inyección, fiebre. 	

2. Relación PK/PD

ATM es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia clínica** se alcanza cuando la fracción libre del fármaco se encuentra por encima de la CMI el 100% del intervalo entre dosis consecutivas (**100%FT > CMI**) y/o el **AUC/CMI \geq 180**.

3. Presentaciones disponibles

Vial 1,5 g aztreonam/0,5 g avibactam polvo para concentrado para solución para perfusión

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Aztreonam/avibactam

4. Posología

	Dosis de ATM/AVI	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con CrCL >50 ml/min #	Carga: 2 g/0,67 g * + Mantenimiento: 1,5 g/0,5 g	Cada 6 horas	3 horas

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la [Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana \(GTA\) del SMS](#).

*Como estrategia de optimización, según la relación PK/PD, la guía MENSA recomienda: una dosis inicial de 0,5g/0,167g infundidos en 30 minutos, seguido de 1,5g/0,5g infundidos en 3h, cada 6h.

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de ATM/AVI, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA				
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)				
MICROORGANISMO		ACTIVO	POSICIONAMIENTO ATM/AVI	OTRAS CONSIDERACIONES
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems #		# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	Sí	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	Sí	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	Si precisa también cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
	OXA-48	Sí	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> OXA-48: CAZ/AVI Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ
	Otros mecanismos de resistencia	--	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamas/carbapenemas	No	No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI Clase A + cobertura anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Clase B (MBL): CFD Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	No	No es una opción de tratamiento #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	No	No es una opción de tratamiento		Tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	Sí	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN (o CFD)		Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO				
El uso empírico de ATM/AVI no está financiado en el Sistema Nacional de Salud, por lo que NO está justificado.				

Cefepima/enmetazobactam

1. Generalidades

Mecanismo de acción	<p>CEFEPIMA (CFP)</p> <ul style="list-style-type: none"> C4G con acción bactericida que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. <p>ENMETAZOBACTAM (ETZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE, CTX-M, TEM, SHV y VEB). Tiene actividad inhibidora moderada frente a algunas carbapenemas de clase A (KPC). No es activo frente a β-lactamasas de las clases B (MBL), C (AmpC) y D (OXA-48), no obstante, la combinación con cefepima es eficaz frente a <i>Enterobacteriales</i> que expresan AmpC y OXA-48, debido a la estabilidad de cefepima frente a la hidrólisis mediada por estas enzimas. 		
Espectro de actividad	<p>Grampositivos: Actividad similar a la de CFP sola (activa frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i>, del grupo viridans y β-hemolíticos; <i>S. aureus</i> y <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> sensibles a meticilina. No activa frente a SARM, <i>Enterococcus</i> spp. y <i>Listeria</i>).</p> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cubre >95% de las <i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE, cefamicinasas, AMPc y OXA-48. ETZ no modifica de forma significativa la actividad de cefepima frente a <i>P. aeruginosa</i>. <i>A. baumannii</i>, <i>Stenotrophomonas</i> y <i>C. jejuni</i> suelen ser resistentes. <p>Anaerobios: Sin actividad significativa.</p>		
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; padding-right: 10px;"><u>Adultos</u></td><td> <ul style="list-style-type: none"> Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la asociada a ventilación mecánica (NAVM). Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores. </td></tr> </table>	<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la asociada a ventilación mecánica (NAVM). Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores.
<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la asociada a ventilación mecánica (NAVM). Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores. 		
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Sí con restricción a las indicaciones autorizadas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento dirigido de infecciones muy graves producidas por cepas resistentes a carbapenems (β-lactamasas de clase A de Ambler de espectro extendido, [BLEEs]) y β-lactamasas clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas incluyendo OXA-48) cuando no exista una alternativa terapéutica. Tratamiento empírico, la indicación de CFE/ENME ha de limitarse a situaciones excepcionales de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por <i>Klebsiella</i> o <i>E. coli</i> productoras de KPC u OXA-48 combinado con BLEEs. 		
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a CFP, a otras cefalosporinas o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>CFP/ETZ se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o diátesis alérgica.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Test de Coombs directo positivo Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial prolongados, anemia, eosinofilia Elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina, amilasa, lipasa y LDH Cefalea Diarrea Erupción Flebitis, reacción, dolor y/o inflamación en el lugar de inyección/perfusión 		

2. Relación PK/PD

Cefepima es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica del fármaco libre permanece 4 veces por encima del valor de la CMI durante todo, o la mayor parte, del intervalo entre dosis consecutivas (**100%*fT*>4-5xCMII**).

3. Presentaciones disponibles

Vial 2g cefepima/0,5g enmetazobactam polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Cefepima/enmetazobactam

4. Posología

	Dosis de CFP/ETZ	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con CrCl ≥60 ml/min #	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	ITUc: 2 horas NAH, NAVM y CrCl >150 ml/min: 4 horas

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana (GTA) del SMS

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de CFP/ETZ, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA				
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)				
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO CFP/ETZ	OTRAS CONSIDERACIONES	
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Alternativa de tratamiento	Si fracaso a tratamiento con ertapenem, con objetivo de preservar carbapenems antipseudomónicos, fundamentalmente en ITUc	
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	— Alternativa de tratamiento si resistencia a antibióticos de 1ª línea (actividad limitada en KPC). Ver otras consideraciones.	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR 	
	NDM u otras MBL	No	No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
	OXA-48	Sí	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC	Si solo cobertura OXA-48: CAZ/AVI
	Otros mecanismos de resistencia	—	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemasas	No	No es una opción de tratamiento (ETZ no añade beneficio clínico a CFP solo)	<ul style="list-style-type: none"> Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI Clase A + anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Clase B (MBL): CFD Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	—	Alternativa de tratamiento en infecciones polimicrobianas de <i>P. aeruginosa</i> y sospecha de otros BGN BLEE/AmpC#	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	No	No es una opción de tratamiento	Tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	No	No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD 	
TRATAMIENTO EMPÍRICO				
Uso empírico excepcional limitado a situaciones de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por <i>Klebsiella</i> o <i>E. coli</i> productoras de KPC u OXA-48 combinado con BLEEs, siempre bajo supervisión del equipo PROA. Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).				

Cefiderocol

1. Generalidades

Mecanismo de acción	CEFIDEROCOL (CFD) <ul style="list-style-type: none"> C4G conjugada con un grupo catecol, que actúa como un sideróforo, formando complejos con hierro férrico. Este complejo se une a las proteínas transmembrana transportadoras de Fe de los BGN, que facilitan su entrada al espacio periplásмico, sin necesidad de pasar a través de las porinas. Una vez que atraviesa la membrana externa, el CFD se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. Es estable frente a BLEE y la mayoría de carbapenemas de clase A, B y D. Tiene muy baja afinidad por la AmpC de <i>P. aeruginosa</i> y <i>Enterobacter</i> y no induce su producción. 	
Espectro de actividad	<p>Grampositivos: activo frente a <i>S. pneumoniae</i>.</p> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i>, <i>Serratia</i>, <i>Salmonella</i> y <i>Yersinia</i> spp.) son sensibles, incluyendo las cepas productoras de BLEE, AmpC y carbapenemas. Los BGN no fermentadores en general son sensibles, incluyendo <i>P. aeruginosa</i>, <i>S. maltophilia</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. <p>Anaerobios: En general son poco sensibles, con excepción de <i>Fusobacterium necrophorum</i> y <i>C. perfringens</i>.</p>	
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	Adultos	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios con opciones terapéuticas limitadas.
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Financiación con restricción a la indicación autorizada:</u> tratamiento dirigido de infecciones producidas por microorganismos gramnegativos en los que no se dispusiera de otras alternativas terapéuticas, bien por resistencia o por intolerancia. Los patógenos en los que, a priori, cefiderocol tiene más probabilidad de aportar valor específico son los <i>Enterobacteriales</i> y, en menor medida, <i>P. aeruginosa</i> productoras de metalobetalactamasas, si bien es fundamental individualizar la selección en función del antibiograma.</p> <p>Con la evidencia disponible cefiderocol no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones por <i>A. baumannii</i>, y, sobre todo, en monoterapia para el tratamiento de infecciones debidas a gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas.</p>	
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad en caso de alergia a CFD, a otras cefalosporinas o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Candidiasis, colitis por <i>Clostridioides difficile</i> Elevación de enzimas hepáticas y creatinina en sangre (leve y transitorio) Náuseas, diarrea, vómitos Tos Erupción cutánea Reacción en el lugar de perfusión 	

2. Relación PK/PD

CFD es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica de fármaco libre permanece 4 veces por encima del valor de la CMI a partir del 80% del intervalo entre dosis consecutivas ($>80\%FT > 4 \times CMI$). Con la administración de 2g/8h (infundidos en 3h), la probabilidad de mantener una concentración sérica de antibiótico libre $\geq 4\text{mg/L}$ durante el 100% del tiempo es $\geq 90\%$.

3. Presentaciones disponibles

Vial 1g cefiderocol polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Cefiderocol

4. Posología

	Dosis de CFD	Frecuencia	Tiempo de perfusión	
Adultos con función renal normal ($\text{CrCl} \geq 90$ a 120 ml/min) #	2g	Cada 8 horas	3 horas	
Adultos con aclaramiento renal aumentado ($\text{CrCl} \geq 120 \text{ ml/min}$)	2g	Cada 6 hora		
DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana (GTA) del SMS				
#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.				

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de CFD, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA.			
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)			
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO CFD	OTRAS CONSIDERACIONES
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	Sí Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicia + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicia + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si precisa cobertura de <i>P. aeruginosa</i> DTR	Si solo cobertura MBL: AZT/AVI
	OXA-48	Sí Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> OXA-48: CAZ/AVI Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ
	Otros mecanismos de resistencia	– Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	Según foco de infección y antibiograma
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemases	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si clase B (MBL). Alternativa de tratamiento en clase A y D, según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI Clase A + anaerobicia + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	– Reservado únicamente si confirmación por antibiograma y no hay otras alternativas #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	Sí	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma \$	\$ Según BIFIMED, con la evidencia disponible, no se recomienda su uso
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	Sí	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN (fundamentalmente si precisa cobertura de <i>P. aeruginosa</i> DTR)	Si solo cobertura <i>S. maltophilia</i> ambas alternativas son válidas: AZT/AVI
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
El uso empírico de CFD no está financiado en el Sistema Nacional de Salud, por lo que NO está justificado.			

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Ceftazidima/avibactam

1. Generalidades

Mecanismo de acción	<p>CEFTAZIDIMA (CAZ)</p> <ul style="list-style-type: none"> C3G con acción bactericida que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. <p>AVIBACTAM (AVI)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor reversible y competitivo de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemasas tipo KPC), de clase C (AmpC) y algunas de clase D (OXA-48). No presenta actividad antibacteriana por sí mismo. No es activo frente a MBL ni muchas enzimas de clase D. 				
Espectro de actividad	<p>Grampositivos: AVI no mejora la escasa actividad de CAZ frente a grampositivos (menos activa que otras C3G frente a <i>Streptococcus</i> spp. y SAMS; no activa frente a <i>Enterococcus</i> ni <i>Listeria</i> spp.).</p> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> y <i>P. aeruginosa</i>, incluidas las cepas productoras de BLEE, cefaminasas plasmídicas, carbapenemasas (KPC, GES y OXA-48) y AmpC. No es activa frente a MBL. # A pesar de que la frecuencia es todavía desconocida, existe evidencia de emergencia de resistencias a CAZ/AVI de <i>Enterobacteriales</i> productoras de AmpC-E, KPC y/o mutación de porinas, así como de variantes de <i>P. aeruginosa</i> con pérdida de OprD y regulación al alza de MexAB, tras exposición prolongada al fármaco. <p>Anaerobios: actividad muy limitada.</p>				
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <u>Adultos y pediátricos</u> </td><td> <ul style="list-style-type: none"> Infección intraabdominal complicada (IIAc). Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAV). Infecciones por gramnegativos aerobios con opciones terapéuticas limitadas. </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <u>Adultos</u> </td><td> <ul style="list-style-type: none"> Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores. </td></tr> </table>	<u>Adultos y pediátricos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Infección intraabdominal complicada (IIAc). Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAV). Infecciones por gramnegativos aerobios con opciones terapéuticas limitadas. 	<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores.
<u>Adultos y pediátricos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Infección intraabdominal complicada (IIAc). Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis (PN). Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAV). Infecciones por gramnegativos aerobios con opciones terapéuticas limitadas. 				
<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores. 				
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Financiación con restricción a la indicación autorizada:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento dirigido de infecciones muy graves producidas por cepas resistentes a carbapenems (carbapenemasas de clase A, por ejemplo, KPC) y clase D (OXA- carbapenemasas, incluyendo OXA-48) cuando no exista una alternativa terapéutica. Tratamiento empírico, la indicación de CAZ/AVI ha de limitarse a situaciones excepcionales de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por <i>Klebsiella</i> productora de KPC o OXA-48. 				
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a CAZ, a otras cefalosporinas o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Candidiasis. Test de Coombs directo positivo. Eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia. Elevación de enzimas hepáticas. Cefalea, mareo. Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos. Erupción maculopapular, urticaria, prurito. Trombosis y/o flebitis en el lugar de la perfusión, fiebre. 				

2. Relación PK/PD

CAZ es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia clínica** se alcanza cuando la fracción libre del fármaco se encuentra por encima de la CMI entre el 50 y el 100% del intervalo entre dosis consecutivas (**50-100% $fT > CMI$**).

3. Presentaciones disponibles

Vial 2g ceftazidima/0,5g avibactam polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Ceftazidima/avibactam

4. Posología

	Dosis de CAZ/AVI	Frecuencia	Tiempo de perfusión
--	------------------	------------	---------------------

Adultos con CrCl >50 ml/min #

2 g/0,5 g

Cada 8 horas

2 horas *

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana (GTA) del SMS

*Como estrategia de optimización, teniendo en cuenta la relación PK/PD, existe evidencia de administración en perfusión extendida de hasta 8h (previa dosis de carga) en pacientes críticos y en infecciones por microorganismos con CMI elevadas.

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de CAZ/AVI, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA			
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)			
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO CAZ/AVI	OTRAS CONSIDERACIONES
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si solo se precisa cobertura para KPC (o MERO/VABOR si paciente crítico, alto inóculo, CMI elevada o exposición previa a CAZ/AVI)	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC + anaerobicia + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR Cobertura KPC+ anaerobicia + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	No Alternativa de tratamiento combinado con AZT (en caso de no disponer de AZT/AVI)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
	OXA-48	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ
	Otros mecanismos de resistencia	— Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamas/carbapenemas	— TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si producción de Clase A (KPC o GES) (NO es activo frente a MBL)	<ul style="list-style-type: none"> Clase A + cobertura anaerobicia + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Clase B (MBL): CFD Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	Sí Alternativa de tratamiento #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	No	No es una opción de tratamiento	Tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	No	Alternativa de tratamiento combinado con AZT (en caso de no disponer de AZT/AVI)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
Uso empírico excepcional en pacientes críticos (p.ej., NAVM/NAH), especialmente en servicios con brotes activos y/o pacientes colonizados por <i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems y/o productores de carbapenemas (OXA-48, KPC), bajo supervisión del equipo PROA. No activo frente a MBL, anaerobios ni grampositivos. Descalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).			

Ceftolozano/tazobactam

1. Generalidades:

Mecanismo de acción	CEFTOLOZANO (CTZ) <ul style="list-style-type: none"> C4G con acción bactericida que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. TAZOBACTAM (TAZ) <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE, TEM y SHV). No inhibe adecuadamente AmpC, carbapenemasas de clase A (tipo KPC e IMI), de clase B (MBL), ni enzimas de clase D (OXA-48). 	
Espectro de actividad	<p>Grampositivos: activo frente a <i>Streptococcus</i> spp. (moderadamente activo frente a <i>S. pneumoniae</i>). No es activo frente a <i>S. aureus</i> ni <i>Enterococcus</i> spp.</p> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Serratia marcescens</i> y <i>Salmonella</i> spp.). <i>P. aeruginosa</i>: muestra alta afinidad por sus PBP; es estable frente a sus betalactamasas AmpC y no se afecta por la pérdida de OprD ni por la sobreexpresión de bombas de expulsión MexAB-OprM. No es activo frente a <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>. <p>Anaerobios: activo frente a <i>Fusobacterium</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Cutibacterium acnes</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>C. perfringens</i>.</p>	
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<u>Adultos y pediátricos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Infección intraabdominal complicada (IIAc). Infección tracto urinario complicada (ITUc). Pielonefritis aguda (PNA).
	<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAVM).
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Financiación con restricción a la indicación autorizada:</u> IIAC, ITUc y PNA en pacientes adultos y pediátricos con elevado riesgo de infección por bacterias gramnegativas multirresistentes y especialmente con mayor probabilidad de aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>, considerando principalmente los casos más complicados por la comorbilidad del paciente (ingresados en UCI, inmunodeprimidos, neutropénicos) o por la gravedad de la infección (shock séptico de foco urinario, infección de orina relacionada con la sonda, peritonitis secundarias o terciarias).</p> <p><u>Financiada indicación autorizada:</u> NAH y NAVM.</p>	
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a CTZ, a otras cefalosporinas o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> (en tratamientos >14 días en caso de neumonía). Hipocalemia. Trombocitosis. Elevación de enzimas hepáticas (leve y transitorio). Cefalea, mareo, hipotensión. Náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal. Insomnio, ansiedad. Erupción cutánea leve. Pirexia, reacciones en la zona de infusión. 	

2. Relación PK/PD:

CTZ es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia clínica** se alcanza cuando la fracción libre del fármaco se encuentra por encima de la CMI entre el 50 y el 100% del intervalo entre dosis consecutivas (**50-100%*fT* > CMI**).

La **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica del fármaco libre permanece 4 veces por encima del valor de la CMI durante todo, o la mayor parte, del intervalo entre dosis consecutivas (**100%*fT*>4xCMI**).

3. Presentaciones disponibles:

Vial 1g ceftolozano/0,5g tazobactam polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Ceftolozano/tazobactam

4. Posología

	Dosis de CTZ/TAZ	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con CrCl >50 ml/min #	1 g/0,5 g (NAH y NAVM: 2 g/1 g)	Cada 8 horas	1 hora*

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la [Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana \(GTA\) del SMS](#)

*Como estrategia de optimización, teniendo en cuenta la relación PK/PD, existe evidencia de administración en perfusión extendida e infusión continua (previa dosis de carga) en pacientes críticos y en infecciones por microorganismos con CMI elevadas.

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de CTZ/TAZ, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA			
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)			
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO CTZ/TAZ	OTRAS CONSIDERACIONES
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Solo BLEE	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> con otros mecanismos de resistencia #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	No No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	No No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
	OXA-48	No No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> OXA-48: CAZ/AVI Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ
	Otros mecanismos de resistencia	-- Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemases	-- Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI Clase A + cobertura anaerobicida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL Clase B (MBL): CFD Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	No	No es una opción de tratamiento	Tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	No	No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
Uso empírico excepcional en pacientes críticos (p.ej. NAVM y NAH), especialmente en servicios con brotes activos y/o pacientes colonizados por <i>Pseudomonas</i> multirresistente, bajo supervisión del equipo PROA. Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).			

Eravaciclina

1. Generalidades

Mecanismo de acción	ERAVACICLINA <ul style="list-style-type: none"> Fluorociclina (tetraciclina de 3^a generación) con acción bacteriostática que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad ribosomal 30S e impedir así la incorporación de residuos de aminoácidos a las cadenas peptídicas en elongación. Presenta, además, actividad bactericida específica para algunas especies y cepas bacterianas. No es sustrato de la bomba MepA en <i>Staphylococcus aureus</i> (mecanismo de resistencia a la tigeciclina) y tampoco se ve afectada por las enzimas inactivadoras o modificadoras de los aminoglucósidos.
Espectro de actividad	<p>Grampositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Activa frente a <i>S. pneumoniae</i>. <i>Staphylococcus</i> (incluido SARM) y <i>Enterococcus</i> spp. <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> (<i>E. coli</i>, <i>Citrobacter</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Serratia</i> y <i>Salmonella</i>) son sensibles. Buena actividad frente a cepas productoras de BLEE y de AmpC. Actividad variable frente a algunas carbapenemas (buena actividad <i>in vitro</i> frente a KPC y OXA-48, actividad más variable frente a MBL). Activa frente a <i>A. baumannii</i> (alta actividad <i>in vitro</i> incluso frente a cepas XDR), <i>S. maltophilia</i> y muchos aislados de <i>Achromobacter</i>. Poco activa frente a <i>Proteus</i>, <i>Providencia</i> y <i>Morganella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> es resistente. <p>Anaerobios: Activa frente a <i>Anaerococcus</i>, <i>B. fragilis</i>, <i>B. vulgaris</i>, <i>E. lenta</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>P. distasonis</i>, <i>P. asaccharolyticus</i>, <i>Prevotella</i>, <i>C. perfringens</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>Lactobacillus</i> y <i>C. acnes</i>.</p>
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<u>Adultos</u> <ul style="list-style-type: none"> Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc).
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Financiación con restricción a la indicación autorizada:</u> tratamiento dirigido o alta sospecha de IIAC en las que no se dispusiera de otras alternativas terapéuticas, bien por resistencias o por intolerancia (hipersensibilidad o aparición de efectos adversos), si bien es fundamental individualizar la selección en función del antibiograma, cuando ello sea posible.</p> <p>Con la evidencia disponible, eravaciclina no debe utilizarse en monoterapia para el tratamiento de infecciones debidas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p>
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales, en caso de alergia a antibióticos del grupo de las tetraciclinas. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este grupo de fármacos.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipofibrinogenemia, aumento del INR, TTPa y TP (antes de iniciar el tratamiento con eravaciclina y periódicamente durante el mismo, se deben vigilar los parámetros de la coagulación sanguínea) Náuseas, vómitos Reacción en el lugar de perfusión (eritema, dolor/dolor a la palpación, flebitis y tromboflebitis) <p>No se ha establecido la seguridad y eficacia de eravaciclina en niños y adolescentes menores de 18 años. No se debe utilizar durante el desarrollo dental (durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (categoría D de la FDA en embarazo) y en niños menores de 8 años), ya que puede causar un cambio de color permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón). Efecto de clase de las tetraciclinas.</p>

2. Relación PK/PD

Eravaciclina es un antibiótico **tiempo dependiente** con efecto postantibiotico cuya **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica de fármaco libre permanece 4 veces por encima del valor de la CMI a partir del 80% del intervalo entre dosis consecutivas ($>80\%fT > 4 \times CMI$).

3. Presentaciones disponibles

Vial 100mg eravaciclina polvo para concentrado para solución para perfusión.

Eravaciclina

4. Posología

	Dosis de ERAVACICLINA	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con función renal conservada #	1 mg/kg	Cada 12 horas	1 hora
DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana (GTA) del SMS			
# Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.			

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de ERAVACICLINA, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA		
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)		
INDICACIÓN	POSICIONAMIENTO ERAVACICLINA	OTRAS CONSIDERACIONES
Infección intraabdominal complicada	Alternativa “de reserva” cuando el tratamiento de elección sea tigecidina y no se pueda utilizar por intolerancia y/o aparición de eventos adversos.	Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
TRATAMIENTO EMPÍRICO		
El uso empírico de eravaciclina no está financiado en el SNS, podría valorarse su uso excepcional en casos de alta sospecha de IIAC si no se dispone de otras alternativas terapéuticas, bien por resistencias o por intolerancia (hipersensibilidad y/o aparición de efectos adversos). Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).		

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS**Imipenem/cilastatina/relebactam****1. Generalidades**

Mecanismo de acción	IMIPENEM (IMI) <ul style="list-style-type: none"> β-lactámico perteneciente al grupo de los carbapenems que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. CILASTATINA <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor competitivo, reversible y específico de la deshidropeptidasa-I, enzima renal que metaboliza e inactiva el IMI, responsable de su toxicidad renal. Carece de actividad antibacteriana intrínseca. RELEBACTAM (REL) <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor no betalactámico de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemas tipo KPC) y de clase C (incluidas AmpC y cefalosporinasa derivada de la <i>Pseudomonas</i> (PDC)) No inhibe MBL ni enzimas de clase D (OXA-48).
Espectro de actividad	Grampositivos: REL no mejora la actividad de IMI frente a grampositivos (activo frente a neumococo, <i>Streptococcus</i> spp., SAMS y <i>E. faecalis</i> sensible a ampicilina. No es activo frente a SARM ni <i>E. faecium</i>). Gramnegativos: igual que IMI, añadiendo: <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> productoras de KPC. <i>P. aeruginosa</i> no-MBL resistentes a IMI por producción de AmpC-PDC y/o KPC o impermeabilidad. Anaerobios: mayoría sensibles, incluido <i>B. fragilis</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> , <i>Cutibacterium</i> y <i>Prevotella</i> .
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<u>Adultos</u> <ul style="list-style-type: none"> Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). Bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM. Infecciones debidas a microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<u>Financiación con restricción a las indicaciones autorizadas:</u> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento dirigido cuando se disponga del antibiograma y estudio de sensibilidad para IMI/REL . Tratamiento empírico de infecciones con alta sospecha, colonización previa o zonas de alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente <i>Enterobacteriales</i> y <i>Pseudomonas</i> spp. productoras de β-lactamasas de clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC, PDC). <p>No es una opción preferente para el tratamiento empírico de infecciones por <i>Enterobacteriales</i> productoras de β-lactamasas, distintas a las carbapenemas A, dado que existen otras alternativas.</p>
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles las reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a IMI, a otro carbapenem o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Eosinofilia Aumento de enzimas hepáticas Diarrea, náuseas, vómitos Erupción Tromboflebitis <p>Se han notificado reacciones adversas en el SNC (como crisis convulsivas y actividad mioclónica), con mayor frecuencia en pacientes con trastornos del SNC y/o función renal comprometida.</p>

2. Relación PK/PD

IMI es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia clínica** se alcanza cuando la fracción libre del fármaco se encuentra por encima de la CMI entre el 50 y el 100% del intervalo entre dosis consecutivas (**50-100%*fT* > CMI**).

La **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica del fármaco libre permanece 4 veces por encima del valor de la CMI durante todo, o la mayor parte, del intervalo entre dosis consecutivas (**100%*fT*>4xCMI**).

3. Presentaciones disponibles:

Vial 500 mg imipenem/500 mg cilastatina/250 mg relebactam polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Imipenem/cilastatina/relebactam

4. Posología

	Dosis de IMI/CIL/REL	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con CrCl ≥90 ml/min*	500 mg/500 mg/250 mg	Cada 6 horas	30 minutos **
Ajuste en adultos con CrCl ≥60 a <90 ml/min #	400 mg/400 mg/200 mg		
Insuficiencia hepática	No requiere ajuste posológico		

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la [Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana \(GTA\) del SMS](#)

*Basado en el PK/PD, la dosis recomendada de IMI/REL a pacientes con ClCr de ≥ 90 ml/min puede no ser suficiente. Se debe tener en cuenta el uso de tratamientos alternativos para estos pacientes o monitorización TDM.

**3h en paciente crítico, CMI elevadas, ClCr aumentado o *Pseudomonas* DTR.

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de IMI/REL, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA			
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)			
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO IMI/REL	OTRAS CONSIDERACIONES
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> productoras de KPC y otros mecanismos de resistencia con foco abdominal o mixto #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenems	KPC	Sí TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si cobertura KPC + anaerobida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>) + AmpC (o MERO/VABOR)	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobida + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	No No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
	OXA-48	No No es una opción de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> OXA-48: CAZ/AVI Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ
	Otros mecanismos de resistencia	-- Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemas	-- TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si producción de Clase A (KPC o GES) + cobertura anaerobida + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>) (NO es activo frente a MBL)	<ul style="list-style-type: none"> Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI Clase B (MBL): CFD Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	-- Alternativa de tratamiento si: Resistencia o fracaso clínico a CTZ/TAZ #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenems	No	No es una opción de tratamiento (REL no añade beneficio clínico a IMI solo)	Tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	No	No es una opción de tratamiento (REL no añade beneficio clínico a IMI solo)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
Uso empírico excepcional en pacientes críticos con alta sospecha, colonización previa o zonas alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente <i>Enterobacteriales</i> y <i>Pseudomonas</i> spp. productoras de β-lactamasas de clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC, PDC), bajo supervisión del equipo PROA. Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).			

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Meropenem/vaborbactam

1. Generalidades

Mecanismo de acción	<p>MEROOPENEM (MERO)</p> <ul style="list-style-type: none"> β-lactámico perteneciente al grupo de los carbapenems que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. <p>VABORBACTAM (VABOR)</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor borónico no β-lactámico de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemas tipo KPC) y de clase C (AmpC). No inhibe enzimas de clase B (MBL) ni carbapenemasas de clase D (OXA-48).
Espectro de actividad	<p>Grampositivos: VABOR no mejora la actividad de MERO frente a grampositivos (activo frente a la mayoría de las cepas clínicamente significativas: estreptococos, incluyendo <i>S. pneumoniae</i> y estafilococos, incluyendo <i>S. aureus</i> y <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> sensibles a meticilina. Los enterococos son poco sensibles. No es activo frente a SARM ni <i>E. faecium</i>. En general, algo menos activo que imipenem frente a grampositivos).</p> <p>Gramnegativos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE, cefaminasas y/o KPC. Mantiene potencia frente a variantes KPC con mutaciones que confieren resistencia a CAZ/AVI. <i>P. aeruginosa</i>: cobertura similar a MERO; no útil en cepas multirresistentes. Solo algunas cepas de <i>A. baumannii</i> son sensibles y <i>S. maltophilia</i> es intrínsecamente resistente. <p>Anaerobios: La mayoría son sensibles (no es activo frente a <i>Lactobacillus spp.</i>).</p>
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<p><u>Adultos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis (PN). Infección intraabdominal complicada (IIAc). Neumonía intrahospitalaria (NIH), incluida la asociada a ventilación mecánica (NAVM). Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores. Infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones de tratamiento limitadas.
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<p><u>Financiación con restricción a las indicaciones autorizadas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento dirigido de infecciones causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenems, y en particular, para el tratamiento de infecciones causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de KPC, cuando no exista alternativa terapéutica. Tratamiento empírico, en los casos en los que haya una sospecha o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas A, incluida la KPC.
Advertencias y efectos adversos relevantes	<p>Son posibles reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a MERO, a otro carbapenem o a cualquier otro β-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombocitemia, hipopotasemia, hipoglucemias. Aumento de enzimas hepáticas. Cefalea, hipotensión. Diarrea, náuseas, vómitos. Flebitis en el lugar de la perfusión, fiebre.

2. Relación PK/PD

MERO es un antibiótico **tiempo dependiente** cuya **eficacia clínica** se alcanza cuando la fracción libre del fármaco se encuentra por encima de la CMI entre el 50 y el 100% del intervalo entre dosis consecutivas (**50-100%*fT* > CMI**).

La **eficacia óptima** se alcanza cuando la concentración sérica del fármaco libre permanece 4-5 veces por encima del valor de la CMI durante todo, o la mayor parte, del intervalo entre dosis consecutivas (**100%*fT*>4-5xCMI**).

3. Presentaciones disponibles

Vial 1g meropenem/1g vaborbactam polvo para concentrado para solución para perfusión.

Recomendaciones de uso de los nuevos antimicrobianos en el SMS

Meropenem/vaborbactam

4. Posología

	Dosis de MERO/VABOR	Frecuencia	Tiempo de perfusión
Adultos con CrCl ≥40ml/min #	2 g/2 g	Cada 8 horas	3 horas*

DURACIÓN DE TRATAMIENTO: Según recomendaciones de la Guía Hospitalaria de Terapéutica Antimicrobiana (GTA) del SMS

*Como estrategia de optimización, teniendo en cuenta la relación PK/PD, existe evidencia de administración en perfusión extendida de hasta 8h (previa dosis de carga) en pacientes críticos y en infecciones por microorganismos con CMI elevadas.

#Ver tabla de dosificación en IR, IH, TRRC y ECMO.

5. Posicionamiento SMS

Resulta trascendente asegurar la indicación adecuada de MERO/VABOR, por lo que su prescripción deberá estar directamente supervisada por el equipo PROA			
TRATAMIENTO DIRIGIDO (confirmado mediante antibiograma)			
MICROORGANISMO	ACTIVO	POSICIONAMIENTO SMS	TRATAMIENTO PREFERENTE/ALTERNATIVA
<i>Enterobacteriales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacteriales</i> productoras de KPC y otros mecanismos de resistencia #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacteriales</i> resistentes a carbapenemas	KPC	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN si precisa cobertura KPC: + anaerobicia + <i>Streptococcus</i> spp + AmpC (o IMI/REL)	<ul style="list-style-type: none"> Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR Cobertura KPC + anaerobicia + G+ (excepto SARM o <i>E.faecium</i>): IMI/REL
	NDM u otras MBL	No	No es una opción de tratamiento
	OXA-48	No	No es una opción de tratamiento
	Otros mecanismos de resistencia	--	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemasas	No	No es una opción de tratamiento
	Otros mecanismos de resistencia	No	No es una opción de tratamiento #
<i>A. baumannii</i> resistente a carbapenemas	No	No es una opción de tratamiento (VABOR no añade beneficio clínico a MERO solo)	Tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>S. maltophilia</i> resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino	No	No es una opción de tratamiento (VABOR no añade beneficio clínico a MERO solo)	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
Uso empírico excepcional en los casos en los que haya una sospecha o una alta prevalencia local de infección por <i>Enterobacteriales</i> productoras de carbapenemasas A, incluida la KPC, bajo supervisión del equipo PROA . Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).			