

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	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).				