

Cefepima/enmetazobactam

1. Generalidades

Mecanismo de acción	CEFEPIMA (CFP) - C4G con acción bactericida que se une a las PBP e inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana, provocando su muerte. ENMETAZOACTAM (ETZ) - Inhibidor de β-lactamasas de clase A (incluidas BLEE, CTX-M, TEM, SHV y VEB). Tiene actividad inhibitora moderada frente a algunas carbapenemasas 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>Enterobacterales</i> que expresan AmpC y OXA-48, debido a la estabilidad de cefepima frente a la hidrólisis mediada por estas enzimas.	
Espectro de actividad	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</i> negativos sensibles a meticilina. No activa frente a SARM, <i>Enterococcus</i> spp. y <i>Listeria</i>). Gramnegativos: - Cubre >95% de las <i>Enterobacterales</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. Anaerobios: Sin actividad significativa.	
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	Adultos	- Infección tracto urinario complicada (ITUc), incluida pielonefritis (PN). - Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la asociada a ventilación mecánica (NAVME). - Bacteriemia asociada, o presuntamente asociada, a cualquiera de las infecciones anteriores.
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<u>Sí con restricción a las indicaciones autorizadas:</u> 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 CEF/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	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. CFP/ETZ se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de asma o diátesis alérgica. Reacciones adversas frecuentes (1-10%): - 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>4-5xCMI**).

3. Presentaciones disponibles

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

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
Enterobacterales 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
Enterobacterales resistentes a carbapenems	KPC	—	Alternativa de tratamiento si resistencia a antibióticos de 1ª línea (actividad limitada en KPC). Ver otras consideraciones.	- Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR - Cobertura KPC + anaerobida + Streptococcus spp.: MERO/VABOR - Cobertura KPC + anaerobida + G+ (excepto SARM o E.faecium): IMI/REL - Cobertura KPC + AmpC: IMI/REL o MERO/VABOR
	NDM u otras MBL	No	No es una opción de tratamiento	- Tratamiento de elección: AZT/AVI - Si precisa cobertura P. aeruginosa 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	
P. aeruginosa DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemasas	No	No es una opción de tratamiento (ETZ no añade beneficio clínico a CFP solo)	- Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI - Clase A + anaerobida + G+ (excepto SARM o E.faecium): IMI/REL - Clase B (MBL): CFD - Clase D (OXA-10): según antibiograma
	Otros mecanismos de resistencia	—	Alternativa de tratamiento en infecciones polimicrobianas de P. aeruginosa y sospecha de otros BGN BLEE/AmpC#	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
A. baumannii resistente a carbapenems		No	No es una opción de tratamiento	Tratamiento según foco de infección y antibiograma
S. maltophilia resistente a SMX-TMP y/o levofloxacino		No	No es una opción de tratamiento	- Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD) - Si precisa cobertura P. aeruginosa DTR: CFD
TRATAMIENTO EMPÍRICO				
Uso empírico excepcional limitado a situaciones de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por Klebsiella o E. coli 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).				