



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Cefepima 1g inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Sepsis
<b>Número de casos anuales:</b>	-----

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Cefepima
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Cefepima 1g inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	Cefepima 1g inyectable: 04 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Ceftazidima 1g inyectable Imipenem+cilastatina 500mg inyectable Meropenem 500mg inyectable

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

#### **Indicación/Condición Clínica**

- Sepsis

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a la infección. En los Estados Unidos, alrededor de 750 000 personas desarrollan sepsis cada año y 215 000 mueren a causa de la infección. En el pasado, el término "septicemia" o "envenenamiento" de la sangre" se utilizaba a menudo de manera intercambiable con sepsis pero en la práctica este término a caído en desuso debido a que la descripción de la enfermedad, "envenenamiento de la sangre" se considera imprecisa.

La sepsis comienza a menudo cuando hay una infección en el cuerpo. En esta situación, el cuerpo tiene con frecuencia problemas para transportar el oxígeno a todos los órganos y células que lo necesitan. Los pulmones, abdomen, vías urinarias, piel, cerebro y los huesos son el punto de partida común para la sepsis. Un objeto extraño (catéter o tubo de drenaje) que se inserta en el cuerpo también puede causar sepsis. La sepsis se ha vuelto más común, especialmente entre las personas hospitalizadas, entre las personas de mayor riesgo se encuentran los ancianos, neonatos, inmunodeprimidos. Existe una mayor incidencia de sepsis cuando una persona ya está debilitada por una enfermedad como la desnutrición, alcoholismo, enfermedades hepáticas, diabetes, neoplasia maligna, trasplante de órganos, trasplante de médula ósea o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>.

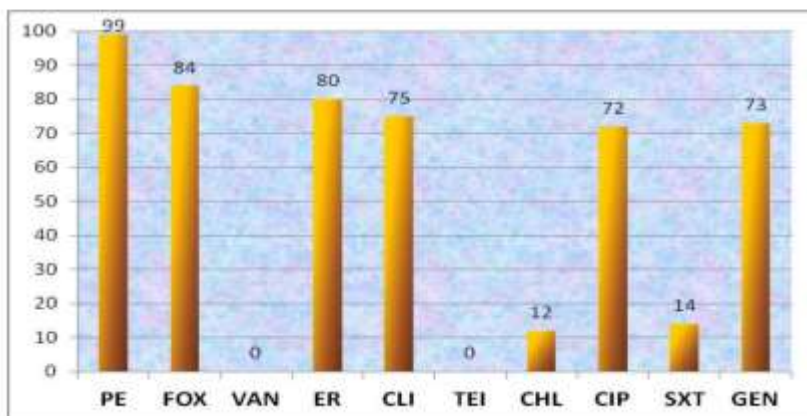
<sup>1</sup> Evans, Merrill. "Sepsis." Infectious Diseases & Conditions. Ed. Bradford Hawley H. Ipswich, MA: Salem Press, 2011. Salem Health. ). [Internet]. Fecha de consulta: [JULIO 2014]. URL disponible en: <http://health.salempress.com/>

La incidencia de sepsis varía entre los diferentes grupos raciales y étnicos, pero parece ser mayor entre las personas afro-americanos. La incidencia también es mayor durante el invierno, probablemente debido a la mayor prevalencia de infecciones respiratorias. Los pacientes mayores de 65 años de edad representan la mayoría de todos los episodios de sepsis grave (60 a 85%), que con el envejecimiento de la población cada vez mayor, es probable que aumente en el futuro<sup>2</sup>.

El Instituto Nacional de Salud<sup>3</sup> realiza en el año 2012, un informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario, el informe se basa en los datos proporcionados por la Vigilancia de la Resistencia a los antimicrobianos realizada durante el 2012 provenientes de 8 laboratorios hospitalarios (6 pertenecen al MINSA, 1 del Hospital General de la Fuerza Aérea del Perú y 1 del Hospital Guillermo Almenara de ESSALUD).

El porcentaje de resistencia de *Staphylococcus aureus* a la oxacilina (SARM) es de 84% en pacientes hospitalizados, siendo los niveles más altos para penicilina (99%), eritromicina (80%) y clindamicina (75%), al igual que el 2011 siguen siendo los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia. No se ha detectado resistencia a la vancomicina ni teicoplanina.

**Gráfico N°1: Resistencia a los antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados (n=858)**



**ABREVIATURAS:**

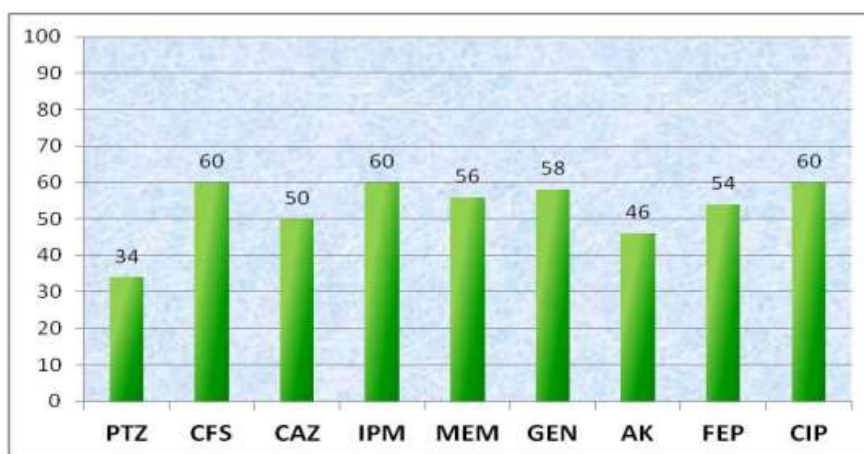
PE:	Penicilina
FOX:	Cefoxitin
VAN:	Vancomicina
ER:	Eritromicina
CLI:	Clindamicina
TEI:	Teicoplanina
CHL:	Cloranfenicol
CIP:	Ciprofloxacina
SXT:	Trimetoprim sulfametoxazol
GEN:	Gentamicina
PTZ:	Piperacilina/tazobactam
CFS:	Cefoperazona/sulbactam
IPM:	Imipenem
MEM:	Meropenem
AK:	Amicacina
FEP:	Cefepime
AMC:	Amoxicilina/ac clavulanico
CTX:	Cefotaxima
CAZ:	Ceftazidima
AP:	Ampicilina
CEP:	Cefalotina
NAL:	Acido nalidixico
NIT:	Nitrofurantoina

En el perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados es bastante preocupante, ya que en todas las familias de antimicrobianos en vigilancia sobrepasan el 30%. Para cefepima 54% de resistencia.

<sup>2</sup> Nevier R . Parsons P. Finlay G. Sepsis and the systematic inflammatory response syndrome: definitions, epidemiology and prognosis. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

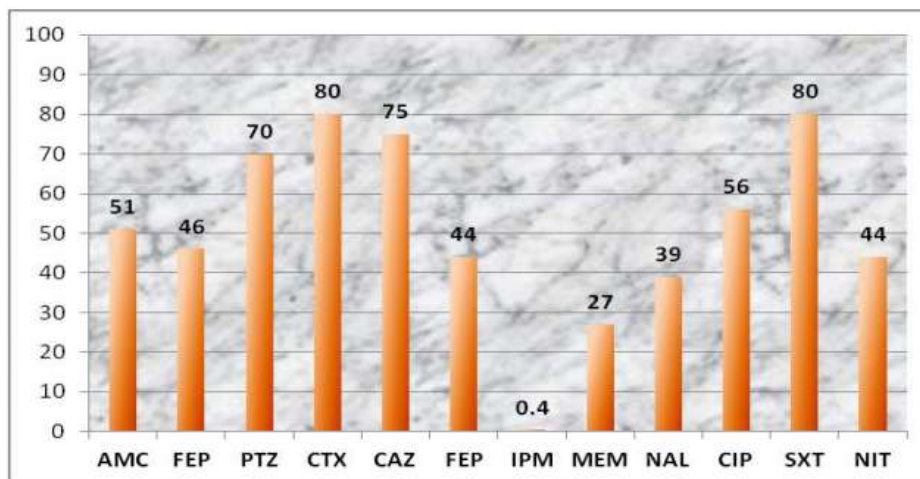
<sup>3</sup> MINSA. Instituto Nacional de Salud, Informe de la resistencia antimicrobiana de origen hospitalario en Lima 2012 URL. Disponible en <http://www.ins.gob.pe/>

**Grafico N°2: Resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados (n= 1037)**



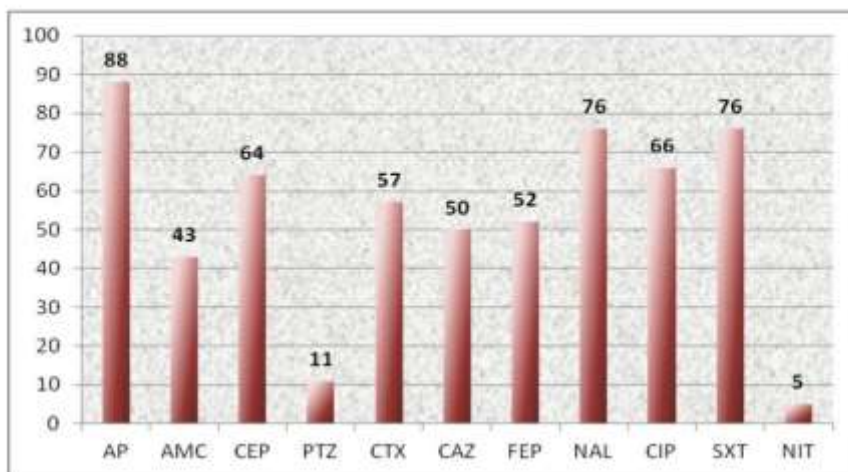
En los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes hospitalizados, la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación es casi 50%. Estos porcentajes altos de resistencia pueden ser debido a la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en estos aislamientos. Hay un 0.4% de resistencia a imipenem el cual corresponde a 4 cepas de las 993 cepas reportadas.

**Gráfico N° 3: Resistencia a los antimicrobianos de *Klebsiella pneumoniae* en pacientes hospitalizados (n= 993)**



En los aislamientos de *Escherichia coli*, la resistencia más alta se encuentra en ampicilina (88.8%) al igual que en el 2011, igualmente se puede observar que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación supera el 50%. El porcentaje de resistencia de *E. coli* para cefepima es de 52%, más alto que el año 2011. Esta resistencia en ambos grupos de cefalosporinas puede relacionarse a la producción de BLEE. La resistencia más baja se encuentra siempre para nitrofurantoina.

**Gráfico N° 4: Resistencia a los antimicrobianos de *Escherichia coli* en pacientes hospitalizados (n=3699)**



#### **IV. Tratamiento**

Estudios han demostrado que la terapia antibiótica adecuada (es decir los antibióticos a los que el patógeno es sensible), tiene un impacto beneficioso en la sepsis bacteriana. En la base de datos de Uptodate indica que en un informe, se registró que la instauración precoz del tratamiento antibiótico temprano (es decir antibióticos en los últimos 90 días) puede estar asociada con un aumento de la mortalidad, por lo menos en los pacientes con sepsis gram negativos. Esto es probablemente porque los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo son más propensos a tener mayores tasas de resistencia a los antibióticos, lo que hace menos probable que el tratamiento antibiótico adecuado sea elegido empíricamente<sup>4</sup>.

*Staphylococcus aureus* se asocia con una morbilidad significativa si no se trata temprano en el curso de la infección. Existe un creciente preocupación de que los *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM) son causa de sepsis no solo en pacientes hospitalizados, sino también en la comunidad. Por estas razones, se recomienda que los pacientes gravemente enfermos que presentan sepsis de etiología poco clara deben tratarse con vancomicina intravenosa, hasta la posibilidad de que la sepsis por SARM se ha excluido. Se deben considerar agentes alternativos a vancomicina como daptomicina (SARM no pulmonar), linezolid o ceftarolina, para los pacientes con SARM refractaria o a una contraindicación a la vancomicina.

Si la sepsis fuera poco probable producido por *Pseudomonas*, se estaría favor de combinar vancomicina con uno de los siguientes:

- Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima)
- Betalactámicos/Inhibidores de betalactamasa (piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato).
- Carbapenems (imipenem, meropenem)

Si la *pseudomona* sea el posible patógeno causante de la sepsis, se combinaría vancomicina con dos de los siguientes:

- Cefalosporina antipseudomónica (ceftazidima, cefepima) o
- Carbapenem antipseudomónica (imipenem, meropenem) o

<sup>4</sup> Nevier R . Parsons P. Finlay G. Sepsis and the systematic inflammatory response syndrome: definitions, epidemiology and prognosis. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>





- Betalactámicos/Inhibidores de betalactamasa (piperacilina-tazobactam, ticarcilina-clavulanato) o
- Fluoroquinolona con una buena actividad pseudomonica (ciprofloxacina) o
- Aminoglucosidos (gentamicina, amikacina) o
- Monobactam (aztreonam)

Se debe evitar la elección de dos agentes de la misma clase y se hace hincapié en la importancia de considerar los patrones locales de susceptibilidad al elegir un régimen antibiótico empírico<sup>5</sup>.

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación, posee un espectro antibacterial más amplio que la mayoría de las cefalosporinas de tercera generación. Es activa contra varias bacterias gram positivas y negativas, incluyendo a la mayoría de los miembros de la familia Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa y Staphylococcus Aureus<sup>6</sup>.

- Uptodate indica sobre la infección por staphylococcus aureus lo siguiente:
  - Que los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina invasiva en adultos es la vancomicina o daptomicina<sup>7</sup>.
  - El tratamiento de bacteriemia por staphylococcus aureus incluye el control de la fuente de infección (como la eliminación de los catéter vasculares implicadas y/o drenaje quirúrgico del absceso si está presente) y la terapia antimicrobiana.

La selección de la terapia antimicrobiana depende del cultivo y de la sensibilidad a los resultados de laboratorio.

El tratamiento empírico debe consistir en tratamiento antimicrobiano con actividad contra Staphylococcus aureus resistente a meticilino (MRSA). Este tratamiento consiste en la utilización de vancomicina (30mg/kg cada 24 horas en dos dosis iguales, sin exceder 2g por 24 horas a menos que las concentraciones en el suero son inapropiadamente bajas).

Una vez que los resultados de sensibilidad están disponibles y si el aislado es staphylococcus aureus sensible a meticilina (MSSA), el tratamiento antibiótico debe iniciarse con penicilina (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 horas), nafcilina (2g IV cada 4 horas), oxacilina (2g IV cada 4 horas) o flucloxacilina (2g IV cada seis horas). Una cefalosporina de primera generación como cefazolina (2g IV cada 8 horas) es una alternativa aceptable en pacientes con hipersensibilidad a los agentes anteriores. En algunos casos cefazolina puede ser más práctico y mejor tolerado para la continuación de la terapia intravenosa en pacientes ambulatorios.

Otros agentes alternativos para el tratamiento de infección por Staphylococcus deben reservarse para los pacientes con intolerancia a los betalactámicos y vancomicina, y debe guiarse por los resultados de las pruebas de sensibilidad.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> Schmidt G . Parsons P. Finlay G. Evaluation and management of severe sepsis and septic shock in adults. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>6</sup> Rule R, Vita M, Baschar H, Farina OH, Farmacocinética y penetración en líquido tisular de cefepima administrado en conejos hipertérmicos. Rev. Acta Bioquím Clinica Latinoamericana. 2008

<sup>7</sup> Lowy F, Sexton D, Baron E. Treatment on invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>8</sup> Fowler V. Sexton D. Clinical approach to Staphylococcus aureus bacteriemia in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- En la Base de Datos de Bestpractice<sup>9</sup> indica sobre la infección por staphylococcus aureus lo siguiente :

- En pacientes con sepsis de origen desconocido con sospecha de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina utilizar vancomicina (1g por vía intravenosa cada 12 horas) e Imipenem/cilastina (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o meropenem 1g por vía intravenosa cada 8 horas.
- Pacientes con sepsis de origen desconocido sin sospecha de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, utilizar imipenem/cilastina (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o meropenem (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o piperacilina/tazobactam: 4.5g por vía intravenosa cada 8 horas y gentamicina (5mg/kg por vía intravenosa cda 24 horas).
- Para las acciones a realizar antes de los resultados de confirmatorios de cultivo, con factores de resistencia a múltiples fármacos, incluyendo pseudomonas y staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), indica.

Los regímenes antibióticos empíricos siempre deben adaptarse a los patrones locales de resistencia.

Si un paciente tiene factores de riesgo para los patógenos resistentes a múltiples fármacos, el patógeno causante es probable que sea Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae (cepa de espectro extendido beta-lactamasa), Acinetobacter, SARM, o Legionella pneumophila.

Pseudomonas deben cubrirse con regímenes que contienen diversas combinaciones de betalactámicos, carbapenems, quinolonas, aminoglucósidos e imipenem o meropenem, pero ertapenem no debería, ya que no cubre Pseudomona aeruginosa.

Para cubrir SARM se debe añadir linezolid o vancomicina.

Se deben monitorizar los niveles de fármaco en suero como los aminoglucosidos y vancomicina para evitar efectos adversos graves.

Opciones primarias:

cefepima (1-2g por vía intravenosa cada 8 a 12 horas) o  
ceftazidima sodio (2g por vía intravenosa cada 8 horas) o  
imipenem/cilastatina (500mg por vía intravenosa cada 6 horas; o 1000mg por vía intravenosa cada 8 horas) o

meropenem (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o  
piperacilina/tazobactam: (4.5g por vía intravenosa cada 6 horas)

- Y -

ciprofloxacina (400mg por vía intravenosa cada 8 a 12 horas) o  
levofloxacino (750mg por vía intravenosa cada 24 horas) o  
amikacina (20mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas) o  
gentamicina (7mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas) o  
tobramicina: 7mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas

- Y -

linezolid (600mg por vía intravenosa cada 12 horas) o  
vancomicina HCl (15mg/kg por vía intravenosa cada 12 horas) o  
telavancina (10mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas)

## Dosificación

La dosis usual de cefepíma es de 1-2mg IV cada 8 -12 horas<sup>10</sup>

<sup>9</sup> BMJ Best Practice. Sepsis in adults Best Practice®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>.

<sup>10</sup> Micromedex Drug Summary Information. CEFEPIME. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- La base de datos Dynamed indica que para el tratamiento inicial de la sepsis potencialmente mortal en adultos, algunos médicos sugieren el uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación (cefepime, cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima), la combinación fija de piperacilina-tazobactam o un carbapenem (meropenem o imipenem), utilizarse junto con vancomicina; algunos también sugieren incluir un aminoglucosido o fluoroquinolona durante el inicio del tratamiento<sup>11</sup>.
- La National Guideline Clearinghouse, en la guía de práctica clínica para el manejo de la neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer, indica que el tratamiento antibiótico inicial preferida es piperacilina-tazobactam IV 4.5 g cada 8 horas, cefepima como monoterapia es una alternativa a la piperacilina-tazobactam<sup>12</sup>.
- La Sociedad de la Infección Quirúrgica Americana y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en su guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos y niños indica:<sup>13</sup>
  - El uso empírico de regímenes antimicrobianos con actividad de amplio espectro contra microorganismos gramnegativos, incluyendo meropenem, imipenem-cilastatina, doripenem, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino o levofloxacino en combinación con metronidazol, o ceftazidima o cefepima en combinación con metronidazol, es recomendada en pacientes con infección intra-abdominal grave adquirida en la comunidad.
  - Para lograr una cobertura empírica de los posibles agentes patógenos, es necesaria regímenes con múltiples fármacos que incluyen agentes con amplio espectro de actividad frente a bacilos aerobios y gram-negativos, estos agentes incluyen meropenem, imipenem-cilastatina, doripenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima o cefepima en combinación con metronidazol. Puede requerirse el uso de aminoglucosidos o colistina.
  - Los regímenes antimicrobianos de amplio espectro aceptables para los pacientes pediátricos con infecciones intra-abdominales complicadas, incluyen regímenes basados en aminoglucosidos, un carbapenem (imipenem, meropenem o ertapenem), una combinación Betalactámicos/Inhibidores de betalactamasa (piperacilina-tazobactam o ticarcilina-clavulánico), o una cefalosporina de generación avanzada (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima o cefepima) con metronidazol.
- La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda clasificar a los pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril como pacientes de bajo y alto riesgo; para los pacientes de bajo riesgo, el tratamiento empírico puede ser oral, siempre y cuando se incluya fármacos con actividad frente a los miembros de la familia Enterobacteriaceae, P. aeruginosa y Streptococcus. Una combinación satisfactoria de este espectro es una quinolona con una acción antipseudomona, tales como ciprofloxacina, y un beta-lactámico, tales como la amoxicilina, en presentaciones

<sup>11</sup> CEFEPIME. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

<sup>12</sup> Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. Management of febrile neutropenia in adult cancer patients.. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

<sup>13</sup> Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



orales, aunque en el caso de las quinolonas, debe tenerse en cuenta las restricciones por grupos de edad muy joven. Cuando se toma la decisión de emplear la terapia intravenosa, los pacientes de alto riesgo pueden ser tratados con cefepima, una penicilina con una acción antipseudomonas (piperacilina/tazobactam) o incluso carbapenémicos (imipenem o meropenem), dependiendo de la flora microbiana a que el paciente está expuesto<sup>14</sup>.

- En la National Guideline Clearinghouse se recomienda el uso empírico de cefepima en combinación con metronidazol para pacientes pediátricos con infección intraabdominal adquirida en la comunidad<sup>15</sup>.
- En la información que forma parte la ficha técnica de cefepima aprobada por la FDA indica que la seguridad y eficacia de la monoterapia empírica con cefepima en pacientes neutropénicos febriles se han evaluado en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados que compararon la monoterapia cefepima (a una dosis de 2g por vía intravenosa cada 8 horas) frente a la monoterapia con ceftazidima (a una dosis de 2g por vía intravenosa cada 8 horas). Estos estudios se hicieron con 317 pacientes elegibles. En la siguiente tabla se describe las tasas de respuesta clínica observada. Para todas las medidas de resultado, cefepima fue terapéuticamente equivalente a la ceftazidima.

Table 9: Pooled Response Rates for Empiric Therapy of Febrile Neutropenic Patients

Outcome Measures	% Response	
	Cefepime (n=164)	Ceftazidime (n=153)
Primary episode resolved with no treatment modification, no new febrile episodes or infection, and oral antibiotics allowed for completion of treatment	51	55
Primary episode resolved with no treatment modification, no new febrile episodes or infection and no post-treatment oral antibiotics	34	39
Survival, any treatment modification allowed	93	97
Primary episode resolved with no treatment modification and oral antibiotics allowed for completion of treatment	62	67
Primary episode resolved with no treatment modification and no post-treatment oral antibiotics	46	51

- SJ Edwards<sup>16</sup> et al realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar a meropenem frente a cefepima y piperacilina-tazobactam en el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección, utilizando una comparación de tratamiento mixto. Se revisaron treinta y cuatro ensayos clínicos aleatorizados, cuatro ensayos compararon ertapenem frente a piperacilina-tazobactam, un ensayo comparó cefepima frente a imipenem–cilastatina, veintiséis ensayos compararon imipenem-cilistatina frente a meropenem, tres ensayos compararon imipenem-cilastatina frente a piperacilina-tazobactam, no hubo ensayos que compararan ertapenem frente a

<sup>14</sup> Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

<sup>15</sup> Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. National Guideline Clearinghouse [serial en línea] [visitado en Agosto del 2014 ] URL. Disponible en <http://guidelines.gov>.

<sup>16</sup> Edwards S. et al Carbapenems versus other beta-lactams in the treatment of hospitalised patients with infection: a mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin.* 2009 Jan;25(1):251-61





cefepima, imipenem-cilastatina o meropenem; meropenem frente a cefepima o piperacilina-tazobactam; y cefepima frente a piperacilina-tazobactam.

Los resultados indican que meropenem tuvo una tasa de respuesta más alto con un probabilidad del 91.6% de este era el mejor tratamiento en la red de las comparaciones (OR 1.52 IC95% 1.23-1.87). meropenem fue también el mejor tratamiento en términos de repuesta bacteriológica (OR 1.45 IC95%: 1.15-1.80) y en general un menor riesgo de eventos adversos graves (OR 0.55 IC95%: 0.76-1.02), incluidas las que condujeron a la retirada (OR 0.73 IC95%: 0.42-1.20). Los autores concluyen indicando que meropenem tuvo ventajas significativas sobre cefepima y piperacilina-tazobactam en el tratamiento de pacientes hospitalizados con infección.

Sobre este estudio la Universidad de York muestra que la pregunta de la revisión es clara y el apoyo de los criterios de inclusión fue apropiado. Se hicieron intentos para minimizar el sesgo de idioma, parecía que hubo un intento de recuperar el material no publicado, pero no hay información de la evaluación de sesgo de publicación. Los procesos de extracción de datos y la evaluación de la validez se realizaron con intentos de control para minimizar el error revisor y sesgo, pero el procedimiento para la selección de los resultados no estaba claro. Los métodos de análisis parecieron ser apropiados, aunque el grado de heterogeneidad fuera confuso, la conclusión de los autores reflejo las pruebas presentados, pero la fiabilidad es confusa debido a la calidad de los estudios y el método de selección de estudios.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- Hoffman J et al<sup>17</sup> realizaron un estudio retrospectivo que incluyo 532 pacientes de oncología pediátrica cuyo objetivo fue comparar los resultados de los pacientes tratados con ceftazidima versus los tratados con cefepima. Los resultados primarios incluyeron 30 y 90 días por todas las causas de mortalidad. Los resultados secundarios incluyeron mortalidad relacionada con la infección, infecciones secundarias y los eventos adversos de los medicamentos. Los pacientes recibieron al menos una dosis de ceftazidima (n=337) o cefepima (n=195) durante el periodo de estudio. Ceftazidima se utilizó de manera rutinaria aproximadamente 22 meses y medio y cefepima fue utilizado aproximadamente 13 meses y medio, en promedio ceftazidima se prescribió 15.0 veces y cefepima 14.4 veces al mes.

Los resultados indican que las tasas de mortalidad por todas las causas en los 30 días y 90 días fueron comparables (30 días para cefepima OR: 3.48, IC95%: 0.31- 38.84, P=0.3; 90 días OR: 0.99, IC95%: 0.29-3.42, P=1.0). Tampoco hubo diferencias en las tasas de mortalidad relacionadas con la infección, infecciones secundarias, o eventos adversos de los medicamentos. Las muertes que ocurrieron dentro de los 30 días de hospitalización se consideraron atribuibles a la infección, pero no al resultado del fracaso del tratamiento o los efectos adversos de la droga. Las muertes que se produjeron entre los 30 y 90 días se asociaron con otras comorbilidades. En este estudio los autores concluyen indicando que el uso de cefepima en pacientes oncológicos pediátricos no está asociado con aumento de la mortalidad en comparación con ceftazidima, sin embargo, el escaso número de muertes en este estudio limita la fuerza de esta conclusión. Anteriores asociaciones entre la terapia antimicrobiana y aumento de la mortalidad por todas las causas han sido confundidas por trastornos comórbidos y características demográficos de los pacientes.

- Entre las reacciones adversas significantes tenemos:

- >10%: test de Coombs positivo sin hemólisis (16%).
- 1% al 10%: fiebre (1%), dolor de cabeza (1%), rash (1% a 4%), prurito (1%), hipofosfatemia (3%), diarrea ( $\leq$  3%), náuseas ( $\leq$  2%), vómitos ( $\leq$  1%), eosinofilia

<sup>17</sup> Hoffamn J. et al The Safety of Cefepime and Ceftazidime en Pediatric Oncology Patiens. *Pediatr Blood Cancer*. May 2013



(2%), aumento de alanina aminotransferasa ALT (3%), aumento del aspartato aminotransferasa AST (2%), tiempo parcial de tromboplastina PTT anormal (2%), inflamación, flebitis y dolor (1%).

- <1% (importantes o potencialmente mortales): agranulocitosis, aumento de fosfatasa alcalina, shock anafiláctico, anafilaxia, aumento de la bilirrubina, nitrógeno ureico en sangre (BUN) aumentado, colitis, coma, confusión, aumento de la creatinina, encefalopatía, alucinaciones, disminución de hemtcrito, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, leucopenia, mioclonías, neutropenia, moniliasis oral, colitis pseudomembranosa, convulsiones, estupor, trombocitopenia, urticaria, vaginitis<sup>18</sup>.
- Cefepima se excreta en la leche materna en bajas concentraciones (0.5 mcg/mL). A pesar que los efectos en la lactancia es desconocido, se debe tener precaución cuando se administra cefepima a una mujer que esté dando de lactar<sup>19</sup>.
- Zemrak WR. 2009<sup>20</sup> En una revisión sistemática cuyo objetivo fue analizar la evidencia de la neurotoxicidad inducida por cefepima en más de 40 informes de casos. Se han descrito confusión, encefalopatía, coma y estatus epiléptico no convulsivo y convulsivo. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal. El inicio de la neurotoxicidad fue de 1 a 16 días. Concluye que la neurotoxicidad inducida por cefepima se produce principalmente en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, varios casos han ocurrido en pacientes con función renal normal. La mayoría de los casos de neurotoxicidad se han presentado en pacientes que no recibieron un ajuste de dosis apropiado para la insuficiencia renal.
- Se recomienda usar cefepima con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal o convulsiones. El uso de cefepima puede estar asociado con el aumento del Índice Normalizado Internacional (INR), especialmente en pacientes nutricionalmente deficientes, pacientes con tratamiento prolongado, o que tienen enfermedad hepática o renal<sup>21</sup>.
- El Equipo de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), reportó datos internacionales de reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de la base de datos Vigi-Base del Centro de Vigilancia de Uppsala correspondiente al el 2014, en el que para cefepima se reportaron 519 tipos de RAM haciendo un total de 6560 casos, para ceftazidima se reportaron 610 tipos de RAM haciendo un total de 11013 casos<sup>22</sup>.

<sup>18</sup> UpToDate®. Cefepime: Drug information. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>19</sup> MICROMEDEX® (version 1.0). Cefepime DRUGDEX® Evaluations. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2011]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com>

<sup>20</sup> Zemrak WR. Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Review of the Evidence. Hospital Pharmacy. 44(7):557-561,574, 2009 July.

<sup>21</sup> UpToDate® (version 19.1). Cefepime: Pediatric drug information. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2011]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>22</sup> The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>



	<b>Cefepime</b>	<b>casos</b>	<b>Ceftazidime</b>	<b>casos</b>
1	<b>PT</b> Rash	577	<b>PT</b> Rash	1010
2	<b>PT</b> Pruritus	241	<b>PT</b> Rash maculo-papular	844
3	<b>PT</b> Diarrhoea, clostridium difficile	192	<b>PT</b> Pruritus	715
4	<b>PT</b> Encephalopathy	187	<b>PT</b> Rash erythematous	564
5	<b>PT</b> Rash maculo-papular	182	<b>PT</b> Urticaria	486
6	<b>PT</b> Diarrhoea	176	<b>PT</b> Fever	256
7	<b>PT</b> Granulocytopenia	165	<b>PT</b> Thrombocytopenia	231
8	<b>PT</b> Fever	156	<b>PT</b> Diarrhoea	205
9	<b>PT</b> Rash erythematous	155	<b>PT</b> Nausea	205
10	<b>PT</b> Confusion	150	<b>PT</b> Dyspnoea	189
11	<b>PT</b> Urticaria	142	<b>PT</b> Vomiting	175
12	<b>PT</b> Nausea	125	<b>PT</b> Leucopenia	153
13	<b>PT</b> Term under assessment for WHO-ART	121	<b>PT</b> Term under assessment for WHO-ART	126
14	<b>PT</b> Thrombocytopenia	114	<b>PT</b> Anaphylactic shock	124
15	<b>PT</b> Convulsions grand mal	112	<b>PT</b> Death	113
16	<b>PT</b> Leucopenia	110	<b>PT</b> Colitis pseudomembranous	111
17	<b>PT</b> Muscle contractions involuntary	96	<b>PT</b> Renal failure acute	109
18	<b>PT</b> Vomiting	90	<b>PT</b> Azotaemia	104
19	<b>PT</b> Renal failure acute	86	<b>PT</b> Hypotension	103
20	<b>PT</b> Term not accepted in WHO-ART	86	<b>PT</b> Granulocytopenia	93

Asimismo los datos a nivel nacional de la base de datos Vigi-Flow del Centro de Vigilancia de Uppsala correspondiente al periodo de 2006-2013, en el que para cefepima se reportaron 22 tipos de RAM haciendo un total de 22 casos, para ceftazidima se reportaron 35 tipos de RAM haciendo un total de 61 casos<sup>23</sup>.

	<b>CEFEPIME</b>	<b>CASOS</b>	<b>CEFTAZIDIMA</b>	<b>CASOS</b>
1	MEDICAMENTO INEFICAZ	3	ERUPCIÓN CUTÁNEA	15
2	PRURITO	3	PRURITO	7
3	ERUPCIÓN CUTÁNEA	2	ERUPCIÓN ERITEMATOSA	5
4	ERUPCIÓN ERITEMATOSA	2	ERITEMA	3
5	AFASIA	1	FIEBRE	3
6	CIANOSIS	1	NÁUSEAS	3
7	CONVULSIONES	1	CREATININA EN SANGRE AUMENTADA	2
8	DIARREA	1	SEQUEDEDAD DE BOCA	2
10	DISNEA	1	ABDOMEN, DOLOR	1
12	EDEMA FACIAL	1	ACÚFENOS	1
13	ENCEFALOPATÍA	1	ANAFILAXIA	1
14	ERUPCIÓN MACULOPAPULAR	1	ANGIOEDEMA	1
17	ESTUPOR	1	ANSIEDAD	1
20	RESISTENCIA	1	CEFALEA	1

<sup>23</sup> The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

**VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas		
	Cefepima	Ceftazidima
Posología	2g cada 8 horas	2g cada 8 horas
Dosis por ampolla	1g	1g
Ampollas necesarias por paciente x día	6	6
Precio Unitario	8.00 <sup>24</sup>	3.33 <sup>25</sup>
Costo diario por paciente S/.	48.00	19.98

**VIII. Resumen del status regulatorio****Indicaciones aprobadas**

- Food and Drug Administration (FDA)<sup>26</sup>
  - Neutropenia febril, terapia empírica.
  - Infección de la piel y/o tejido celular subcutáneo (moderado a severo).
  - Enfermedad infecciosa del abdomen, complicado.
  - Neumonía (moderada a severa).
  - Enfermedad infecciosa del tracto urinario, complicada o no complicada.

En 1998 la FDA aprobó la utilización de cefepima en niños menores de 12 años como monoterapia en casos de neumonía, neutropenia febril, infecciones urinarias y de pie.

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>27</sup>

## Adultos:

- Infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía grave
- Infecciones del tracto urinario complicadas incluyendo pielonefritis.
- Infecciones intraabdominales, incluyendo peritonitis e infecciones del tracto biliar
- Septicemia y bacteriemia
- Tratamiento empírico de los episodios febriles en pacientes con neutropenia

## Niños:

- Tratamiento empírico de los episodios febriles en pacientes con neutropenia
- Meningitis bacteriana

<sup>24</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). MARINA DE GUERRA 03/06/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>25</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 03/05/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>26</sup> Food and Drug Administration (FDA). Cefepime [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>27</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CEFEPIME [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.





### **Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

- No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)
- No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)

### **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cefepima 1g inyectable para el tratamiento de sepsis, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existen alternativas terapéuticas de primera línea.