

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).			