

# Imipenem/cilastatina/ relebactam en infecciones por bacterias gramnegativas

▼RECARBRIO®  
(Merck Sharp & Dohme)

**Pablo Caballero Portero**

Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Email: pcaballe@redfarma.org

<https://doi.org/10.63105/PAM6>

## Resumen

Relebactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas con estructura no betalactámica, con capacidad para inhibir betalactamasas de tipo A y C, pero no B y D. Sin actividad antibacteriana significativa, la función de relebactam en la combinación con imipenem y cilastatina consiste en restituir la actividad bactericida de imipenem cuando ésta se ve afectada por la producción de betalactamasas en infecciones por bacterias gramnegativas. La combinación de imipenem/cilastatina/relebactam (en adelante, IMI/REL) ha sido autorizada con indicación en el tratamiento en pacientes adultos de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM); de bacteriemia producida en asociación o sospecha de asociación con una NAH o una NAVM; y de infecciones debidas a organismos aerobios gramnegativos.

La eficacia de IMI/REL ha sido demostrada en dos estudios pivotaes de fase 3, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos. En el estudio PN013 (N= 50), IMI/REL se asoció, en pacientes con NAH/NAVM o infecciones urinarias o intraabdominales complicadas, con una tasa de respuesta favorable similar y algo superior a la combinación de imipenem/colistina usada como comparador activo (71 % vs. 70 %; diferencia estimada de 7,3 puntos favorable a IMI/REL). En el segundo estudio pivotal (estudio P014; N= 537), IMI/REL demostró no inferioridad –pero no superioridad– a piperacilina/tazobactam en pacientes con NAH/NAVM, con una tasa de respuesta favorable ligeramente superior para la nueva combinación (61 % vs. 56 %; diferencia ajustada de 5 puntos).

**Caballero Portero P.** Imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®) en infecciones por bacterias gramnegativas. *Panorama Actual Med.* 2025; 49(480): 74–82. DOI: 10.63105/PAM6

Por otro lado, la proporción de pacientes que experimentó al menos un evento adverso fue comparable entre los brazos de tratamiento del estudio P014 (≈ 85 %), siendo los más frecuentes con la nueva combinación de fármacos la anemia (11 %), el incremento de transaminasas (10-12 %) y la diarrea (8 %). En el estudio PN013, el evento adverso más frecuente en el grupo de IMI/REL fue la pirexia (13 %). Si se comparan perfiles de seguridad, destaca una notable menor incidencia de nefrotoxicidad con IMI/REL en comparación con IMI/COL (10 % vs. 56 %).

En definitiva, relebactam, con una estructura similar a la de avibactam y un espectro de actividad también parecido o incluso más reducido (avibactam cuenta con actividad frente a ciertas betalactamasas de tipo D) permite incrementar la susceptibilidad a imipenem de determinados patógenos gramnegativos que presentan resistencia a este antibiótico como consecuencia de la producción de carbapenemasas. Para el tratamiento de estas infecciones se cuenta con escasas alternativas de tratamiento, algunas de las cuales, como la colistina o combinaciones de colistina y otros antibióticos, presentan un perfil de seguridad desfavorable que en la práctica clínica relega su uso a aquellos casos para los que no se dispone de ninguna otra opción. Además de que combinación de imipenem con relebactam parece no modificar de forma sustancial el perfil de seguridad ya conocido para imipenem, los datos de eficacia del nuevo medicamento no suponen un avance significativo respecto a las alternativas disponibles.

# Aspectos fisiopatológicos

En los últimos años está adquiriendo una relevancia sanitaria y social cada vez mayor la resistencia microbiana a los antibióticos, por constituir una grave amenaza para la salud pública a nivel global –y a nivel regional europeo de manera específica– con consecuencias como un aumento de los costes sanitarios, motivado sobre todo por una hospitalización más larga de los pacientes y, lo más preocupante, un aumento de la mortalidad por infecciones. En este sentido, los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de EE.UU. estiman que en aquel país se producen cada año más de 2 millones de infecciones por bacterias multirresistentes, que causan más de 23 000 muertes; en la Unión Europea, el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) calcula que en 2022 se produjeron alrededor de 35 000 muertes por la multirresistencia de los microorganismos a los antibióticos disponibles (ECDC, 2024).

El pronóstico de futuro no es nada halagüeño. Las resistencias a los agentes antimicrobianos han ido en progresivo aumento en las últimas décadas y preocupa especialmente el caso de las **bacterias gramnegativas**, debido a la frecuencia con la que algunos de estos patógenos generan resistencia a la mayor parte o incluso a todos los tratamientos disponibles, por múltiples mecanismos. Entre estas bacterias multirresistentes destacan algunas como *Pseudomonas aeruginosa*<sup>1</sup>, *Klebsiella pneumoniae*<sup>2</sup>, *Acinetobacter baumannii* y las de la familia *Enterobacteriaceae* (enterobacterias), incluida *Escherichia coli*.

Las infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes pueden ser muy variadas, y tienen lugar

principalmente en el ámbito hospitalario o relacionadas con la asistencia sanitaria. En las que más habitualmente se ven implicados son: infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), infecciones respiratorias severas, especialmente neumonías nosocomiales, infecciones intraabdominales o septicemias (originadas por infecciones de localización quirúrgica o de dispositivos intravasculares como catéteres).

La resistencia al tratamiento antibiótico puede clasificarse, en función del tipo de mecanismo, como enzimática o no enzimática. Las resistencias basadas en mecanismos enzimáticos suelen consistir en la expresión de proteínas que inactivan al fármaco (como las betalactamasas) o de bombas de eflujo que expulsan al fármaco hacia el exterior de la célula bacteriana, impidiendo su acción. Tal expresión puede ser consecuencia de mutaciones cromosómicas o de la transferencia de genes de resistencia, frecuentemente a través de plásmidos.

Desde el punto de vista del **tratamiento**, los antibióticos betalactámicos han sido tradicionalmente uno de los grupos de antibióticos más empleados frente a infecciones provocadas por patógenos gramnegativos. La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia frente a los antibióticos betalactámicos, incluyendo la expresión de genes como *AmpC* y betalactamasas de espectro extendido (BLEEs), capaces de inactivar a todos los antibióticos de este grupo, con excepción de los carbapenemes, que se considerarían de elección frente a infecciones por enterobacterias productoras de BLEEs, aunque hay otras opciones, sobre todo frente a

ITU (por ejemplo, aminoglucósidos y piperacilina/tazobactam).

Sin embargo, el aumento de uso de los antibióticos carbapenémicos –considerados como la familia de antibióticos con más amplio espectro antibacteriano frente a gramnegativas– se ha acompañado a su vez de un aumento en la producción de carbapenemasas en esas bacterias, que ha limitado todavía más las alternativas de tratamiento. Las combinaciones de antibióticos betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas que más recientemente se han introducido en el arsenal terapéutico son ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam o meropenem/vaborbactam, las cuales pueden resultar útiles en algunos casos de bacterias productoras de carbapenemasas. En su uso siempre se debe considerar los distintos perfiles de cobertura frente a los distintos tipos de carbapenemasas, si bien presentan una eficacia muy limitada frente a algunos tipos de bacterias productoras de metallo-betalactamasas.

## NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL (NAH)

En líneas generales, se entiende por neumonía cualquier infección aguda –de gravedad variable– del parénquima pulmonar; se clasifica en 2 grandes grupos: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y neumonía adquirida en el hospital (NAH) o nosocomial. Esta última es la que se presenta a partir de las 48-72 h del ingreso hospitalario, una vez se ha excluido que la infección no estuviera presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso. Es la segunda infección

1 Casi un tercio de las infecciones por *P. aeruginosa* se consideran multirresistentes en todo el mundo, siendo la mitad de ellas extremadamente resistentes, frente a las cuales solo son opciones eficaces la colistina seguida de los aminoglucósidos y, más residualmente, ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam (Mensa *et al.*, 2018).

2 En los últimos años se ha descrito un aumento de la resistencia de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación y aminoglucósidos, siendo especialmente preocupante el aumento de cepas resistentes a los tres grupos a la vez. En menor medida, también está creciendo la resistencia de esta bacteria a carbapenemes, sobre todo por producción de carbapenemasas de distintos tipos (KPC, NDM, OXA-48 y VIM), superando en más de 10 veces la incidencia que este mecanismo de resistencia tiene en *E. coli*.

nosocomial más frecuente, después de la urinaria, y la que comporta mayor morbilidad y sobrecarga en el consumo de recursos sanitarios, erigiéndose como la principal complicación infecciosa en los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Se adquiere principalmente a través de 3 mecanismos: microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe y/o que están presentes en el estómago, inhalación de aerosoles y diseminación hematógena a partir de otro foco de sepsis. Los bacilos gramnegativos (enterobacterias como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., y *P. aeruginosa*) constituyen la etiología más frecuente de la NAH (20-60 %). En los enfermos sometidos a ventilación mecánica (neumonía asociada a la ventilación mecánica o NAVM, considerada como un tipo de NAH), *S. aureus* se sitúa en segundo lugar (10-30 %), mientras que los microorganismos más prevalentes en la comunidad, como *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, son infrecuentes. Además, la colonización de las aguas de la mayoría de los hospitales por *Legionella* spp. convierte a este microorganismo en una causa endémica y relativamente frecuente de neumonía nosocomial. Aunque cada vez se describen con mayor frecuencia neumonías nosocomiales de etiología vírica (sobre todo por virus respiratorio sincitial, influenza y parainfluenza), conviene tener en cuenta las diferencias que existen en los agentes etiológicos entre los pacientes ingresados en las áreas de hospitalización general y los enfermos ventilados de las UCI, por la disparidad epidemiológica en ambos grupos de enfermos.

Así, la frecuencia de neumonías en los pacientes ventilados<sup>3</sup> es muy superior a la del resto de los pacientes hospitalizados, y la mortalidad relacionada con este tipo de NAVM continúa siendo elevada, a pesar de los avances realizados

en su diagnóstico y tratamiento, siendo uno de los principales factores de mal pronóstico la prescripción empírica inadecuada de antibióticos. La etiología de la neumonía adquirida en el hospital en pacientes con ventilación mecánica es polimicrobiana en el 25 % de los casos. En las neumonías precoces (4-7 días de estancia en el hospital), la flora endógena primaria –formada por *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y enterobacterias– es la principal responsable de la infección. Las neumonías tardías, en pacientes con enfermedades crónicas y que han recibido antibióticos para tratamiento o profilaxis, están producidas por flora endógena secundaria, en la que predominan *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. aureus*, o sea, los patógenos más prevalentes en el hospital.

La vía de infección más frecuente en los pacientes ventilados es la endógena, a través de la superficie externa del tubo traqueal que permite aspiraciones repetidas del exudado orofaríngeo. La vía exógena supone la colonización directa de las vías respiratorias bajas por el interior de la luz del tubo traqueal a partir de reservorios externos (respiradores, aerosoles, humidificadores), manipulaciones (aspiración de secreciones) y técnicas invasivas (broncoscopia, intubación); esta vía ha disminuido su importancia en las últimas décadas debido a la mejor utilización de los procedimientos de esterilización y desinfección de aparatos mecánicos. En cualquier caso, se consideran factores de riesgo para desarrollar una neumonía todas aquellas situaciones que favorecen la aspiración de secreciones en la vía aérea, aumentan la cantidad y patogenicidad de los microorganismos inoculados y disminuyen las defensas locales del tracto respiratorio y la inmunidad sistémica, tales como: la duración de la ventilación mecánica, la enfermedad pulmonar crónica grave, la edad avanzada, la aspiración masiva de contenido gástrico, la reintubación o autoextubación, etc.

Actualmente, el abordaje más aceptado de las NAH es el de iniciar un tratamiento empírico lo antes posible basado en factores como el riesgo de presencia de bacterias multirresistentes o BMR (en base al uso previo de antibióticos, shock séptico, prevalencia de patógenos multirresistentes en el hospital de > 25 % u hospitalización reciente de > 5 días), la gravedad del paciente y el riesgo de mortalidad; con anterioridad deben haberse tomado las muestras necesarias para los estudios microbiológicos que guiarán el posterior tratamiento dirigido (Fernández, 2021).

En pacientes con bajo riesgo de BMR y de mortalidad, se recomienda monoterapia antibiótica con ertapenem, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacino o levofloxacino, mientras que en pacientes con alto riesgo de BMR y/o de mortalidad, el tratamiento depende de la presencia de shock séptico, en cuyo caso se recomienda una combinación de un betalactámico antipseudomonas con un aminoglucósido –amikacina– o una quinolona –cipro o levofloxacino–; o de la ausencia de dicho shock séptico, en que se recurre a monoterapia con un agente antipseudomonas –imipenem, meropenem, cefepima, piperacilina/tazobactam, levofloxacino o ceftazidima– con adición, si es necesario, de un fármaco con acción frente a *S. aureus* meticilínresistente, como vancomicina o linezolid.

En resumen, la creciente prevalencia de infecciones por microorganismos gramnegativos multirresistentes, incluidas las enterobacterias y *P. aeruginosa* con betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas<sup>4</sup>, hace necesario disponer de nuevos antibióticos como alternativa a las carbapenemas que amplíen la actividad frente a esos microorganismos y sean útiles en el tratamiento de estas infecciones.

3 El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados y aumenta entre el 1 y el 3 % por cada día de ventilación mecánica.

4 Las carbapenemasas son enzimas producidas por bacterias gramnegativas, mayoritariamente de la familia *Enterobacteriaceae* (pero también bacilos no fermentadores como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.), que hidrolizan a los fármacos carbapenémicos y confieren resistencia a los mismos y a todos los antibióticos betalactámicos.

## Acción y mecanismo

**Relebactam** es un nuevo inhibidor de betalactamasas con estructura no betalactámica, con capacidad para inhibir betalactamasas de tipo A y C, pero no las de tipo B y D. En concreto, el fármaco se une de forma covalente al sitio activo de las betalactamasas de tipo A y C con alta afinidad, formando un complejo estable de tipo acil-betalactamasa, estabilizado por el grupo aminoxi-sulfato (Smith et al., 2020).

Sin actividad antibacteriana significativa, la función de relebactam en combinación con imipenem y cilastatina consiste en restituir la actividad de imipenem cuando esta se ve afectada por la producción de betalactamasas en infecciones producidas por bacterias gramnegativas. La combinación de imipenem/cilastatina/relebactam ha sido autorizada con indicación en el tratamiento de

la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), en adultos; tratamiento de bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM, en adultos; tratamiento de las infecciones debidas a organismos aerobios gramnegativos en adultos.

Cabe recordar que imipenem es un antibiótico carbapenémico cuyo mecanismo de acción, como ocurre con el resto de antibióticos betalactámicos, consiste en la inhibición de la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs o *penicillin-binding proteins*), impidiendo así la síntesis de peptidoglicano, componente esencial de la pared celular bacteriana. La función en esa combinación de fármacos de cilastatina, un inhibidor de

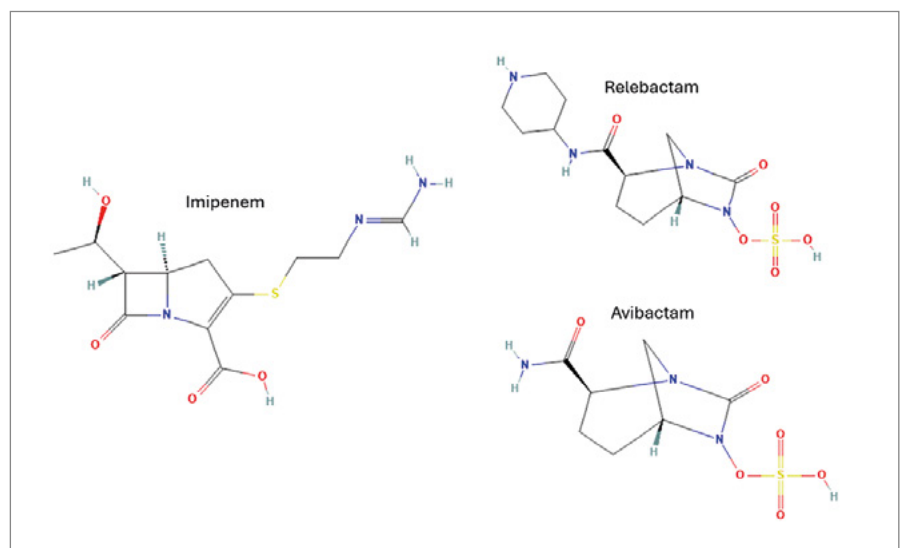
la dehidropeptidasa renal, consiste en inhibir la degradación de imipenem, prolongando sus efectos antibióticos.

Los estudios *in vitro* indican que patógenos gramnegativos habitualmente causantes de infecciones multirresistentes –como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* o *Pseudomonas aeruginosa*– serían sensibles a la combinación de imipenem y relebactam. En cambio, *Legionella* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia* no son sensibles a esta combinación (AEMPS, 2024).

## Aspectos moleculares

Desde el punto de vista de su estructura química, relebactam (**Figura 1**) es el (1R,2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-1-ilo-4-il-carbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1.]octan-6-il sulfato, se corresponde con la fórmula  $C_{12}H_{20}N_4O_6S$  y cuenta con un peso molecular de 348,38 g/mol. En estado puro, el fármaco se presenta como un polvo cristalino higroscópico blanco a blanquecino libremente soluble en agua, prácticamente insoluble en acetato de isopropilo, alcohol isopropílico y acetonitrilo y muy ligeramente soluble en metanol. La molécula cuenta con tres estereocentros y se han identificado diferentes polimorfos, si bien a nivel comercial se produce de forma aislada la forma cristalina monohidratada.

**Figura 1.** Estructura química de imipenem, relebactam y avibactam. Como se puede observar, relebactam consiste en una ligera modificación de avibactam, con la introducción de un anillo de piperidina unido al carbono 2 del grupo carbamoilo.



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad de la combinación de imipenem/cilastatina/relebactam (en adelante, IMI/REL) han sido adecuadamente evaluadas en pacientes adultos con diversos tipos de infecciones (infecciones complicadas del tracto urinario –ITUc–, infecciones intraabdominales complicadas –IIAc– y neumonía adquirida en el hospital, incluyendo las neumonías asociadas a ventilación mecánica –NAH/NAV–) causadas por microorganismos gramnegativos no sensibles a imipenem, en un ensayo pivotal multicéntrico de fase 3 (**estudio PN013**), aleatorizado, doble ciego y comparado con control activo (la combinación de imipenem + colistina, IMI/COL).

En él se aleatorizó a los pacientes en dos grupos de tratamiento para recibir IMI/REL + placebo (grupo 1; n= 31) o IMI/COL (grupo 2; n= 16); el resto se asignaron a un tercer grupo no aleatorizado y sin enmascaramiento para recibir únicamente IMI/REL (grupo 3; n= 3). Se incluyeron pacientes de  $\geq 18$  años con ITUc, IIAc o NAH/NAV con infecciones no sensibles a imipenem pero sí a IMI/REL y a colistina (grupos 1 y 2) o con infecciones sensibles a IMI/REL pero no a imipenem o colistina en monoterapia (grupo 3). Por el contrario, se excluyeron candidatos con una puntuación de  $> 30$  en la clasificación APACHE II<sup>5</sup>, con aclaramiento de creatinina  $< 15$  ml/min, en hemodiálisis o, en el caso de los grupos 1 y 2, que habían recibido colistina durante más de 24 h en las 72 previas al inicio del tratamiento. Con esos criterios, entre las características basales de los participantes sobresale una edad media de 57,9 años (56,1 en el grupo 1 y 62,8 en el grupo 2), un 62 % de los participantes eran varones, la mayoría de raza blanca

(88 %), y el 71 % presentaba una puntuación APACHE II de  $\leq 15$ ; por tipo de infección, la más prevalente fue la ITUc (51,6 %), seguida de NAH/NAV (35,5 %) e IIAc (12,9 %), y la gran mayoría de infecciones (96,8 %) eran monomicrobianas, siendo el patógeno más frecuente *P. aeruginosa* (77,4 %).

La variable principal de eficacia del estudio PN013 fue la proporción de pacientes con respuesta general favorable, definida como supervivencia a NAH/NAV en el día 28 desde el inicio del tratamiento, respuesta clínica favorable<sup>6</sup> en el día 28 en caso de IIAc y respuesta clínica y respuesta microbiológica (erradicación del patógeno) favorables en la visita de seguimiento temprano –día 16 tras el fin del tratamiento– en caso de ITUc. Fueron variables secundarias de eficacia la proporción de sujetos con respuesta clínica favorable en el día 28 tras la aleatorización y la incidencia de mortalidad por cualquier causa en los primeros 28 días tras la aleatorización.

Los resultados hechos públicos (Motsch et al., 2020) indican que las tasas de respuesta general favorable fueron comparables entre los grupos 1 y 2 de tratamiento (**Tabla 1**) en la población microbiológica modificada *por intención de tratar* (mMITT)<sup>7</sup>, esto es, los pacientes que recibieron al menos una dosis intravenosa del fármaco en estudio y tenían confirmación de presentar al menos un patógeno gramnegativo no sensible a imipenem, pero sí sensible a colistina y a imipenem/relebactam.

Por otro lado, se ha evaluado la combinación IMI/REL en comparación con piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) en pacientes adultos con NAH/NAV en un

estudio pivotal de fase 3, aleatorizado, doble ciego y de no inferioridad<sup>8</sup> (**estudio P014**), el cual incluyó a pacientes con NAH/NAV que habían estado al menos 48 h hospitalizados y en quienes, en los 7 días posteriores al alta o tras  $\geq 48$  h de haber estado sometidos a ventilación mecánica, aparecieran o empeoraran signos o síntomas como tos, disnea o taquipnea, tuvieran hipoxemia o requirieran cambios en el sistema de ventilación para mejorar la oxigenación. Los pacientes debían presentar al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre, hipotermia, leucocitosis ( $\geq 10\,000$  células/ $\mu$ l), leucopenia ( $\leq 4500$  células/ $\mu$ l) o  $> 15$  % de neutrófilos inmaduros en sangre periférica; y, además, en radiografía de tórax debía aparecer infiltrado nuevo o progresivo indicativo de neumonía bacteriana. Se excluyeron, en cambio, candidatos con neumonía por cocos grampositivos u origen no bacteriano, o con neumonía adquirida en la comunidad.

Se aleatorizó (1:1) a un total de 537 pacientes, de los cuales 531 compusieron la población modificada *por intención de tratar* (MITT). Las características basales de esa población estuvieron adecuadamente balanceadas entre ambos brazos de tratamiento, con una edad media de 59,6 años, una mayoría de participantes varones (69 %) y de raza blanca (78 %). El 53 % presentaba una puntuación APACHE II  $< 15$ , el 66 % se encontraba en la UCI en el momento de la aleatorización, y los patógenos más frecuentemente hallados en el tracto respiratorio inferior fueron *K. pneumoniae* (26 %) y *P. aeruginosa* (19 %).

En el procedimiento iniciado en la UE, se determinó como variable principal

5 APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) es un sistema de valoración de la gravedad de una enfermedad usado en el ámbito de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), que se fundamenta en criterios como la edad, la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca o el pH arterial. En una escala de 0 a 100 mayor puntuación indica mayor gravedad de la enfermedad y mayor riesgo de muerte. Una puntuación de 15 puntos indica una mortalidad aproximada del 24 % y una puntuación de 30, de aproximadamente el 73 %.

6 La **respuesta clínica favorable** se definió como la resolución de todos los signos y síntomas de la infección (o la restitución al estado pre-infección) sin necesidad de administrar antibióticos adicionales.

7 Población que recibió al menos una dosis intravenosa del fármaco en estudio y con confirmación de presentar al menos un patógeno gramnegativo no sensible a imipenem, sensible a colistina y sensible a imipenem/relebactam.

8 Definida como una diferencia en los porcentajes de la parte inferior del IC<sub>95%</sub> superior a -12,5 puntos (IMI/REL menos PIP/TAZ), ajustada por el método de Miettinen y Nurminen.



de eficacia la respuesta clínica favorable en la visita de seguimiento temprano (7 a 14 días después de finalizar el tratamiento) y como variable secundaria cla-

ve la mortalidad por cualquier causa en el día 28, mientras que en el procedimiento ante la FDA americana se invirtió el orden jerárquico de las variables.

De acuerdo a los resultados publicados (Titov *et al.*, 2021), IMI/REL fue no inferior a PIP/TAZ en las variables primaria y secundaria clave (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia en el estudio PN013.

	<b>Grupo 1: IMI/REL</b> (n= 21)	<b>Grupo 2: IMI/COL</b> (n= 10)
<b>VARIABLE PRINCIPAL: RESPUESTA GENERAL FAVORABLE EN EL DÍA 28</b>		
Global, % de pacientes (IC <sub>95 %</sub> )	<b>71,4 %</b> (49,8 – 86,4)	<b>70,0 %</b> (39,2 – 89,7)
Diferencia ajustada* entre grupos, en puntos porcentuales (IC <sub>90 %</sub> )	-7,3 (-27,5 – 21,4)	
NAH/NAV, % de pacientes (IC <sub>95 %</sub> )	87,5 % (50,8 – 99,9)	66,7 % (ND)
Diferencia absoluta (grupo 1 vs. grupo 2), en puntos porcentuales	20,8	
ITUc, % (IC <sub>95 %</sub> )	72,7 % (42,9 – 90,8)	100 % (51,1 – 100)
Diferencia absoluta (grupo 1 vs. grupo 2), en puntos porcentuales	-27,3	
IIAc, % de pacientes (IC <sub>95 %</sub> )	0	0
Diferencia absoluta (grupo 1 vs. grupo 2), en puntos porcentuales	0	
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>		
Respuesta clínica favorable en el día 28, % de pacientes (IC <sub>95 %</sub> )	71,4 % (49,8 – 86,4)	40,0 % (16,7 – 68,8)
Diferencia ajustada* entre grupos, en puntos porcentuales (IC <sub>90 %</sub> )	26,3 (1,3 – 51,5)	
Mortalidad por cualquier causa en el día 28, % de pacientes (IC <sub>95 %</sub> )	9,5 % (1,4 – 30,1)	30,0 % (10,3 – 60,8)
Diferencia ajustada* entre grupo 1 y grupo 2 (IC <sub>90 %</sub> ), en puntos porcentuales	-17,3 (-46,4 – 6,7)	

\* Ajustada por el método de Miettinen y Nurminen.

IMI: imipenem/cilastatina; REL: relebactam; COL: colistina; NAH/NAV: neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilación mecánica; ND: no determinado; ITUc: infección complicada del tracto urinario; IIAc: infección intraabdominal complicada; p.p.: puntos porcentuales.

**Tabla 2.** Principales resultados de eficacia del estudio P014.

	<b>IMI/REL</b> (n= 264)	<b>PIP/TAZ</b> (n= 267)
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>		
Respuesta clínica favorable, n (%)	161 (61,0 %)	149 (55,8 %)
Diferencia ajustada*, en puntos porcentuales (IC <sub>95 %</sub> )	5,0 (-3,2 – 13,2)	
Valor de p	< 0,001	
<b>VARIABLE SECUNDARIA CLAVE</b>		
Mortalidad por cualquier causa en el día 28, n (%)	42 (15,9 %)	57 (21,3 %)
Diferencia ajustada*, en puntos porcentuales (IC <sub>95 %</sub> )	-5,3 (-11,9 – 1,2)	
Valor de p	< 0,001	

\* Ajustada por el método de Miettinen y Nurminen.

IMI: imipenem/cilastatina; REL: relebactam; PIP: piperacilina; TAZ: tazobactam.

Dado que la combinación IMI/REL demostró no inferioridad respecto a PIP/TAZ tanto en la variable primaria como en la secundaria clave, a fin de analizar su posible superioridad se determinó la diferencia ajustada entre ambas intervenciones con un IC<sub>97,5 %</sub>, con un resultado no estadísticamente significativo (valor de p: 0,235 y 0,111, respectivamente). Por subgrupos, se hallaron diferencias –no ajustadas– favorables a IMI/REL en términos de la variable primaria en pacientes con puntuación APACHE II  $\geq 15$ , tanto en pacientes sin requerimiento de ventilación (diferencia de 13,5 puntos porcentuales) como en ventilación mecánica (diferencia de 17,0 puntos), mientras que, en pacientes con puntuación de  $< 15$  en tal escala, las diferencias fueron favorables a PIP/TAZ (-3,9 y -4,9 puntos, respectivamente). Las tasas de mortalidad fueron comparables entre subgrupos en los diferentes brazos de tratamiento.

Por otro lado, los principales datos de **seguridad** de la combinación IMI/REL proceden de los dos estudios

pivotaes. En PN013, los eventos adversos más comunes con dicha combinación (n= 31) fueron pirexia (12,9 %), incremento de aspartato aminotransferasa y disnea (9,7 % en ambos casos), si bien solo se consideraron relacionados con el medicamento el descenso del aclaramiento de creatinina (6,5 %), eritema en el sitio de administración, pirexia e hiperglucemia (3,2 % cada uno). La mayoría fueron leves-moderadas en severidad, con solo un 9,7 % de los pacientes tratados con la nueva combinación que sufrió eventos graves. Cabe destacar que la nefrotoxicidad tuvo una incidencia notablemente menor con IMI/REL vs. IMI/COL (10,3 % vs. 56,3 %).

En el otro estudio, la proporción de pacientes que sufrió al menos un evento adverso fue similar en ambos grupos, ligeramente superior con PIP/TAZ (85,0 % vs. 86,6 %), siendo los más frecuentes con IMI/REL ( $\geq 5$  %) los siguientes: incremento de aspartato aminotransferasa (11,7 %), anemia (10,5 %), incremento de alanina

aminotransferasa (9,8 %), diarrea (7,9 %), hipopotasemia (6,8 %) e hiponatremia (5,3 %). Entre los eventos considerados relacionados con el tratamiento, algo más comunes con IMI/REL (11,7 % vs. 9,7 %), sobresale la diarrea ( $\approx 2$  % en ambos grupos) y el incremento de transaminasas (2,3 %). Se reportaron eventos graves en menor proporción en los pacientes tratados con IMI/REL (26,7 % vs. 32,0 %), siendo los más frecuentes el shock séptico (2,6 % con IMI/REL vs. 1,5 % con PIP/TAZ), el paro cardíaco (3,8 % vs. 2,6 %) y la neumonía (2,3 % vs. 1,1 %).

## Aspectos innovadores

Relebactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas con estructura no betalactámica, con capacidad para inhibir betalactamasas de tipo A y C, pero no B y D. Sin actividad antibacteriana significativa, la función de relebactam en combinación con imipenem y cilastatina consiste en restituir la actividad de imipenem cuando esta se ve afectada por la producción de betalactamasas en infecciones producidas por bacterias gramnegativas. La combinación de imipenem/cilastatina/relebactam ha sido autorizada con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), con bacteriemia producida en asociación o sospecha de asociación con una NAH o una NAVM, o con infecciones debidas a organismos aerobios gramnegativos.

La eficacia de la combinación de imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) ha sido confirmada en dos ensayos pivotaes de fase 3 considerados de adecuado diseño (aleatorizados, doble ciego, y multicéntricos y con control activo). En el estudio PN013, IMI/REL se asoció, en pacientes con NAH/NAV, ITUc o IIAC, con una tasa de respuesta favorable similar y algo superior a la combinación de imipenem/colistina (IMI/COL) usada como comparador (71 % vs. 70 %; diferencia estimada de 7,3 puntos favorable a IMI/REL), a la vez que con una menor tasa de mortalidad por cualquier causa hasta el día 28 (10 % vs. 30 %); no obstante, son datos limitados por el reducido tamaño muestral, con una población de análisis de solo 31 pacientes (10 en el brazo de control). En el segun-

do estudio (P014), IMI/REL demostró no inferioridad a piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) en pacientes con NAH/NAV, con una tasa de respuesta clínica favorable ligeramente superior para la nueva combinación (61 % vs. 56 %; diferencia ajustada de 5,0 puntos). En la variable secundaria clave, IMI/REL también fue no inferior a PIP/TAZ: la tasa de mortalidad por cualquier causa en el día 28 fue del 16 % vs. 21 % en el brazo comparador. Sin embargo, el análisis de superioridad no reveló datos estadísticamente significativos, quedando solo probada la no inferioridad de la nueva combinación.

Es preciso subrayar que una reciente revisión sistemática (Abniki *et al.*, 2023) que analizó 72 estudios clínicos, con un total de 282 621

muestras de cultivo, halló una tasa global de resistencias del 15 % para la combinación IMI/REL, frente a una tasa de resistencia del 20 % para imipenem solo. Por lo general, se halló una mayor susceptibilidad a la nueva combinación en países y regiones de ingresos altos (Europa, Estados Unidos, Canadá), con tasas de resistencia inferiores al 10 %.

No obstante, una de las limitaciones de relebactam como inhibidor de betalactamasas es que su actividad se limita a betalactamasas de tipo A y C, pero es inactivo frente a carbapenemasas como OXA-48, frecuente en enterobacterias, y frente a metalobetalactamasas, uno de los tipos de betalactamasas para las que se dispone de menos opciones terapéuticas. Por ello, en el IPT se ha considerado a la nueva combinación como una alternativa en infecciones sensibles –de acuerdo al antibiograma– a IMI/REL y en el tratamiento empírico de infecciones con alta sospecha (por colonización previa o elevada prevalencia regional) de patógenos susceptibles, pero no sería una opción preferente como tratamiento empírico de infecciones por enterobacterias productoras de

betalactamasas distintas a las de tipo A, casos en que se dispone de alternativas (AEMPS, 2022).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de IMI/REL parece similar al de imipenem en monoterapia. La proporción de pacientes que experimentó algún evento adverso fue comparable a la observada con piperacilina/tazobactam ( $\approx 85\%$ ), siendo los más frecuentes con la nueva combinación la anemia (11 %), el incremento de transaminasas (10–12 %) y la diarrea (8 %). La anemia se clasifica como un efecto adverso muy raro para imipenem solo y su incidencia en el estudio P014 puede explicarse probablemente por el propio proceso infeccioso, más que como un efecto relacionado con el medicamento. En el caso del estudio PN013, el evento adverso más frecuente en el grupo de IMI/REL fue la pirexia (13 %), sobresaliendo la menor incidencia de nefrotoxicidad con IMI/REL en comparación con IMI/COL (10 % vs. 56 %); se sabe que la toxicidad renal es una de las principales limitaciones del empleo de colistina como tratamiento de infecciones complicadas y multirresistentes, escollo que podría superarse con la nueva combinación.

En definitiva, el nuevo inhibidor de betalactamasas relebactam, con una estructura similar a la de avibactam y un espectro de actividad también parecido o incluso más reducido que su predecesor (que cuenta con actividad frente a ciertas betalactamasas de tipo D, incluyendo a OXA-48), permite incrementar la susceptibilidad a imipenem de determinados patógenos gramnegativos que presentan resistencia a este antibiótico como consecuencia de la producción de carbapenemasas. Para el tratamiento de estas infecciones se cuenta con escasas alternativas de tratamiento, algunas de las cuales, como la colistina o combinaciones de colistina y otros antibióticos, presentan un perfil de seguridad desfavorable que en la práctica clínica relega su uso a aquellos casos para los que no se dispone de ninguna otra opción. Además de que la combinación de imipenem con relebactam parece no modificar de forma sustancial el perfil de seguridad ya conocido para imipenem, los datos de eficacia del nuevo medicamento no suponen un avance significativo respecto a las alternativas disponibles.



## Valoración

# Imipenem/cilastatina/relebactam

▼**RECARBRIO®** (Merck Sharp & Dohme)

**Grupo Terapéutico (ATC):** J01DH56. DERIVADOS DEL CARBAPENEM.

**SIN INNOVACIÓN (\*)**

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), en adultos; tratamiento de bacteriemia que se produce en asociación con, o se sospecha que está asociada con, una NAH o una NAVM, en adultos; tratamiento de las infecciones debidas a organismos aerobios gramnegativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas.

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Avibactam	Zavicefta	Pfizer	2019

## Bibliografía

**Abniki R, Tashakor A, Masoudi M, Mansury D.** Global Resistance of Imipenem/Relebactam against Gram-Negative Bacilli: Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2023; 100: 100723. DOI: 10.1016/j.curtheres.2023.100723.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Ficha técnica de Recarbrio® (imipenem/cilastatina/relebactam). 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191420001/FT\\_1191420001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191420001/FT_1191420001.html).

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de imipenem/cilastatina/relebactam (Recarbrio®) en el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital/neumonía asociada a ventilación mecánica con o sin bacteriemia y en el tratamiento de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas. 2022. PT/V1/64/2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_64-2022-Recarbrio.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_64-2022-Recarbrio.pdf).

**European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2023. Estocolmo: ECDC. 2024. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report-EARS-Net-2023.pdf>.

**European Medicines Agency (EMA).** Recarbrio®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/7621/2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/recarbrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/recarbrio-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Fernández Moriano C.** Meropenem/vaborbactam (Vaborem®) en infecciones bacterianas complicadas. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(448): 1186-96.

**Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R et al.** Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(1): 78-100.

**Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, Köksal I, Lyulko O, Boucher HW et al.** RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(9): 1799-808. DOI: 10.1093/cid/ciz530.

**Smith JR, Rybak JM, Claeys KC.** Imipenem-Cilastatin-Relebactam: A Novel  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections. *Pharmacotherapy.* 2020; 40(4): 343-56. DOI: 10.1002/phar.2378.

**Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW et al.** A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clin Infect Dis.* 2021; 73(11): e4539-e4548. DOI: 10.1093/cid/ciaa803.