

## Imipenem/cilastatina/relebactam

### 1. Generalidades

<b>Mecanismo de acción</b>	<p><b>IMIPENEM (IMI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\beta</math>-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.</li></ul> <p><b>CILASTATINA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li></ul> <p><b>RELEBACTAM (REL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibidor no betalactámico de <math>\beta</math>-lactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemasas tipo KPC) y de clase C (incluidas AmpC y cefalosporinasa derivada de la <i>Pseudomonas</i> (PDC))</li><li>• No inhibe MBL ni enzimas de clase D (OXA-48).</li></ul>		
<b>Espectro de actividad</b>	<p><b>Grampositivos:</b> 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>).</p> <p><b>Gramnegativos:</b> igual que IMI, añadiendo:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Enterobacterales</i> productoras de KPC.</li><li>• <i>P. aeruginosa</i> no-MBL resistentes a IMI por producción de AmpC-PDC y/o KPC o impermeabilidad.</li></ul> <p><b>Anaerobios:</b> mayoría sensibles, incluido <i>B. fragilis</i>, <i>Clostridium</i> spp., <i>Fusobacterium</i>, <i>Cutibacterium</i> y <i>Prevotella</i>.</p>		
<b>Indicaciones clínicas aprobadas (Ficha técnica)</b>	<table border="1"><tr><td data-bbox="287 866 391 1048"><u>Adultos</u></td><td data-bbox="391 866 1382 1048"><ul style="list-style-type: none"><li>• Neumonía adquirida en el hospital (<b>NAH</b>), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (<b>NAVM</b>).</li><li>• Bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM.</li><li>• Infecciones debidas a microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</li></ul></td></tr></table>	<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neumonía adquirida en el hospital (<b>NAH</b>), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (<b>NAVM</b>).</li><li>• Bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM.</li><li>• Infecciones debidas a microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</li></ul>
<u>Adultos</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neumonía adquirida en el hospital (<b>NAH</b>), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (<b>NAVM</b>).</li><li>• Bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM.</li><li>• Infecciones debidas a microorganismos aerobios gramnegativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</li></ul>		
<b>Condiciones de financiación (BIFIMED)</b>	<p><u>Financiación con restricción a las indicaciones autorizadas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tratamiento dirigido</b> cuando se disponga del antibiograma y estudio de sensibilidad para IMI/REL .</li><li>• <b>Tratamiento empírico</b> de infecciones con alta sospecha, colonización previa o zonas de alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente <i>Enterobacterales</i> y <i>Pseudomonas</i> spp. productoras de <math>\beta</math>-lactamasas de clase A (BLEE y KPC) y clase C (AmpC, PDC).</li></ul> <p><b>No es una opción preferente para el tratamiento empírico de infecciones por <i>Enterobacterales</i> productoras de <math>\beta</math>-lactamasas, distintas a las carbapenemasas A, dado que existen otras alternativas.</b></p>		
<b>Advertencias y efectos adversos relevantes</b>	<p>Son posibles las <b>reacciones de hipersensibilidad</b> graves y ocasionalmente mortales en caso de alergia a IMI, a otro carbapenem o a cualquier otro <math>\beta</math>-lactámico. Se debe tener precaución si se administra a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a penicilinas, monobactámicos o carbapenems.</p> <p><b>Reacciones adversas frecuentes (1-10%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eosinofilia</li><li>• Aumento de enzimas hepáticos</li><li>• Diarrea, náuseas, vómitos</li><li>• Erupción</li><li>• Tromboflebitis</li></ul> <p>Se han notificado <b>reacciones adversas en el SNC</b> (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% $\times$ 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% $\times$ T > 4 $\times$ CMI**).

### 3. Presentaciones disponibles:

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

## 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 CrCL de  $\geq 90$  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, CrCL 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>Enterobacterales</i> productoras de BLEE y/o AmpC	Sí	Reservado para <i>Enterobacterales</i> productoras de KPC y otros mecanismos de resistencia con foco abdominal o mixto #	# Priorizar ATB convencionales si sensibilidad confirmada en antibiograma
<i>Enterobacterales</i> resistentes a carbapenems	KPC	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"> <li>Cobertura KPC: CAZ/AVI o MERO/VABOR</li> <li>Cobertura KPC + anaerobida + <i>Streptococcus</i> spp.: MERO/VABOR</li> </ul>
	NDM u otras MBL	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamiento de elección: AZT/AVI</li> <li>Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD</li> </ul>
	OXA-48	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>OXA-48: CAZ/AVI</li> <li>Si combinación OXA-48 + BLEE o AmpC: CFP/ETZ</li> </ul>
	Otros mecanismos de resistencia	—	Alternativa de tratamiento según foco de infección y antibiograma
<i>P. aeruginosa</i> DTR	Productora de $\beta$ -lactamasas/ carbapenemasas	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clase A (KPC o GES): CAZ/AVI</li> <li>Clase B (MBL): CFD</li> <li>Clase D (OXA-10): según antibiograma</li> </ul>
	Otros mecanismos de resistencia	—	# 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"> <li>Tratamiento de elección: AZT/AVI (o CFD)</li> <li>Si precisa cobertura <i>P. aeruginosa</i> DTR: CFD</li> </ul>

#### TRATAMIENTO EMPÍRICO

**Uso empírico excepcional** en pacientes críticos con alta sospecha, colonización previa o zonas alta prevalencia de patógenos susceptibles, principalmente *Enterobacterales* y *Pseudomonas* spp. productoras de  $\beta$ -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).