

Ceftolozano/tazobactam

1. Generalidades:

Mecanismo de acción	CEFTOLOZANO (CTZ) - 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) - 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	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. Gramnegativos: <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>. Anaerobios: activo frente a <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Cutibacterium acnes</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> y <i>C. perfringens</i> .	
Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)	<u>Adultos y pediátricos</u>	- Infección intraabdominal complicada (IIAc). - Infección tracto urinario complicada (ITUc). - Pielonefritis aguda (PNA).
	<u>Adultos</u>	Neumonía adquirida en el hospital (NAH) y asociada a ventilación mecánica (NAVM).
Condiciones de financiación (BIFIMED)	<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). <u>Financiada indicación autorizada:</u> NAH y NAVM .	
Advertencias y efectos adversos relevantes	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. Reacciones adversas frecuentes (1-10%): - Colitis por <i>Clostridioides difficile</i> (en tratamientos >14 días en caso de neumonía). - Hipocalcemia. - 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% f_T > 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% f_T > 4x CMI**).

3. Presentaciones disponibles:

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

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

Resultado 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
Enterobacterales productoras de BLEE y/o AmpC		Solo BLEE	Reservado para Enterobacterales con otros mecanismos de resistencia #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
Enterobacterales resistentes a carbapenems	KPC	No	No es una opción de tratamiento	- Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR - Cobertura KPC + anaerobida + Streptococcus spp.: MERO/VABOR - Cobertura KPC + anaerobida + G+ (excepto SARIM 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	No	No es una opción de tratamiento	- 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	
P. aeruginosa DTR	Productora de β-lactamasas/ carbapenemasas	--	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma	- Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI - Clase A + cobertura anaerobida + G+ (excepto SARIM o E.faecium): 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
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 en pacientes críticos (p.ej. NAVM y NAH), especialmente en servicios con brotes activos y/o pacientes colonizados por Pseudomonas multirresistente, bajo supervisión del equipo PROA. Desescalar en función de los resultados microbiológicos, GTA del SMS y mapa de resistencias regional (Tabla 1).				