



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
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Sepsis Meningoencefalitis
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:	50mg/kg/dosis (pediatría)
Vía de administración	EV
Costo diario S/.	8.04 soles
Otros Datos de la solicitud:	Costo total 80.40 soles

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Julio-Agosto 2004	5	280/308	224
Setiembre-Octubre 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-Octubre 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 Nº 005 - 2007

CEFEPIME 1g Inyectable

II. 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:	Sepsis Meningoencefaliis

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.^{5,12}
- 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 cefalosporinas solas o en combinación con otros agentes, son uno de los más comunes antibióticos usados como terapia empírica inicial para el tratamiento de infecciones serias en el paciente pediátrico.¹²
- Cefepima fue aprobado por la FDA para ser usada en niños de 2 meses - 16 años¹¹. La seguridad y efectividad en menores de 2 meses no está bien establecida.
- 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



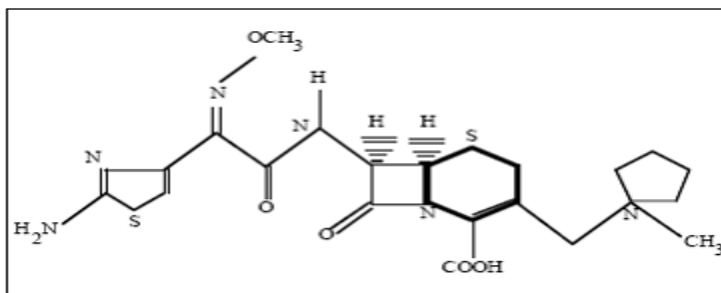
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

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

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. La concentración máxima (Cmax) tras la infusión endovenosa es 2 a 3 veces superior que tras la inyección intramuscular de la misma dosis.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). 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.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

- 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
- Debido a su mecanismo de eliminación renal, a través de filtración glomerular, las características farmacocinéticas de cefepima pueden modificarse en pacientes con insuficiencia renal⁵. 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}
- Los datos en pacientes pediátricos con disfunción renal no fueron evaluados, sin embargo, la farmacocinética de Cefepime es comparable en adultos y niños por lo que los cambios en los regímenes de dosificación de los adultos, son recomendados en los pacientes pediátricos.¹² La dosis de cefepima debe ser ajustado para compensar la disfunción renal del niño con un Clearance de creatinina menor de 60 ml/min.
- Un estudio,¹⁶ evaluó las características farmacocinéticas de cefepima después de la primera dosis y en un grupo de 37 infantes y niños (2 meses a 16 años). La farmacocinética de la dosis administrada intramuscular también fue estudiada en un grupo de 8 pacientes.

Tiempo de vida media:	1.7h
Volumen de distribución:	0.35l/kg
Clearance renal:	1.9ml/min/kg

No hubo diferencia entre la primera dosis y las dosis de mantenimiento. El tiempo de vida media fue ligeramente más prolongado (1.8 versus 1.9 horas) con la administración IM que IV.

EFICACIA

- La dosis recomendada en pacientes pediátricos hasta 40 kg. para infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infección de piel no complicada y neumonía es 50mg/kg/dosis administrado IM ó IV cada 12 horas por 7 - 10 días. La dosis para terapia empírica de neutropenia febril es 50mg/kg/dosis administrada IM ó IV cada 8 horas. La dosis máxima no debe exceder la dosis recomendada para adultos de 2gr/8h.¹²
- Meropenem es un medicamento útil y seguro para tratar las infecciones graves en niños (meningitis y septicemia). La eficacia clínica en la meningitis es del 85.7% y en las septicemias del 98.8%.¹⁷
- Cefotaxima es el medicamento de primera elección (asociado a Ampicilina) en la meningitis bacteriana en niños prematuros y neonatos menores a 4 semanas. En los mayores a 4 semanas y adultos, se utiliza como régimen de primera línea: Vancomicina asociado a Cefotaxima o Ceftriaxona y dexametasona.¹⁵
- La selección del agente antibiótico en un centro hospitalario, debe ser guiado por los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana de este¹³.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

**Perfil de sensibilidad y resistencia a cefepime 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 Nro. 0032-DG-INMP-07 – Instituto Nacional Materno Perinatal

- Se desconoce el perfil de sensibilidad y resistencia a cefalosporinas de 3ra generación, vancomicina e imipenem.

" Comparación prospectiva, randomizada de cefepima y cefotaxima para el tratamiento de meningitis bacteriana en infantes y niños.¹⁴ⁿ

	Objetivo	Pacientes	Conclusión
1995 ¹⁴	Evaluar la seguridad de Cefepima y determinar la farmacocinética en el líquido cefaloraquídeo y plasma en infantes y niños con Meningitis Bacteriana.	90 infantes y niños (2mese - 15 años) con fuerte sospecha clínica o bacteriológicamente probada de meningitis bacteriana.	Cefepima parece ser seguro y terapéuticamente equivalente a Cefotaxima para el manejo de meningitis bacteriana causada por patógenos susceptibles.

Este estudio presenta como secuelas: anomalías neurológicas y/o audiológicas en el 24% (cefepime) de los pacientes que sobrevivieron y 23% (cefotaxima). Después de 2 a 6 meses persistieron en 16% (cefepima) y 15% (cefotaxima)¹⁴.

SEGURIDAD

- Cefepima fue aprobado por la FDA para ser usada en niños de 2 meses - 16 años¹¹. La seguridad y efectividad en menores de 2 meses no está bien establecida. Hay datos insuficientes para el tratamiento de infecciones serias en la población pediátrica en donde hay sospecha de infección por Haemophilus influenzae Tipo b. En pacientes con afectación meníngea de un lugar de infección distante o en quienes la meningitis es sospechada o documentada, debe usarse un agente alternativo con demostrada eficacia clínica.
- 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



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

"Año del Deber Ciudadano"

- En el estudio: Comparación prospectiva y randomizada de cefepima y cefotaxima para el tratamiento de meningitis bacteriana en infantes y niños,¹⁴ se encontraron las siguientes complicaciones:

	Cefepima	Cefotaxima
Eventos adversos atribuibles al tto ATB	18% (7)	23%(10)
Diarrea	5	9
Rash macular	2	1
Sobreinfección con candida	1	3
Eosinofilia	3	1

- 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, nauseas, 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%.
- Cefepima esta contraindicado en caso de alergias a cefalosporinas. Si existe antecedente de alergias a penicilina usarla con cautela o no usarla.

COSTO

	Cefepima 1gr Iny.	Meropenem 500MG	Cefotaxima 500mg iny
Costo Unidad⁴ /.	23.89	79.76	4.20

Entidad Clínica	Dosis	Costo diario tratamiento s/
Neumonía	Meropenem 20-40 mg/kg /8h Cefepima 50mg/kg/dosis i.v. o i.m./12 h	79.78 23.89
Neutropenia febril	Meropenem 40 mg/kg /8h Cefepima 50mg/kg/dosis i.v. o i.m./8 h	79.78 23.89
ITU moderada/grave	Meropenem 20-40 mg/kg /8h Cefepima 50mg/kg/dosis i.v. o i.m./12 h	79.78 23.89



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año del Deber Ciudadano"

Septicemia	Meropenem 20-40 mg/kg /8h	79.78
	Cefepima 50mg/kg/dosis i.v. o i.m./12 h	23.89
Meningitis e infecciones graves por P.aeruginosa	Meropenem* 40 mg/kg /8h	79.78
	Cefepima* 50mg/kg/dosis i.v. o i.m./12 h	23.89
	Cefotaxima 50mg/kg/12h (neonatos) 50mg/kg/8h (infantes > 4sem)	4.2

Para un infante de 5 kg.

* + Vancomicina

III. CONCLUSIONES

- Cefepima es una cefalosporina de 4ta generación con un espectro de actividad antibacteriano mas 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 son:
 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.
- Cefepima fue aprobado por la FDA para ser usada en niños de 2 meses - 16 años¹¹. La seguridad y efectividad en menores de 2 meses no está bien establecida.
- Meropenem es un medicamento útil y deguro para tratar las infecciones graves en niños (meningitis y septicemia). La eficacia clínica en la meningitis es del 85.7% y en las septicemias del 98.8%.
- Cefotaxima es el medicamento de primera elección (asociado a ampicilina) en la meningitis bacteriana en niños prematuros y neonatos menores a 4 semanas. En los mayores a 4 semanas y adultos, se utiliza como régimen de primera línea: vancomicina asociado a cefotaxima o ceftriaxona y dexametasona.
- La selección del agente antibiótico en un centro hospitalario, debe ser guiado por los patrones de sensibilidad y resistencia bacteriana del patógeno infectante.
- En el Instituto Materno Perinatal, la resistencia bacteriana (Pseudomona aeruginosa, Klebsiella pneumoniae) a Cefepima es alta, 55.6% y 75% respectivamente.
- El costo de la terapia con cefepima es menor en comparación a meropenem y es 6 veces mayor que usar cefotaxima.
- Por lo expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de cefepima 1g 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.**



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

"Año del Deber Ciudadano"

- Se recomienda la evaluación del perfil de sensibilidad y resistencia a los antibióticos de reserva para los agentes patógenos mas frecuentes, así como el desarrollo de trabajo conjunto de las áreas de Epidemiología, Microbiología, Farmacia, Terapia Intensiva adultos y niños, Comité farmacológico y Comité de Control de infecciones intrahospitalarias a nivel Institucional, a fin de adoptar estrategias que orienten la adecuada utilización de los Antimicrobianos.

IV. 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. Saenz-Llorens, X, Castaño E, García R, Baenz C, Perez M, Tejeira F. Prospective Randomized Comparison of Cefepime and Cefotaxime for Treatment of Bacterial Meningitis in Infants and Children. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Apr. 1995:37-940.
15. David N. Gilbert, Robert C. Moellering, George M. Eliopoulos, Merle A. Sande. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2006.
16. ML Reed, et al. Pharmacokinetics of intravenously and intramuscularly administered cefepime in infantes and children. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1783 - 87.
17. Fujii R, Yoshioka H, Fujita K, Maruyama S, Sakata H, Inyaku F, Chiba S, Tsutsumi H, Wagatsuma Y, Fukushima N, et al. Pharmacokinetic and clinical studies with meropenem in the pediatric field. Pediatric Study Group of Meropenem. Jpn J Antibiot. 1992 Jun;45(6):697-717.

Lima, 31 de Enero del 2007

VDZ/SVL/MFO/mfo