

# *Revisión bibliográfica - Bacterias multirresistentes. ¿Un problema de salud pública? Acción de ceftazidima/ avibactam*

## **BIBLIOGRAPHICAL REVIEW - MULTIDRUG-RESISTANT BACTERIA. A PUBLIC HEALTH PROBLEM? CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM ACTION**

**Nerea Peláez Herrero**

Graduada en Farmacia por la Universidad de Granada.

### **RESUMEN**

El uso de los antimicrobianos en la práctica médica ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Con esta terapia se han salvado millones de vidas en todo el mundo. Sin embargo el uso y abuso, junto con la mala prescripción médica que se han hecho de ellos, los han convertido en la actualidad en un problema médico de enorme importancia. Esto es debido a que las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa contra estos antimicrobianos, principalmente, debido a su exposición, en algunos casos. Aunque hay que destacar que la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos es un proceso natural, que actualmente se ha acrecentado debido, como hemos dicho anteriormente, a la sobre exposición a la que han estado expuesta.

Esta resistencia a los antimicrobianos ha provocado un aumento en el gasto sanitario, que en algunos países es difícilmente asumible, aparte de elevar el número de muertes de personas en todo el mundo.

En España, la resistencia a los antimicrobianos, también constituye un problema de gran magnitud, con un gasto adicional de unos 150 millones de euros al año.

En este trabajo de revisión bibliográfica hemos analizado el papel de una cefalosporina de tercera generación como es la ceftazidima, administrada conjuntamente con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas, pero que no es  $\beta$ -lactámico. Esta asociación ceftazidima/avibactam nos proporciona una gran ayuda terapéutica para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, para infecciones del tracto urinario complicadas y para neumonías complicadas y producidas por ventilación mecánica.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y en concreto las cefalosporinas, son aquellos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, en concreto son capaces de inhibir la reacción de transpeptidación, no permitiendo que se forme la malla que se produce como consecuencia del entrecruzamiento del peptidoglicano lineal, y, además son capaces de actuar sobre los inhibidores de autolisina.

Se trata de una asociación medicamentosa que presenta unos buenos resultados clínicos en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias de la familia Enterobacteriácea y frente a *Pseudomonas aeruginosa*, con una serie de eventos adversos no muy negativos, que nos hacen elegir de forma preferente este tratamiento. Por ejemplo, ceftazidima/avibactam es activa frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, dentro de los Gram negativos. Con respecto a bacterias Gram positivas, es activa, frente a *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp* y frente a *Bacteroides fragilis*.

Como todas las cefalosporinas, ceftazidima, presenta un núcleo central cefemo con tres posibles posiciones para la introducción de radicales. Así en la posición 3 puede existir un sustituyente que dependiendo del tipo que sea nos dará lugar a cefalosporinas con mayor o menor tiempo de metabolización por el organismo. En la posición 4 tiene que existir un grupo carboxílico libre o formando una sal para que haya actividad, y en la posición 7 del grupo cefemo existe una cadena amídica que es la que más sustituyentes va a admitir y que dependiendo del radical nos dará lugar a los distintos tipos de cefalosporinas.

Los estudios clínicos como son el RECLAIM, RECAPTURE; REPRISE y REPROVE, han demostrado claramente los beneficios que proporciona la asociación ceftazidima/avibactam frente a infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas y frente a neumonías nosocomiales y producidas por ventilación mecánica. Todo ello mostrando un perfil de seguridad bastante bueno. La relación de dosis entre ceftazidima y avibactam suele ser de 4:1, es decir, dosis de 2000mg/500 mg. No obstante, la dosis habrá de ser modificada dependiendo de la funcionalidad renal del paciente. En casos de insuficiencia renal del paciente las dosis a administrar serán menores, pero manteniendo la misma relación citada anteriormente.

**Palabras clave:** Antimicrobianos, resistencia, cefalosporinas, ceftazidima, avibactam, infecciones, bacterias, tratamiento.

### **ABSTRACT**

*The use of antimicrobials in medical practice has led to a real revolution in the treatment of infectious diseases. With this therapy, millions of lives have been saved around the world. However, the use and abuse, together with the bad medical prescription that has been made of them, have made them today a medical problem of great importance. This is because bacteria have developed defense mechanisms against*

these antimicrobials, mainly due to their exposure, in some cases. Although it should be noted that the resistance of bacteria to antimicrobials is a natural process, which has currently increased due, as we have said before, to the overexposure to which they have been exposed.

This resistance to antimicrobials has led to an increase in health spending, which in some countries is difficult to accept, apart from increasing the number of deaths of people worldwide.

In Spain, antimicrobial resistance is also a problem of great magnitude, with an additional expenditure of about 150 million euros per year.

In this literature review we have analyzed the role of a third-generation cephalosporin such as ceftazidime, administered together with a  $\beta$ -lactamase inhibitor, but which is not  $\beta$ -lactam. This ceftazidime/avibactam combination provides us with a great therapeutic aid for the treatment of complicated intra-abdominal infections, for complicated urinary tract infections and for complicated pneumonias produced by mechanical ventilation.

$\beta$ -lactam antibiotics and specifically cephalosporins, are those that act by inhibiting the synthesis of the cell wall, in particular they are able to inhibit the transpeptidation reaction, not allowing the mesh that occurs as a result of the crosslinking of linear peptidoglycan to form, and they are also able to act on autolysin inhibitors.

It is a drug association that presents good clinical results in the treatment of infections caused by bacteria of the Enterobacteriaceae family and against *Pseudomonas aeruginosa*, with a series of not very negative adverse events, which make us preferentially choose this treatment. For example, ceftazidime/avibactam is active against *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, within Gram negative. With respect to Gram-positive bacteria, it is active against *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp and against *Bacteroides fragilis*.

Like all cephalosporins, ceftazidime has a central cephem nucleus with three possible positions for the introduction of radicals. Thus in position 3 there may be a substituent that depending on the type that is will give rise to cephalosporins with greater or lesser time of metabolization by the organism. In position 4 there must be a free carboxylic group or forming a salt for there to be activity, and in position 7 of the cefemo group there is an amide chain that is the one that will admit more substituents and that depending on the radical will give rise to the different types of cephalosporins

Clinical studies such as RECLAIM, RECAPTURE; REPRISÉ and REPROVE, have clearly demonstrated the benefits provided by the ceftazidime/avibactam association against complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections and against nosocomial pneumonias and those produced by mechanical ventilation. All this showing a pretty good safety profile. The dose ratio between ceftazidime and avibactam is usually 4:1, i.e. doses of 2000mg/500 mg. However, the dose will have to be modified depending on the renal functionality of the patient. In cases of renal failure of the patient the doses to be administered will be lower, but maintaining the same relationship mentioned above.

**Keywords:** Antimicrobial, resistance, cephalosporins, ceftazidime, avibactam, infections, bacteria, treatment.

## INTRODUCCIÓN

En este trabajo de revisión bibliográfica vamos hablar de los antibióticos de forma general, de su importancia en la clínica actual y pasada, y de los problemas que surgen como consecuencia de su uso indiscriminado, generando resistencias a los mismos que han complicado de manera notable su uso.

En especial vamos a indagar sobre una cefalosporina de tercera generación (CEFTAZIDIMA), que ha resultado muy útil en el tratamiento de enfermedades producidas por bacterias multirresistentes. La administración por vía intravenosa de esta cefalosporina se va a realizar conjuntamente con la administración de un inhibidor  $\beta$ -lactámico que químicamente no presenta un anillo  $\beta$ -lactámico.

El uso de los antimicrobianos en la práctica médica, junto con las medidas higiénico alimentarias y de saneamiento, han supuesto una verdadera revolución en la salud pública para controlar las enfermedades infecciosas producidas por microorganismos. Con el uso de antimicrobianos se ha conseguido salvar a millones de vidas, reduciéndome de forma drástica el número de fallecimientos, pero al mismo tiempo, las bacterias se han ido adaptando a estos nuevos fármacos provocando que muchas de ellas sean capaces de crear resistencia y que la eficacia de estos antibióticos se vea muy resentida. (1)

No obstante, hoy en día, aún, las enfermedades producidas por bacterias siguen siendo una causa importante de muerte para el ser humano, sin embargo, esta incidencia en la mortalidad ha ido descendiendo de manera notable desde el siglo XIX hasta nuestros días. (1)

Los antimicrobianos empezaron a emplearse en medicina en la década de los años cuarenta del siglo pasado, constituyendo una verdadera solución a multitud de infecciones producidas por bacterias, salvando millones de vidas y aumentando de manera notable la esperanza de vida de la población mundial. Sin embargo, actualmente la eficacia de estos medicamentos se está viendo disminuida de forma alarmante como consecuencia de las resistencias que presentan muchas de ellas. Por ejemplo, en los años ochenta salió al mercado los derivados de las quinolonas, pues bien, el 100% de las cepas de *Escherichia coli*, eran sensibles al ciprofloxacino, sin embargo, hoy en día el 36% de las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a dicho antibiótico. (1)

Dentro de las cifras que podemos aportar, cabe afirmar que en el continente europeo en el año 2007 se produjeron unas cuatrocientas mil infecciones por microorganismos que eran resistentes a los antibióticos. De estas infecciones, aproximadamente, unas veinte y cinco mil terminaron de una manera fatídica para el paciente. En Estados Unidos en el año 2007 las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos fueron de dos millones de los cuales unos veinte y tres mil terminaron en muerte del paciente. Todo esto, actualmente, implica un aumen-

to notable del gasto sanitario, como consecuencia de tener que utilizar durante más tiempo el tratamiento y por requerir mayor tiempo de hospitalización. (1)

Actualmente se calcula que hay unas 700.000 muertes/año en el mundo, como consecuencia de infecciones producidas por bacterias resistentes a antimicrobianos. De estas, unas 33.000 muertes/año se producen en la Unión Europea (UE). (2)

En España se calcula que se producen unas tres mil muertes/año causadas por bacterias multirresistentes, pero, es más, se cree que en torno a unos cuatro millones de personas en España pueden sufrir infecciones por bacterias multirresistentes. No obstante, la *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)* estima que en España las bacterias multirresistentes producen unas 35.000 muertes/año. (2)

Se cree que para el año 2050 la primera causa de muerte en la población mundial será como consecuencia de las infecciones por bacterias multirresistentes. (3)

El gasto que genera el tratamiento de este tipo de infecciones se cifra en una cantidad de alrededor de unos 1.500 millones de €/año en la Unión Europea y en España podría estar por encima de 150 millones de €/año, debido principalmente a que los pacientes van a soportar un mayor tiempo de hospitalización y porque irremediamente tendremos que aplicar más medidas terapéuticas para corregir la infección. (2)

En España y en el año 2019 se aprobó el nuevo *Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)*, cuyo principal objetivo es disminuir la proliferación de bacterias multirresistentes, con la intención de que el impacto sobre los seres humanos y los animales sea el mínimo posible. (1)

Además, hay que subrayar que el proceso de resistencia de las bacterias a los antibióticos ha existido siempre, incluso antes de que el hombre fuera capaz de utilizarlos, es decir, se trata de un proceso totalmente natural de defensa que las propias bacterias desarrollan, lo que ocurre es que su prevalencia era muy baja. (1)

Pero con el uso, por parte del ser humano, de los antibióticos se ha ido incrementando esta prevalencia, al estar las bacterias más tiempo en exposición con los antimicrobianos. (1)

Las infecciones que causan las bacterias resistentes a los antimicrobianos son mucho más difíciles de tratar que las que producen las bacterias no resistentes, esto lleva consigo, como hemos dicho anteriormente, un incremento de los gastos sanitarios, y por supuesto, un aumento de la mortalidad de los pacientes. (4)

De ahí, que tengamos que intentar cambiar la forma de prescribir y utilizar estos fármacos. Estos cambios en la forma de actuar con los antibióticos, también deben de incluir medidas encaminadas a reducir las infecciones como pueden ser el lavado de manos, el uso de vacunas para prevenirlas, unas adecuadas medidas higiénicas alimentarias y por supuesto medidas de protección sexual. (4)

La resistencia a los antimicrobianos se está viendo aumentada en todo el planeta de forma alarmante. Así, por ejemplo, en los países en donde la prescripción de estos fármacos no necesita receta médica, sino que son de venta libre, se está observando que hay un incremento demasiado rápido de bacterias que presentan resistencia a los antibióticos debido sobre todo al mal uso que se hacen de estos fármacos. (1)

A esto hay que añadir, que incluso en la práctica clínica normal se está produciendo un abuso y mal uso de la utilización de estos fármacos, ya que se utilizan de forma indiscriminada incluso en infecciones producidas por virus, pero sobre todo hay que resaltar el uso indiscriminado que se hace de ellos en la práctica de veterinaria, en las malas condiciones higiénicas de los centros sanitarios y en la propia cadena alimentaria. (3)

Según la *Organización Panamericana de la Salud (OPS)* y la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* se estima que se pueden dar, como hemos dicho anteriormente, unas 700.000 muertes/año en el mundo como consecuencia de la aparición de infecciones multirresistentes a los antibióticos. De ahí que se esté generando un problema grave de salud pública, estimándose que, dentro de unos 25 años, este número de muertes podría ser de unos 10.000.000 y esto conllevaría un gasto de aproximadamente de unos ocho billones de euros. Como consecuencia de ello nace un proyecto llamado "Trabajando juntos para combatir la resistencia a los antimicrobianos" llevado a cabo conjuntamente por la *OPS*, la *FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura)* y la *OIE (Organización Mundial de la Sanidad Animal)*, a la que se les ha unido la Unión Europea. (5)

Este proyecto está inspirado en cuatro principios: (5)

1. La creación de Planes de Acción Nacionales, con una perspectiva "Una Salud" (5)
2. Estrechar la vigilancia en lo referente al uso de los antibióticos siguiendo las normas internacionales. (5)
3. Implicar al sector privado para que participe de forma activa en el control de la RAM. (5)
4. Favorecer las nuevas líneas de investigación sobre las RAM favoreciendo, al mismo tiempo, la investigación y desarrollo de medicamentos que sean una verdadera alternativa al uso de los antibióticos. (5)

Por otra parte, y como hemos dicho anteriormente, el abuso y la mala praxis de la utilización de los antimicrobianos, así como un control inadecuado de los procesos infecciosos, las malas condiciones higiénico sanitarias o una incorrecta o mala manipulación de los alimentos o de los procesos de elaboración de los mismos, producen que cada vez más aparezcan bacterias resistentes a los antimicrobianos. Esto provoca que las enfermedades infecciosas sean más difíciles de tratar, aparte de elevar el gasto de una manera exponencial. (5)

Si este problema no se afronta de forma radical y se controla, nos puede acarrear consecuencias graves tanto a ni-

**Tabla 1.** Tomada de los programas de optimización de los antimicrobianos (OMS). (6).

- Objetivo 1.** Mejorar el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas, y la concienciación al respecto.
- Objetivo 2.** Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.
- Objetivo 3.** Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección.
- Objetivo 4.** Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal.
- Objetivo 5.** Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

vel social, como a nivel económico y de seguridad sanitaria. (5)

No obstante, también se echa de menos el que exista un menor gasto en investigación sobre el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos. (3)

En este sentido, la Unión Europea en el año 2012 impulsó el programa *New Drugsforbad Bugs (ND4BB)*, dotado con 700 millones de € para la investigación de nuevos antimicrobianos. En la misma línea, en el año 2017 la Comisión Europea propuso un nuevo plan de acción sobre la resistencia a los antibióticos, dándole una mayor importancia a la investigación de nuevos fármacos. (3)

La OMS publicó en el año 2017 la primera lista de bacterias patógenas resistentes a los antimicrobianos, en donde se incluyen las doce familias de bacterias más patógenas para el organismo humano. (3)

En esta lista la máxima prioridad se la asigna: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacteriaceae por su resistencia a carbapenem. (3)

La OMS ha elaborado un Plan de Acción Mundial referido a la resistencia por parte de las bacterias a los antibióticos que contempla cinco objetivos, que podemos ver en la tabla 1, así, por ejemplo, podemos citar los programas de

optimización de los antimicrobianos en instituciones sanitarias de los países de ingresos bajos y medianos, que pueden ser de gran utilidad.

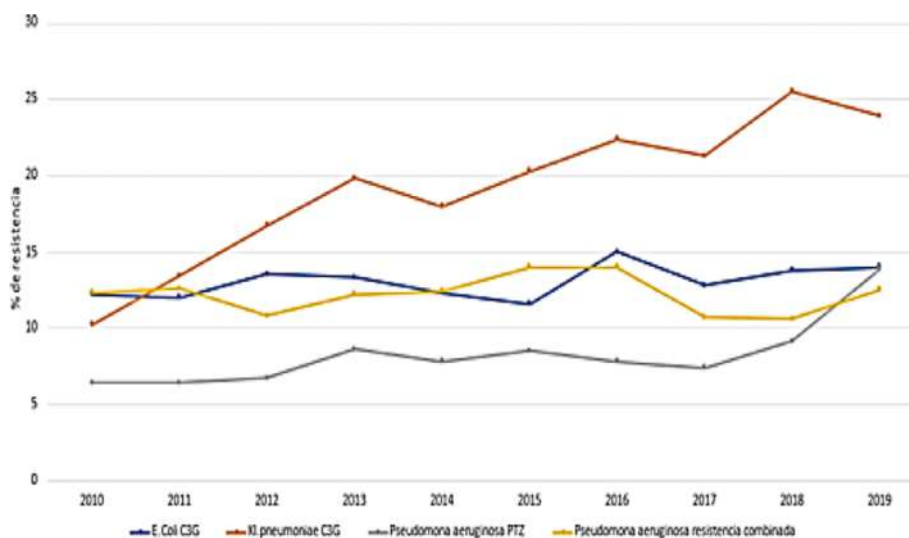
En resumen, las resistencias a los antibióticos están provocando un enorme problema, para abordar muchas de las enfermedades infecciosas que existen hoy en día. Al mismo tiempo, están generando un gasto excesivo en los Sistemas Nacionales de Salud.

En las figuras 2, 3 y 4 se ilustra el consumo de antibióticos a nivel comunitario, a nivel de hospitales y la relación que existe entre el aislamiento de bacterias resistentes y el consumo de antimicrobianos. Los datos han sido seleccionados del Plan Nacional a la Resistencia a los Antibióticos y abarcan el periodo de 2015-2019.

**3.1. Mecanismos de acción de los antibióticos**

Los antibióticos pueden actuar de varias formas sobre las bacterias, entre estas maneras podemos citar los siguientes mecanismos de acción:

3.1.1. Inhibiendo la síntesis de la pared celular de la bacteria. Se trata de inhibir la síntesis de la pared celular de las bacterias, para ello será necesario que la bacteria esté en crecimiento activo. La pared celular es una estructura



**Figura 1.** Porcentaje de aislamiento de un grupo de bacterias resistentes en España entre 2010 y 2019, específicamente, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de 3ª generación y *Pseudomonas aeruginosa* (2).

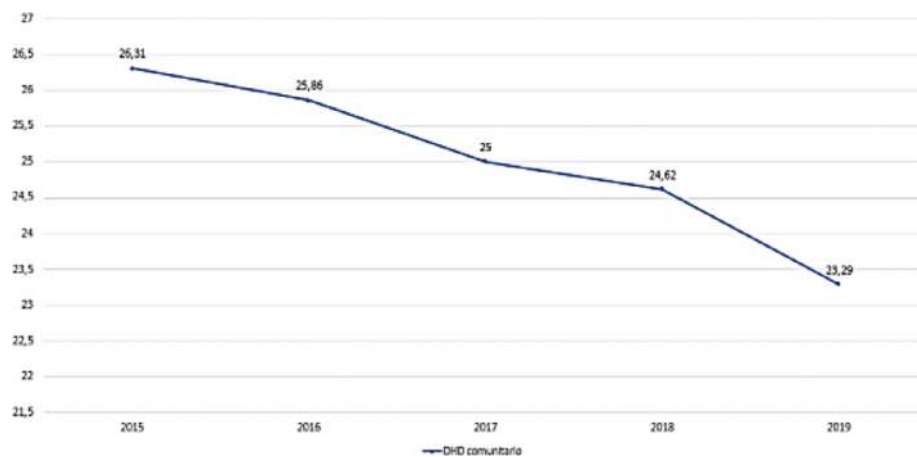


Figura 2. Consumo de antimicrobianos en el ámbito comunitario. En DHD. España (2).

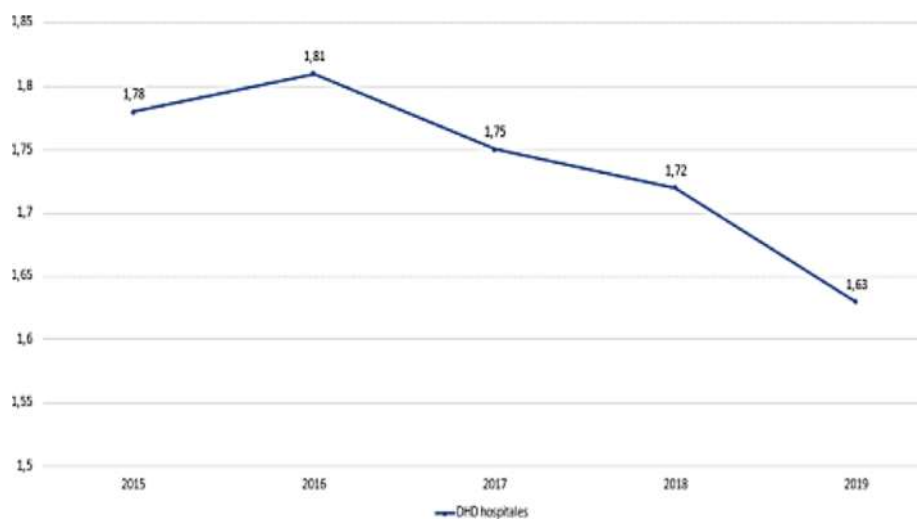


Figura 3. Consumo de antimicrobianos en hospitales. En DHD. España (2).

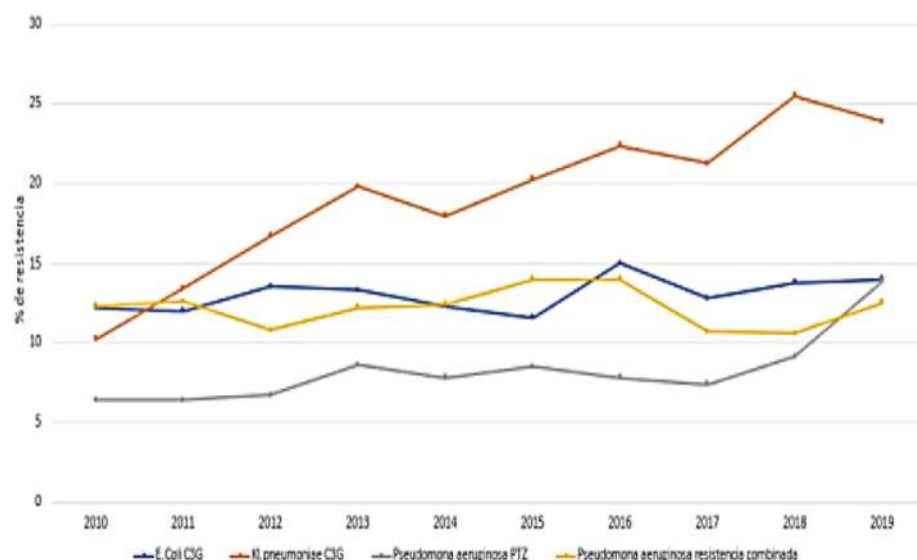


Figura 4. Aislamiento de bacterias resistentes y consumo de antibióticos. España. 2010-2019 (2).

particular que presentan las células procariotas y que no existe en las células eucariotas. Esta pared celular puede verse afectada por diferentes procesos, en primer lugar, puede verse afectada en su síntesis por antimicrobianos del tipo de la fosfomicina y cicloserina, también se puede inci-

dir en el transporte de los precursores necesarios que van a formar la pared celular como puede ser la bacitracina y las mureidomucinas, o incluso, en su forma de organizarse estructuralmente como es el caso de los β-lactámicos y glucopéptidos. (7, 8)

3.1.2. Inhibiendo mecanismos de resistencia. En este caso lo que suele ocurrir es que una serie de compuestos farmacológicos se unen a una determinada enzima, por ejemplo,  $\beta$ -lactamasas que se unen de forma irreversible, facilitando, de esta manera, la acción del antibiótico sobre la bacteria. Es el caso del ácido clavulánico, que en combinación con amoxicilina se usan para infecciones de bacterias con acción  $\beta$ -lactámica. Es decir, el compuesto  $\beta$ -lactámico es capaz de unirse a un enzima determinado que interviene rompiendo el enlace  $\beta$ -lactámico de la amoxicilina, de esta manera la amoxicilina puede ejercer libremente su acción impidiendo la formación de la pared celular de la bacteria. (7)

3.1.3. Antimicrobianos que actúan a nivel de la membrana citoplasmática. La forma de actuar aquí es produciendo una modificación en la permeabilidad de dicha membrana citoplasmática, con esto se consigue que se produzca una salida de iones potasio ( $K^+$ ) y otras sustancias que acaban por lisan a la bacteria, como ocurre con los antibióticos llamados polimixinas y la daptomicina (7, 8)

3.1.4. Inhibiendo la síntesis de proteínas de la bacteria. Los ribosomas de las bacterias tienen dos subunidades una de 30S (la S es una unidad de densidad que se denomina densidad Sverberg. Esta subunidad está formada por ARNr 16 S y 21 proteínas) y otra de 50S (fracción formada por ARNr 5S, 23S y 31 proteínas). Pues bien, estos fármacos pueden actuar sobre la subunidad 30S o sobre la subunidad 50S impidiendo el desarrollo y crecimiento de la bacteria. Son antibióticos bacteriostáticos, es decir, no lisan a la bacteria, sino que impiden su desarrollo. Como la síntesis proteica consta de una serie de etapas, resulta que hay muchos antimicrobianos que pueden actuar impidiendo dicha síntesis, en sus diferentes fases. Por ejemplo, en la fase de activación de la síntesis proteica puede actuar la mupirocina (antibiótico usado normalmente en el impétigo), en la fase de iniciación podemos encontrar a los derivados de

las oxazolidinonas (se unen a la subunidad 50S formando un complejo de iniciación 70S 1-14) y a los derivados de los aminoglucósidos, en la fase de fijación del complejo aminoácido ARNt al ribosoma, encontramos a las tetraciclinas (se unen a la subunidad 30 S del ribosoma impidiendo la unión del ARNt y a las glicilciclinas, y, por último, en la fase de elongación podemos encontrar antimicrobianos derivados de los anfenicoles, lincosamidas, macrólidos, etc... (7, 8)

3.1.5. Antimicrobianos que actúan sobre los ácidos nucleicos. Actúan a nivel de la división del ADN de la bacteria impidiendo su duplicación. Generalmente se ven afectados actuando sobre la ARN polimerasa dependiente de ADN, como es el caso de las rifamicinas, pero, también estos antimicrobianos pueden actuar en el proceso de enrollamiento y desenrollamiento del ADN como ocurre en el caso de los derivados de las Quinolonas. No obstante, hay algunos antimicrobianos que su acción la realizan directamente sobre el ADN, entre estos antimicrobianos podemos citar a los nitroimidazoles y a los nitrofuranos. (7, 8)

3.1.6. Bloqueando algunos factores metabólicos. Son los llamados antimicrobianos antimetabólicos. Por ejemplo, para la síntesis del ácido tetrahidrofólico se necesita pteridina y PABA (ácido paraaminobenzoico) y la acción de una enzima llamada dihidropteroatosintetasa, pues la inhibición de esta enzima produce la no formación de ácido tetrahidrofólico y por tanto se inhibe el desarrollo de la bacteria. Entre ellos, podemos citar trimetropim y los derivados de las sulfamidias, antimicrobianos que se utilizan de forma generalizada en el caso de infecciones urinarias. (7, 8)

En la siguiente figura 5 exponemos de forma esquemática un cuadro resumen de los mecanismos de acción de los antimicrobianos sobre las bacterias.

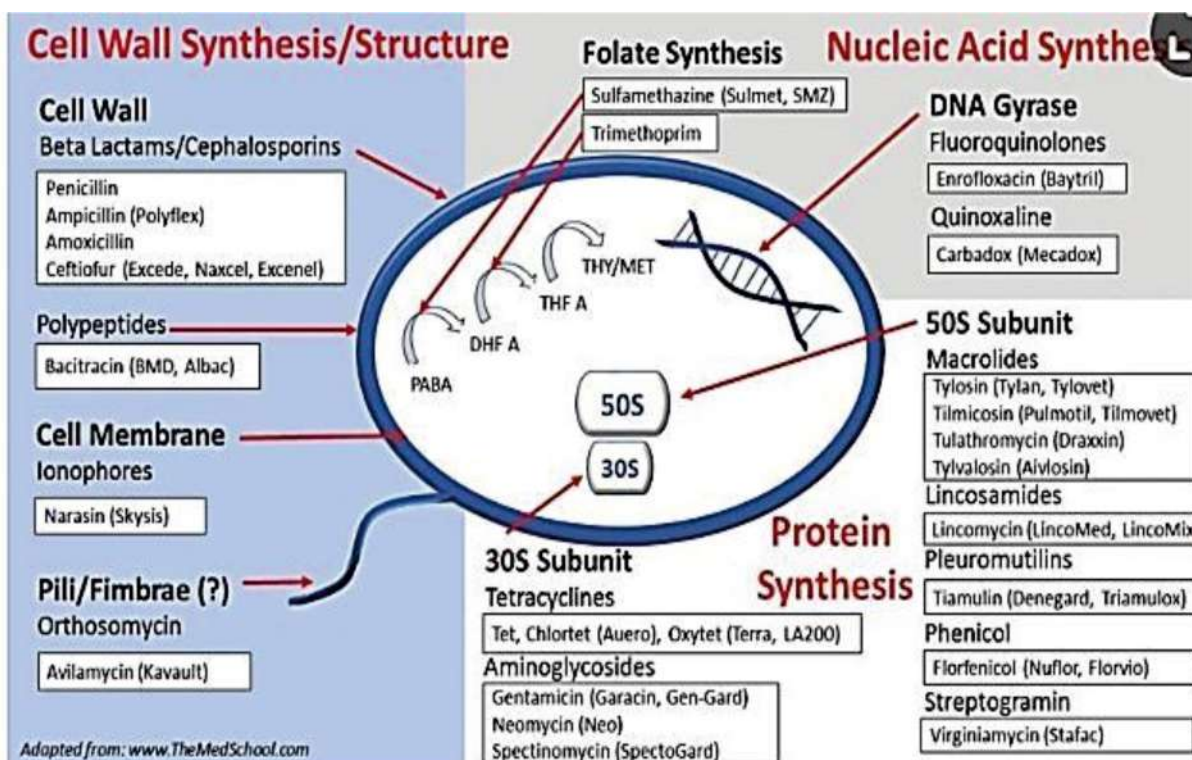


Figura 5. Mecanismos de acción de los antibióticos (9).

### 3.2. Síntesis de la pared celular

Las bacterias poseen una estructura denominada pared celular, que es fundamental para mantenerla con vida, pues sirve de barrera protectora y le permite mantener las relaciones adecuadas con el medio ambiente y al mismo tiempo, es capaz de asegurar la forma de la bacteria, es decir, es la responsable de mantener la integridad de la bacteria.

La pared celular está formada por un compuesto polimérico de carácter heterogéneo llamado peptidoglicano que va a permitir que dicha pared celular se estabilice y le proporcione rigidez a través de un entramado con muchas uniones cruzadas formando una especie de malla. Estas uniones van a ser muy diferentes de unas bacterias a otras. Pues bien, las cefalosporinas van a actuar impidiendo que se produzca la síntesis del peptidoglicano y como consecuencia no se formará dicha pared celular y la bacteria quedará completamente lisada. Por tanto, clasificamos a las cefalosporinas como antimicrobianos bactericidas. (10)

En la formación del peptidoglicano van a intervenir, aproximadamente, unas treinta enzimas y la síntesis se podría establecer en tres etapas, según algunos autores o en cuatro etapas según otros autores. En todo caso, esta última etapa es la que recibe el nombre de transpeptidación y se va a producir por fuera de la pared celular, es decir en el exterior de la misma. En esta etapa se produce el entrecruzamiento de dos cadenas, que precisamente es el lugar donde van a actuar los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, ya que inhiben a la enzima transpeptidasa. Esto a su vez desencadena una serie de acontecimientos, como veremos posteriormente, tendentes a impedir la formación de la pared celular y la lisis de la bacteria. (10)

Desde hace relativamente poco tiempo se ha descubierto que en la membrana citoplasmática de las bacterias existen unas proteínas a las cuales se pueden unir las cefalosporinas de forma covalente, y algunas de ellas pueden poseer actividad transpeptidasa. (10)

Lo que en realidad hacen las cefalosporinas es unirse a una proteína llamada proteína fijadora de penicilinas (*PBP*) y es capaz de actuar inactivando a los llamados inhibidores de la autolisina endógena (se trata de una enzima capaz de hidrolizar la capa de peptidoglicano en un lugar muy concreto, entre el ácido N-acetilmurámico y el residuo de Ala, que forma en puente peptídico. Hay varias *PBPs*, pero las más conocidas son las siguientes: 1a, 1b, 2 y 3. En realidad son transpeptidasas cuya función es producir el entrecruzamiento. También son carboxipeptidasas (actúan en la elongación) y endopeptidasas (actúan en la terminación). El efecto de un antibiótico  $\beta$ -lactámico va a depender del lugar por donde se una a la *PBP*. (11)

La acción de esta autolisina es la de destruir las paredes celulares de las bacterias provocando la lisis de las mismas. Aquellas cepas bacterianas que no contienen autolisina suelen ser tolerantes a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es decir, son capaces de inhibir su crecimiento en presencia del antibiótico  $\beta$ -lactámico, pero estas cepas no se destruyen por completo. (11)

Las cefalosporinas se unen a las proteínas fijadoras de penicilinas, que a su vez inactivan a los inhibidores de la autoli-

sina, lo que hace que esta proteína empiece a degradar la pared celular. (11).

Para ver todo esto de una forma más amplia vamos a analizar la síntesis del peptidoglicano. Dicha síntesis se va a desarrollar en cuatro etapas fundamentales más una última etapa adicional en donde se va a producir la regeneración del transportador lipídico.

La primera etapa se va a producir en el citoplasma celular y en ella se va a producir la síntesis para formar todos los precursores solubles que van a estar implicados en la posterior síntesis. (12)

En esta etapa los monosacáridos N-acetilglucosamina y Ácido N-acetilmurámico se van a activar. Su activación se va a realizar uniéndose a la uridina difosfato (*UDP*) (*nucleótidos fosfato*). (12)

A continuación, se va a producir la unión de estos dos monosacáridos, mediante enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,4 y, de esta forma van a sintetizar un disacárido que, a posteriori, será la secuencia que se va a repetir en el peptidoglicano. (12)

Posteriormente a la N-acetilglucosamina se le van a ir añadiendo de forma ordenada los aminoácidos L-Ala, D-Glu, m-DAP, D-ala-D-ala, y como consecuencia de ello se formará un pentapéptido. (12)

En la segunda etapa se va a producir la unión del UDP-NAM-pentapéptido, a un compuesto denominado undecaprenil fosfato (*Lip-P*), que se trata de un transportador de membrana y cuya reacción está catalizada por una enzima translocasa de tipo específico. De esta unión se forma el compuesto UDP-NAN-pentapéptido-undecaprenilfosfato. (12)

Posteriormente, y una vez tenemos el UDP-NAM-pentapéptido-undecaprenilfosfato, mediante una transferasa se le une a éste la NAG desde el UDP-NAG. (12)

El complejo formado se encuentra unido a la parte interna de la membrana por lo que a continuación aparece otra molécula llamada bactoprenol, que es capaz de transportar la molécula anterior desde la cara interna de la membrana a la cara externa de la misma, ya que todo el proceso se realiza en la parte interna de la membrana. (12)

En concreto, su nombre real es el fosfobactoprenol que va a ser el encargado de transportar el N-acetil murámico (NAM) y la N-acetil glucosamina (NAG) desde la cara interna de la membrana celular a la externa. (12)

Su nombre químico es el C55-isoprenilo pirofosfato (pirofosfato de undecaprenilo). (12)

En resumen, se trata de un lípido que es sintetizado por tres tipos diferentes de *Lactobacillus*. Está formado por un poliisoprenoide de 55 átomos de C que resulta de repetir once veces la unidad isoprenoide y que contiene un grupo fosfato terminal. (12)

El producto final resultante de esta segunda etapa es el Lip-P-P-NAM (pentapéptido)-NAG. (12)

En esta situación es cuando se pueden producir algunas modificaciones, como las que ocurren en *Staphylococcus*

# Peptidoglycan Synthesis

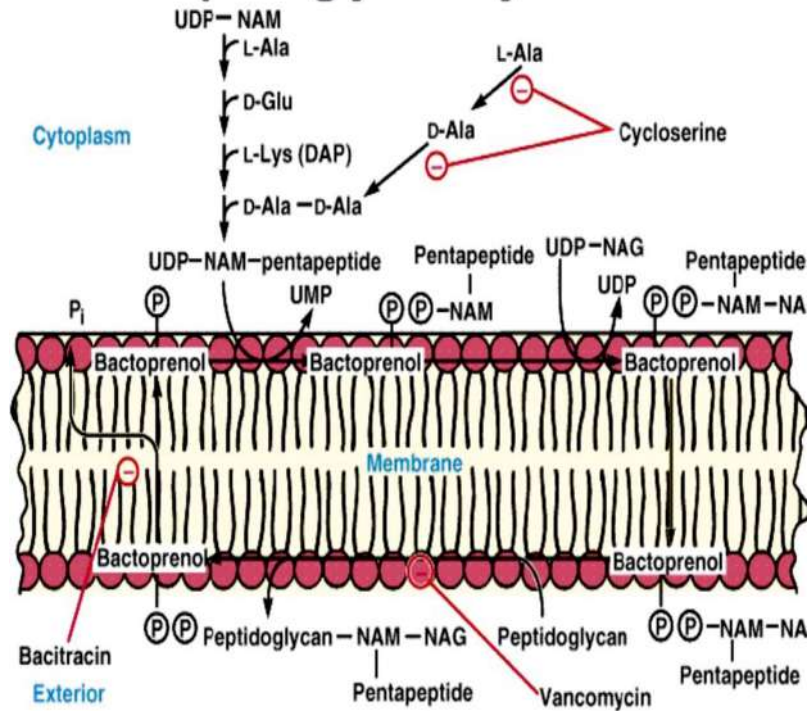


Figura 6. Síntesis del peptidoglicano (12).

*aureus* en donde el grupo carboxílico del D- Glutámico que se encuentra situado en la posición dos, es amidado formando un grupo CO-NH (amídico). (12)

Por otra parte, en la bacteria anterior se producen o forman una serie de puentes peptídicos consistentes en una pentaglicina, que presenta como particularidad su capacidad de unirse al grupo amino terminal del aminoácido L-Lys, en concreto en la posición tres. (12)

En la figura 6 representamos esquemáticamente la síntesis del peptidoglicano. En color rojo se muestra como la ciclo-

serina es capaz de inhibir el paso de L-Ala a D- Ala y a su vez, es capaz de inhibir la unión de la D-Ala al dipéptido D-Ala-D-ala.

Como se puede observar, el bactoprenol se encuentra situado en la cara interna de la membrana citoplasmática.

Dos antimicrobianos que actúan en esta fase pueden ser la bacitracina y, por supuesto, la vancomicina.

En la etapa tercera se produce una polimerización de varias unidades disacáridicas. El bactoprenol se da la vuelta

# Transpeptidation

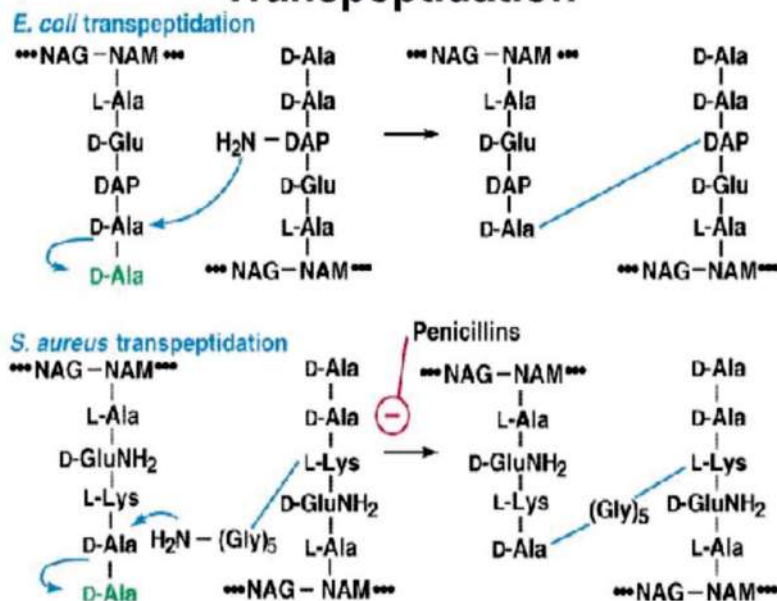


Figura 7. Reacción de transpeptidación (12).



y el complejo queda mirando hacia la parte exterior de la membrana. A continuación, tiene lugar la reacción de transglucosidación, obteniéndose durante esta fase un peptidoglicano lineal. (12)

En la cuarta etapa este peptidoglicano lineal sufre un proceso de transpeptidación (reacción que consiste en transferir uno o más aminoácidos de una cadena polipeptídica a otra), que lo que va a producir es un entrecruzado de cadenas o malla, obteniéndose un peptidoglicano maduro. (12)

Muchas bacterias son capaces de poder controlar el nivel de entrecruzamiento del peptidoglucano ya formado. En otras muchas bacterias existen unas enzimas llamadas autolisinas que son capaces eliminar los péptidos que primigeniamente se habían unido al NAM. (12)

Un ejemplo de transpeptidación lo representamos en la figura 7, tomando como ejemplo la transpeptidación que se produce en *S. aureus*.

Pues bien, podemos concluir que las cefalosporinas inhiben la reacción de transpeptidación, no permitiendo a la bacteria que se produzca el entrecruzamiento del peptidoglicano lineal, y, además son capaces de actuar sobre los inhibidores de autolisina, con lo que esta proteína al verse libre en su acción comienza a degradar las cadenas de peptidoglucano o mureína, produciendo la descomposición de la pared celular y por tanto su lisis.

### 3.3. Mecanismos generales de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos

El proceso de resistencia de las bacterias a los antibióticos sigue las leyes de Darwin, es decir, sobrevive la bacteria que mejor se adapta al medio ambiente. Por eso la resistencia de las bacterias a los antibióticos es un proceso natural e inevitable, lo único que podemos hacer es retrasar en mayor o menor medida dicho proceso con determinadas medidas que explicaremos más adelante. (13)

Una bacteria es capaz de producir resistencia a los antimicrobianos de varias formas o por medio de varios mecanismos, entre ellos podemos citar cuatro:

3.3.1. Por medio de bombas de expulsión. En este caso la bacteria lo que hace es expresar las llamadas bombas de expulsión que lo que hacen es sacar gran cantidad de antibiótico para que disminuya su concentración en el interior de la célula. Con esto se consigue que los efectos del anti-

biótico se vean muy reducidos al no existir una concentración inhibitoria mínima. (14)

3.3.2. Efecto de disminuir la permeabilidad. En este caso las bacterias van a sufrir una serie de cambios en la membrana externa que va a hacer imposible que los antimicrobianos sean capaces de entrar en el interior de la bacteria. Esto se debe a una disminución en la expresión de las porinas (son proteínas situadas en la membrana externa de la bacteria Gram negativas) que forman poros que impiden o dificultan la entrada del antimicrobiano. (15)

3.3.3. Modificación del sitio en donde se va unir el antimicrobiano. Lo que hace la bacteria es modificar algunos lugares específicos o lugares diana como puede ser la pared celular, la membrana celular, o las dos subunidades ribosómicas, de tal forma que la afinidad del antimicrobiano por estos lugares diana se ve muy disminuido. (16)

3.3.4. Modificación enzimática del antimicrobiano. Se trata de producir una serie de enzimas por parte de las bacterias que lo que hacen es romper enlaces del antimicrobiano convirtiéndolo en otra sustancia que no tiene capacidad para fijarse a la bacteria. (17)

Estas enzimas pueden ser codificadas por genes que están en los cromosomas, por plásmidos y transposones (son trozos de *DNA* que son capaces de moverse y poder unirse a lugares distintos dentro del genoma bacteriano). (17)

Un ejemplo, de esto es la producción de  $\beta$ -lactamasas que inhiben a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, como penicilinas o cefalosporinas. Estas  $\beta$ -lactamasas están codificadas por genes que pueden ser naturales o inducibles y lo que hacen es fracturar el anillo  $\beta$ -lactámico originando un compuesto inactivo biológicamente, sin capacidad de actuar sobre el desarrollo de las bacterias. (17)

### 3.4. Relación estructura actividad de las cefalosporinas

Las cefalosporinas, como hemos dicho anteriormente, son antimicrobianos  $\beta$ -Lactámicos, es decir, poseen un anillo  $\beta$ -Lactámico fusionado con un anillo dihidrotiazínico. A la unión de estos dos anillos es a lo que denominados núcleos cefemo o cefem. (18)

En algunas bibliografías podríamos estar hablando del ácido cefalosporánico, siempre y cuando las posiciones

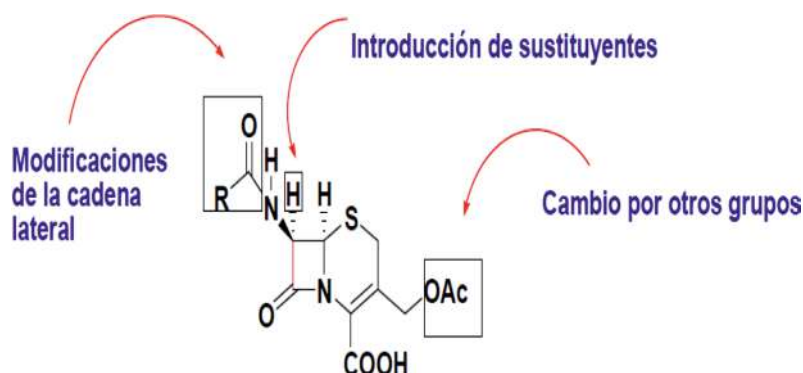


Figura 8. Estructura del grupo cefemo (18).

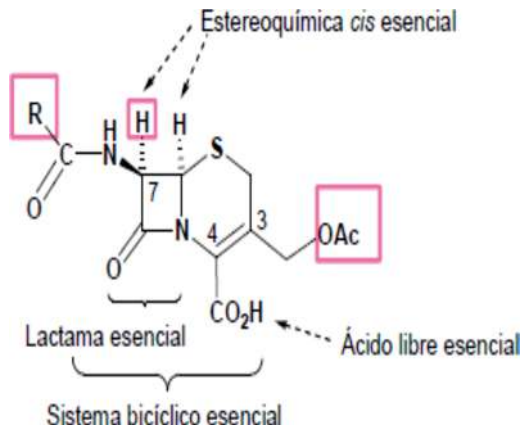


Figura 9. Partes esenciales de las cefalosporinas (18).

lleva consigo una disminución o pérdida drástica de la actividad. Así mismo, el H en posición 7 presenta estereoquímica cis, que es fundamental para la actividad. También son esenciales para la actividad el sistema bicíclico y la lactama. (18)

En la figura 9 vemos cuales son las partes esenciales para la actividad de las cefalosporinas y que, por tanto, no pueden ser modificadas. Estas partes esenciales son, por un lado, el sistema bicíclico (constituido por el anillo  $\beta$ -lactámico y, por otro lado, el anillo dihidrotiazínico.

Es muy importante la estereoquímica de la molécula, sobre todo referida al Hidrogeno que está en la posición 7 y el hidrogeno que está en la posición 8, que tienen que estar en cis, es decir en el mismo plano. Junto a esto, tam-



Figura 10. Obtención de derivados de cefalosporinas por acilación (18).

de  $R_2$  y  $R_7$  tengan como sustituyente únicamente un hidrógeno. (18)

El núcleo cefemo presenta resistencia frente a muchas penicilinas y está formado de manera fija por un grupo carboxílico en posición cuatro y por una cadena lateral en posición 7 (se comienza a enumerar por el átomo de S y se continúa siguiendo las agujas del reloj) que es un derivado de una amida. (18)

En posición 3, el grupo cetoxi puede ser sustituido por otros grupos distintos, al igual que pueden existir otras modificaciones en la cadena lateral en posición 7. Así mismo, el hidrógeno que está hacia fuera en la posición 7 puede ser cambiado por otros grupos o sustituyentes. (18)

El ácido carboxílico libre en posición 4 es esencial para la actividad y toda modificación que se haga de este grupo,

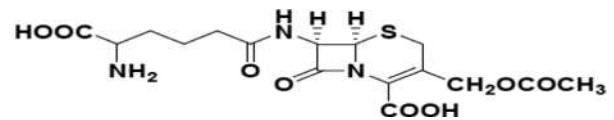


Figura 11. Cefalosporina C (18).

bién es esencial que el ácido carboxílico en la posición 4 se encuentre libre, aunque puede estar ionizado formando sales de  $Na^+$  o  $K^+$ . (18)

Todas las modificaciones realizadas en la posición 7 se obtienen a partir del ácido 7-ACA (ácido 7-aminocefalosporánico). La acilación (reacción que ocurre cuando se añade un grupo acilo a un compuesto determinado) del 7-ACA con derivados de ácidos carboxílicos ha dado lugar a la síntesis de muchas cefalosporinas usadas en terapia farmacológica. (18)

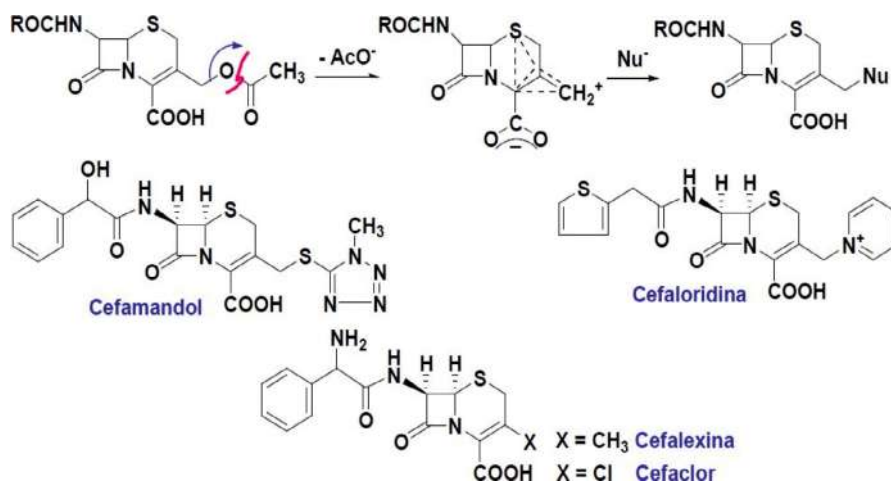


Figura 12. Principales cefalosporinas obtenidas por sustitución nucleofílica en posición 3 (18).

Por otra parte, la introducción de grupos electrón atrayentes en posición  $\alpha$  respecto al grupo carbonilo da lugar a la formación de dos cefalosporinas llamadas cefapirina y cefaloglicina. (18)

La introducción en posición 3 de un grupo acetoximetilo (-OCOCH<sub>3</sub>) y un doble enlace entre el C2 y C3 da lugar a la formación de la cefalosporina C, que se obtiene generalmente por fermentación. (18)

La cefalosporina C tiene como peculiaridad el hecho de que metabólicamente en el organismo se produce una hidrólisis del grupo acetilo en posición 3, transformándose en un alcohol, que es inactivo. El grupo acetoxi de la posición 3 puede sustituirse por otros reactivos nucleofílicos (especie química capaz de ceder un par de electrones libres a otra especie química para formar un enlace), originando la formación de la mayor parte de las cefalosporinas. (18)

Las cefalosporinas de la figura 12 son activas frente a Gram (+) y Gram (-), pero son menos potentes que las penicilinas. Los derivados tipo 3-Cloro y 3-metilo (ceflacor y cefalexina), se pueden administrar por vía oral, ya que presentan una elevada absorción intestinal. (18)

Cuando provocamos sustituciones en R3 se produce un cambio en las propiedades farmacocinéticas del compuesto. El grupo acetiloximetil es capaz de metabolizarse de forma rápida en el organismo debido, principalmente, a que sufre reacciones de hidrólisis y esto lleva consigo que la vida media de la cefalosporina, en cuestión, sea muy corta. (18)

Por otra parte, la introducción de sustituyentes en la posición 7 $\alpha$  origina las cefamicinas. Estas cefalosporinas tienen dos características muy importantes, por un lado, tienen baja absorción oral, pero, por otro lado, son resistentes a  $\beta$ -lactamasas. Cuando realizamos modificaciones sobre las cefamicinas conseguimos de forma notable aumentar el espectro de acción sobre Gram (+), manteniendo el espectro de acción sobre Gram (-). Un ejemplo de esto lo constituye la Cefoxitina y el Cefminox. (18)

Podemos afirmar de forma general, que cuanto más voluminoso sea el sustituyente en posición 7, mayor será la resistencia a  $\beta$ -lactamasas, pues se va a producir un impedimento estérico en el enlace  $\beta$ -lactámico.

La introducción de un grupo oximino (ROCN=C) en la posición  $\alpha$  de la cadena lateral da lugar a las llamadas oximinocefalosporinas como la cefuroxima y la ceftizoxima. La primera es resistente a  $\beta$ -lactamasas, pero no es activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*. La segunda es también resistente

a  $\beta$ -lactamasas, es de amplio espectro y se utiliza por vía parenteral. (18)

Las cefalosporinas de tercera generación contienen, al mismo tiempo, un grupo aminotiazolil (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) y un radical metoxi-imino, lo que hace que presente gran actividad sobre bacterias de la familia Enterobacteriaceae. (18)

### 3.5. Clasificación de las cefalosporinas

Hay muchas formas de clasificar a las cefalosporinas, así podemos citar la clasificación biológica de O'Callaghan. Esta clasificación está basada en el metabolismo de las cefalosporinas y en la acción frente a  $\beta$ -lactamasas. O'Callaghan las clasificó en siete grupos. (19)

Hay otra clasificación de tipo química en función de los sustituyentes que haya en la posición siete o cadena lateral. En este caso se dividen las cefalosporinas en cuatro grupos. (19)

Otra clasificación es aquella que se basa en sus propiedades farmacocinéticas, es decir, en función del tiempo de vida media que tengan. (19)

Sin embargo, la clasificación que vamos a seguir por ser la más completa es la de J.D. Williams que en un principio las dividía en cuatro generaciones, aunque actualmente son cinco las generaciones de cefalosporinas. (19)

1. Primera generación. Entre las más destacables podríamos citar las siguientes: Cefalotina, Cefalexina, Cefazolina, Cefradoxilo, Cefradina y Cefapirina. Todas ellas presentan mayor acción sobre cocos Gram (+) y menor acción sobre bacterias Gram (-). Tienen buen espectro de acción frente a *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Moraxella catharralis* y *Escherichia coli*. Su uso en clínica es para infecciones cutáneas y de tejidos blandos. Su indicación principal es para prevenir infecciones quirúrgicas, es decir, antes de una intervención quirúrgica. Producen eventos desfavorables como náuseas, diarrea y algunas reacciones alérgicas, sobre todo en personas que tienen reacciones de hipersensibilidad a las penicilinas. (20)
2. Segunda generación. Las más importantes son: Cefoxitina, Cefuroxima, Ceflor, Cefotetan, Cefomicid y Cefmetazol. Presentan menor acción farmacológica sobre Gram (+) y mayor acción sobre Gram (-). Tienen una acción de leve a moderada frente a bacterias anaeróbicas. Se usan para infecciones producidas por *Escherichia*

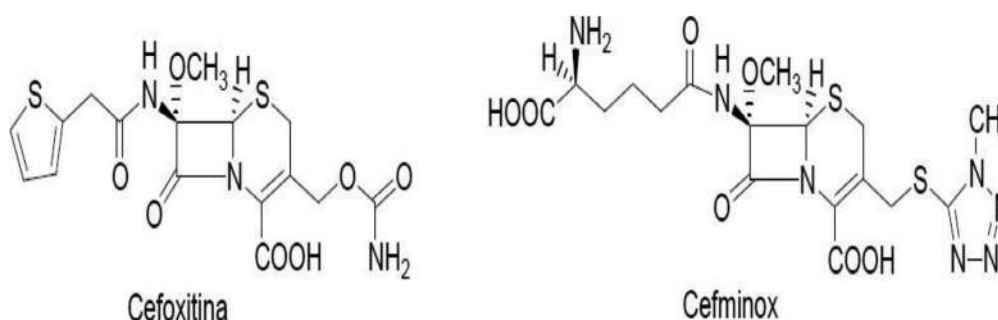


Figura 13. Estructura de Cefoxitina y Cefminox (18).

*coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* y *Bacteroides*. Suelen usarse para infecciones de origen respiratorio, pero, sin embargo, la cefoxitina se usa en infecciones abdominales. Los eventos adversos que provocan son semejantes a los que producen las cefalosporinas de primera generación. (20)

3. Tercera generación. Entre las más importantes podemos citar las siguientes: Cefotaxima, Ceftriaxona, **Ceftazidima** y Cefixima. Su espectro de acción es muy bueno frente a bacterias Gram (-), intermedio para Gram (+), leve frente a bacterias anaeróbicas y no presenta acción sobre *Staphylococcus*. Son activas frente a Enterobacterias, *Shigella*, *Salmonella*. Sin embargo, la Ceftazidima es activa frente a *Pseudomonas*. Mientras que la Ceftriaxona es activa frente a *Neisseria gonorrhoeae*. Se pueden administrar por vía oral en el caso de infecciones leves o moderadas y por vía intramuscular en el caso de infecciones graves como meningitis bacteriana o en las infecciones nosocomiales. Los eventos adversos son similares a las dos anteriores generaciones de cefalosporinas. (20)
4. Cuarta generación. Las más importantes son: Cefepima y Cefpiroma. Su espectro de acción es mucho más amplio pues cubre a todas las bacterias citadas anteriormente,  $\beta$ -lactamasas positivas y *Pseudomonas* multirresistentes. Se usan para infecciones graves producidas por *Pseudomonas*. Los eventos adversos que producen son semejantes a los anteriores grupos o generaciones. (20)
5. Quinta generación. Las más importantes son: Ceftarolina y Ceftabiprol. Su espectro de acción es aún más amplio que el de las cefalosporinas de cuarta generación. Incluye a todas las bacterias citadas anteriormente, pero además es activa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la

metilina, por supuesto son activas frente a  $\beta$ -lactamasas positivas y bacterias multirresistentes. Los eventos adversos son semejantes a las anteriores generaciones. (20)

No obstante, hay unas nuevas cefalosporinas como son la Cefiderocol y Ceftolozane administrado conjuntamente con tazobactam. El Cefiderocol se administra en pacientes con infecciones de vías urinarias, sobre todo producidas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*, (20)

### 3.6. Mecanismo de acción de las cefalosporinas

La acción de las cefalosporinas se va a llevar a cabo por una inhibición en la síntesis de la mureína o peptidoglicano, que al final va a provocar la lisis de la bacteria, ya que se inhibe la formación de la pared celular y como consecuencia se produce la muerte bacteriana. Son, por tanto, antimicrobianos bactericidas. Esto se produce gracias a que hay una unión de tipo covalente del anillo betalactámico con un sitio activo de unas enzimas llamadas penicillin-binding-protein (PBP). El peptidoglicano está formado en su parte final por dos terminaciones de aminoácidos (D-ala-D-ala). Esta estructura es muy parecida a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, esto hace que se produzca una unión fuerte e irreversible de tipo covalente de estos antimicrobianos con el sitio activo de las enzimas (PBPs) peptidoglicano, impidiendo su formación. (19)

No obstante, tenemos que tener en cuenta que hay varias PBPs, por ejemplo, están las PBP1, que son transglicolasas, las PBP3, que son transpeptidasas y las PBP4, 5 y 6, que son carboxipeptidasas, que son inactivas pero que

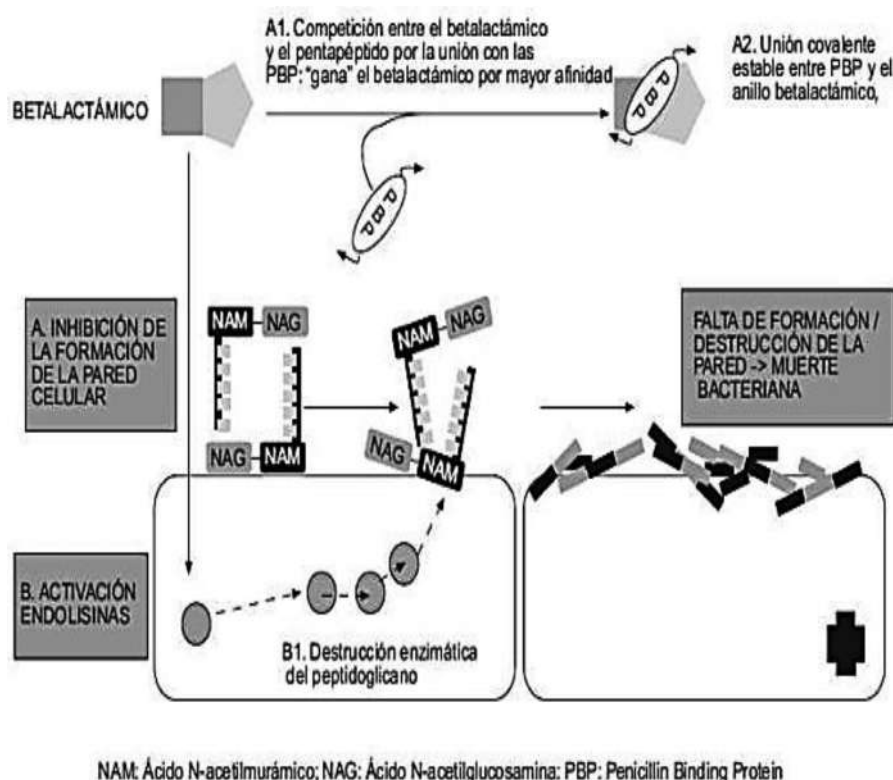


Figura 14. Mecanismo de acción de antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos. (22) La imagen está tomada de Suarez C. 2009. *Enferm infec Microbiol Clin* 27 (2): 116-119.

son capaces de producir alteraciones fatales en la bacteria. La bacteria va a morir inmediatamente después de fijarse el antibiótico  $\beta$ -lactámico a las PBP1a, PBP 1B5, PBP2 y a las PBP3. De esta manera, la unión de una cefalosporina a la PBP, produce el bloqueo de las enzimas transglicosasas y de las transpeptidasas, y, por tanto, no se va a producir la unión entre N-acetilmurámico + péptido y N-acetilglucosamina, sobre todo en bacilos Gram (-), esto, a su vez, provoca que la pared celular sea incapaz de formarse. (19)

La disposición de las PBPs es diferente en Gram (+) de Gram (-). En estas últimas, las PBPs están orientadas hacia el espacio periplasmático. Sin embargo, en Gram (+) se encuentran situadas en la membrana citoplasmática, orientadas hacia el exterior. Esto es muy importante para la acción de las cefalosporinas, pues para que pueda ejercer bien su acción en Gram (-), la cefalosporina necesita una buena penetración por las porinas de la membrana externa, y, sin embargo, para Gram (+) no se necesita que la cefalosporina tenga un buen índice de penetración, pues como hemos dicho anteriormente, las PBPs están orientadas hacia el exterior de la membrana citoplasmática. (19)

Van a ser las cefalosporinas de cuarta generación las que presenten mayor índice de penetración en el espacio periplásmico. (19)

A todo esto, podemos añadir, que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos producen una activación de las autolisinas, como vimos anteriormente, que lo que hacen es destruir la capa de peptidoglicano de la bacteria. (19)

Por último, cabe destacar que cuando la cefalosporina actúa sobre una bacteria que no posee autolisinas endógenas se produce tolerancia bacteriana, es decir, hay un efecto inhibitorio, pero no se produce la lisis de la bacteria. (21)

En resumen, podemos afirmar que las cefalosporinas actúan de dos formas, una uniéndose a las PBPs de forma covalente e irreversible y, por otra parte, son capaces de inactivar a los inhibidores de las autolisinas endógenas, en el caso que la bacteria las presente.

En la figura 14 exponemos una representación gráfica del mecanismo de acción de los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, en donde, como es lógico incluimos a las cefalosporinas.

## METODOLOGÍA

Hemos realizado una revisión bibliográfica de la administración por vía intravenosa de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias multirresistentes a los antibióticos, analizando su efectividad, su seguridad y su tolerabilidad.

Hemos intentado analizar los principales estudios y meta-análisis que existen actualmente que nos demuestren o no la eficacia de ceftazidima/avibactam frente a otras opciones terapéuticas que se pueden emplear en la actualidad. Así como estudiar su margen de seguridad y su tolerabilidad. Para esto nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1. Investigar sobre el problema real que se está generando en todo el mundo por el uso indiscriminado de los anti-

bióticos que está provocando un aumento espectacular de la aparición de bacterias multirresistentes.

2. Ahondar en el estudio, en general de las cefalosporinas, analizando su estructura química, su relación estructura actividad, su mecanismo de acción, su clasificación según las generaciones existentes, los mecanismos de resistencia de las bacterias a cefalosporinas, y por supuesto, sus reacciones o efectos secundarios que producen.
3. Indagar y analizar el papel de ceftazidima/avibactam en infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas y en neumonías nosocomiales y provocadas por ventilación mecánica.
4. Analizar la acción o efectividad de ceftazidima/avibactam frente a bacterias resistentes productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Para intentar conseguir los objetivos señalados anteriormente hemos tenido que plantear una búsqueda coherente y constante de toda la información científica disponible que hay en la actualidad referente al estudio de las cefalosporinas de forma general, así como de la utilización de ceftazidima/avibactam en infecciones multirresistentes.

Siguiendo de una manera basada en la metodología científica, hemos realizado búsquedas en las principales fuentes científicas ya sean de carácter primario como secundario.

Hemos intentado que la bibliografía utilizada sea lo más actualizada posible, por eso hemos contemplado sólo bibliografía correspondiente al año 2017 en adelante. No obstante, también hemos utilizado bibliografía anterior a este año, pues se proporcionaban datos muy importantes de estudios anteriormente realizados. Así, para cuestiones como la relación estructura actividad, mecanismo de acción, etc...se han utilizado datos científicos anteriores al año 2017.

Debido a la gran cantidad de artículos científicos que hay sobre las cefalosporinas y en concreto sobre ceftazidima/avibactam, hemos conseguido realizar una actualización de toda la bibliografía hasta el mes de abril de 2023.

Para realizar el trabajo final se ha tenido que realizar una ardua tarea de búsqueda en libros de texto, bases de datos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, revistas del área de medicina, química, farmacología, toxicología, apuntes de la materia de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, productos farmacéuticos, y por supuesto, en páginas web, utilizando el buscador "Google Académico".

Todos los artículos de revistas, libros, etc...que hemos revisado, estaban escritos en lengua española o inglesa, descartándose otros artículos que venían en otras lenguas.

Las fuentes que hemos usado para la búsqueda de toda la información científica relacionada con el tratamiento de ceftazidima/avibactam frente a bacterias multirresis-

tentes han sido las siguientes: PUBMED, Medline, revistas, páginas web, Google Académico, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane y Scopus.

En Scopus se introdujeron una serie de palabras clave en inglés como "antibiótico" o "ceftazidima", "infecciones intraabdominales complicadas", "infecciones del tracto urinario complicadas", "neumonías nosocomiales", "neumonías producidas por ventilación mecánica".

De las primeras búsquedas realizadas se hicieron en PubMed, que usando el descriptor "ceftazidima/avibactam" se obtuvieron 5 resultados, aplicando los filtros de año (2017 en adelante), ordenados por relevancia y en idioma español.

Esto mismo lo hemos hecho utilizando el buscador Google academic con el mismo descriptor usado anteriormente resultaron 666 y si añadimos los filtros de artículos de revistas, metaanálisis y año posterior a 2017, entonces resultaron 46 artículos incluyendo artículos en lengua española e inglesa.

El total de artículos analizados y estudiados han sido 44, que son los artículos que hemos utilizado para la presente revisión bibliográfica y que consideramos suficientes para hacer una actualización del tratamiento de bacterias multirresistentes, sobre todo enterobacterias, con ceftazidima/avibactam.

El mismo procedimiento hemos seguido utilizando las fuentes de, Medline, CUIDEN, SciELO, embase (Elsevier), Cochrane y Scopus.

La gran cantidad de información obtenida hemos tenido que reducirla aplicando criterios de estricto rigor científico, como artículos que han sido revisados por pares, o bien que han sido citados por el mayor número de autores posibles.

También se han utilizado fuentes dependientes de la *Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)* dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, *Agencia Europea del Medicamento (EMA)* y datos de la *Food and Drug Administration (FDA)*.

Por último, tenemos que indicar que se ha recurrido de forma ocasional y algunas veces de forma intensiva a páginas de internet como la OMS y las publicaciones de la *Asociación de Farmacéuticos de Atención Primaria*, que nos han proporcionado datos muy importantes referidos a la cantidad de muertes producidas por bacterias multirresistentes, así como datos referidos a su mecanismo de acción y sus posibles efectos sobre las bacterias multirresistente.

## RESULTADOS

### 5.1. Estructura de la ceftazidima y avibactam

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que se utiliza en medios hospitalarios para bacterias que han resultados resistentes a otros antibióticos. Se suele utilizar en forma de inyectable, generalmente, por vía endovenosa intermitente.

Su estructura química se ilustra en la figura 15.

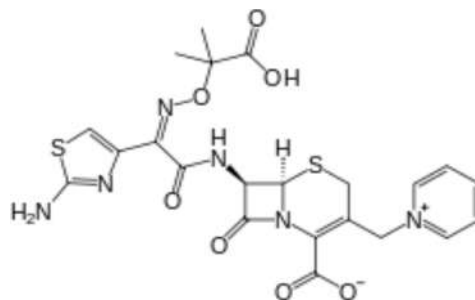


Figura 15. Estructura de la ceftazidima (23).

Su nombre químico es el siguiente: (6R,7R,Z)-7-(2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(2-carboxipropano-2-iloximino)acetamido)-8-oxo-3-(piridinio-1-ilmetil)-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilato. Su fórmula molecular es la siguiente:  $(C_{22}H_{22}N_6O_7S_2)$ .

La ceftazidima presenta un amplio espectro, es capaz de actuar de forma eficaz frente a cocos y bacilos Gram (-), incluyendo a *Pseudomonas aeruginosa*, que tiene una gran importancia en cuanto a las infecciones que produce. Se suele usar en combinación con avibactam, que se trata de un compuesto químico inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas no  $\beta$ -lactámico de amplio espectro y cuya estructura química se representa en la figura 16. (24, 25, 26)

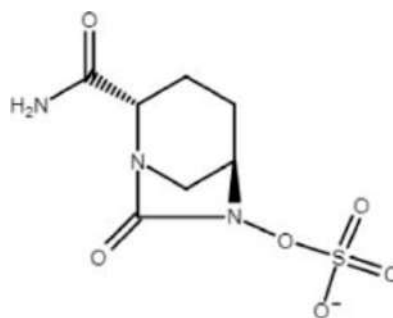


Figura 16. Estructura del avibactam (27).

En cuanto a la ceftazidima se puede observar que en posición 3 del grupo cefemo hay un radical (piridino-1-ilmetil), que le va a conferir una mayor semivida media en plasma. En posición 4 existe un grupo ácido carboxílico que es esencial para la actividad y que, por tanto, no se puede modificar, pero que suele encontrarse disociado, en forma de sales potásicas o sódicas. (27)

En la cadena lateral de la posición 7 posee un grupo 2-aminotiazol que cuando es metabolizado produce un sustrato que apenas es atacado por las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido tipo TEM y Oxacilinas (OXA). Sin embargo, esta parte de la cadena lateral lo que hace es unirse de forma más activa a la proteína fijadora de penicilinas (PBP-3) de bacterias Gram (-). (27)

Hay que señalar, que la ceftazidima es una cefalosporina de tipo semisintético, también presenta en la posición 7 del grupo cefemo, o cadena lateral, un ácido dimetil-acético que es el responsable de su potente acción frente a *Pseudomonas aeruginosa* y de una potencia intermedia o moderada frente a bacterias de la familia Enterobacte-

riaceae. Sin embargo, y en contraposición, este ácido dime-til-acético hace que la potencia sobre bacterias Gram (+) se vea notablemente disminuida, es decir, resta potencia de acción. (27)

Por otra parte, la ceftazidima presenta, también, un grupo ácido propilcarboxi que también ayuda a aumentar la afinidad de la molécula por las PBP especialmente de *Pseudomonas aeruginosa*, pero en contraposición produce una disminución en la inducción de varias  $\beta$ -lactamasas de la clase A y B. (27)

El avibactam es un diazobiciclo octano, como se puede observar en la figura

16. Este biciclo tiene una estructura similar a los  $\beta$ -lactámicos, sin embargo, presenta una estructura mucho más rígida y adicionalmente posee una serie de lugares o posiciones secundarios que le va a permitir formar enlaces por puentes de hidrógeno con residuos de lugares activos de las enzimas  $\beta$ -lactamasas. (27)

La ceftazidima es capaz de formar una sal interna entre el nitrógeno cuaternario (que es positivo) de la piridina y el grupo carboxílico que se encuentra disociado (posee carga negativa) en la posición cuatro del grupo cefemo. Esto le proporciona a la ceftazidima una serie de propiedades distintas al resto de cefalosporinas. (28)

Por otra parte, esta sal interna que se forma en ceftazidima es capaz de atravesar los canales de porinas de los microorganismos Gram (-) muy fácilmente, lo que les permite que existan una alta concentración de ceftazidima en el espacio periplasmático. A este efecto se le suele sumar también la gran hidrofilia que presenta ceftazidima lo que viene a aumentar aún más la cantidad de ceftazidima en el espacio periplástico. (28)

## 5.2. Mecanismo de acción de la ceftazidima

Como hemos dicho anteriormente, la ceftazidima es un antimicrobiano del tipo  $\beta$ -lactámico y por tanto su mecanismo de acción está basado en la unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PBP). (27)

La unión a estas proteínas va a provocar que sea incapaz de formarse el entrecruzamiento del peptidoglicano y como consecuencia de ello va a originar la lisis de la pared celular y por tanto la muerte de la bacteria. (27)

De forma particular la ceftazidima se une a transpeptidasas y endopeptidasas, que son las enzimas responsables de producir la malla de peptidoglicano en la pared celular, produciendo un bloqueo de la síntesis y reparación de la pared celular de la bacteria, lo que conlleva a que la célula no pueda mantener la presión osmótica necesaria para la compatibilidad con la vida. (28)

Al mismo tiempo, se supone que se produce una activación de endolisinas, en concreto, las autolisinas endógenas, que ayudan de forma significativa a lisar la pared celular, en concreto, son capaces de inactivar a los inhibidores de las autolisinas endógenas. (28)

Esta acción de ceftazidima se ve reforzada por el avibactam, ya que este es capaz de producir la acilación de tipo covalente, es decir, forma un enlace fuerte con un residuo de serina en el centro activo de la betalactamasa, lo que produce una inactivación de la enzima  $\beta$ -lactamasa, y, por tanto, pérdida de la acción de esta enzima, favoreciendo la acción de la ceftazidima. (27)

Este proceso de acilación de tipo covalente tiene la particularidad de ser un proceso reversible lo que permite que una vez ejercida la acción se libere el avibactam, con lo cual se restablece totalmente la acción de este compuesto, que puede seguir reutilizándose. (27)

El avibactam es capaz de inhibir  $\beta$ -lactamasas de la clase A (TEM, SHV, CTX- M), de la clase C y algunas de la clase D (OXA). Sin embargo, no tiene actividad frente a  $\beta$ -lactamasas de la clase B, que se trata de enzimas metalobetalactamasas dependientes del Zn. (28)

En la tabla 2 se recogen las distintas clases de  $\beta$ -lactamasas (A, B, C, D) con sus respectivas enzimas y sustratos y viendo si son inhibidas por Avibactam o por Tazobactam.

Se puede comprobar que la clase B cuyas enzimas son (IMP-1, NDM-1, VIM- 1) no son inhibidas ni por Tazobactam, ni por Avibactam, para sustratos de amplio espectro incluyendo a carbapenémicos, pero que no son monobactámicos.

Como se puede observar, también, Avibactam inhibe a un mayor número de las clases de  $\beta$ -lactamasas, en concreto, inhibe a la clase A, C y D.

Tabla 2. Clases de  $\beta$ -lactamasas, enzimas y sustratos (29, 30).

Clases	Enzimas	Sustratos	Inhibidas por	
			Tazobactam	Avibactam
A	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Penicilinas, primeras cefalosporinas	Sí	Sí
	TEM-3, SHV-2, CTX-M14	Cefalosporinas de espectro extendido, monobactámicos	Sí	Sí
	KPC-2, KPC-3	Amplio espectro, incluyendo carbapenémicos	No	Sí
B	IMP-1, NDM-1, VIM-1	Amplio espectro, incluyendo carbapenémicos, pero no monobactámicos	No	No
C	AmpC	Cefalosporinas	A altas concentraciones	Sí
D	OXA-48	Carbapenémicos	No	Sí

En la tabla 3 podemos observar la clasificación y propiedades de  $\beta$ -Lactamasas, dividiéndolas en derivados de estructura  $\beta$ -Lactámicos y derivados o inhibidores de estructura no  $\beta$ -Lactámica, que son compuestos derivados de una estructura heterocíclica diazabiciclooctano (DBO).

Estos últimos, pueden dividirse, a su vez, en primera generación y en segunda generación. Dentro de los primeros estaría el Avibactam, mientras que en los segundos podemos citar a Zidebactam y Nacubactam.

**Tabla 3.** Clasificación y propiedades de inhibidores de betalactamasas (29, 31).

Generación	Características	Ejemplos	Propiedades
Primera	Derivados de la estructura β-lactámica	Ácido clavulánico Sulbactam Tazobactam	Activos sobre las clases A y B de β-lactamasas Inactivos frente a las clases C y D de β-lactamasas Solo sulbactam tiene actividad intrínseca frente a <i>Acinetobacterbaumanii</i>
Segunda	Inhibidores de estructura no β-lactámica	Primera generación DBO: Avibactam Relebactam	Unión irreversible Activos frente a las clases A, C y D Activos frente a KPC y OXA-48 Sin actividad antibacteriana intrínseca
	Derivados de una estructura heterocíclica diazabiciclooctano (DBO)	Segunda generación DBO: Zidebactam Nacubactam	No activos frente a <i>Acinetobacter sp</i> , productores de carbapenemasa tipo OXA No activos frente a productores de MBL Más activos frente a la clase C en comparación con avibactam y relebactam Actividad intrínseca frente a <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>

**5.3. Mecanismos de resistencia a ceftazidima/avibactam**

En un estudio de revisión sistemática realizado por Daniel Fernando Idrovo Condo que estudió los mecanismos de resistencia de las bacterias frente a ceftazidima/avibactam en una serie de países, se pudo observar que se producen resistencias a la ceftazidima/avibactam en Asia, Europa y América. (32)

En este estudio se pudo comprobar que *Klebsiella pneumoniae*, presentó resistencia en 24 casos con un total de 104 cepas aisladas. (32)

Los mecanismos de resistencia que tienen mayor importancia son los que están basados en la producción de una enzima llamada KPC-33 y KPC-31. Esto es debido a la mutación del gen bla KPC-2 y bla KPC-3 en la posición ciento setenta y nueve (D179Y).

**Tabla 4.** Resultados de informes de resistencia a ceftazidima/avibactam (32).

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla(KPC-3) Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Infections	Shields et al. (21) 2017	EEUU	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml 64 µg/ml >256 µg/ml	KPC-31
Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate	Both et al.(34) 2017	Alemania	1	OXA-48 CTX-M-14	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Dos SNP en el gen que codifica CTX-M-14 que conducen a dos cambios de aminoácidos (P170S y T264I)
In Vivo Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin-beta-Lactamase Inhibitor Combinations through the Duplication of Amino Acid D149 from OXA-2 beta-Lactamase (OXA-539) in Sequence Type 235 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Fraille-Ribot et al.(37) 2017	España	1	OXA-2	<i>P. aeruginosa</i>	Si	>32 µg/ml	OXA-539
Resistance to Ceftazidime-Avibactam in <i>Klebsiella pneumoniae</i> Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3	Humphries et al.(23) 2017	EEUU	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	32 µg/ml	Sobreexpresión de bla KPC-3 Mutaciones en OmpK35 y OmpK36



La citada mutación hace a la bacteria que sea capaz de provocar la hidrólisis de la ceftazidima y al mismo tiempo, producir una disminución significativa de la acción del avibactam. (32)

No obstante, se demostró que se producen mecanismos de resistencia frente a ceftazidima/avibactam por acción de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro como pueden ser la VEB-14 y VEB-25. (32)

También se ha demostrado que el simple hecho de haber estado expuesto con anterioridad a la ceftazidima hace que aparezcan mutaciones en el gen citado anteriormente. (32)

En otro estudio realizado por Antinori et al (33), sobre una cepa de *Klebsiella pneumoniae* se observó que se producía una modificación en los aminoácidos 167-168 del gen KPC. (33)

En resumen, podemos afirmar que los casos de resistencia a ceftazidima/avibactam son como consecuencia de una serie de alteraciones que se producen en el bucle  $\Omega$  (omega) del gen bla KPC, y a exposiciones repetidas de la bacteria a ceftazidima/avibactam. (32)

Por último, destacar que los mecanismos de resistencia se producen por PBPs, que ha sufrido algún tipo de mutación, por disminución de la permeabilidad de la membrana citoplasmática, por expulsión de fármacos y por enzimas  $\beta$ -lactamasas refractarias. (32)

En las siguientes tablas 5, 6 y 7 seguimos exponiendo los distintos resultados obtenidos de los informes reportados por distintos organismos referente a la resistencia que presenta la combinación ceftazidima/avibactam.

#### 5.4. Farmacocinética de ceftazidima/avibactam

Ante todo, tenemos que advertir que en casos de insuficiencia renal grave la farmacocinética de ceftazidima/avibactam se ve significativamente afectada con lo que tendremos que reajustar dosis, sobre todo si el aclaramiento de creatinina está por debajo de 50 mL/min. Así, por ejemplo, cuando administramos una dosis vía intravenosa a pacientes que tienen un aclaramiento de creatinina superior a 51 mL/min, esta dosis recomendada es de 2g/0,5g, que se administrará cada ocho horas y con un tiempo de perfusión de dos horas. La relación entre la cantidad de los dos compuestos debe ser de 4:1. (25, 27, 29, 34, 35)

Si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina comprendido entre 31 y 50 mL/min, entonces la dosis a administrar debe ser reducida a la mitad, es decir de 1g/0,25g. Por otro lado, si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina comprendido entre 16-30 mL/min, entonces la dosis a administrar será de 0,75g/0,1875g y, por último, si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina comprendido entre 6-15 mL/min, entonces la dosis a administrar será de 0,75g/0,1875g. (25, 27, 29, 34, 35)

De forma general podemos afirmar que por cada gramo de avibactam habrá que poner 4 gramos de ceftazidima, es decir, hay una relación 4:1. (25, 27, 29, 34, 35)

La duración que conlleve el tratamiento va a depender de los valores de aclaramiento de creatinina del paciente, así para pacientes con un índice de aclaramiento de creatinina superiores a 51 mL/min, la duración del tratamiento es la que se expresa en la tabla 8. Para otros índices de aclaramiento de creatinina la duración del tratamiento será muy distinta. (25, 27, 29, 34, 35)

Tabla 5. Continuación de los resultados de informes de resistencia a ceftazidima/avibactam (32).

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA A CAZ/AVI
Analyses of a Ceftazidime-Avibactam-Resistant <i>Citrobacter freundii</i> Isolate Carrying bla(KPC-2) Reveals a Heterogenous Population and Reversible Genotype	Castanheira et al.(18) 2018	EEUU	1	KPC-2	<i>C. freundii</i>	Si	64 $\mu$ g/ml	KPC-33
Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> Bacteremia and Abscess in a Liver Transplant Recipient	Athans et al.(22) 2018	EEUU	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	128 $\mu$ g/ml	KPC-33
Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in bla(KPC-2)-Harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 307 Isolates	Giddins et al.(39) 2018	Puerto Rico	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 $\mu$ g/ml	KPC-33
Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2	Hemrajata et al.(19) 2019	EEUU	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	N/A	KPC-35
Detection in two hospitals of transferable ceftazidime-avibactam resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> due to a novel VEB beta-lactamase variant with a Lys234Arg substitution, Greece, 2019	Voulgari et al.(30) 2019	Grecia	2	KPC	<i>K. pneumoniae</i>	No	32 $\mu$ g/ml y 128 $\mu$ g/ml	VEB-25

Tabla 6. Continuación de los resultados de informes de resistencia a ceftazidima/avibactam (32).

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in vivo	Göttig et al(35) 2019	Alemania	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 µg/ml	KPC-31
Molecular and phenotypical characterization of two cases of antibiotic-driven ceftazidime-avibactam resistance in bla(KPC-3)-harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Venditti et al(16) 2019	Italia	2	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>256 µg/ml 96 µg/ml	KPC-31
Genomic characterization of a KPC-23-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 clinical isolate resistant to ceftazidime-avibactam	Galani et al(33) 2019	Grecia	1	KPC	<i>K. pneumoniae</i>	No	16 µg/ml	KPC-23
Bloodstream infection caused by KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization	Galbani et al(11) 2020	Italia	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	No	32 µg/mL	KPC-33
Emergence and Recovery of Ceftazidime-avibactam Resistance in bla(KPC-33)-Harboring <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type 11 Isolates in China	Shi et al(25) 2020	China	1	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	>64 µg/ml	KPC-33
Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> in China	Zhang et al(27) 2020	China	13	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	No	>128 µg/ml (1) 16 y 64 µg/ml (12)	KPC-33 (1) Sobrexpresión de blaKPC-2 (12)

Tabla 7. Continuación de los resultados de informes de resistencia a ceftazidima/avibactam (32).

TITULO	AUTOR	PAIS	N° CEPAS AISLADAS	CARBAPENEMAZA PREVIA	BACTERIA	EXPOSICION PREVIA A CAZ/AVI	MIC	MECANISMO DE RESISTENCIA HA CAZ/AVI
<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (KPC) producer resistant to ceftazidime/avibactam due to a deletion in the blaKPC3 gene-Web of Science Core Collection	Antinori et al(14) 2020	Italia	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	N/E	16 µg/ml	Detección de los aminoácidos 167-168 de una variante de KPC3
KPC-50 Confers Resistance to Ceftazidime-Avibactam Associated with Reduced Carbapenemase Activity	Poirel et al(38) 2020	Suiza	1	KPC-3	<i>K. pneumoniae</i>	N/E	>256 µg/ml	KPC-50
Outbreak of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> endowed with ceftazidime/avibactam resistance mediated through a VEB-1 mutant (VEB-25), Greece, September to October 2019	Galani et al(32) 2020	Grecia	6	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	No	entre 32 y 64 µg/ml	VEB 14 VEB-25
Phenotypic and genotypic analysis of KPC-51 and KPC-52, two novel KPC-2 variants conferring resistance to ceftazidime/avibactam in the KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST11 clone background	Sun et al(29) 2021	China	4	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	128 µg/ml 256 µg/ml	KPC-33 (2 cepas) KPC-51 (1 cepas) KPC-52 (1 cepas)
Ceftazidime-Avibactam Resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> Sequence Type II Due to a Mutation in Plasmid-Borne bla(kpc-2) to bla(kpc-33), in Henan, China	Li et al(24) 2021	China	3	KPC-2	<i>K. pneumoniae</i>	Si	> 256 µg/ml	KPC-33

La farmacocinética de ceftazidima/avibactam es de tipo lineal para dosis de 2g/0,5g, en el caso de que se administre en una única inyección intravenosa, con la particularidad de que ambos componentes se unen de forma muy lábil a proteínas plasmáticas, alrededor de un 7-10%, y con una característica importante y es que no capaces de ser metabolizados por el tejido hepático. (25, 27, 29, 34, 35)

De esta forma la ceftazidima es eliminada por orina sin modificaciones, es decir, sin metabolizar, por un proceso de fil-

tración glomerular. Sin embargo, el avibactam se elimina alrededor del 97% por orina sin metabolizar por mecanismos de secreción tubular y filtración glomerular. (25, 27, 29, 34, 35)

En pacientes sanos y que tienen un funcionamiento renal adecuado o normal, cuando se administran dosis repetidas de ceftazidima/avibactam durante once días no se pudo observar que se produjeran acumulaciones significativas de estos dos componentes, por lo que se sugiere

Tabla 8. Duración del tratamiento en pacientes con índice de aclaramiento de creatinina superior a 51 mL/min (34).

Tipo de infección	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada <sup>1,2</sup>	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda <sup>2</sup>	5-10 días <sup>3</sup>
Neumonía nosocomial. Neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones debidas a bacterias Gram negativas <sup>1,2</sup>	Guiado por la gravedad de la infección, los patógeno (s), y la evolución clínica y bacteriológica del paciente <sup>4</sup>

que existe una buena eliminación de la formulación. (25, 27, 29, 34, 35)

Tanto la ceftazidima como el avibactam tienen una vida media que se situaría en torno a las dos horas. Las concentraciones plasmáticas de esta formulación van a ir aumentando conforme se aumente la dosis administrada, sin ser capaces de provocar alguna alteración. Como dato significativo podemos afirmar que la concentración máxima y el área bajo la curva (AUC) son de alrededor del treinta por ciento. (25, 27, 29, 34, 35)

Otra particularidad es que, aproximadamente el 38% de la concentración de avibactam administrado es capaz de penetrar en líquido cefalorraquídeo (LCR). (25, 27, 29, 34, 35)

Ceftazidima/avibactam se administran por vía intravenosa cada 8 horas y con una perfusión de dos horas. (29)

### 5.5. Ceftazidima /avibactam en infecciones intraabdominales complicadas

Las infecciones intraabdominales están constituidas por multitud de cuadros clínicos producidos por una amplia variedad de bacterias o microorganismos. Cuando hablamos de una infección intraabdominal complicada, nos referimos a infecciones que afectan a varios órganos, incluyendo, generalmente, al peritoneo. Las bacterias más comunes

aisladas en estas infecciones suelen ser: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, y *Pseudomonas aeruginosa*, esto es en cuanto a bacterias Gram (-). Sin embargo, las bacterias más frecuentes en Gram (+) son: *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp* y algunos anaerobios como *Bacteroides fragilis*. (28)

El estudio base es el RECLAIM. En este estudio se comprobó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de ceftazidima/avibactam, administrado conjuntamente con metronidazol, frente a la acción de meropenem. (28)

La conclusión final de este estudio fue que la eficacia de ceftazidima/avibactam + metronidazol fue muy semejante a la acción del meropenem. Tan solo existía una diferencia de +3,5% en favor de meropenem, en cuanto a la eficacia. (28)

El estudio RECLAIM se trata de un estudio en Fase 3, a doble ciego y realizado en diferentes centros, en el cual se compara ceftazidima/avibactam+metronidazol, con meropenem, para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas. (34)

Los pacientes que se incluían en el estudio RECLAIM eran pacientes con edades comprendidas entre 19 y 90 años, que presentaban infección intraabdominal grave. En este estudio se formaron dos grupos, a un grupo se le administró ceftazidima/avibactam+metronidazol en concentra-

Tabla 9. Dosis de ceftozolano/Tazobactam y ceftazidima/avibactam en individuos con insuficiencia renal (29).

Clearance creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas	
	Ceftozolano/tazobactam	Ceftazidima/avibactam
>50	1/0,5 g cada 8 horas	2/0,5 g cada 8 horas
30 - 50	500/250 mg cada 8 horas	1/0,25 g cada 8 horas
16- 29	375/ 125 mg cada 8 hs	750/0,1875 mg cada 12 horas
6-15	-	750/0,1875 mg cada 24 horas
Enfermedad renal terminal en hemodiálisis	Dosis de carga de 750 mg (500/250 mg) y luego 100/50 mg cada 8 hs*	750/0,1875 mg cada 48 horas*

\*Los días de hemodiálisis administrar la dosis tan pronto como pueda luego de finalizada la sesión

ciones de 2000 mg/500mg en 2 horas de ceftazidima/avibactam y 500 mg/8 horas de metronidazol. En el otro grupo se administró meropenem en concentraciones de 1000 mg cada 8 horas y durante treinta minutos. (34)

Para los pacientes que presentaban insuficiencia renal la dosis de ceftazidima/avibactam fue ajustada a su perfil y según los criterios que indicamos anteriormente. El objetivo principal del estudio es comprobar y verificar si el tratamiento con ceftazidima/avibactam es comparable en términos clínicos de curación con el tratamiento con meropenem. (34)

No obstante, como datos secundarios a evaluar en este estudio podemos citar los siguientes: cuantificar de manera clara la respuesta clínica hasta el final del tratamiento, cuantificar la respuesta microbiológica al final del tratamiento y, por último, evaluar la eficacia clínica de bacterias resistentes a ceftazidima. El resultado final lo podemos clasificar de tres maneras: Curación, fallo e indeterminada. (34)

Con respecto a los resultados obtenidos en el estudio RECLAIM, podemos destacar los siguientes: En primer lugar, no hay evidencia significativa de que haya inferioridad, en cuanto a la eficacia, de ceftazidima/avibactam en comparación con meropenem. En segundo lugar, los índices de curación fueron muy similares, eso sí, un poco superiores con meropenem. (34)

Sin embargo, en pacientes que presentaban un índice de aclaramiento de creatinina bajo, que indicaba insuficiencia renal, la tasa de curación fue, aproximadamente la mitad cuando se administra ceftazidima/avibactam, frente a la administración de meropenem. En el caso de infecciones por *E. coli* el porcentaje de curación con ceftazidima/avibactam fue del 80,4% mientras que con meropenem fue del 87%. (34)

Para la bacteria *K. pneumoniae* la curación fue del 78,4% con la administración de ceftazidima/avibactam y del 75,5% con la administración de meropenem. (34)

Para el caso de infecciones producidas por *P. aeruginosa* el índice de curación fue del 85,7% cuando se administró ceftazidima/avibactam, frente al 94,4% cuando se administró meropenem. (34)

En los pacientes con bacterias Gram (-), que son ceftazidima-resistentes, los índices de curación fueron muy parecidos entre los dos grupos estudiados en el mencionado ensayo. (34)

En los pacientes con infecciones por enterobacterias ceftazidima-resistentes el índice de curación, en el caso de administrar ceftazidima/avibactam fue del 81,8%, mientras que para el caso de la administración de meropenem fue, en torno, al 85,5%, ligeramente superior. (34)

El estudio RECLAIM 3, se incluyeron mujeres que no podían quedarse embarazadas y que presentaran infecciones intraabdominales asociadas con peritonitis. La mayoría de los pacientes presentaban una función renal normal, y a los que presentaban anomalías en la función renal se les ajustó la dosis. (34)

Se formaron dos grupos, en el primer grupo se administró primero un placebo intravenoso, seguido de la ad-

ministración de ceftazidima/avibactam en dosis de 2000mg/500mg, también por inyección intravenosa, y, a continuación, se administró el metronidazol en concentraciones de 500 mg por vía intravenosa. (34)

Al segundo grupo de pacientes, se le administró meropenem en concentraciones de 1000 mg en inyección intravenosa, seguido de un placebo, también por vía endovenosa. (34)

Las administraciones de los fármacos se producían cada 8 horas. Como hemos dicho anteriormente, en los pocos casos que presentaban insuficiencia renal la dosis de ceftazidima/avibactam se ajustó a 1000mg/250mg, es decir, con una relación de 4:1. (34)

En cuanto a los resultados se observó que la administración de ceftazidima/avibactam+metronidazol era muy semejante a la administración de meropenem. (34)

En este ensayo los resultados con respecto a *E. coli* fueron del 92,2% en el caso de la administración de ceftazidima/avibactam+metronidazol, mientras que para la administración de meropenem fueron del 96,3%. Para las bacterias de la familia Enterobacteriaceae, en ambos casos, fueron valores superiores al 90%. Con respecto a *Pseudomonas aeruginosa*, en ambos casos, también, el resultado fue superior al 90%. (34)

Las tasas de curación según sensibilidad o resistencia a ceftazidima fueron:

- En las bacterias de la familia Enterobacteriaceae que son sensibles a ceftazidima, fueron de 91,4% con ceftazidima/avibactam frente a 96,3% con meropenem, siendo para *E. coli* de 92,6% frente a 96,2% respectivamente. (34)
- En el caso de bacterias de la familia Enterobacteriaceae resistentes a ceftazidima, los resultados fueron de un 95,2% en la administración de ceftazidima/avibactam frente a 96% con la administración de meropenem. (34)

En resumen, podemos afirmar que la administración de ceftazidima/avibactam asociado con metronidazol es una buena opción terapéutica para el tratamiento de infecciones intraabdominales graves causadas por bacterias de la familia Enterobacteriaceae y para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, es decir, se demuestra la no inferioridad de ceftazidima/avibactam+metronidazol frente a la acción del meropenem.

En la tabla 10 exponemos los principales estudios clínicos en fase 3 que se han realizado con ceftazidima/avibactam.

Se puede observar que en tres estudios en fase 3 nos indican que el uso de ceftazidima/avibactam+metronidazol, presentan resultados muy similares, en cuanto a eficacia, comparado con el meropenem. (29)

Sin embargo, hay un dato a destacar y es que esta eficacia de ceftazidima/avibactam se ve muy reducida, alrededor del 49%, cuando el paciente presenta un cuadro de insuficiencia renal, ya sea grave o moderada. (29)

En otros estudios se ha comparado el tratamiento de ceftazidima/avibactam contra polimixina y amikacina para el

Tabla 10. Principales estudios realizados con ceftazidima/avibactam (28).

Indicación estudiada	Infección complicada del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda	Infección complicada del tracto urinario, incluyendo pielonefritis aguda (bacterias Gram-negativas resistentes a ceftazidima)	Infección intraabdominal complicada (bacterias Gram-negativas resistentes a ceftazidima)	Infección intraabdominal complicada	Infección intraabdominal complicada
Características del estudio	Multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego, controlado con comparador activo	Multicéntrico, aleatorizado, abierto		Multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego, controlado con comparador activo	Multicéntrico, aleatorizado, doblemente ciego, controlado con comparador activo
Tratamientos comparados	Ceftazidima/Avibactam 2000/500 mg/8 h (IV) Doripenem 500 mg/8 h (IV)	Ceftazidima/Avibactam 2000/500 mg/8 h (IV) Mejor terapia disponible, a criterio clínico*		Ceftazidima/Avibactam 2000/500 mg/8 h (IV) + Metronidazol 500 mg/8 h (IV) Meropenem 2000 mg/8 h (IV)	Ceftazidima/Avibactam 2000/500 mg/8 h (IV) + Metronidazol 500 mg/8 h (IV) Meropenem 1000 mg/8 h (IV) + Metronidazol 500 mg/8 h (IV)
Pacientes aleatorizados	1033	261	23	1066	441
Duración tratamiento	5-14 días	5-21 días	5-21 días	5-14 días	5-14 días
Tasa de curación clínica	Ceftazidina/Avibactam: 71,2% Doripenem: 64,5% Dif: +6,7% (IC <sub>95%</sub> 0,3 a 13,2)	Ceftazidina/Avibactam: 80,0% Mejor terapia disponible: 54,5%	Ceftazidina/Avibactam: 91,7% Mejor terapia disponible: 94,2%	Ceftazidina/Avibactam + Metronidazol: 81,6% Meropenem: 85,1% Dif: -3,5% (IC <sub>95%</sub> -8,6 a +1,6)	Ceftazidina/Avibactam + Metronidazol: 93,8% Meropenem + Metronidazol: 94,0% Dif: -0,2% (IC <sub>95%</sub> -5,5 a +5,0)
Tasa de erradicación bacteriana	Ceftazidina/Avibactam: 77,4% Doripenem: 71,0% Dif: +6,4% (IC <sub>95%</sub> 0,3 a 12,4)	Ceftazidina/Avibactam: 81,9% Mejor terapia disponible: 64,2%	Ceftazidina/Avibactam: 80,0% Mejor terapia disponible: 54,5%		
Referencia	RECAPTURE (Wagenlehner, 2016)	REPRISE (Carmelo, 2016)		RECLAIM (Mazuski, 2016)	RECLAIM 3 (Qin, 2017)

tratamiento de infecciones producidas por *Klebsiella* spp, que, además es resistente a carbapenem. En este estudio se pudo observar que hay una significativamente mayor efectividad de ceftazidima/avibactam, en contraposición de la polimixina y amikacina. (29)

Otro estudio realizado para ver la mortalidad intrahospitalaria cuando se administraba ceftazidima/avibactam a pacientes con infecciones resistentes a otros antibióticos, se observó que se obtenían resultados moderadamente buenos con esta asociación farmacológica, así, por ejemplo, en este estudio se observó una tasa de muerte intrahospitalaria del orden del 32% sobre un total de 60 pacientes. (29)

Cuando se evalúa el tratamiento de bacteriemia producida por enterobacterias que son resistentes a carbapenem, en

pacientes con patologías hematológicas se observó que el índice de curación clínica era mucho más elevado cuando se administraba ceftazidima/avibactam, en torno al 86%. (29)

En otro estudio en el que participaron 36 pacientes con infecciones graves y resistentes a carbapenem, se administró ceftazidima/avibactam observándose que se producía una tasa de aproximadamente el 74%, tanto en la cura clínica como microbiológica. (29)

En otro ensayo clínico realizado en Italia por Tumbarello (29, 36), se cogieron 138 pacientes que presentaba infección grave por *Klebsiella pneumoniae*, productora de KPC y se les administró ceftazidima/avibactam.

En este estudio se pudo comprobar que la mortalidad al mes de haber administrado la ceftazidima/avibactam era

Tabla 11. Actividad de ceftazidima/avibactam frente a aislamientos clínicos de Enterobacteriaceae y Pseudomonas aeruginosa (29, 37).

Grupo (Nro)	Clase de β-lactamasa (Nro) y sub-clase (Nro)	Especies bacterianas (Nro)	% Susceptibilidad					
			CAZ/AVI	AMK	Col	Fosfo	Mero	Tige
Enterobacterias (518)	Carbapenemasas clase A (183) KPC (179), otras (4)	<i>K. pneumoniae</i> (110), <i>E. cloacae</i> (24), <i>S. marcesens</i> (17), <i>E. coli</i> (9), otras (23)	99	53	68	79	3	86
	Carbapenemasas clase D (183) OXA-163 (168), otras (15)	<i>K. pneumoniae</i> (128), <i>E. cloacae</i> (16), <i>E. coli</i> (16), <i>S. marcesens</i> (10), otras (13)	98	57	86	74	31	68
	Carbapenemasas clase B (76) NDM (64), VIM (7), IMP (5)	<i>K. pneumoniae</i> (29), <i>Providencia rettgeri</i> (17), <i>E. cloacae</i> (9), <i>E. coli</i> (7), otras (14)	0	49	66	60	0	45
	Productoras duales de carbapenemasas (4) Clase A + clase D (4)	<i>E. cloacae</i> (2), <i>K. oxytoca</i> (1), <i>E. coli</i> (1)	100	100	75	25	0	100
	Productores duales de carbapenemasas (10) NDM + IMP (6), NDM + KPC (4)	<i>K. pneumoniae</i> (7), <i>E. cloacae</i> (1), <i>K. oxytoca</i> (1), <i>E. coli</i> (1)	0	50	75	88	0	70
	Enterobacterias RC no productoras de carbapenemasas (62) BLEE (40), AmpC (22)	<i>K. pneumoniae</i> (28), <i>E. cloacae</i> (20), <i>E. coli</i> (6), otras (8)	100	73	73	69	46	78
Pae (183)	Carbapenemasas clase A (40) KPC-2 (38), GES-5 (2)	NA	95	90	100	NA	0	NA
	Carbapenemasas clase B (28) IMP (8), VIM (11), NDM (2), SPM (7)	NA	0.4	24	96	NA	6	NA
	Productores duales de carbapenemasa (2) IMP-VIM (1), IMP-NDM (1)	NA	0	0	100	NA	0	NA
	BLEE clase A (20) GES-1 (17), PER-2 (1), CTX-M-15 (2)	NA	90	63	90	NA	5	NA
	Beta-lactamasas clase D (20) OXA-1 (20)	NA	90	6	98	NA	6	NA
	No BLEE, no carbapenemasas (73)	NA	73	38	99	NA	9	NA

bastante menor que el de otros grupos que habían recibido otros antimicrobianos. (29, 36)

Por último, destacar el estudio realizado en la Republica de Argentina referentes a la actividad de ceftazidima/avibactam frente a aislamientos clínicos de bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes en doscientos diecinueve hospitales, comparándola con la actividad de otros antimicrobianos como son la AMK (amikacina), col (colistín), Fosfo (fosfomicina), mero (meropenem) y Tige (Tigeciclina). (29)

Los resultados de estos estudios se pueden apreciar con más claridad en la tabla siguiente, 11, en donde se indican

las clases de β-lactamasas (Nro), así como las subclases (Nro), junto con las especies bacterianas. (29, 37).

### 5.6. Ceftazidima/avibactam frente a infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo la pielonefritis aguda

La bacteria más frecuentemente hallada en las infecciones del tracto urinario suele ser *Escherichia coli*, que suele aparecer en infecciones no complicadas y en embarazadas. (28)

Cuando hay infección del tracto urinario complicada, suele aparecer *E. coli*, pero, además, estas infecciones se sue-

len acompañar de otras bacterias como pueden ser *Proteus spp*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp*, y *Providencia spp*. (28)

En casos de sondaje vesical, también se han encontrado bacterias *E. faecalis* y levaduras del género *Cándida*. Sin embargo, si la infección del tracto urinario se ha producido durante la hospitalización del paciente (nosocomial), entonces es frecuente encontrar bacterias del tipo *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Staphylococcus*. (28)

Por lo general la duración del tratamiento de una infección del tracto urinario complicada suele oscilar entre siete y catorce días. (28)

El estudio base en este caso es el estudio o ensayo RECAPTURE, que se trata de un estudio en fase 3, a doble ciego, multicéntrico y con doble enmascaramiento.

En este estudio se compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam frente a doripenem.

Los criterios de inclusión de pacientes para este estudio son muy semejantes al estudio RECLAIM, pero en este caso, se incluían pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas, y, además, se incluía la pielonefritis aguda y grave. (34)

El tratamiento se realizó con ceftazidima/avibactam en dosis de 2000mg/500mg por inyección endovenosa cada ocho horas de pauta, frente a 500mg cada ocho horas de doripenem, al menos durante unos cinco días. (34)

No obstante, a posteriori se podía cambiar a la administración oral usando ciprofloxacino en dosis de 500 mg con una pauta de 12 horas. También se podía administrar trimetoprim-sulfametoxazol en dosis de 160mg/800mg, con una pauta de doce horas, en el caso de que existieran bacterias resistentes al ciprofloxacino. (34)

Con respecto a los resultados microbiológicos se observó que en la mayoría de las infecciones solamente había una bacteria responsable de la infección, siendo la bacteria que mayor número de casos de infección producía la correspondiente a *Escherichia coli*, 74%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (12%). (34)

También hay que destacar que aproximadamente un 19% de los pacientes participantes en el estudio contrajeron infecciones del tracto urinario por otras enterobacterias productoras BLEEs. (34)

Pues bien, en todos los casos se pudo observar que los resultados en cuanto a la eficacia de ceftazidima/avibactam eran muy similares a los resultados obtenidos con doripenem, observándose no inferioridad en la administración de ceftazidima/avibactam, como se demuestra en la tabla 12. (34)

En resumen, la respuesta microbiológica fue ligeramente mayor con la administración de Ceftazidima/avibactam, en concreto, 95,2%, frente al 94,7% para doripenem. (34)

Hay otro estudio denominado REPRISÉ, que se trata de un estudio para analizar las infecciones del tracto urinario

Tabla 12. Respuesta microbiológica (34).

Respuesta microbiológica por paciente		CAZ/AVI (N=393)	Doripenem (N=417)	Diferencia <sup>a</sup> (%) IC95% <sup>b</sup>
<10 <sup>3</sup> UFC/mL	Favorable	299 (76,1)	291 (69,8)	6,3 (0,17 a 12,38)
	Desfavorable	63 (16)	85 (20,4)	
	Indeterminada	31 (7,9)	41 (9,8)	
<10 <sup>4</sup> UFC/mL	Favorable	304 (77,4)	296 (71)	6,4 (0,33 a 12,36)
	Desfavorable	58 (14,8)	83 (19,9)	
	Indeterminada	31 (7,9)	38 (9,1)	
<b>Respuesta combinada (respuesta microbiológica y sintomática)</b>				
<10 <sup>3</sup> UFC/mL	Favorable	275 (70)	264 (63,3)	6,7 (0,16 a 13,10)
	Desfavorable	86 (21,9)	111 (26,6)	
	Indeterminada	32 (8,1)	42 (10,1)	
<10 <sup>4</sup> UFC/mL	Favorable	280 (71,2)	269 (64,5)	6,7 (0,3 a 13,12)
	Desfavorable	81 (20,6)	109 (26,1)	
	Indeterminada	32 (8,1)	39 (9,4)	
<sup>a</sup> Diferencia calculada para respuesta favorable (CAZ/AVI menos doripenem). <sup>b</sup> IC para la diferencia se ha calculado usando el método no estratificado Miettinen y Nurminen.				

Tabla 13. Resultados microbiológicos (34).

Respuesta clínica de mMITT en TOC				
Número (%) pacientes				
	IIAc		IIAc+ITUc	
Respuesta	CAZ/AVI + Metronidazol (N=10)	BAT (N=11)	CAZ/AVI <sup>a</sup> (N=154)	BAT (N=148)
Curación	8 (80)	6(54,5)	140 (90,9)	135(91,2)
IC95%	(49,7 a 95,6)	(27 a 80)	(85,6 a 94,7)	(85,9 a 95)
Fallo	0	0	2(1,3)	2 (1,4)
Indeterminado	2 (20)	5 (45,5)	12 (7,8)	11 (7,4)
ITUc				
	CAZ/AVI <sup>a</sup> (N=144)	BAT (N=137)		
Curación	132 (91,7)	129 (94,2)		
IC95% <sup>b</sup>	(86,3 a 95,4)	(89,3 a 97,2)		
Fallo	2(1,4)	2(1,5)		
Indeterminado	10(6,9)	6(4,4)		
a. CAZ/AVI más metronidazol en IIAc.				
b. IC se calculó con el método Jeffreys				

producidas por bacterias Gram (-) y que son resistentes a ceftazidima. Se trata de un estudio en fase 3, multicéntrico, en donde se administra ceftazidima/avibactam frente al mejor tratamiento disponible en la actualidad. Se formaron dos grupos a uno se les administró ceftazidima/avibactam y se le añadió metronidazol, con el otro grupo lo que se hizo es que a unos pacientes se les administró imipinem (50%) y al 37% del resto del grupo se les administró meropenem. (34)

Con respecto a los resultados obtenidos, podemos afirmar, que las tasas de curación fueron semejantes para los distintos tratamientos comparados con la administración de ceftazidima/avibactam+metronidazol. (34)

Sin embargo, la respuesta microbiológica fue mayor para los pacientes con infección del tracto urinario complicada en el grupo de pacientes a los que se les administró ceftazidima/avibactam junto con metronidazol. (34)

Los resultados microbiológicos finales se expresan en la tabla 13.

En el caso de pielonefritis el índice de curación para la administración de ceftazidima/avibactam fue del orden del 92,2%. (34)

En cuanto a la seguridad podemos afirmar que los eventos adversos indeseables ocurrieron de forma similar en los dos grupos de pacientes, siendo los más frecuentes los trastornos gastrointestinales. (34)

Con respecto a la seguridad, se han realizado seis estudios tanto en fase II, como en Fase III, afectando a un total de

1588 pacientes, observándose que los eventos adversos del tratamiento fueron superiores o iguales al 5% de los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam. Entre los eventos adversos más indeseables podemos destacar las náuseas, diarreas, positivo en el test de Coombs directo. Generalmente, estos eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. (34)

En el estudio RECLAIM los eventos adversos se dieron por igual en los dos grupos formados, siendo los más comunes los trastornos gastrointestinales. (34)

En cuanto a la alteración de valores de laboratorio, podemos afirmar que no fueron clínicamente relevantes, produciéndose en cada grupo formado un caso de enterocolitis por *Clostridium difficile*. En el grupo que se administró ceftazidima/avibactam aparecieron un 7,9% de efectos adversos indeseables, mientras que en el grupo que se administró meropenem solamente el 6,8% de los pacientes presentaron eventos adversos. Por último, indicar que se produjeron 37 muertes, de las cuales 21 se corresponden con el grupo al que se les administró ceftazidima/avibactam y 16 corresponden al grupo que se les administró meropenem. Así, para el primer grupo la tasa de muerte fue del 1,3%, mientras que para el segundo grupo la tasa de muerte fue del 1%. (34)

No obstante, todos los estudios mencionados, tanto para infecciones intraabdominales complicadas, como para infecciones del tracto urinario complicadas, presentan algunas deficiencias que tendríamos que tener en cuenta a la hora de presentar los resultados.



### 5.7. Ceftazidima/avibactam frente a neumonías nosocomiales y producidas por ventilación mecánica

Una neumonía es una infección aguda del parénquima pulmonar. La neumonía nosocomial suele presentarse a los dos o tres días del ingreso del paciente en el hospital. Las bacterias Gram (-) que más frecuentemente producen este tipo de infecciones son: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. (28)

En aquellos individuos que están sometidos a ventilación mecánica, la bacteria más frecuentemente aislada es *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, no son frecuentes en la neumonía nosocomial encontrar bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Si suele aparecer frecuentemente como microorganismo productor de

neumonías nosocomiales la *Legionella spp*. En el 25% de los casos las neumonías nosocomiales suelen estar producidas por más de un microorganismo patógeno. (28)

El estudio sobre el cual pivota el tratamiento de ceftazidima/avibactam para neumonías nosocomiales es el estudio REPROVE. Este ensayo es un estudio en fase 3 en donde se compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam frente a meropenem para casos de neumonía incluida la producida por la ventilación mecánica. En el estudio se incluyeron ochocientos ocho individuos, formándose dos grupos, al primer grupo se le administró ceftazidima/avibactam y al segundo grupo se le administró meropenem. Los índices de curación clínica para el primer grupo fueron del orden del 68,8%, mientras que los índices de curación clínica para el segundo grupo fueron del orden del 73%, lo que nos indica que podemos afirmar la no inferioridad de ceftazidima/avibactam frente a meropenem. Sin embargo, no hubo diferencias

Tabla 14. Resultados del estudio realizado por Flamm et al. (40,38).

Agente antimicrobiano (número de aislados)	NN		NAV	
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>
<i>Escherichia coli</i> productor de BLEE	n = 50		n = 29	
Ceftazidima	8	32	16	> 32
Ceftazidima/avibactam	0,12	0,25	0,12	0,25
Ceftriaxona	> 8	> 8	> 8	> 8
Meropenem	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12
Piperacilina/tazobactam	8	> 64	16	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Gentamicina	≤ 2	> 8	4	> 8
Tigeciclina	0,12	0,25	0,12	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	n = 66		n = 32	
Ceftazidima	32	> 32	> 32	> 32
Ceftazidima/avibactam	0,25	1	0,25	2
Ceftriaxona	> 8	> 8	> 8	> 8
Meropenem	≤ 0,12	> 8	≤ 0,12	> 8
Piperacilina/tazobactam	64	> 64	> 64	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Gentamicina	> 8	> 8	4	> 8
Tigeciclina	0,25	2	0,5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a meropenem (CMI ≥ 2 mg/l)	n = 10		n = 10	
Ceftazidima	16	> 32	16	> 32
Ceftazidima/avibactam	4	16	4	32
Cefepime	16	> 16	16	> 16
Meropenem	8	> 8	8	> 8
Piperacilina/tazobactam	32	> 64	64	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Amicacina	4	> 32	8	> 32
Tobramicina	1	> 16	16	> 16
Colistina	1	2	1	2

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CMI: concentración mínima inhibitoria; CMI<sub>50/90</sub>: CMI que inhibe al 50 y al 90% de los aislados, respectivamente.

significativas en cuanto a la seguridad en ambos grupos. (29, 34)

El estudio está pendiente de enviarse a las autoridades sanitarias para su posterior visualización. No obstante, se recomienda utilizar la combinación ceftazidima/avibactam para estas patologías a la misma dosis y pauta de administración que para el resto de las indicaciones. (34)

La recomendación más clara y eficaz de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de neumonías nosocomiales, es cuando dicha infección está producida por bacilos Gram (-). Sin embargo, parece ser que tiene poca actividad frente a estreptococos, muy poca actividad frente a estafilococos y ninguna actividad frente a enterococos. Tampoco presenta actividad frente a *Acinetobacter* ni frente a *Stenotrophomonas*. (38)

Podemos, no obstante, citar o considerar dos estudios en donde se ha analizado la actividad de ceftazidima/avibactam frente a bacilos Gram (-) asociados a infecciones neumónicas, ya sean producidas por ventilación mecánica o no. (38)

En un estudio realizado por Sader et al, (39, 38) en el cual se observaba la eficacia de ceftazidima/avibactam frente a 4.381 bacterias que se habían aislado en pacientes que estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos (grupo 1). En el grupo dos se incluyeron a 14.483 bacterias que se habían aislado en pacientes que no estaban hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos. Los resultados fueron los siguientes: (39)

- De los dos grupos formados los llamados UCI y los llamados no UCI, se comprobó que la administración de ceftazidima/avibactam fue activa frente al 99,8% de las bacterias de la familia Enterobacteriaceae, para los pacientes que se encontraban hospitalizados en las UCIs. El resultado para el grupo que no estaba en las UCIs fue del 100%.
- Para neumonías producidas por ventilación mecánica el resultado fue del 99,1%.
- Para el caso de cepas multirresistentes y extremadamente resistentes el resultado fue del 99,3% y 96,5%, respectivamente.
- Para neumonías por ventilación mecánica producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, el resultado fue del 97,3% de eficacia de ceftazidima/avibactam.

En otro estudio realizado por Flamm et al (40, 38), se analizó la actividad de ceftazidima/avibactam frente a bacilos Gram (-) aislados de pacientes que presentaban neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica. Los resultados obtenidos con la administración de ceftazidima/avibactam fueron significativamente buenos y se exponen en la tabla 14.

Por otra parte, mencionar el estudio realizado por Tuon et al., 2018 (41), en el cual se analizó la efectividad de ceftazidima/avibactam frente a *Escherichia coli*, observándose que la administración de este fármaco reduce de manera significativa la concentración mínima inhibitoria en un 94,1 y ochenta por ciento. (41)

En un estudio in vitro realizado en Europa, España y Australia y en el cual se aislaron 276 cepas de *Klebsiella pneumoniae* que presentaban resistencia a meropenem, resultaron que, aproximadamente el 98,9% de estas cepas aisladas eran sensibles a ceftazidima/avibactam. (42)

Posteriormente, se realizó otro estudio, pero esta vez con cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a meropenem y se observó que en un 67,4% eran sensibles a la acción de ceftazidima/avibactam. Sin embargo, cuando el estudio se repitió con enterobacterias no productoras de carbapenemasas, entonces el 100% de las cepas aisladas de enterobacterias presentaban alta sensibilidad a la administración de ceftazidima/avibactam. (42)

Con respecto a *Klebsiella pneumoniae*, se realizó un estudio entre los años 2009-2017, por parte de la Universidad de Pittsburgh, en pacientes que presentaban esta bacteria, pero en su variedad resistente a carbapenemasas. (42)

Se formaron cuatro grupos, en un primer grupo se administró ceftazidima/avibactam, en un segundo grupo se administró un carbapenémico más un aminoglucósido, en el tercer grupo se administró un carbapenémico más colistina y en un cuarto grupo se administraron otros antimicrobianos distintos. Pues bien, los resultados fueron los siguientes: en el primer grupo el índice de curación fue del 85%, para el segundo grupo fue del 48%, para el tercer grupo fue del 40% y para el cuarto grupo el índice fue del 37%. (42)

Podemos, a su vez, citar otro estudio que compara la efectividad de ceftazidima/avibactam frente a colistina y que medía el número de fallecimientos con ambos tratamientos. Resultó que los pacientes tratados con ceftazidima / avibactam, al transcurrir 30 días de iniciar el tratamiento presentaron un índice de muerte que fue del 9%, mientras que, para el caso de la administración de colistina, este índice fue del 32%. Durante este ensayo se observó que los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam presentaban índices de recuperación significativamente más elevados que los pacientes que habían sido tratados con colistina. (42)

Por tanto, podemos concluir, que todos los datos recopilados en los distintos estudios, tanto para infecciones intraabdominales complicadas, como para infecciones del tracto urinario complicadas, e incluso para neumonías la eficacia de la administración de ceftazidima/avibactam es bastante buena, tanto para enterobacterias como para *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos.

## 5.8. Reacciones adversas a ceftazidima/avibactam

A la hora de prescribir cualquier cefalosporina se tendrá en cuenta si el paciente presenta hipersensibilidad a penicilinas y cefalosporinas.

Las reacciones adversas más frecuentes las podemos clasificar de la siguiente manera:

- Reacciones alérgicas de origen sistémico y anafiláctico. Los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos son los responsables en un 81% de los casos de anafilaxia. En un estudio rea-

lizado por Kaddy et al (43), sobre un total de 125 pacientes se pudo comprobar que en el 76% de los pacientes se presentaron reacciones cutáneas y en el 7,7% se produjo anafilaxia. Dentro de la sintomatología cutánea podemos destacar la urticaria, angioedema y eritema.

- Reacciones alérgicas de origen dermatológico. Entre las lesiones dermatológicas más destacables que están mediadas por la IgE, podemos citar la urticaria y el angioedema. En un estudio realizado en 2010 se encontró que las penicilinas y cefalosporinas están relacionadas directamente con la aparición del síndrome Stevens-Johnson, que puede resultar fatal. También son capaces de producir el llamado síndrome de hipersensibilidad farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). (43)
- Reacciones adversas de origen neurológico. Son debidas a que hay un efecto de inhibición sobre el neurotransmisor GABA. Los eventos más frecuentes de tipo neurológico son: Encefalopatía, hiperexcitabilidad, convulsiones, confusión, tirones musculares, temblores en manos y miembros superiores, el paciente puede escuchar voces inexistentes o alucinaciones como ver cosas que en realidad no lo son y, por último, puede aparecer el coma, y dificultad para respirar y tragar. También pueden producir el síndrome de Hoigne. En concreto la ceftazidima se va visto involucrada en casos de estados epilépticos no convulsivos (NSCE). (43)

- Eventos indeseables de origen gastrointestinal. Son los eventos adversos más frecuentes en este tipo de tratamientos. Suelen ser leves y los síntomas más comunes son: Diarrea, náuseas, vómito, pérdida de apetito, boca seca y dolor abdominal, estreñimiento, dolor de estómago, mareos y dolor de cabeza. Tanto el estreñimiento como la diarrea se debe principalmente a que el antimicrobiano ataca, también directamente a la flora intestinal, incluso puede llegar a producir diarreas mediadas por *Clostridium difficile*. También se puede producir como evento adverso de consideración la llamada colitis asociada a antibióticos. (43, 44)
- Eventos adversos indeseables de origen hematológico. Dentro de este apartado podemos citar la agranulocitosis y la anemia aplásica, que son debidas a la acción de las cefalosporinas sobre las células hematológicas. Eventos de este tipo, pero raros están las leucopenias. También son capaces de interferir en la agregación plaquetaria. (43, 44)
- Reacciones adversas hepáticas. Producen incremento de algunas enzimas hepáticas como la alanina transferasa (ALT), aumento en la concentración de bilirrubina directa, incremento de la enzima aspartato aminotransferasa (AST), aumento de la fosfatasa alcalina y aumento en la concentración total de bilirrubina. Como eventos adversos no inmediatos podemos citar la fiebre y la ic-

Tabla 15

Sistema de Clasificación de Organos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones		Candidiasis (incluyendo candidiasis Vulvovaginal y candidiasis Oral)	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i>  Colitis pseudomembranosa		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Prueba directa de Coombs positiva	Eosinofilia Trombocitosis Trombocitopenia	Neutropenia Leucopenia Linfocitosis		Agranulocitosis  Anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico					Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Parestesia		
Trastornos gastrointestinales		Diarrea  Dolor abdominal  Nauseas  Vómitos	Disgeusia		
Trastornos hepatobiliares		Elevación de alanina aminotransferasa  Elevación de aspartato aminotransferasa  Elevación de fosfatasa alcalina en sangre  Elevación de gamma-glutamyltransferasa			Ictericia

Tabla 16. Continuación de la tabla 15 (46).

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	No conocida
		Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción maculopapular Urticaria Prurito			Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Eritema multiforme Angioedema Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios			Elevación de creatinina sérica Elevación de urea en sangre Insuficiencia renal aguda	Nefritis tubulointersticial	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Trombosis en el lugar de la perfusión Flebitis en el lugar de la perfusión Fiebre			

tericia. También se pueden producir colestasis, hepatitis granulomatosa, daño hepatocelular o insuficiencia hepática aguda. (43)

- Reacciones adversas de tipo renal. Las más frecuentes es la nefrotoxicidad, nefritis intersticial producida por antimicrobianos, e insuficiencia renal aguda, sobre todo, en cefalosporinas. Y por último hay otros eventos adversos que tenemos que destacar como son la polaquiuria, urgencia urinaria, hematuria o proteinuria. (43)

Todas las cefalosporinas presentan una serie de eventos adversos, que en algunos casos son motivo de intervención médica. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la eosinofilia (número de eosinófilos superior al normal), que va a necesitar de atención médica de forma inmediata dada su gravedad. (45)

Por otra parte, no es recomendable tomar alcohol durante el tratamiento con cefalosporinas, pues hay algunas de estas que presentan en posición 3 un radical del tipo metil-tio-tetrazol, que con el alcohol pueden originar reaccio-

nes de tipo disulfiran (rubor, cefalea, dolor en el pecho, vómitos debilidad, etc). (45)

En las siguientes tablas 15 y 16, podemos ver la frecuencia de eventos adversos según los órganos afectados. (46)

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) Frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) Raras ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ ) Frecuencia no conocida

### 5.9. Posología en adultos

Vamos a distinguir dos tipos de posología, por así decirlo, una en la cual el aclaramiento de creatinina (CrCL) es superior a 50 mL/min, y el otro para adultos con aclaramiento de creatinina (CrCL) inferior o igual a 50 mL/min.

En las siguientes tablas 17 y 18 se expresa la posología para ambas poblaciones.

Tabla 17. Posología en adultos con CrCL superior a 50 mL/min. (46).

Tipo de infección	Dosis de ceftazidima/avibactam	Frecuencia	Tiempo de perfusión	Duración del tratamiento
IIAc <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-14 días
ITUc, incluyendo pielonefritis <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	5-10 días <sup>4</sup>
NAH/NAV <sup>3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	7-14 días
Bacteriemia asociada o presuntamente asociada a cualquiera de las infecciones anteriores	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	La duración del tratamiento debe estar de acuerdo con el lugar de la infección.
Infecciones por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones terapéuticas limitadas <sup>2,3</sup>	2 g/0,5 g	Cada 8 horas	2 horas	A determinar según la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente <sup>5</sup>

Tabla 18. Posología en adultos con CrCL inferior o igual a 50 mL/min. (46).

Grupo de edad	CrCL estimado (ml/min)	Dosis de ceftazidima/avibactam <sup>2,4</sup>	Frecuencia	Tiempo de la perfusión
Adultos	31-50	0,75 g/0,1875 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30		Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	Insuficiencia renal terminal incluyendo hemodiálisis <sup>3</sup>		Cada 48 horas	

## DISCUSIÓN

Hoy en día el mal uso y abuso que se ha producido con la terapia antimicrobiana ha producido la aparición de bacterias que son resistentes a los antibióticos. Este hecho en sí, se está convirtiendo en un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. Por todo ello, la OMS tiene como objetivo prioritario la lucha contra este fenómeno, ya sea aplicando planes de acción estratégicos o favoreciendo la investigación para el desarrollo de nuevos antibióticos.

Este problema de salud pública, está ocasionando gastos disparatados en todos los Sistemas Nacionales de Salud, que en algunos casos son insostenibles. Estos gastos son

debidos, principalmente, a la utilización de tratamientos con fármacos cada vez más caros y que conllevan un mayor tiempo de hospitalización.

Para evitar el tener que utilizar los antibióticos mencionaremos algunas recomendaciones:

- A nivel de la población, las medidas aplicar podrían ser las siguientes: Usar el antibiótico solamente cuando lo indique el clínico, usar estos antibióticos siguiendo estrictamente las indicaciones del médico, unas correctas medidas higiénico sanitarias, usar los alimentos en condiciones higiénicas adecuadas y mantener relaciones sexuales con protección.

- A nivel de planificación política: Desarrollar planes de acción frente a la resistencia de antibióticos, mantener una estricta vigilancia sobre las bacterias multirresistentes, implementar programas para la prevención de infecciones e invertir en investigación.
- A nivel de los profesionales de la salud: evitar las infecciones con medidas higiénico sanitarias saludables, prescribir los antibióticos exclusivamente cuando sean necesarios, notificar aquellas infecciones que son resistente a los antibióticos actuales, informar al paciente de como tiene que tomar el antibiótico, así como sus pautas de administración y usar las vacunas cuando sea posible.

Para la discusión de los resultados obtenidos en los estudios analizados nos vamos a centrar en tres aspectos fundamentales de la ceftazidima/avibactam, el primero será su eficacia como tratamiento de infecciones producidas por bacterias multirresistentes, el segundo será las consideraciones relacionadas con la resistencia bacteriana y el tercer aspecto será su seguridad y tolerabilidad.

El estudio RECLAIM en fase III, donde se comparó la efectividad, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam+metronidazol frente a meropenem. Pues bien, en el estudio ha quedado claro que el tratamiento de ceftazidima/avibactam+metronidazol ha demostrado no inferioridad frente a meropenem. Al mismo tiempo se ha demostrado que los índices de curación son semejantes entre ceftazidima/avibactam y meropenem.

En pacientes con insuficiencia renal la tasa de curación fue de la mitad, aproximadamente, cuando se utilizaba ceftazidima/avibactam frente a meropenem, debido a que hay que ajustar la dosis de ceftazidima/avibactam y, por tanto, reducirla.

Sin embargo, en infecciones producidas por *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, incluyendo cepas productoras de BLEE, los índices de efectividad de ceftazidima/avibactam son muy semejantes a los de meropenem. Esto mismo ocurre en el caso de infecciones por enterobacterias que son ceftazidima- resistentes.

Por todo ello, podemos afirmar que la administración de ceftazidima/avibactam+metronidazol es una buena opción terapéutica para el tratamiento de infecciones intraabdominales, incluida la peritonitis, producidas por enterobacterias y algunas cepas productoras de BLEE (*β-lactamasas de amplio espectro*) frente a otras opciones terapéuticas que se pueden ver muy limitadas por la resistencia de muchas bacterias.

A estas mismas conclusiones llegan otra serie de estudios entre los que podemos destacar el estudio realizado por Sader et al, el estudio de Flam et al, el estudio de Toun et al, y el estudio realizado por la Universidad de Pittsburgh.

En cuanto al tratamiento de infecciones del tracto urinario complicadas, incluida la pielonefritis, el estudio base es el RECAPTURE, en donde se compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam frente a la administración de doripenem. Pues bien, en este estudio también fue demostrada la no inferioridad de ceftazidima/avibactam frente a doripenem. Los índices de curación también fueron semejantes, lo que nos hace concluir que el trata-

miento de ceftazidima/avibactam es una buena opción terapéutica para este tipo de infecciones producidas por bacterias multirresistentes, incluidas aquellas bacterias que son productora de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (BLEE).

En las neumonías nosocomiales y producidas por ventilación mecánica el estudio base es el REPROVE, en donde se compara la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ceftazidima/avibactam frente a meropenem. Pues, también, en este caso la administración de ceftazidima/avibactam mostró la no inferioridad frente a meropenem, con índices de curación semejantes entre las dos opciones terapéuticas administradas.

Sin embargo, no podemos olvidarnos que la aparición de resistencias es un proceso natural evolutivo de las propias bacterias y que, por tanto, algunas bacterias pueden desarrollar estas resistencias, lo que nos hace pensar que el uso de estos fármacos debe de hacerse bajo protocolos estrictos y en condiciones de extrema seguridad para reducir o minimizar los procesos de creación de resistencias por parte de las bacterias.

Los estudios clínicos anteriormente mencionados nos muestran que ceftazidima/avibactam muestra un perfil de seguridad y tolerabilidad bastante bueno. No obstante, como cualquier fármaco no está exento de efectos adversos indeseables.

Por tanto, para su administración es importante evaluar los riesgos personales frente a la eficacia del medicamento. Además, deberemos de tener en cuenta si el paciente sufre enfermedades hepáticas o renales para la correcta administración de ceftazidima/avibactam.

En definitiva, ceftazidima/avibactam es una buena opción terapéutica que ha demostrado satisfactoriamente su eficacia en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes, tanto en infecciones intraabdominales complicadas, como en infecciones del tracto urinario complicadas y en neumonías nosocomiales o producidas por ventilación mecánica.

Su amplio espectro de acción y su capacidad para combatir cepas productoras de BLEE y carbapenemasas lo convierten en una opción terapéutica valiosa en situaciones donde las opciones de tratamiento pueden verse limitadas. Sin embargo, la resistencia bacteriana y la seguridad individual deben considerarse cuidadosamente al utilizar ceftazidima/avibactam, y se debe fomentar su uso racional como parte de los esfuerzos más amplios para abordar el problema de la resistencia antimicrobiana.

## CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que podemos extraer de la presente revisión bibliográfica que hemos realizado sobre la problemática de la aparición de bacterias multirresistentes y del uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones de tracto urinario complicadas y en neumonías nosocomiales y producidas por ventilación mecánica son las siguientes:

1. El uso indiscriminado de antibióticos, así como su mala utilización de la práctica clínica se ha convertido en un auténtico problema de Salud Pública que va a ir en aumento conforme pasen los años, pues ha generado multitud de microorganismos que presentan resistencia a los antibióticos, lo que conlleva a que se produzcan más muertes por infecciones multirresistentes y además ha elevado los gastos sanitarios en este tipo de pacientes hasta límites, que en muchos países son prácticamente insoportables, este es debido, principalmente, a que los tiempos de curación son mayores, necesitando, al mismo tiempo, más recursos para el tratamiento de estas infecciones multirresistentes y utilizando fármacos que cada vez son más caros.
2. En cuanto a la eficacia de ceftazidima/avibactam podemos afirmar, que como se ha demostrado en los estudios clínicos que hemos analizado, baste citar los estudios RECLAIM I, II y III, REPRISÉ y RECAPTURE, han demostrado de forma clara y significativa, que el tratamiento con ceftazidima/avibactam es eficaz para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones del tracto urinario complicadas incluida la pielonefritis y en neumonías nosocomiales y producidas por ventilación mecánica. Así, por ejemplo, podemos decir que el índice de curación que se da con estas bacterias multirresistentes ha oscilado entre un 85 y un 90%, aproximadamente. También ha quedado lo suficientemente acreditada su eficacia contra cepas de bacterias de la familia Enterobacteriaceae que son productoras de BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), así como en algunos aislamientos resistentes a carbapenemasas.
3. Ceftazidima/avibactam presentan un amplio espectro de acción que abarca a un gran número de bacterias denominadas Gram (-), dentro de las cuales podemos incluir a bacterias de la familia Enterobacteriaceae, entre las que podemos citar a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* y por supuesto, también es activa frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Incluso se ha evidenciado su eficacia frente a bacterias como *Acinetobacter baumannii*.
4. No podemos olvidar que la resistencia a los antibióticos es un proceso natural de la bacteria y que está en constante evolución, por lo que algunas bacterias son capaces de producir nuevamente mecanismos de resistencia adicionales o mutaciones que puedan interferir o disminuir la eficacia de ceftazidima/avibactam frente a este tipo de microorganismos multirresistentes.
5. En cuanto a los estudios analizados, referentes a su seguridad y tolerabilidad, podemos afirmar que el tratamiento con ceftazidima/avibactam se ha considerado como seguro y con una buena tolerabilidad. No obstante, se han anunciado algunos eventos adversos indeseables en bastantes pacientes. Este fármaco no deberá, de ninguna manera, ser administrado en pacientes que previamente han presentado reacciones de hipersensibilidad como la anafilaxia, con la administración de penicilinas o cefalosporinas. Siempre tendremos que valorar o buscar en la práctica clínica la mejor relación posible entre efectividad y seguridad, a la hora de prescribir el tratamiento.

6. Debido a que conocemos sobradamente el problema que hay con la resistencia bacteriana a los antibióticos, deberemos apuntar que el tratamiento de ceftazidima/avibactam debe de efectuarse de manera responsable y con mucha precaución, para intentar reducir al mínimo la producción de resistencias bacterianas. Su uso será siempre bajo vigilancia médica, en medios hospitalarios y en situaciones que justifiquen claramente su uso, siguiendo de manera estricta los protocolos clínicos desarrollados por las autoridades sanitarias.

En resumen, podemos concluir afirmando que ceftazidima/avibactam es una buena opción terapéutica para el tratamiento de infecciones que están producidas por bacterias que presentan multirresistencia, en concreto las bacterias que son productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. No obstante, su acción se puede ver disminuida de forma drástica por el proceso evolutivo de resistencia de las propias bacterias, lo que nos indica que debemos de hacer un uso racional y responsable de estos fármacos.

Por otra parte, tenemos que advertir que la administración de ceftazidima/avibactam a pacientes con insuficiencia renal o con aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min debe realizarse con un ajuste de la dosis a administrar.

Por último, indicar que es fundamental para evitar, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias, hacer un uso responsable de estos medicamentos en la práctica clínica, así como aplicar planes nacionales contra la resistencia a los antibióticos a nivel mundial. Por eso creemos que es fundamental la iniciativa llevada a cabo por la OPS, la OMS, la FAO, la OIE y la UE. Por todo ello, creemos que la utilización de vacunas, el uso de medidas higiénico sanitarias adecuadas y un control exhaustivo sobre las normas higiénicas en el hospital, constituirán en sí, el mejor mecanismo posible para evitar la multirresistencia de las bacterias. (47)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Juan Ignacio Alós. Elsevier. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Vol. 33. Núm. 10. páginas 692-699 (Diciembre 2015) DOI: 10.1016/j.eimc.2014.10.004 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-una-crisis-S0213005X14003413>
2. Cantón R, Lifschitz E, Aranaz JM, Ferrer R, Ramírez P, Salavert M, Soriano A, Fernández Díaz JM, Barberán J. Informe sobre Resistencia Antimicrobiana. 2022. Hiris Innovation Technologies. ISBN: 978-84-09-45294-1. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninnip-cajpcgclclefindmkaj/https://www.hiris.care/site/wp-content/uploads/Informe-HIRIS-RAM-FINAL.pdf>
3. Portal de medicamento. Ojo de Markov número setenta y uno - marzo 2018. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/fr/terapeutica/ojo-markov/nuevos-antibioticos-multirresistentes-fortalezas-debilidad>

4. OMS. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
5. Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud. "La resistencia antimicrobiana pone en riesgo la salud". 3 de marzo de 2021. Internet. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-riesgo-salud-mundial#:~:text=M%C3%A1s%20de%20700%20mil%20muertes,p%C3%A9rdidas%20econ%C3%B3micas%20que%20superar%C3%ADan%20los>
6. Internet. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335947>
7. Jorge Calvo, Luis Martínez-Martínez. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Volumen 27, Número 1, enero de 2009, páginas 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
8. Autores: Jorge Calvo, Luis Martínez-Martínez. Mecanismo de Acción de los Antimicrobianos. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.11.001 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-mecanismos-accion-antimicrobianos-S0213005X08000177>
9. Antonio Palomo. Internet. Disponible en: [https://www.3tres3.com/articulos/resumenes-aasv-2019-antibioticos\\_41055/](https://www.3tres3.com/articulos/resumenes-aasv-2019-antibioticos_41055/)
10. Zamora Marín R, Areu Regateiro A, Gundián J, Manresa R, Sánchez Julieta, Morales Sirgado R. Acta médica 1998;8(1):40-7. Disponible en: <https://www.studocu.com/es-mx/document/universidad-autonoma-de-tlaxcala/farmacologia/cefalosporinas/7656566>
11. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. Vol. 11 N.º1 – 1998. Intenet. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v11n1/cefalosporinas.htm>
12. Lansing M, Prescott, John P. Harley, Donald A. Klein, Microbiology 1999The MacGraw-Hill companies, Inc. Disponible en: <https://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/05paredbios.htm>
13. Juan Ignacio Alós. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(10):692-699. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe (Madrid). Disponible en: [WWW.elsevier.es/eimc](http://WWW.elsevier.es/eimc)
14. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoian I., Leza J.C., Moro M.A., Portolés A. (2008). Farmacología Velazquéz. Básica y Clínica. Buenos Aires: Editorial Panamericana.
15. Tafur, J. D., Torres, J. A. & Villegas, M. V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Centro Internacional de Investigaciones Médicas.
16. Pérez-Cano, H. J. & Robles-Contreras, A.. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Revista Médica MD, 4(3), pp. 186-191.
17. Brooks G.F, Carrol K.C., Butel J.S., Morse S.A., Mietzner T.A. (2011). Microbiología Médica. México: McGraw Hill Interamericana Editores S.A de C.V.
18. Carrión Peregrina, MD. Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.
19. Sergio Mella M. Claudia Zemelman M. Helia Bello T. Mariana Dominguez Y. Gerardo Gonzalez R. Raúl Zemelman Z Revista chilena de infectología. Versión impresa ISSN 0716-1018. Rev. chil. infectol. v.18 n.1 Santiago 2001. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182001000100002>
20. Manual Merck. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/cefalosporinas>
21. Dávalos Moscol, Milagros. Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna - Vol. 11 N.º1 – 1998. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v11n1/cefalosporinas.htm>
22. Suarez C. 2009. Enferm infecc Microbiol Clin 27 (2): 116-119. Disponible en: <https://docplayer.es/23626382-Betalactamasas-como-mecanismo-de-resistencia-en-bacterias-gram-negativas-y-su-deteccion-por-pcr-convencional.html>
23. Internet. Wikipedia. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Ceftazidima>
24. Carmeli, Y., Amstrong, J., Laud, P., Newell, P., Wardman A & Stone, G. (2016). Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections. The Lancet Infection Diseases, 16, 661-673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4)
25. Shirley, M. (2019). Ceftazidime- Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs., 78, 675-692. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>
26. Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., & Karlowsky, J. (2014). Ceftazidime– avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evidence, 9, 13-25. <https://doi.org/10.2147/CE.S40698>
27. 2021 Ugalde Solera y Mora Salazar. vol 5, número 1 Febrero 2021 - Marzo 2021 DOI: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i1.206>
28. Zavicefta. Pfizer. PAM. Panorama actual del medicamento 2017; 41(409):1058-1064. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/documentos/2017/12/5/120303.pdf>
29. Laura Barcelona, Corina Nemirovsky, María José López Furst, Lautrao de Vedia y Comisión de uso adecuado Adecuado de Antibióticos y otros Recursos de



- la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). DOI: <https://doi.org/10.52226/revista.v28i103.62>
30. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second Generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(2): 234-41.
  31. Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Anandan S, Ramasubramanian V, Swaminathan S, et al. Newer  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase inhibitor for multidrug-resistant gram-negative infections: Challenges, implications and surveillance strategy for India. *Indian J Med Microbiol*. 2018; 36(3): 334-43.
  32. Daniel Fernando Idrovo Condo. Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a ceftazidima avibactam. Revisión Sistemática. <https://orcid.org/0000-0003-3883-648X>. VIVE. Revista de Investigación en Salud. <https://revistavive.org>. Volumen 5 No. 13 enero-abril 2022. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i13.1146> ISSN: 2664-3243
  33. Antinori E, Unali I, Bertonecelli A, Mazzariol A. Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) producer resistant to ceftazidime-avibactam due to a deletion in the bla KPC3 gene. *Clin Microbiol Infect*. Julio de 2020;26(7):946.e
  34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftazidima/avibactam. IPT, 1/2018. V1. Fecha de publicación: 9 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceftazidima-avibactam-Zavicefta-antibioticos.pdf>
  35. Hidalgo, J., Vinluan, C., & Antony, N. (2016). Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/non-beta-lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2379- 2386. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S110946>
  36. Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C et al. Efficacy of Ceftazidime- Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing K. pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2019; 68 (3): 355-64)
  37. Pasteran F, Danze D, Menocal A, Dattero ME, Soken L, Albornoz E et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against contemporary carbapenem-resistant/ carbapenemase-producing Enterobacteriales and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates from Argentina. 29th ECCMID, realizado en Amsterdam, Holanda, 13-16 abril, 2019. P-1149.
  38. José Garnacho Monteroa, y Jordi Carratalà. Unidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Supl 2):30-5. [www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)
  39. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:53-9
  40. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalized patients, including ventilated patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47:235-42
  41. Tuon, F. F., Rocha, J. L., & Formigoni-Pinto, M. R. (2018). Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection*, 46(2), 165-181. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1096-y>
  42. Muñoz Ángulo N, Arsanios Martín D, Cubides Díaz D.A. *Universitas Medica Colombia* V. 62 No. 2 Abril-Junio 2021 ISSN 0041-9095. Doi:<https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-2.nich> Hincapié Morales, Paulo Andrés; García Bastos, Jesús Leonardo; Gómez Marín, Daniela; Mejía Londoño, Laura; Holguín Tamayo, Andrea; Uribe Cárdenas, Paula Andrea; Valencia Ortiz, Nelcy Lorena; Berrouet Mejía, Marie Claire. *Medicina U.P.B.*, vol. 40, núm. 1, 2021, -Junio, pp. 55-64. Universidad Pontificia Bolivariana Colombia. DOI: <https://doi.org/10.18566/medupb.v40n1.a08>. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=159066047016>
  43. MedLine plus. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a615018-es.html>
  44. Internet. Disponible en: <https://cefalosporinas.wordpress.com/2010/09/06/efectos-adversos-de-las-cefalosporinas/>
  45. Magda Gutiérrez A. y Cecil Fandiño. *Rev. chil. infectol.* vol.38 no.1 Santiago feb. 2021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000100007> Versión impresa ISSN 0716-1018. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182021000100007](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000100007)
  46. Ficha técnica de Zavicefta. Internet. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_es.pdf)
  47. Martín G, Carmona O. *Rec.Soc.VenMicrobiol.v.23 n.1. PREVENCIÓN DE LA RESISTENCIA BACTERIANA A ANTIMICROBIANOS. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS*. Disponible en: [https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562003000100013#:~:text=El%20mejor%20mecanismo%20para%20prevenir%20control%20de%20las%20infecciones%20nosocomiales.](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562003000100013#:~:text=El%20mejor%20mecanismo%20para%20prevenir%20control%20de%20las%20infecciones%20nosocomiales.)