

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-344/V1/26022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cefepima/enmetazobactam (Exblifep®) en infecciones complicadas del tracto urinario, neumonía adquirida en el hospital y bacteriemias asociadas a estas infecciones

Fecha de publicación: 26 de febrero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Cefepima/enmetazobactam (Exblifep®)	5
Farmacología.....	5
Farmacodinamia.....	5
Eficacia clínica frente a patógenos específicos (7).....	6
Mecanismos de resistencia.....	7
Farmacocinética (7).....	7
Eficacia(1).....	8
AT-301N (1,13).....	9
Seguridad (1).....	11
Discusión.....	13
Conclusión.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	22

Introducción

Las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluida la pielonefritis, y la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada al ventilador (NAVM), son tipos de infección comunes que se pueden en algunas ocasiones asociar con bacteriemia. (1)

La pielonefritis aguda (PNA) puede ser el resultado de una infección de la vejiga ascendente no controlada o puede ser de origen hematógena, mientras que la ITUc generalmente se asocia con anomalías anatómicas o cuerpos extraños colocados en el tracto urinario, como catéteres y stents renales.



La NAH/NAVM es un problema importante de salud pública, asociándose a pacientes que han tenido una complicación de una enfermedad subyacente o una intervención médica. Las tasas de mortalidad son de aproximadamente hasta de un 20% dependiendo de la gravedad de la enfermedad subyacente además de un posible tratamiento antimicrobiano inadecuado, debido en parte al aumento de la resistencia a los antimicrobianos que contribuyen significativamente a las tasas de mortalidad. (1)

Infecciones complicadas del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. (2) Las ITU complicadas (ITUc) son aquellas infecciones del tracto urinario que con más probabilidad pueden causar daño renal grave y aumentar la mortalidad. (3)

Además de estas consideraciones clásicamente las ITUc atienden a la siguiente definición:

Aquellas infecciones del tracto urinario que padecen los pacientes que asocian la presencia de bacterias en la orina y tienen asociado algún factor de riesgo para la infección entre los siguientes:

a) Anomalías del tracto urinario que alteran el libre flujo de la orina, ya sean estructurales, orgánicas o funcionales; b) Patologías sistémicas o situaciones que predisponen a sufrir infecciones y/o c) Presencia de dispositivos en el aparato urinario (sondas, catéteres...)

Además, algunos autores consideran complicada toda infección urinaria en el varón dada la diferente anatomía de la vía urinaria. En la mujer embarazada, los niños menores de 5 años, los inmunodeprimidos, los diabéticos, los pacientes con insuficiencia renal o con clínica de más de una semana de duración o con infecciones recurrentes, y en los pacientes que han sufrido manipulación urológica, la cistitis también se considera complicada. (2)

Respecto a la etiología, encontramos que una amplia variedad de bacterias puede causar una ITUc. El espectro de microorganismos que la producen es mucho mayor que en las ITU no complicadas y las bacterias tienen más probabilidades de ser resistentes a los antibióticos, especialmente en caso de una ITUc relacionada con el tratamiento. (4) Respecto a los microorganismos implicados, aunque *Escherichia coli* sigue siendo el principal agente causal como ocurre en las ITU no complicadas, la frecuencia relativa de infección causada por *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, enterococos y estafilococos incrementa de forma significativa. En presencia de anomalías estructurales no es infrecuente aislar más de un microorganismo en el urocultivo ya que en estos pacientes es común la instrumentación del tracto urinario y tratamientos antibióticos repetidos, lo que hace que las bacterias aisladas, incluidas las más habituales como *E. coli*, sean más resistentes a antibióticos (2).

La pielonefritis aguda (PNA) se define como la infección urinaria que afecta a la pelvis y al parénquima renal. En esta situación se producen manifestaciones locales como el dolor lumbar y sistémicas como la fiebre, que la diferencian claramente de la infección del tracto urinario inferior (2) La pielonefritis aguda (PNA) puede ser el resultado de una infección de la vejiga ascendente no controlada o puede ser hematógena, mientras que la ITUc sin incluir la PNA, generalmente se asocia con anomalías anatómicas o cuerpos extraños colocados en el tracto urinario, como catéteres y *stents* renales. (1)

La PNA es uno de los cuadros clínicos más frecuentes en los servicios de urgencias. Aunque la mortalidad asociada es baja (exceptuando algunos casos de sepsis urinaria grave), posee una importante morbilidad y comporta frecuentes bajas laborales. En el anciano es una de las causas más frecuentes de bacteriemia y de shock séptico. (2) *E. coli* es el microorganismo causal más frecuente de PNA en el paciente sin factores de riesgo (> 80%).

En España, las tasas de resistencia de *E. coli* uropatógeno a fluoroquinolonas superan el 20% en la comunidad, así mismo, más del 50% de las cepas de *E. coli* son resistentes a la ampicilina, el 40% al cotrimoxazol y del 20-30% a cefalosporinas de primera generación. Además, cada vez son más frecuentes las cepas de *E. coli* y de *Klebsiella spp.* resistentes a cefalosporinas de tercera generación debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido



(BLEE), con una prevalencia que en cultivos de orina supera el 10%" (5) estas son enzimas codificadas por plásmidos que confieren resistencia a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam, además, se asocian con frecuencia a resistencia a quinolonas. En estos casos los carbapenémicos y aminoglucósidos serían las principales opciones terapéuticas. Estas cepas se aíslan no sólo en el medio hospitalario, sino también en infecciones comunitarias; existen factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por enterobacterias productoras de BLEE como la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino además del contacto con el medio sanitario.

La estrategia de tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento abarca tres objetivos: tratamiento de la anomalía urológica, tratamiento antibiótico y medidas sintomáticas en caso necesario. A menudo se precisa hospitalización. A fin de evitar la aparición de cepas resistentes, el tratamiento debe guiarse por el urocultivo siempre que sea posible. (6)

Neumonía asociada a hospitalización y neumonía asociada a ventilación mecánica

La neumonía hospitalaria (NAH), o neumonía nosocomial, es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso que está ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras haber transcurrido más de 48 horas de éste. Se denomina neumonía asociada al ventilador (NAV) al subgrupo de NAH que aparecen en pacientes con vía aérea artificial, llegando a representar más del 80% de las neumonías adquiridas en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Ambos tipos de neumonías son muy relevantes clínicamente, no solo por su elevada morbimortalidad (especialmente las infecciones causadas por gérmenes multirresistentes), sino también por el impacto en la calidad de vida, el aumento del gasto y el elevado consumo de recursos sanitarios (7)

La patogénesis de la NAH es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la aspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior.

El origen de los agentes causales de la colonización e infección puede ser exógeno, cuando proceden del entorno (inhalación de aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubos de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios, manos e indumentaria del personal sanitario), o endógeno, cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por microorganismos del entorno hospitalario o secundaria, cuando proviene de los senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematológica).

Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal es la formación de la biocapa bacteriana, compuesta por agregados bacterianos, que aparece dentro del tubo endotraqueal y hace resistente a los microorganismos a la acción de los antibióticos y a el sistema inmunitario de paciente; los microorganismos se desprenden fácilmente de esta biocapa al usar sondas de succión, lo que favorece la colonización traqueal y la inoculación distal. La NAV coincide en su patogénesis con varios elementos: tubos endotraqueales, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de la respuesta inmunitaria.(7)

Los datos en la literatura sobre etiología de la NAH son múltiples, aunque están basados sobre todo en estudios observacionales, y principalmente en la NAV. Existe una amplia gama de microorganismos implicados, donde los agentes responsables más frecuentemente aislados son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. (7)

La NAH se puede dividir en dos grandes grupos según la Clasificación Neumonía intrahospitalaria (NIH) que separa en el grupo con bajo riesgo de MDR y/o bajo riesgo de mortalidad y el grupo con alto riesgo de MDR y/o > 15% riesgo de mortalidad; siendo esta clasificación de utilidad en el algoritmo para la indicación de tratamiento antibiótico. (8)

Los microorganismos que podemos encontrar más comúnmente en pacientes con alto riesgo de MDR son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), aunque también podemos encontrar otros bacilos Gram negativos, dependiendo del microbiota predominante en cada hospital.

Factores de selección de la microbiota durante la estancia hospitalaria como el tratamiento antibiótico recibido previamente y el tiempo de hospitalización previo al diagnóstico de la neumonía, favorecen la selección y la colonización de microorganismos resistentes responsables de las infecciones pulmonares nosocomiales. (9)

En pacientes con sospecha de NAH y NAV, las muestras para estudios microbiológicos deben ser recogidas lo antes posible; sin embargo, el inicio del tratamiento empírico no debe ser, en ningún caso, retardado por la necesidad de realizar procedimientos especiales. (7)

De cara al tratamiento empírico, en el caso de neumonía precoz sin antibiótico previo y sin factores de riesgo de patógenos multirresistentes se puede optar por monoterapia con amoxicilina/ácido clavulánico, una cefalosporina, levofloxacino o moxifloxacino, o en algunos casos ertapenem. La pauta se vuelve más compleja en pacientes con neumonía tardía, con antibiótico previo y la presencia de factores de riesgo para patógenos multirresistentes, donde habrá que iniciar el tratamiento empírico con un carbapenémico con actividad antipseudomónica, piperacilina-tazobactam, cefepima o ceftazidima combinada con un segundo fármaco antipseudomónico (ciprofloxacino o aminoglucósido), y considerar vancomicina o linezolid si existe riesgo de SARM. Cuando se disponga de resultados microbiológicos se podrá reducir el tratamiento si no existe SARM, y con la sensibilidad, si es *P. aeruginosa* dejar el tratamiento con un solo fármaco activo. En la actualidad no son extraños los episodios de bacilos gramnegativos con sensibilidad únicamente a colistina y tal vez algún aminoglucósido, sin otras opciones terapéuticas. (9)

En cuanto a la microbiología, es similar entre las NAH y las NAV, y la mortalidad se debe analizar individualizando las NAH que no requieren ventilación asistida, las NAH que requieren ventilación asistida y las NAV.

Por tanto, para las NAH y NAV tardías se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico empírico con doble cobertura para bacilos Gram negativos con actividad antipseudomónica, más un antibiótico antiestafilocócico activo frente a SAMR si la prevalencia local de SAMR es superior al 25%, en presencia de alguno de los siguientes criterios: ingreso hospitalario previo reciente, shock séptico, tratamiento antibiótico previo en los últimos 90 días o ingreso en una unidad con prevalencia de SAMR $\geq 25\%$. Si existiera un aislamiento previo de un microorganismo multirresistente (MDR) o extremadamente resistente (XDR), solamente sería necesaria la presencia de un único factor de riesgo.

Para determinar la terapia empírica adecuada hay que tener en cuenta si existen factores de riesgo y si el paciente está ingresado en una UCI con alta tasa de patógenos MDR ($> 25\%$). Se aconseja elegir una terapia de amplio espectro con cobertura de microorganismos MDR, así como el uso de combinación antibiótica con cobertura frente a *P. aeruginosa* si hay un alto riesgo de mortalidad y la situación clínica es grave (shock séptico). Respecto a la duración tratamiento, en pacientes con NAV con buena respuesta clínica la duración del tratamiento antibiótico de 7-8 días frente a 14 días no se asocia con más recaídas, ni mayor mortalidad.(7)

El tratamiento de las ITUc/pielonefritis aguda y de la NAH/NAV generalmente se elige de manera inicial, de forma empírica, basándose en el conocimiento de los principales patógenos causantes y su probabilidad de portar mecanismos de resistencia. La selección de agentes antibacterianos se guía además por los resultados de la identificación de patógenos y las pruebas de sensibilidad, de forma que los agentes antibacterianos betalactámicos, incluidas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, se utilizan comúnmente como tratamiento empírico.

Sin embargo, el tratamiento se ha vuelto un desafío debido a las crecientes tasas de resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos que comúnmente causan estas infecciones, incluidos las bacterias que contienen mecanismos de resistencia como BLEE.

Las opciones de tratamiento para las infecciones causadas por patógenos productores de BLEE generalmente requieren el uso de carbapenémicos, pero su creciente uso ha generado desarrollo de bacterias con carbapenemasas desarrollando resistencia a estos y siendo las opciones de tratamiento aún más limitadas, aunque en los últimos años se han añadido algunas al arsenal terapéutico, incluidas nuevas combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (BL/BLI) como ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam.

En resumen, aunque hay varias opciones terapéuticas disponibles actualmente que cumplan con las características citadas anteriormente (resumidas de manera comparativa en la Tabla A1 del Anexo) ((10–14) debido a un incremento creciente en las resistencias a antimicrobianos, se hace necesario el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos con amplio espectro que se puedan utilizar como antibióticos de reserva, para aquellos casos donde las características del paciente como factores de riesgo o resistencias detectadas en los aislamientos microbiológicos hagan que tengan opciones terapéuticas limitadas. Por tanto, todavía se necesitan agentes antibacterianos adicionales para abordar las infecciones causadas por patógenos resistentes, incluida la resistencia a las cefalosporinas y los carbapenémicos. (1)

Cefepima/enmetazobactam (Exblifep®)

Cefepima/enmetazobactam (Exblifep®) está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluida la pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM).

El tratamiento de pacientes con bacteriemia asociada o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones mencionadas anteriormente.

Cada vial contiene cefepima dihidrocloruro monohidrato, lo que equivale a 2 g de cefepima y 0,5 g de enmetazobactam.

Se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado). En el caso de las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluida la pielonefritis, la dosis recomendada en pacientes con una función renal normal es de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam cada 8 horas, administrado en forma de perfusión intravenosa durante 2 horas, aunque en aquellos pacientes que presenten un aumento del aclaramiento renal (TFGe >150 ml/min), se recomienda prolongar el tiempo de perfusión a 4 horas. En el caso de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), la dosis recomendada en pacientes con una función renal normal es de 2 g/0,5 g de cefepima/enmetazobactam cada 8 horas, administrado en forma de perfusión intravenosa durante 4 horas. La duración habitual del tratamiento es de 7-10 días. Generalmente, la administración no debe ser inferior a 7 días ni superior a los 14 días. En pacientes con bacteriemia, es posible que el tratamiento deba ser superior a los 14 días. (10)

Farmacología

Cefepima/enmetazobactam es antibiótico que pertenece al grupo de los betalactámicos, dentro la familia de las cefalosporinas combinadas con inhibidores de betalactamasas.

Farmacodinamia

Cefepima es un betalactámico que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular por la unión y la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs). Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación que suele ser estable a la hidrólisis ejercida por las enzimas AmpC de clase C y OXA-48 de clase D.

Enmetazobactam es un inhibidor de betalactamasas del grupo de las sulfonas derivadas del ácido penicilánico que está relacionado estructuralmente con la penicilina. Enmetazobactam se une a las betalactamasas y evita la hidrólisis de

cefepima. Es activo contra las betalactamasas de clase A de espectro extendido (BLEE). Enmetazobactam no inhibe de forma fiable las carbapenemasas de clase A de tipo KPC, así como tampoco las betalactamasas de clase B, C y D. (10)

Eficacia clínica frente a patógenos específicos (10)

La eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos contra los patógenos que se enumeran para cada indicación que era sensible a cefepima/enmetazobactam in vitro.

Infecciones complicadas del tracto urinario, incluida la pielonefritis

Microorganismos Gram negativos:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*

No se ha establecido la eficacia clínica contra los siguientes patógenos relevantes para las indicaciones autorizadas, aunque los resultados de los estudios in vitro sugieren que serían sensibles a cefepima y a cefepima/enmetazobactam siempre que no exista un mecanismo de resistencia adquirido:

Microorganismos Gram negativos:

- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Serratia marcescens*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter cloacae*

Microorganismos Gram positivos:

- *Staphylococcus aureus* (solo sensibles a meticilina)

Los datos in vitro indican que las especies siguientes no son sensibles a cefepima/enmetazobactam:

- *Enterococcus spp.*

Los valores críticos de concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) para cefepima/enmetazobactam son (15,16):

Especie bacteriana (Indicación)	Valores críticos de concentración mínima inhibitoria (CMI) ($\mu\text{g/ml}$)	
	Sensible ($S \leq$)	Resistente ($R >$)
<i>Enterobacterales</i> (ITUc)	8	8
<i>Enterobacterales</i> (NAH/NAVM)	4	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	EI ²	EI ²
Puntos de corte no relacionados con especies (PK/PD) (ITUc)	8	8

¹ Para la determinación de CMI, la concentración de enmetazobactam es fijada en 8mg/L

² Las betalactamasas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* no modifican la cefalosporina original (cefepima) o no son inhibidas de manera suficiente por el inhibidor. Por lo tanto, no se espera que la adición del inhibidor de betalactamasas añada beneficio clínico. Pero, según el actual punto de corte clínico de EUCAST de cefepima en monoterapia para *Pseudomonas spp.*: $S \leq 0,001$ / $R > 8$ mg/l, la mejor interpretación para *P. aeruginosa* sería que los aislados con CMI $0,001 > ; \leq 8$ mg/l son "sensibles a dosis incrementadas". Sin embargo, como cefepima/enmetazobactam ya contiene cefepima en alta concentración, es decir sería equivalente a cefepima "sensible a dosis incrementadas" podría traducirse como cefepima/enmetazobactam "sensible"

*EI: Evidencia insuficiente.

Además, EUCAST ha definido además múltiples valores de corte epidemiológico (Microbiological resistance and epidemiological cut-off values o ECOFF) para diferentes bacterias en relación con cefepima/enmetazobactam. (15)

Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar a cefepima/enmetazobactam incluyen a las PBPs mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana exterior a cualquier compuesto, la expulsión activa de cualquier compuesto y las enzimas betalactamasas resistentes a la inhibición de enmetazobactam y que sean capaces de hidrolizar a la cefepima.

Farmacocinética (10)

Cefepima/enmetazobactam se administra por vía intravenosa (IV) lo que tiene una biodisponibilidad del 100%.

Respecto a la distribución, cefepima y enmetazobactam se distribuyen bien en los líquidos corporales y los tejidos, incluida la mucosa bronquial. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución total fue de 16,9 l en el caso de cefepima y de 20,6 l en enmetazobactam. La unión a las proteínas séricas de cefepima es de alrededor del 20 % y no depende de su concentración sérica. En el caso de enmetazobactam, la unión a las proteínas séricas es despreciable.

La concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (AUC) de cefepima y enmetazobactam aumentó proporcionalmente con la dosis en los intervalos de dosis estudiados (1-2 gramos en el caso de cefepima y 0,6-4 gramos, en el de enmetazobactam) cuando se administraron en forma de perfusión intravenosa única.

En cuanto a su metabolismo, basado en información previa, cefepima se excreta principalmente como fármaco inalterado en la orina, pero se metaboliza en pequeña medida es la N-metilpirrolidina (NMP), que representa aproximadamente el 7 % de la dosis administrada. Enmetazobactam apenas se metaboliza por vía hepática. Se estudió el metabolismo in vitro del enmetazobactam en microsomas hepáticos humanos y en hepatocitos humanos. Los datos no indican un metabolismo hepático significativo. Tanto cefepima como enmetazobactam se excretan principalmente a través de los riñones en su forma inalterada.

La semivida de eliminación media de cefepima 2 g y enmetazobactam 500 mg cuando se administran en tratamiento combinado a pacientes con ITUc fue de 2,7 horas y 2,6 horas, respectivamente. La excreción de cefepima de forma inalterada representa alrededor del 85 % de la dosis administrada y en enmetazobactam, aproximadamente el 90 % de la dosis se excretó en su forma inalterada en la orina a lo largo de un período de 24 horas. Después de la administración múltiple de perfusiones intravenosas cada 8 horas durante 7 días en individuos con una función renal normal, no se observó acumulación de cefepima ni de enmetazobactam.

Respecto al ajuste de dosis en poblaciones especiales es importante destacar que en pacientes con insuficiencia renal que presenten una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) absoluta inferior a 60 ml/min, se recomienda el ajuste de la dosis, la dosis recomendada en pacientes con diferentes grados de función renal se presenta en la ficha técnica (10) en cambio, en pacientes con insuficiencia hepática no se hace necesario el ajuste de dosis. Tampoco se hace necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada en función únicamente de la edad.

Es importante destacar que en el caso de pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), la duración de la perfusión debe ser de 4 horas, independientemente del estado de la insuficiencia renal.

Respecto a las interacciones con otros medicamentos no se han realizado estudios de interacciones clínicas con enmetazobactam. No obstante, según los estudios *in vitro* y las vías de eliminación consideradas, la probabilidad de una interacción farmacocinética del enmetazobactam es baja. El tratamiento simultáneo con antibióticos bacteriostáticos podría interferir con el mecanismo de acción de los antibióticos betalactámicos. Las cefalosporinas pueden potenciar la acción de los anticoagulantes cumarínicos, al igual que se observa con cefepima.

Eficacia(1)

La eficacia de cefepima/enmetazobactam ha sido evaluada en adultos para infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas las pielonefritis agudas en el estudio de fase III AT-301, un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de cefepima-AA1101 (enmetazobactam) en comparación con piperacilina/tazobactam. En él se demostró la no inferioridad de además de la superioridad para el criterio de valoración principal del estudio AT-301 que comparó cefepima-enmetazobactam con piperacilina-tazobactam para el tratamiento de las ITUc, incluida la pielonefritis aguda.

El uso de cefepima/enmetazobactam para tratar a pacientes con neumonía hospitalaria adquirida, incluida la neumonía asociada a los sistemas de ventilación mecánica, se basa en la experiencia obtenida con cefepima en monoterapia y los análisis de farmacocinética y farmacodinámica de la combinación cefepima/enmetazobactam.

Los estudios clínicos de cefepima/enmetazobactam forman parte de los hallazgos previos de seguridad y eficacia de cefepima utilizado sin combinar previamente. Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación que fue autorizada por primera vez en Suecia en 1993, siendo los medicamentos genéricos comercializados hoy en día por diferentes laboratorios en la Unión Europea. Sus indicaciones incluyen: ITUc incluyendo pielonefritis, tratamiento de NAH, incluyendo NAV y bacteriemia asociada a estas infecciones.

El estudio AT-103 fue un estudio de fase I que evaluó las concentraciones de cefepima-enmetazobactam en plasma y líquido de revestimiento epitelial (ELF) en voluntarios sanos para apoyar el tratamiento de este fármaco en infecciones pulmonares.

Es importante hacer referencia a que los estudios de fase III que evalúan un betalactámico (BL) en su dosis aprobada combinado con un nuevo inhibidor de beta-lactamasa (BLI) generalmente no están diseñados para proporcionar datos de eficacia independientes que respalden el régimen de dosis del BLI, lo que es aceptable según los precedentes y las directrices del CHMP. Por lo tanto, los análisis PK/PD que incorporan los datos PK/PD no clínicos y los datos PK del paciente son fundamentales para respaldar la eficacia y el régimen de dosis del BLI para las indicaciones propuestas.

AT-301N (1,17)

AT-301 fue un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de cefepima-AAI101 (enmetazobactam) comparado con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de ITUc incluyendo pielonefritis aguda, en adultos.

El objetivo principal de este estudio fue demostrar la eficacia de cefepima/enmetazobactam en comparación con piperacilina/tazobactam (no inferioridad) en el tratamiento de ITUc, determinándose el porcentaje de la población por intención de tratar por un microorganismo válido al inicio (m-MITT) con éxito terapéutico total en la visita realizada a los 14 días desde la primera dosis (TOC), este éxito terapéutico completo se determinó como la combinación entre la curación clínica y la erradicación microbiológica.

Los objetivos secundarios fueron determinar la proporción de sujetos en la población m-MITT) con éxito total en el día 3, al final del tratamiento (EOT) y visitas de seguimiento tardío (LFU), determinar la proporción de sujetos en las poblaciones m-MITT y microbiológicamente evaluable con un resultado erradicación microbiológica en el día 3, EOT, TOC y LFU; otro objetivo fue determinar la proporción de sujetos en la población m-MITT, incluidos los sujetos con aislamientos resistentes (m-MITT+R) y la población microbiológicamente evaluable (ME), incluidos los sujetos con aislamientos resistentes (ME+R), con un resultado microbiológico de erradicación en el día 3, EOT, TOC y LFU; además también se fijó como objetivo secundario determinar la proporción de sujetos con un resultado clínico de curación o mejora (solo el día 3) en las poblaciones m-MITT, m-MITT+R, clínicamente evaluable (CE), ME y ME+R en el día 3, EOT, TOC y LFU. Otro objetivo secundario fue determinar éxito total del tratamiento por patógeno, es decir el conjunto del resultado clínico de la curación y resultado microbiológico de la erradicación en las poblaciones m-MITT, m-MITT+R, ME y ME+R en el día 3, EOT, TOC y LFU. Objetivos secundarios adicionales de eficacia incluyeron un análisis del éxito total, la curación clínica y la erradicación en el TOC para cada valor de CMI basal discreto de cefepima-enmetazobactam y piperacilina/tazobactam.

La diferencia en la proporción de pacientes con éxito total en el tratamiento se calculó como la tasa de éste en el grupo de cefepima/enmetazobactam menos la del grupo de piperacilina/tazobactam. Se calculó un intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% utilizando el método estratificado de Newcombe. Se concluyó la no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 95% bilateral estratificado de Newcombe era mayor o igual a 10. El margen de no inferioridad fue una diferencia de 10 puntos porcentuales.

Al demostrarse la no inferioridad, previamente establecido, se realizó una evaluación de superioridad en el criterio de valoración principal como objetivo secundario sin necesidad de corrección del error alfa de tipo I. Se demostró superioridad cuando la diferencia de tratamiento era positiva y el límite inferior del IC del 95% alrededor de esta diferencia era mayor que cero.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: hombres y mujeres de 18 o más años de edad con ITU complicada definida como tener al menos 2 de los siguientes síntomas: disuria, aumento de la frecuencia urinaria o urgencia urinaria; fiebre de más o igual a 38°C dentro de las 24 horas posteriores a la detección; dolor pélvico o abdominal bajo; dolor suprapúbico en el examen físico; y náuseas o vómitos 24 horas o menos después de la evaluación. Los participantes también debían tener al menos uno de las siguientes características: hombres con retención urinaria; cateterismo vesical intermitente o presencia de un catéter vesical permanente; uropatía obstructiva con alivio médico o quirúrgico programado durante la terapia intravenosa del estudio y antes finalizar la terapia; alteración de la micción; azotemia debida a enfermedad renal intrínseca previamente conocida o pielonefritis aguda (definida también por dolor en el flanco que comienza ≤ 7 días antes del reclutamiento o dolor a la palpación del ángulo costovertebral en el examen físico). Todo ellos causado por un uropatógeno Gram negativo ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias [UFC]/ml en orina) y que requirió hospitalización y tratamiento de al menos 7 días con antibióticos intravenosos, y estaba asociada con

piuria (recuento de glóbulos blancos $>10/\mu\text{L}$ en orina sin centrifugar o ≥ 10 células/campo en sedimento de orina centrifugado, o un análisis de orina con tira reactiva positivo para la esterasa leucocitaria.

Entre los criterios de exclusión encontramos a aquellos pacientes que presentaban un urocultivo que tenía como patógeno primario una bacteria Gram positiva en $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/mL (no contaminante) o se sospechaba de un patógeno Gram positivo mediante tinción de Gram, historial de hipersensibilidad significativa o reacción alérgica a cefepima, piperacilina / tazobactam y/o a cualquiera de los excipientes utilizados en las respectivas formulaciones, cualquier antibiótico betalactámico o cualquier BLI. Además, se excluyeron aquellos pacientes con infección recurrente ya que podría haber interferido con la evaluación de la respuesta a los antibióticos del estudio, también se excluyó a aquellos que tenían necesidad de administración de agentes antimicrobianos sistémicos concomitantes después de la firma del consentimiento informado, además de los designados en los grupos de tratamiento del estudio, excepto una dosis oral única de cualquier tratamiento antifúngico para la candidiasis vaginal. Otra causa de exclusión fue la recepción de terapia antibacteriana sistémica potencialmente eficaz de una duración de más de 24 horas durante las 72 horas anteriores antes de que se obtuviera la orina inicial que califica para el estudio y aquellos pacientes con ITUs conocidas al ingresar al estudio causadas por patógenos resistentes a los antibióticos del estudio. Además, se excluyó a aquellos pacientes que presentaban prostatitis bacteriana aguda, orquitis, epididimitis o prostatitis bacteriana crónica sospechada o confirmada según lo determinado por la historia y / o examen físico. Por último, se excluyeron del estudio aquellos pacientes que presentaban deterioro de la función renal con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 ml/min/1,73 m² calculada mediante la ecuación del estudio de Modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) de 4 variables.

El estudio se realizó en 90 lugares diferentes en Europa, América del Norte, América del Sur y Sudáfrica. La población a estudiar se estratificó por tipo de infección, categoría del tratamiento previo y por región geográfica.

El estudio contó con 810 pacientes evaluables en la población m-MITT, esto proporcionó una potencia estadística del 90% para demostrar la no inferioridad de cefepima/enmetazobactam frente a piperacilina/tazobactam en la población m-MITT, asumiendo que la tasa de éxito general fue del 74 % en ambos grupos y el margen de no inferioridad fue de 10 puntos porcentuales. Se estimó que se tenían que reclutar aproximadamente 1040 pacientes para lograr 810 pacientes evaluables, asumiendo una tasa de evaluabilidad del 78%.

Los pacientes recibieron una infusión de 2 horas de cefepima/enmetazobactam, 2 g /0,5 g, o piperacilina/tazobactam, 4 g /0,5 g, cada 8 horas durante 7 días (hasta 14 días en pacientes con hemocultivos positivos al inicio del estudio). Los pacientes con insuficiencia renal moderada al inicio del estudio recibieron una dosis de cefepima/enmetazobactam, 1 g / 0,25 g, mediante infusión IV de 2 horas cada 8 horas a partir del día 1 y la administración de piperacilina/tazobactam no requirió ajuste de dosis.

Conforme con las orientaciones de la Agencia Europea de Medicamentos, los participantes no fueron cambiados a terapia oral. (18)

Los signos y síntomas se controlaron mediante un cuestionario diario de evaluación de síntomas. Los resultados clínicos se evaluaron el día 3 de tratamiento, fin del tratamiento, visita TOC que se realiza el día 14 (7 ± 2] después del final del tratamiento), día 21 (14 ± 2] días después del final del tratamiento, EOT, y en el momento de la visita terminación temprana. Se obtuvieron muestras de orina en el momento del reclutamiento, antes de la administración del fármaco del estudio (valor inicial), y en todas las demás visitas de evaluación. Se recogieron muestras de sangre en el momento del reclutamiento, antes de la administración del fármaco del estudio y en visitas posteriores si estaba clínicamente indicado o si el cultivo previo fue positivo.

Los resultados del estudio del objetivo primario de eficacia se observan en la Tabla A2 del Anexo y se resumen en la observación del éxito terapéutico (que suma la curación clínica y la erradicación microbiológica) en 273 de 345 pacientes (79,1%) en el grupo de cefepima/enmetazobactam y 196 de 333 pacientes (58,9%) en el grupo piperacilina/tazobactam

(diferencia, 21,2% [IC del 95%, 14,3%-27,9%]), lo que indica la no inferioridad de cefepima/enmetazobactam frente a piperacilina/tazobactam. Además, cefepima/enmetazobactam también cumplió el criterio de superioridad fijado en comparación con piperacilina/tazobactam.

Se observaron resultados similares en la visita TOC para la población m-MITT+R, es decir, la población que no excluía patógenos basales considerados resistentes a cefepima-enmetazobactam y piperacilina-tazobactam.

Respecto a los objetivos secundarios se observaron los siguientes resultados:

En primer lugar, la mayor diferencia en el éxito general se observó durante la visita al TOC. En LFU, el éxito general fue del 68,4 % frente al 58,9 % con una diferencia de tratamiento algo menor del 10,7 % pero aún con un límite inferior del IC del 95 % por encima de cero.

Los resultados que favorecían al grupo de cefepima-enmetazobactam se debieron principalmente a una mejor tasa de respuesta microbiológica en este grupo.

Para las infecciones causadas por las cuatro bacterias de tipo Enterobacterales más aisladas al inicio del estudio: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* y *E. cloacae*, se observó una mayor proporción de éxito total, generalmente impulsada por una tasa de erradicación microbiológica más favorable, en el grupo de cefepima/enmetazobactam en comparación con el grupo de piperacilina-tazobactam. Se observó una tasa de éxito general similar frente a *P. aeruginosa*, reflejada en tasas de curación clínica y tasas de erradicación microbiológica similares.

Como se ha comentado anteriormente, la población m-MITT incluyó patógenos resistentes a piperacilina-tazobactam considerando los criterios interpretativos de EUCAST (>8 µg/mL para Enterobacterales y >16 µg/mL para *P. aeruginosa*). En la UE, no se recomienda piperacilina/tazobactam para el tratamiento de estas infecciones cuando son causadas por patógenos que se interpretan como resistentes a PIP-TAZ y, por lo tanto, se pidió al laboratorio titular que eliminara a estos pacientes de la población m-MITT según los criterios EUCAST y proporcionara un conjunto completo de análisis de eficacia actualizados. Es importante destacar que estos análisis confirman que cefepima/enmetazobactam fue no inferior en comparación con piperacilina-tazobactam y también cumplió con los criterios de superioridad, como se observó originalmente en la población inicial de m-MITT.

Además, se pidió al laboratorio titular que proporcionara análisis realizado del éxito total, la curación clínica y la erradicación microbiológica en TOC, incluyendo solo a sujetos de la población m-MITT infectados con patógenos basales considerados susceptibles a cefepima/enmetazobactam, pero resistentes a cefepima (utilizando los criterios interpretativos de EUCAST para cefepima y piperacilina/tazobactam). El éxito general fue mayor en el grupo de cefepima/enmetazobactam en comparación con el grupo de piperacilina/tazobactam en la subpoblación que tenía infecciones causadas por patógenos resistentes a la cefepima. La erradicación microbiológica fue numéricamente mayor en el grupo de tratamiento con cefepima/enmetazobactam que en el grupo de tratamiento con piperacilina/tazobactam. La curación clínica fue comparable entre los grupos de tratamiento. Estos análisis respaldan la utilidad de la combinación contra infecciones causadas por patógenos resistentes a cefepima.

Seguridad (1)

Los datos de seguridad de cefepima/enmetazobactam se basa en 6 estudios clínicos: 4 estudios de fase I, 1 estudio de fase II y 1 estudio de fase III.

Un total de 690 sujetos recibieron al menos una dosis de enmetazobactam: solo (70 sujetos), en combinación con cefepima (612 sujetos) o con piperacilina (8 sujetos). De estos, 546 fueron hospitalizados para el tratamiento de ITUC, incluyendo pielonefritis aguda, y recibieron cefepima-enmetazobactam en el estudio de Fase II o Fase III.

El análisis principal de seguridad del laboratorio titular se basa en la comparación de cefepima/enmetazobactam (2g/0,5 g) (516 sujetos) con piperacilina/tazobactam (4g/0,5 g) (518 sujetos), cada uno administrado por vía intravenosa, en el tratamiento de ITUc, incluida AP, en el estudio fase III AT-301.

El tamaño de la base de datos sobre seguridad se considera aceptable, teniendo en cuenta también que cefepima se utiliza clínicamente desde hace décadas y tiene un perfil de seguridad bien establecido.

En general, cefepima/enmetazobactam mostró un número algo mayor de eventos adversos en relación al medicamento comparador, 19,8% frente a 14,5%, en el estudio de fase III. La mayor parte de esta diferencia se puede atribuir a dolor de cabeza y flebitis, reacciones adversas conocidas y relativamente comunes de cefepima. Otras reacciones adversas relativamente frecuentes notificadas fueron niveles elevados de marcadores de función hepática y diarrea.

Durante el estudio de fase III, 22 sujetos (4,3%) del grupo de cefepima/enmetazobactam experimentaron un efecto adverso grave, en comparación con 19 sujetos (3,7%) del grupo del comparador. Los eventos adversos graves más frecuentes en el grupo del medicamento a estudiar fueron: pielonefritis aguda (4 sujetos), crisis hipertensiva, neumonía e infección del tracto urinario (2 sujetos cada uno). Sin embargo, el investigador consideró que solo un efecto adverso, la colitis por *Clostridioides difficile*, en el grupo de cefepima/enmetazobactam estaba relacionado con el tratamiento, y se informó que este paciente se recuperó. La colitis por *Clostridioides difficile* es un efecto adverso conocido a muchos antibióticos, incluido cefepima.

Tres sujetos experimentaron una crisis hipertensiva durante el estudio de fase III, dos de ellas graves. No se observaron cambios significativos en la tendencia central de las medidas de la tensión arterial, respecto a ese efecto adverso el agente evaluador no consideró que una crisis hipertensiva sea esperable en una población con ITUc. Considerando también que hubo tres episodios de hipertensión junto con insuficiencia renal en el estudio AT-102, se solicitó al laboratorio que estudiara estos efectos más a fondo. Un análisis y discusión adicionales de los datos proporcionaron conclusiones satisfactorias de que la hipertensión probablemente no sea una reacción adversa a cefepima/enmetazobactam.

Todos los eventos adversos mortales ocurrieron durante el estudio de fase III durante el programa de desarrollo, con tres de ellos en cada brazo del estudio. En el grupo de cefepima/enmetazobactam, los efectos adversos graves fueron insuficiencia cerebrovascular, paro cardíaco y cáncer de pulmón metastásico. En el grupo de control, estos fueron: carcinoma de pulmón recurrente, muerte súbita y shock séptico. Todos ellos, excepto el shock séptico, ocurrieron durante el período de seguimiento y se consideraron no relacionados con los fármacos del estudio. El shock séptico ocurrió durante el día 1 y se consideró que el evento no estaba relacionado con los fármacos del estudio, sino más bien con la enfermedad subyacente de nefritis tubulointersticial aguda e insuficiencia ventricular izquierda. Se concluyó que los efectos adversos mortales anteriores carecen de una conexión causal y temporal plausible con cefepima/enmetazobactam.

Durante el estudio de fase III, nueve sujetos (1,7%) del grupo del fármaco a estudio experimentaron algún un evento adverso grave que provocó discontinuación del tratamiento en comparación con cuatro sujetos (0,8%) del grupo de comparación. Cinco de los eventos estaban en la lista AESI del laboratorio solicitante: dermatitis alérgica, hipersensibilidad, diarrea (colitis pseudomembranosa), aumento de transaminasas (alteración hepática) e inquietud (encefalopatía y convulsiones).

Los AESI se predeterminaron en función del perfil de seguridad ya conocido en cefepima: reacciones de hipersensibilidad, síntomas de encefalopatía y convulsiones, trastornos hepáticos, colitis pseudomembranosa y eventos adversos de enzimas hepáticas.

Las reacciones de hipersensibilidad se identificaron como efectos adversos de especial interés en el estudio AT-301, ya que se observó un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de cefepima/enmetazobactam en comparación con el grupo de piperacilina-tazobactam (4,3 % frente a 1,5 %). De estos efectos, la dermatitis alérgica que presentó un paciente fue

un EA que motivó la interrupción del tratamiento (evento grave de grado 3). Este efecto adverso también se presentó en el estudio de fase 2 A-201, en dos pacientes que recibieron en fármaco a estudio. Esta RAM se ha agregado a la lista de reacciones adversas del medicamento en la ficha técnica de cefepima/enmetazobactam, en el apartado de trastornos del sistema inmunitario.

El porcentaje de sujetos con reacciones adversas de colitis pseudomembranosa, encefalopatía y convulsiones, y trastornos hepáticos fue similar en los grupos de cefepima/enmetazobactam y de piperacilina/tazobactam. Los efectos adversos en de reacción de hipersensibilidad se informaron en un porcentaje mayor de sujetos en el grupo de cefepima/enmetazobactam en comparación con el grupo de piperacilina/tazobactam; sin embargo, esta diferencia entre los grupos no se debió a ninguna reacción de hipersensibilidad específica.

Los resultados del laboratorio para las categorías: hematología, análisis de sangre, análisis de orina y electrocardiograma no revelaron hallazgos o tendencias clínicamente significativos o notables. En las constantes vitales los cambios medios fueron mínimos y transitorios. En el estudio de fase I AT-102, se observaron aumentos en la presión arterial entre pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, sin embargo, esto no se observó en los estudios posteriores. Las pruebas de función renal revelaron valores anormales en tres sujetos: aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre y disminución de creatinina en sangre, recuperándose los pacientes posteriormente. Pero, lo más destacable fueron los marcadores de función hepática; el 11,4 % de los sujetos presentó un aumento de ALT, el 9,1 % presentó un aumento de AST y el 5,8 % presentó un aumento de bilirrubina como efecto adverso. La proporción de valores de enzimas hepática elevadas fue comparada con la del grupo de control activo y con lo que se sabe sobre cefepima en la experiencia clínica. Solamente un sujeto fue retirado del estudio debido a estos efectos adversos hepáticos, pero todos los sujetos se habían recuperado al final del estudio. Las pruebas de función hepática elevadas se incluyeron en la ficha técnica.

Los datos disponibles de estudios observacionales publicados e informes indican que el uso de cefepima no está asociado con riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados materno-fetales adversos. Sin embargo, no se dispone de datos de este tipo sobre la exposición a enmetazobactam en humanos. Los estudios en animales indican toxicidad reproductiva con una exposición clínica relevante a enmetazobactam, pero sin signos de teratogenicidad.

No se han descrito nuevas interacciones medicamentosas de tipo farmacodinámicas entre fármacos distintas de las ya descritas para cefepima.

En resumen, el perfil de seguridad general de cefepima/enmetazobactam parece favorable y similar al de piperacilina/tazobactam o cefepima cuando se usa solo, con la excepción de la mayor frecuencia que se observó de efectos adversos como dolores de cabeza y flebitis. Las reacciones adversas más notables son la elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT y bilirrubina en las pruebas de laboratorio, pero ocurren con una frecuencia similar en las observadas en cefepima y están debidamente descritas en la ficha técnica.

Discusión

Uno de los retos más importantes que tenemos en la lucha contra las infecciones graves producidas por bacterias multirresistentes en nuestros hospitales, en este grupo de patologías encontramos dos de las principales infecciones graves que encontramos habitualmente en la práctica clínica: las neumonías asociadas a hospitalización y las infecciones del tracto urinario complicadas.

Las infecciones complicadas del tracto urinario (ITUc), incluida la pielonefritis, y la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada al ventilador (NAVM), son tipos de infección comunes que se pueden en algunas ocasiones asociar con bacteriemia. (1)

El tratamiento de las ITUc/pielonefritis aguda y de la NAH/NAV generalmente se elige de manera inicial, de forma empírica, basándose en el conocimiento de los principales patógenos causantes y su probabilidad de portar mecanismos de resistencia. Sin embargo, el tratamiento se ha vuelto un desafío debido a las crecientes tasas de resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos que comúnmente causan estas infecciones, destacando las bacterias que contienen mecanismos de resistencia como BLEE, siendo las opciones de tratamiento para estas bacterias generalmente enfocadas al uso de carbapenémicos, pero su creciente uso ha generado desarrollo de bacterias con carbapenemasas desarrollando resistencia a estos y siendo las opciones de tratamiento aún más limitadas, aunque en los últimos años se han añadido algunas al arsenal terapéutico, incluidas nuevas combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (BL/BLI) como ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam y la nueva cefalosporina siderófora cefiderocol. Pero, aunque hay varias opciones terapéuticas disponibles actualmente capaces de hacer frente a mecanismos de resistencia como son las betalactamasas de tipo BLEE, AMPc y carbapenemasas, debido a un incremento creciente en las resistencias a antimicrobianos, se hace necesario el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos con amplio espectro que se puedan utilizar como antibióticos de reserva, para aquellos casos donde las características del paciente como factores de riesgo o resistencias detectadas en los aislamientos microbiológicos hagan que tengan opciones terapéuticas limitadas. Además de la necesidad de poder utilizar nuevos antibióticos que eviten la selección de resistencias a carbapenémicos o a *Pseudomonas aeruginosa* resistente a estos, pudiéndolos reservar para aquellos pacientes que tienen opciones de tratamiento aún más limitadas.

La principal estrategia para restablecer la eficacia de los antibióticos betalactámicos es el uso de inhibidores de betalactamasas (BLI). La distribución global de carbapenemasas de clase A como KPC, beta-lactamasas de clase B (metalo-beta-lactamasas (MBL) como VIM, IMP y NDM, y beta-lactamasas de clase D como OXA-48, esto es motivo de preocupación porque ya no son inhibidas por los inhibidores clásicos; después de un período sin nuevos avances significativos en este ámbito, en los últimos años han surgido varias familias de inhibidores de amplio espectro en la lucha contra las bacterias resistentes a antimicrobianos. En este contexto surgen tres familias principales de principios activos con capacidad inhibidora de las betalactamasas que están creciendo en importancia en la práctica clínica, estos son: los diazabiciclooctanos (DBO) cuyos inhibidores aprobados para este grupo son relebactam y avibactam; los derivados del ácido borónico, dentro de este grupo se ha aprobado el vaborbactam y las sulfonas basadas en la penicilina, como los inhibidores clásicos. Los inhibidores de betalactamasas de nueva generación pertenecientes a estas familias son zidebactam (WCK 5107, DBO), taniborbactam (VNRX- 5133, boronato) y enmetazobactam (AAI101, sulfona del ácido penicilánico).(19)(19)

La estabilidad frente a AmpC de cefepima, otorga varias ventajas frente otras cefalosporinas y penicilinas. Sin embargo, cefepima puede ser hidrolizada por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (con resistencia moderada a la hidrólisis por OXA-48) siendo esta importante limitación exige la búsqueda y desarrollo de nuevas combinaciones de cefepima/BLIs para su uso como alternativas ahorradoras de carbapenémicos y también contra *Enterobacteriales* productores de carbapenemasas. (19)

Cefepima/enmetazobactam es antibiótico del grupo de los betalactámicos, que pertenece a la familia de las cefalosporinas. Por un lado, cefepima ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular por la unión y la inhibición de las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs), se trata de una cefalosporina de cuarta generación que suele ser estable a la hidrólisis ejercida por las enzimas AmpC de clase C y OXA-48 de clase D. Por otro lado, enmetazobactam es un inhibidor de betalactamasas del grupo de las sulfonas derivadas del ácido penicilánico que está relacionado estructuralmente con la penicilina su mecanismo de acción consiste en unirse a las betalactamasas y evita la hidrólisis de cefepima, aunque enmetazobactam es activo contra las betalactamasas de clase A de espectro extendido (BLEE), no inhibe de forma fiable las carbapenemasas de clase A, KPC, así como tampoco las betalactamasas de clase B, C y D. (10)

Los mecanismos de resistencia bacteriana que podrían afectar a cefepima/enmetazobactam incluyen a las PBPs mutantes o adquiridas, la reducción de la permeabilidad de la membrana exterior a cualquier compuesto, la expulsión activa de cualquier compuesto y las enzimas betalactamasas resistentes a la inhibición de enmetazobactam y que sean capaces de hidrolizar a la cefepima, esto incluiría carbapenemasas de tipo B como las metalo-beta-lactamasas (IMP, NDM, KPC, etc.). En cambio, si son sensibles a cefepima/enmetazobactam aquellas bacterias *Enterobacteriales* spp con mecanismos de resistencia combinados de BLEE (como CTX-M o SHV mutada) la cual es sensible a la acción de enmetazobactam y la carbapenemasa, OXA-48 que es sensible a la acción del cefepima. Este tipo de enterobacterias, concretamente *Klebsiella pneumoniae* con la combinación de los mecanismos de resistencia citados, es muy prevalente en nuestro medio. Un estudio que determinaba el impacto de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) en España, describió que de un total de 702 aislados de *Enterobacteriaceae* procedentes de distintos hospitales de España donde 379 (54%) eran resistentes a carbapenémicos, OXA-48 (71,5%) y VIM-1 (25,3%) fueron las carbapenemasas más frecuentes, y *K. pneumoniae* (74,4%), *Enterobacter cloacae* (10,3%) y *E. coli* (8,4%) fueron las especies más afectadas. (20)

La eficacia de cefepima/enmetazobactam ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas las pielonefritis agudas, en el estudio de fase III AT-301 en comparación con piperacilina-tazobactam. En él se demostró la no inferioridad, además de la superioridad de cefepima/enmetazobactam para el criterio de valoración principal, que es el éxito terapéutico total, una variable combinada de curación clínica y erradicación microbiológica.

En cambio, para el uso de cefepima/enmetazobactam en el tratamiento de pacientes con neumonía hospitalaria adquirida, incluida la neumonía asociada a los sistemas de ventilación mecánica, de momento se basa en la experiencia obtenida con cefepima en monoterapia y los análisis de farmacocinética y farmacodinámica de la combinación cefepima/enmetazobactam, siendo importante en el futuro poder confirmar los resultados clínicos en ensayos o estudios en paciente con Neumonía intrahospitalaria y NAV.

En este estudio encontramos varias limitaciones, en primer lugar, que, debido a las recomendaciones recogidas en la guía de la EMA, en este ensayo clínico no se utilizó terapia combinada con antibióticos vía oral. Además, se requirió un tratamiento mínimo de 7 días de antibióticos intravenosos, lo que puede no ser aplicable a la práctica clínica. Como limitación también encontramos que el 93,9% (971/1034) de los participantes era de raza blanca y solo 1 participante era de raza negra, lo que limita la generalización de los resultados a la población real. Otra limitación fue que el objetivo primario fue un criterio de valoración no solo clínico, sino que incluía pruebas microbiológicas de erradicación, que puede no ser utilizada o evaluada comúnmente en la práctica clínica. Por último, destacar como limitación del estudio que el 79,1% (536/678) de los pacientes estudiados no tenía como patógeno principal una bacteria productora de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) lo que normalmente no va a tener la necesidad de tratamiento con una combinación de BL/BLI. Además, es importante hacer referencia a que los estudios de fase III que evalúan un betalactámico (BL) en su dosis aprobada combinado con un nuevo inhibidor de beta-lactamasa (BLI) generalmente no están diseñados para proporcionar datos de eficacia independientes que respalden el régimen de dosis del BLI, lo que es aceptable según los precedentes y las directrices del CHMP. Por lo tanto, los análisis PK/PD que incorporan los datos PK/PD no clínicos y los datos PK del paciente son fundamentales para respaldar la eficacia y el régimen de dosis del BLI para las indicaciones propuestas.

En este estudio, la prevalencia de bacterias con beta-lactamasa de espectro extendido fue del 20,9% en el conjunto de análisis primario y del 24,6% en los pacientes que no fueron excluidos por la sensibilidad antimicrobiana, por tanto, la eficacia de cefepima/enmetazobactam contra patógenos con BLEE es consistente con potencia mejorada contra las beta-lactamasas de espectro extendido de este medicamento comparado con piperacilina/tazobactam.

Estos hallazgos apoyan la necesidad de futuros ensayos clínicos para comparar la eficacia de cefepima/enmetazobactam frente a un carbapenémico en pacientes con infecciones causadas por betalactamasas de espectro extendido.

Los pacientes que recibieron al menos 1 dosis de piperacilina/tazobactam tuvieron una tasa de curación clínica del 87,8% (455/518) y aquellos del conjunto de análisis primario tuvo una tasa de curación del 88,9% (296/333) observada el día 14.

Aunque varios estudios respaldan la eficacia de piperacilina/tazobactam como agente terapéutico empírico para las ITU complicadas, éste no es un tratamiento preferido para las infecciones urinarias complicadas u otras infecciones graves sospechosas o causadas enterobacterias productoras de BLEE.

En un estudio publicado recientemente (21), se evaluó la actividad de cefepima/enmetazobactam frente a enterobacterias procedentes de aislamientos de diferentes países de Europa del año 2019 al año 2021, incluyendo bacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación, en este estudio se observó que de 320 aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación pero sensibles a meropenem, siendo portadoras de BLEE o/y AmpC el 96,3 % eran sensibles a cefepima/enmetazobactam, y respecto a las cepas resistentes a meropenem, la mayoría de estas cepas portaban la carbapenemasa de tipo A, KPC (68%), siendo estas resistentes a cefepima/enmetazobactam sensibles a ceftazidima/avibactam; en cambio de las que portaban carbapenemasa de tipo OXA-48, la mayoría fueron sensibles a cefepima/enmetazobactam.

Este estudio concluye la importancia de la actividad de este nuevo antimicrobiano frente a las enterobacterias, especialmente para aquellas que tienen resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, ya sea por BLEE y/o por AmpC, pudiéndose usar como un ahorrador de carbapenémicos en aquellos casos que no se pueda utilizar piperacilina/tazobactam como ocurre en las enterobacterias con los mecanismos de resistencia a cefalosporinas de tercera generación anteriormente citados.(21)

Cefepima/enmetazobactam tiene potencial para tratar pacientes en riesgo de desarrollar infecciones por BLEE. Por el contrario, otras combinaciones BL/BLI aprobados con la indicación de tratamiento de ITU complicada (p. ej., ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam) tienen actividad contra patógenos resistentes a carbapenémicos y deberían reservarse para infecciones resistentes a carbapenémicos. (17)

Con respecto a los aislados productores de KPC, cuya actividad es controvertida, cabe destacar que, en un estudio realizado (22), el enmetazobactam solo pudo disminuir la CMI de cefepima a ≤ 2 mg/L en menos de la mitad de las cepas con la carbapenemasa de tipo KPC (40,9 %) estando este resultado determinado por la prevalencia de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas de tipo KPC, ST512 y ST307. Todas las cepas ST512 produjeron OmpK35 no funcional y, además, todas las cepas con CMI altas mostraron una inserción de dos aminoácidos en OmpK36 en el bucle 3 siendo OmpK35 y Ompk36 son dos porinas que se encuentran en la membrana externa de *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias y por donde acceden los antimicrobianos como son algunos betalactámicos. Por tanto, esta inserción se ha relacionado anteriormente con el estrechamiento de canales de porinas y en el aumento de las CMI para los carbapenémicos, lo cual es de mayor importancia cuando además este mecanismo se combina con la eliminación de OmpK35. Estas alteraciones también se han asociado con el aumento de las CMI para nuevas combinaciones como meropenem/vaborbactam. Este estudio por tanto demuestra que este sería un posible mecanismo de resistencia de las cepas productoras de KPC como algunas cepas *Klebsiella pneumoniae* hacia cefepima/enmetazobactam, siendo su actividad limitada frene a este tipo de enterobacterias.

Otras cepas que presentan CMI elevadas para cefepima/enmetazobactam fueron: dos cepas de *Citrobacter freundii*, que también producían un OmpK35 no funcional. Esto apoya la teoría de que mecanismos secundarios como las modificaciones de porinas deben estar presentes en las cepas productoras de KPC que muestran CMIs elevadas para esta combinación.

Todo esto podría respaldar la necesidad en la terapéutica actual del uso de cefepima/enmetazobactam para aquellos *Enterobacteriales* con mecanismos de resistencia de tipo BLEE combinado con OXA-48, o AMPc junto con OXA-48, y poder reservar el uso de aquellos antimicrobianos o combinaciones de estos efectivos para bacterias multirresistentes portadoras de carbapenemasas de otras clases.

Además, también volver a incidir sobre su posible papel como antimicrobiano ahorrador de carbapenémicos cuando nos encontramos ante una cepa productora de BLEE o AMPc en un ambiente epidemiológico como podría darse en unidades de cuidados intensivos y en el ámbito hospitalario, donde queremos evitar la aparición de resistencias a los carbapenémicos, o bien debido a carbapenemasas, o bien debido a la pérdida de porinas.

Cabe tener en cuenta que actualmente no se han establecido por parte de EUCAST puntos de corte de esta combinación antibiótica para *P. aeruginosa*, ya que la adición de enmetazobactam como inhibidor de beta-lactamasa no añade beneficio clínico a cefepima frente a aislados de este patógeno. Por otro lado, EUCAST recomienda aplicar el punto de corte actual de cefepima frente a *P. aeruginosa* siempre que microbiológicamente se confirme que no haya un mecanismo de resistencia adquirido.

El perfil de seguridad general de cefepima/enmetazobactam parece favorable y similar al de piperacilina/tazobactam o cefepima cuando se usa solo, con la excepción de la mayor frecuencia que se observó de efectos adversos como dolores de cabeza y flebitis. Las reacciones adversas más notables son la elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT y bilirrubina en las pruebas de laboratorio, pero ocurren con una frecuencia similar en las observadas en cefepima y están debidamente descritas en la ficha técnica.

Conclusión

La eficacia de cefepima/enmetazobactam ha sido evaluada en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas las pielonefritis agudas, en el estudio de fase III AT-301 en comparación con piperacilina-tazobactam. En él se demostró la no inferioridad, además de la superioridad de cefepima/enmetazobactam para el criterio de valoración principal, que es el éxito terapéutico total, una variable combinada de curación clínica y erradicación microbiológica.

En cambio, el uso de cefepima/enmetazobactam en el tratamiento de pacientes con NAH, incluida NAV, se basa en la experiencia obtenida con cefepima en monoterapia y los análisis de farmacocinética y farmacodinámica de la combinación cefepima/enmetazobactam.

El perfil de seguridad general de cefepima/enmetazobactam parece favorable y similar al de piperacilina/tazobactam o cefepima cuando se usa solo, con la excepción de la mayor frecuencia que se observó de efectos adversos como cefaleas y flebitis. Las reacciones adversas más notables son la elevación de las enzimas hepáticas AST, ALT y bilirrubina en las pruebas de laboratorio, pero ocurren con una frecuencia similar en las observadas en cefepima y están debidamente descritas en la ficha técnica.

En un estudio de actividad realizado en aislamientos microbiológicos, publicado recientemente, se concluye que cefepima/enmetazobactam tiene una alta actividad frente a enterobacterias portadoras de BLEE y/o AmpC, lo que sugiere que puede usarse como un ahorrador de carbapenémicos. (21)

Por tanto, cefepima/enmetazobactam tiene un papel relevante en el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias portadores de BLEE y/o AMPc. En cambio, existen actualmente otras combinaciones BL/BLI aprobados con la indicación de tratamiento de ITU complicada (p. ej., ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam) que tienen buena actividad contra patógenos resistentes a carbapenémicos (como puede ser el caso de carbapenemasas de tipo A, KPC) y deberían reservarse para infecciones resistentes a carbapenémicos. Aunque es importante destacar que en el caso de enterobacterias resistentes a carbapenémicos por la carbapenemasa de tipo D, OXA-48, muy prevalente en nuestro medio (que de manera habitual se encuentra

combinada con BLEE y/o AMPc), cefepima sería estable a la hidrólisis ejercida por las enzimas AmpC (betalactamasas de clase C) y la carbapenemasa OXA-48 (clase D) y enmetazobactam sería activo frente a betalactamasas de clase A como son las BLEE; siendo esta combinación activa frente a bacterias con mecanismos de resistencia a beta-lactámicos combinados (ej. Enterobacterias con BLEE y OXA-48) pudiendo ser un tratamiento ahorrador de ceftazidima/avibactam y reservar este para otros mecanismos de resistencia a carbapenemasas que no fuera capaz de inhibir de manera adecuada cefepima/enmetazobactam.

Por tanto, podría ser un antimicrobiano a tener en cuenta en el tratamiento de infecciones como son NAH o ITUc por bacterias con los mecanismos de resistencia previamente descritos, en un ambiente epidemiológico como podría darse en unidades de cuidados intensivos y en el ámbito hospitalario, donde queremos evitar la aparición de resistencias a los carbapenémicos, o bien debido a carbapenemasas, o bien debido a la pérdida de porinas.

Cabe tener en cuenta que actualmente no se han establecido por parte de EUCAST puntos de corte de esta combinación antibiótica para *P. aeruginosa*, ya que la adición de enmetazobactam como inhibidor de beta-lactamasa no añade beneficio clínico a cefepima frente a aislados de este patógeno. Por otro lado, EUCAST recomienda aplicar el punto de corte actual de cefepima frente a *P. aeruginosa* siempre que microbiológicamente se confirme que no haya un mecanismo de resistencia adquirido.

Además del tratamiento antimicrobiano, es importante recordar la importancia del control del foco en este tipo de infecciones, pudiendo en ocasiones que tomar medidas quirúrgicas o de otro tipo para ello. No obstante, los antimicrobianos de la familia beta-lactámicos son una excelente opción para el tratamiento de este tipo de infecciones (neumonía o infección del tracto urinario) debido a su excelente distribución a estos tejidos, su perfil de seguridad y su experiencia, siendo los más adecuados para tratar, siempre que sea posible, este tipo de infecciones además de la bacteriemia asociada a estos.

Por último, cabe recordar la importancia de utilizar este tratamiento, como ocurre en el resto de nuevos antimicrobianos, ante aislamientos que tengan reconocido estos mecanismos de resistencia siendo previamente testada su sensibilidad a éste y estando este tratamiento supervisado por un equipo PROA multidisciplinar para evitar el uso inadecuado de este medicamento, y retrasar la posible aparición de resistencias a éste.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Patricia Gómez Sastre. Servicio de Microbiología clínica. Hospital Universitario La Princesa (Madrid)

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Asociación Española de Urología (AEU), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Nombre	Cefepima/enmetazobactam	Piperacilina/tazobactam	Meropenem	Ertapenem	Ceftazidima/avibactam
Presentación	2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión	4g/0,5 g polvo para solución para perfusión	1 g polvo para solución inyectable y para perfusión	1 g polvo para concentrado para solución para perfusión	2 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión
Posología	2g / 0,5 g c/8h	4 g /0,5 g c/8h	1g i.v. c/8h	1g i.v. c/24h	2g / 0,5 g c/8h
Indicación aprobada en FT o no (NAH e ITUc)	Si	Si	Si	No	Si
Efectos adversos	Test de Coombs directo positivo Aumento de enzimas hepáticas, diarrea y flebitis.	Reacciones cutáneas graves. Alteraciones hematológicas	Diarrea, rash, náuseas, vómitos, inflamación en el lugar de la infección, trombocitosis y aumento de enzimas hepáticas. Convulsiones.	Diarrea, rash, náuseas, vómitos, inflamación en el lugar de la infección, trombocitosis y aumento de enzimas hepáticas. Convulsiones.	Test de Coombs directo positivo. Náuseas y diarrea. Aumento de enzimas hepáticas y flebitis.
Utilización de recursos	I.V. administración c/8h Hospital	I.V. administración c/8h Hospital	I.V. administración c/8h Hospital	I.V. administración c/24h Hospital/ Hospital de día	I.V. administración c/8h Hospital
Conveniencia**	Ajuste en IR para pacientes con CI < 60 mL/min	Ajuste en IR para pacientes con CI < 40 mL/min	Ajuste en IR para pacientes con CI<51mL/min Monitorización de la función hepática.	No utilizar en pacientes con IR grave. CI<30mL/min Monitorización de la función hepática.	Ajuste en IR para pacientes con CI<51mL/min
Otras características diferenciales	Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (actividad no superior al cefepima sin enmetazobactam, por tanto, en aquellas que no tengan mecanismos de resistencia frente a cefepima.) Tiene actividad frente a BLEE (CTX-M y SHV mutada) y AMPc. Tiene actividad frente a carbapenemasas de tipo D: a OXA-48 debido a la actividad del cefepima frente a ésta.	Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Espectro que cubre <i>Enterococcus</i> spp. Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Crisis convulsivas: No administrar en pacientes con antecedentes neurológicos	No tiene actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> . Crisis convulsivas: No administrar en pacientes con antecedentes neurológicos	Tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> excepto las que han adquirido mecanismos de resistencia como metalo-beta-lactamasas (carbapenemasas de tipo B) Tiene actividad frente a carbapenemasas de tipo D: OXA-48 Tiene actividad frente a carbapenemasas de tipo A: KPC.

Tabla A2. Análisis de eficacia primaria y respuesta clínica en TOC para m-MITT. (1)

Curación total (curación clínica y erradicación microbiológica)	Cefepima/enmetazobactam (n=345)	Piperacilina/tazobactam (n=333)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto
Resultado de objetivo primario Curación total (%)	273 (79,1%)	196 (58,9%)	21,2 (14,3,27,9)

Referencias

1. EMA. EPAR de Exblifep, disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exblifep-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Pigrau C. Infección del tracto urinario [Internet]. Disponible en: www.cedro.org
3. Martín Martínez JC. Infecciones urinarias complicadas: Revisión y tratamiento, disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_6infecciones.pdf [Internet]. Available from: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>
4. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Vol. 86, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2024. p. 27–41.
5. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population. *Rev Clin Esp*. 2019 Apr 1;219(3):116–23.
6. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010.
7. Blanquer J, Aspa J, Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al. Normativa SEPAR: neumonía nosocomial. *Arch Bronconeumol*. 2011 Oct; 47(10):510–20.
8. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Hospital-Acquired Pneumonia. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Guidelines. 2019 Update. Vol. 56, *Archivos de Bronconeumología*. Elsevier Doyma; 2020. p. 11–9.
9. Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Dec;31(10):692–8.
10. Ficha técnica de Exblifep (cefepima/enmetazobactam), disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240321161936/anx_161936_es.pdf.
11. Ficha técnica de piperacilina/tazobactam disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71601/FT_71601.html.pdf.
12. Ficha técnica de meropenem, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60639/60639_ft.pdf.
13. Ficha técnica de ertapenem, disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83978/83978_ft.pdf.
14. Ficha técnica de Zavicefta (ceftazidima/avibactam) disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161109001/ft_1161109001.html.
15. EUCAST. “Antimicrobial wild type distributions of microorganisms” para cefepime/enmetazobactam, disponible en: https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=221&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50.
16. EUCAST, “Adenda (mayo de 2024) a las tablas de puntos de corte de EUCAST v. 14.0”; disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Addenda/Cefepime-enmetazobactam_addendum_22_May_2024.pdf.
17. Kaye KS, Belley A, Barth P, Lahlou O, Knechtel P, Motta P, et al. Effect of Cefepime/Enmetazobactam vs Piperacillin/Tazobactam on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Oct 4;328(13):1304–14.
18. Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections [Internet]. 2022. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
19. Carlos Vázquez-Ucha J, Lasarte-Monterrubio C, Guijarro-Sánchez P, Oviaño M, Álvarez-Fraga L, Alonso-García I, et al. Assessment of Activity and Resistance Mechanisms to Cefepime in Combination with the Novel b-Lactamase Inhibitors Zidebactam, Taniborbactam, and Enmetazobactam against a Multicenter Collection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales. 2022.



20. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Jun 1;59(6):3406–12.
21. Morrissey I, Hawser S, Kothari N, Dunkel N, Quevedo J, Belley A, et al. Evaluation of the activity of cefepime/enmetazobactam against Enterobacterales bacteria collected in Europe from 2019 to 2021, including third-generation cephalosporin-resistant isolates. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2024 May; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716524000869>
22. Carlos Vázquez-Ucha J, Lasarte-Monterrubbio C, Guijarro-Sánchez P, Oviaño M, Álvarez-Fraga L, Alonso-García I, et al. Assessment of Activity and Resistance Mechanisms to Cefepime in Combination with the Novel b-Lactamase Inhibitors Zidebactam, Taniborbactam, and Enmetazobactam against a Multicenter Collection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales. 2022.
23. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. Disponible en: <http://www.eucast.org>.

