



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

MEDICAMENTOS NO INCLUIDOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Cefepima 1g inyectable
Institución:	Instituto Nacional Materno Perinatal
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Sepsis severa, shock séptico, disfunción orgánica múltiple
Alternativas del PNME:	Meropenem
Motivo de la solicitud:	Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa terapéuticamente aceptable de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME
Dosificación diaria:	4gr
Vía de administración	EV
Costo diario S/.	188.48
Otros Datos de la solicitud:	Costo total 2638.72

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Julio-Agosto 2004	5	280/308	224
Setiembre-October 2004	5	280/308	50
Noviembre- Diciembre 2004	5	280/308	308
Marzo-Abril 2005	5	308	270
Julio-Agosto 2005	5	308	507
Setiembre-October 2005	5	308	278
Noviembre- Diciembre 2005	5	308	308
Marzo-abril 2006	5	308	564
Mayo-Junio 2006	5	308	564



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO N° 004 - 2007

CEFEPIME 1 g Inyectable

EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME ¹ :	Meropenem, Imipenem Ceftriaxona, Cefotaxima, Ceftazidima
ATC/DCI ² :	J01DE01
DDD ² :	2g p
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ³ :	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Shock séptico, sepsis severa, disfunción orgánica múltiple

INTRODUCCION

- Cefepima es una cefalosporina de 4ta generación con un espectro de actividad antibacteriano más amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación y que incluye actividad frente a Bacterias Gram + aerobias.⁵
- El espectro de actividad de cefepima frente a Gram + incluye la mayoría de las especies de Estreptococos y Estafilococos entre ellos Estafilococo aureus Estreptococo pyogenes y Estreptococo pneumoniae. Frente a Gram negativos, cefepima es activo contra Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pseudomona aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis y cadenas de Acinetobacter, Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Providencia y Serratia.
- Las indicaciones aprobadas por la FDA para Cefepima son¹¹:
 1. Neutropenia Febril, terapia empírica
 2. Infección de la piel y/o tejido celular subcutáneo (moderado a severo)
 3. Enfermedad infecciosa del abdomen, complicado.
 4. Neumonía (moderada a severa)
 5. Enfermedad infecciosa del tracto urinario, complicada o no complicada.
- En el Perú, según la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) a enero del presente año; se cuenta con 28 productos que contienen el principio activo Cefepima.¹⁰

FARMACOLOGIA

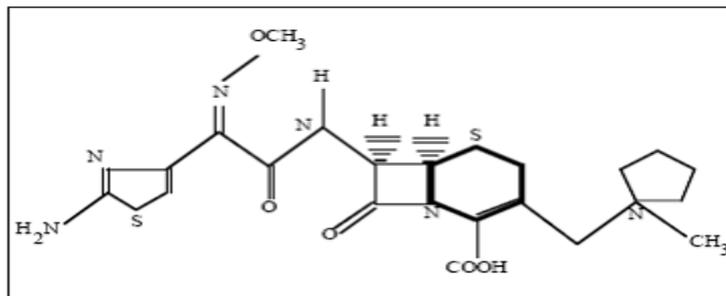
- Cefepima es un antibiótico bactericida que actúa bloqueando los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana.⁵
- La estructura de las Cefalosporinas, deriva del ácido 7- aminocefalosporina (7-ACA o núcleo CEFEM) que contiene⁶:
 - Un anillo betalactámico
 - Un anillo dihidrotiazina (hexagonal)
 - Una cadena lateral



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- Cefepima presenta muchas similitudes con las cefalosporinas de 3ra generación que contienen un radical metoximino – aminotiazol en posición 7 del núcleo CEFEM básico. Sin embargo la inclusión de un amonio cuaternario con el grupo N-metil pirrolidina en posición 3 confiere a cefepima un carácter zwitterion que permite diferenciarla del resto de las cefalosporinas y que le proporciona una gran capacidad de atravesar los canales porínicos de las bacterias gramnegativas, alcanzando altas concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana.



- El Mecanismo de acción de Cefepima es a través de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs). La sensibilidad de la bacteria a cefalosporinas específicas, depende de su afinidad por una o más PBPs. Las PBPs son estructuralmente idénticas a las endopeptidasas responsables de los enlaces o puentes cruzados de los peptidoglicanos. A causa de su estructura similar, las enzimas utilizan a las cefalosporinas como substratos biológicos normales y reaccionan con ellos formando ésteres estables pero inactivos. Como resultado de ello, la célula bacteriana puede crecer en forma de filamento o esferoblasto, provocando la lisis celular al no poder mantener la presión osmótica adecuada⁵.
- Cefepima se absorbe completamente tras la administración intramuscular y presenta un área bajo la curva (ABC) que se incrementa proporcionalmente a la dosis utilizada, lo que traduce una farmacocinética lineal. La concentración máxima (Cmax) tras la infusión endovenosa es 2 a 3 veces superior que tras la inyección intramuscular de la misma dosis (57,5 mg/L tras la administración intramuscular y 126-193 mg/L después de la administración endovenosa de una dosis de 2 g).⁷
- Cefepima se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales. Las concentraciones más frecuentes en tejido/fluido tras la administración de una dosis intravenosa de 2 g son 24 mg/Kg para el tejido de la mucosa bronquial (ratio tisular/plasmático 0,6), 5,7 mg/L para el líquido peritoneal (ratio tisular/plasmático 0,66) y de 4,8 mg/Kg para el tejido prostático (ratio tisular/plasmático 0,43). El volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario varía entre 13 y 22 litros y la unión a proteínas plasmáticas oscila entre 16-19%. De acuerdo con modelos experimentales cefepima muestra una excelente penetración en el líquido cefalorraquídeo, 20,2% de la dosis administrada⁷.
- Cefepima se metaboliza en menos de un 1%, siendo sus dos metabolitos principales N-metil pirrolidina n-óxido y Nmetil pirrolidina. El resto del fármaco se elimina a través de la vía renal mediante filtración glomerular (aclaramiento renal 1,44 mL/min/Kg). El fármaco presenta una cinética de eliminación lineal, no acumulándose en individuos con función renal normal tras la administración de múltiples dosis. Su semivida de eliminación (t_{1/2}) es de aproximadamente 2 horas.⁷



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- Debido a su mecanismo de eliminación renal, a través de filtración glomerular, las características farmacocinéticas de cefepima pueden modificarse en pacientes con insuficiencia renal⁵. El ABC se incrementa a medida que se deteriora la función renal en relación directa con el aclaramiento de creatinina. Asimismo, la semivida de eliminación y el tiempo medio de residencia se prolongan progresivamente, circunstancia que no ocurre con el volumen de distribución, que no se modifica en la insuficiencia renal⁵. Cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a los 30 mL/min es necesario reducir la dosis de cefepima. Las recomendaciones sobre las dosificaciones más adecuadas en este tipo de pacientes se encuentran en la tabla 1⁵. La hemodiálisis y la hemofiltración reducen significativamente la semivida de eliminación a valores similares a los observados en pacientes con función renal normal. En cambio, la diálisis peritoneal ambulatoria continua no es tan eficaz como estos métodos para eliminar cefepima de la circulación sistémica.^{8,9}

TABLA 1. Dosis de cefepima recomendada en pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas		
	> 30	2 g/8 h	2 g/12 h
11 – 30	1 g/12 h	1 g/24 h	500 mg/24 h
< 10	1 g/24 h	500 mg/24 h	250 mg/24 h

- El volumen de distribución es mayor en los ancianos y la semivida de eliminación puede prolongarse hasta las 3 horas, debido a la disminución del aclaramiento renal. Sin embargo, estos cambios no tienen significación clínica, por ello en general, no es necesario modificar los esquemas posológicos mientras el anciano mantenga una función renal normal para su edad⁹.
- Las diferencias observadas en el perfil farmacocinético de cefepima en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, sepsis o fibrosis quística no son suficientes para establecer la recomendación de modificaciones posológicas. Sin embargo, la pauta debería seleccionarse según el patógeno infectante, y por lo tanto, puede necesitarse una dosis mayor en pacientes con fibrosis quística e infección por *Pseudomonas*⁵

EFICACIA

- Los resultados de estudios realizados revelaron que cefepima 2 g al día administrada por vía intravenosa durante 7-10 días, fue eficaz en el 85-100% de los pacientes con infecciones ginecológicas. Se compararon cefepima a dosis de 2 g dos veces al día, y cefotaxima 2 g tres veces al día en pacientes con infección ginecológica. En estos ensayos, la eficacia clínica y microbiológica de cefepima fue comparable a la de cefotaxima. Cefepima pareció erradicar *Enterococcus* menos eficazmente que cefotaxima, aunque ambos betalactámicos erradicaron *Bacteroides* sp de forma similar¹⁷.
- Del mismo modo, se ha observado que cefepima tanto en monoterapia como en combinación con un tratamiento antianaerobio, es tan eficaz como asociaciones antibacterianas convencionales en el tratamiento de infecciones intra-abdominales. La eficacia clínica de cefepima, 2 g dos veces al día por vía intravenosa, sola o en combinación con metronidazol, fue similar a la de una dosis convencional de gentamicina



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

asociada con mezlocilina, 3-4 g cada cuatro a seis horas, o con clindamicina 900 mg cada ocho horas, respectivamente⁵.

- La selección del agente antibiótico en un centro hospitalario, debe ser guiado por los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana de este¹³.

**Perfil de sensibilidad y resistencia a cefepima y meropenem
27 de Diciembre del 2006 - Instituto Materno perinatal**

Microorganismo	Muestra	Periodo	N	CEFEPIME			N	MEROPENEM		
				S%	I%	R%		S%	I%	R%
Escherichia Coli	Urocultivo	Enero - Dic. 2005	350	86.6%	2.3	11.1%	108	100	0.00	0.00
Escherichia Coli	Urocultivo	Enero - 25 Feb. 2006	64	32.8%	31.2	35.9%	5	100	0.00	0.00
Klebsiella pneumoniae	Urocultivo	Enero - Dic. 2005	41	56.1%	17.1	26.8%	20	100	0.00	0.00
Klebsiella pneumoniae	Urocultivo	Enero - 25 Feb. 2006	16	57.1%	14.3	28.6%	2	100	0.00	0.00
Pseudomona aeruginosa	Hemocultivo	Enero - 31 Oct. 2006	9	11.1%	33.3	55.6%	9	88.9	0.00	11.1
Klebsiella pneumoniae	Hemocultivo	Enero - 31 Oct. 2006	48	20.8%	4.2	75.0	70	98.6	0.00	1.4

Fuente: Oficio N° 0032-DG-INMP-07 del Instituto Nacional Materno Perinatal.

- La información existente respecto a uso de cefepima en shock séptico y disfunción orgánica múltiple, es escasa.

" Altas dosis de cefepima como una alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido en pacientes severamente enfermos¹⁴ⁿ

	Objetivo	Pacientes	Tipo de Estudio	Conclusión
2006 ¹⁴	Evaluar la eficacia del tratamiento con cefepima vs carbapemnem, en combinación con amikacina o ciprofloxacino	43 con las causa de infección: Tracto respiratorio bajo, bacteriemia, tracto urinario, mediastinitis, intra - abdominal.	Cohorte, retrospectivo. UCI, 4 camas en 6 años.	Cefepima puede ser una alternativa para el tto de pacientes severamente enfermos a causa de enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido, pero hace falta mas estudios para confirmar esta observación.

- Cefepima no debe indicarse como primera línea en infecciones graves por bacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido, y si se usa, la dosis debe ser mayor o igual a 2g cada 12 horas y en combinación con otro agente activo



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

(aminoglucosidos ó fluorquinolonas).¹⁶ Los Carbapenems representan la terapia de elección para estas.

SEGURIDAD

- La incidencia de suspensiones del tratamiento por efectos secundarios se relaciona con la dosis, pasando del 1,4% en pacientes que recibieron 2g de cefepima al día al 2,9% en aquellos que recibieron dosis superiores a los 2g diarios.⁵
- Entre las reacciones clínicas adversas mas frecuentes⁵:

Reacciones locales	3%
Flebitis	1.3%
Dolor y/o inflamación	0.6%
Rush	1.1%
Colitis, diarrea, fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, prurito, moniliasis oral, vaginitis.	1% ó menos
Test de Coombs positivo	16,2%
Disminución del fósforo	2.8%
Alteración de transaminasas y fosfatasa alcalina	2.4%
Eosinofilia	1.7%
Tiempo parcial de tromboplastina alterado	1,6%
Tiempo de protrombina alterado	1,4%

- En el embarazo es de categoria B. Cefepima atraviesa la placenta en un 10 - 40%. Su uso en labor de parto y lactancia se limita a situaciones de urgencia vital.
- Cefepima esta contraindicado en caso de alergias a Cefalosporinas. Si existe antecedente de alergias a penicilina usarla con cautela o no usarla.
- En caso de insuficiencia renal (creatinina < 30 mL/min) se debe modificar la dosificación; en pacientes con historia de colitis ulcerosa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos se debe hacer un control clínico especial.⁵

COSTO

	Cefepime 1gr Iny.	Meropenem 500MG
Costo Unidad⁴ /.	23.89	79.76

Entidad Clínica	Dosis	Costo diario tratamiento s/
Neumonía grave	Meropenem 1gr/8h	478.56
	Cefepima 1-2 g i.v./8-12 h	143.34
Neutropenia febril	Meropenem 1gr/8h	478.56
	Cefepima 2 g i.v./8 h	143.34
ITU moderada/grave	Meropenem 500mg/8h	239.28
	Cefepima 0,5-1 g i.v. o i.m./12 h	68



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

ITU grave	Meropenem 500mg/8h Cefepima 2 g i.v./12 h	239.28 95.56
Infecciones de piel	Meropenem 500mg/8h Cefepima 2 g i.v./12	239.28 95.56
Infecciones intra-abdominales +mETRONIDAZOLE	Meropenem 1gr/8h Cefepima 2 g i.v./12 h	478.56 95.56
infecciones ginecologicas, septicemia	Meropenem 1gr/8h Cefepima	478.56
Meningitis e infecciones graves por P.aeruginosa	Meropenem* 2g /8h Cefepima* 2g /8h * + Vancomicina	956 143.34

- El costo efectividad fue evaluado comparando cefepima más metronidazol e imipenem/cilastatina en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas¹⁵ en 323 pacientes, un análisis retrospectivo, randomizado, doble ciego, multicéntrico, 2004 NY USA. Se concluyó que cefepime con metronidazol fue más costo efectivo porque el tiempo en disminuir la fiebre fue menor, así como la estancia hospitalaria.

II. CONCLUSIONES

- Cefepima es una cefalosporina de 4ta generación con un espectro de actividad antibacteriano más amplio que el de las cefalosporinas de tercera generación y que incluye actividad frente a Bacterias Gram + aerobias.
- Las indicaciones aprobadas por la FDA para Cefepima son¹¹:
 1. Neutropenia febril, terapia empírica
 2. Infección de la piel y/o tejido celular subcutáneo (moderado a severo)
 3. Enfermedad infecciosa del abdomen, complicado.
 4. Neumonía (Moderada a severa)
 5. Enfermedad infecciosa del tracto urinario, complicada o no complicada.
- La selección del agente antibiótico en un centro hospitalario, debe ser guiado por los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana de este. En el Instituto Materno Perinatal, la resistencia bacteriana (Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae) a cefepime es alta, 55.6% y 75% respectivamente.
- El costo de la terapia con cefepima es menor en comparación a meropenem.
- Por lo expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de cefepima 1 g inyectable, **se encuentra justificada sólo para los casos en que se demuestre sensibilidad del agente patógeno y se garantice su utilización con autorización del Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias.**
- Se sugiere el trabajo conjunto de las áreas de Epidemiología, Microbiología, Farmacia, Terapia Intensiva de adultos y niños, Comité farmacológico y Comité de Control de Infecciones Intrahospitalarias en el análisis de la sensibilidad y resistencia bacteriana a



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año del Deber Ciudadano"

nivel Institucional, a fin de adoptar estrategias que orienten la adecuada utilización de los Antimicrobianos.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
2. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
3. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
4. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de Octubre del 2006. Con acceso en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios>.
5. Cardenas E, Escolar M, Honorato J. Farmacología de Cefepima. Emergencias 2001;13:s57-s62.
6. Goodman y Gillman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Mexico. 10ma edición. 2003
7. JC Garrelts and DJ Wagner. The pharmacokinetics, safety, and tolerance of cefepime administered as an intravenous bolus or as a rapid infusion. The Annals of Pharmacotherapy 1999; 33:1258-1261
8. S Schmaldienst, F Traunmuller, H Burgmann, AR Rosenkranz, R Thalmer-Scherre, WH Horl et al. Multiple dose pharmacokinetics of cefepime in long term hemodialysis with high flux membranes. Eur J Pharmacol 2000;56:61-4
9. Honorato J, Simón M, Zamarreño AM. Perfil farmacocinético de cefepima. Rev Esp Quimioterap 1996; (Supl. 1):19-23.
10. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
11. Drugdex Evaluations. Cefepime. Micromedex. Accesado Enero 2007.
12. Clara Jane Spines. Cefepime. Pediatric Pharmacotherapy Vol 5. Num 5, 1999.
13. Cometta, and the Cefepime Study Group. Cefepime versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: a Multicenter, Evaluator-Blind, Prospective, Randomized Study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, November 2003, p. 3442-3447, Vol. 47, No. 11
14. K. Goethaert, M. Van Looveren, C. Lammens, H. Jansens, A. Baraniak, M. Gniadkowski, K. Van Herck, P. G. Jorens, H. E. Demey, M. Ieven, L. Bossaert and H. Goossens. High-dose cefepime as an alternative treatment for infections caused by TEM-24 ESBL-producing Enterobacter aerogenes in severely-ill patients. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 56-62
15. Barie PS, Rotstein OD, Dellinger EP, Grasela TH, Walawander CA. The cost-effectiveness of cefepime plus metronidazole versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra abdominal infection. Surg Infect. 2004 Fall;5(3):269-80.
16. Morales, R. Terapia de bacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido. Revista Chilena de Infectología. 2003;20(supl 1): S24-S27.
17. Gel'fand EB, Belotserkovskii BZ, Aleskseeva EA, Tsedenzhapov ET, Karabak VI, Gel'fand BR. The efficacy of cefepime in the treatment of abdominal sepsis in surgical patients. Antibiot Khimioter 1999;44:17-22.

Lima, 31 de Enero del 2007