

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Utilización de ceftazidima/avibactam en el hospital: ¿cuándo?, ¿dónde?, ¿cómo?

Esther Calbo^a y Miguel Salavert^{b,*}

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftazidima/avibactam
Betalactamasas
Carbapenemasas
Multirresistencia

Ceftazidima/avibactam llega a un escenario clínico ocupado por una creciente resistencia a los antibióticos betalactámicos. La combinación aporta la novedad de un inhibidor de betalactamasas no betalactámico activo frente a las betalactamasas de clases A, C y algunas de clase D (OXA-48) combinado con una cefalosporina de contrastada eficacia. El reto consiste ahora en utilizar el nuevo fármaco de tal forma que logremos aprovechar todo su potencial clínico y, además, alarguemos al máximo el rendimiento y tiempo de vida activa de la combinación. Los estudios pivotaes desarrollados han dado lugar a las indicaciones aprobadas a día de hoy. No obstante, los datos provenientes de modelos animales, así como la experiencia acumulada en más de tres décadas de uso de ceftazidima, permiten augurar el uso con éxito de ceftazidima/avibactam como tratamiento potencial de los síndromes y patógenos tradicionalmente abordados con esta cefalosporina antipseudomónica. Quedan por responder preguntas sobre el uso de ceftazidima/avibactam en pacientes con insuficiencia renal (IR) y en poblaciones especiales de gran interés clínico como pacientes críticos, grandes quemados, inmunodeprimidos y otros. Ceftazidima/avibactam presenta un rasgo diferencial por el momento único, que es su actividad frente a determinadas enterobacterias resistentes a carbapenémicos, a diferencia de la otra nueva combinación de un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas que le precede (ceftolozano/tazobactam). Esto lo convierte en un fármaco de elevado valor clínico que conviene preservar y usar de forma prudente, fundamentalmente en pautas de tratamiento dirigido, evitando en la medida de lo posible los tratamientos empíricos, excepto en áreas de alta prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. El condicionante final sobre sus usos potenciales, a la vez que sus limitaciones, será probablemente la epidemiología local de cada centro y la presencia de metalobetalactamasas en cepas bacterianas con multirresistencia.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Use of ceftazidime/avibactam in the hospital: when?, where?, how?

ABSTRACT

Keywords:

Ceftazidime/avibactam
Beta-lactamases
Carbapenemases
Multidrug resistance

Ceftazidime/avibactam reaches the clinical arena while we are fighting against an increasing incidence of beta-lactam resistance. The combination brings the novelty of a non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor active against class A, C and some class D (OXA-48) beta-lactamases combined with a cephalosporin of proven efficacy. The challenge now is to use the new drug in such a way that we can take advantage of all the clinical performance and in turn to maximize its active lifespan. The pivotal studies developed have given rise to the indications approved to date. However, we presume that the use of this new combination will be fully successful in the treatment of syndromes and pathogens traditionally treated with ceftazidime, based on data from the animal model as well as the experience accumulated over three decades of use of this antipseudomonic cephalosporin. There are many questions that remain unanswered such as the use of ceftazidime/avibactam in patients with renal damage and in populations of great clinical interest such as critically ill patients, burned patients, immunosuppressed patients and others. Ceftazidime/avibactam has an exclusive characteristic, which is its activity against certain carbapenem-resistant enterobacteria (CRE). In this sense, ceftazidime/avibactam is a drug of high clinical value that should be preserved and used prudently, fundamentally as a targeted treatment, avoiding the use in empirical treatments except in areas of high prevalence of CRE. At the end, local epidemiology and the presence of metallo-beta-lactamases (in bacterial isolates with multidrug resistance) will justify the final decisions on potential uses.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salavert_mig@gva.es
(M. Salavert).

Introducción

El descubrimiento y desarrollo de los antibióticos constituyó uno de los avances fundamentales de la medicina moderna. Sin embargo, este logro se ha visto amenazado en las últimas décadas por la diseminación de diversos mecanismos de resistencia, especialmente entre los bacilos gramnegativos (BGN). Este fenómeno ha conllevado la pérdida de varios grupos farmacológicos, incluyendo muchos de los agentes betalactámicos, que constituyen la piedra angular de la antibioterapia. Como efecto colateral se ha incrementado el uso de carbapenémicos como fármacos de primera línea en múltiples indicaciones, lo que a su vez se ha seguido de la aparición de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (ERC)¹.

Este serio problema de la resistencia para las generaciones actuales y venideras es lo que conduce a que determinados antimicrobianos, tras años de estudios y pruebas, casi queden fenecidos al nacer y al llegar a la arena clínica o, bien al contrario, se les augure una posible larga estancia entre nosotros y vienen para quedarse unos años, o tal vez décadas.

Tras su nacimiento, en el seno de la investigación y los ensayos clínicos, el desarrollo, crecimiento, longevidad mayor o menor y la senescencia de determinados antimicrobianos es evidente que no dependen solo de sus características, propiedades, bondades y virtudes, y de algunos defectos o limitaciones en su diseño o como molécula, sino del ecosistema, de la coyuntura y de la denominada familiarmente “cruda realidad”.

Hoy mismo, antes de comercializarse ceftazidima/avibactam y difundirse su uso en nuestro país, se nos pregunta, y así parece que debemos posicionarnos en este capítulo, sobre ¿cuál es el papel actual y la perspectiva de futuro inmediato en el uso de ceftazidima/avibactam? El presente artículo pretende así responder al *cuándo*, *cómo* y *dónde* este antibiótico aporta un valor añadido al tratamiento de infecciones causadas por bacterias con multiresistencia (BMR).

¿Cuándo usar ceftazidima/avibactam? Estado actual de las resistencias en bacilos gramnegativos y microorganismos candidatos al tratamiento con ceftazidima/avibactam

Una de las formas de mantener la actividad de los betalactámicos ha consistido en el desarrollo de los inhibidores de betalactamasas. Los antiguos inhibidores, la mayoría del grupo de las sulfonas, actúan provocando una disminución relativa de la enzima disponible para causar la hidrólisis de los betalactámicos, bien uniéndose de forma competitiva y transitoria al centro activo de la enzima o bien mediante la inhibición suicida (la enzima convierte al inhibidor en una sustancia reactiva en su centro activo), que causa una inactivación irreversible de las enzimas. El ácido clavulánico y el tazobactam pertenecen a este grupo y son potentes inhibidores de la mayor parte de las betalactamasas de la clase A de Ambler (con excepción de las KPC), pero sin actividad sobre las de las clases B, C y D².

Avibactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas sintético. Se trata de una diaza-biciclo-octanona (DBO) que actúa inactivando a la enzima mediante una acilación covalente del residuo de serina del centro activo de la betalactamasa. Por sí mismo no tiene actividad antibacteriana. Se ha combinado con ceftarolina, ceftazidima, aztreonam y otros, ampliando la actividad de estas moléculas frente a enterobacterias productoras de enzimas de las clases A (TEM, SHV, CTX-M, KPC, GES, SME) y C (AmpC, FOX, CMY, LAT, ACC, DHA), pero solo con una acción parcial, probablemente no siempre suficiente in vivo, frente a betalactamasas de clase D (OXA-I, OXA-48, OXA-1). Es capaz pues de inhibir carbapenemasas tipo KPC y OXA-48, pero no las metalobetalactamasas (NDM, IMP, VIM, PER, VEB)³.

Aunque avibactam, como otros inhibidores, es capaz de inhibir la actividad de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), su gran aportación, que lo distingue de otras moléculas, es su actividad

frente a las enzimas tipo AmpC y las carbapenemasas tipo KPC⁴. Así, combinado con ceftazidima, avibactam es capaz de recuperar la actividad de la primera frente a enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de estas enzimas.

A pesar de los datos descritos, existe un elemento de preocupación. Ceftazidima se ha identificado como una de las cefalosporinas más ligadas a la aparición de BLEE⁵. Además hay datos in vitro que sugieren una actividad variable de ceftazidima/avibactam en función de la KPC identificada, sumada o no a la pérdida de porinas de membrana⁶. Por otra parte, se ha demostrado en el ámbito del laboratorio la aparición de resistencia a ceftazidima/avibactam a través de mutaciones en el gen *bla_{KPC}*⁷. Recientemente se han comunicado variantes de carbapenemasas KPC resistentes a la inhibición por avibactam⁸⁻¹⁰, aunque el mecanismo subyacente no esté del todo dilucidado. Existe pues una fundada preocupación ante la posible aparición de resistencias frente a la nueva combinación con su uso clínico.

Así las cosas, recientemente se ha publicado la primera experiencia clínica sobre el uso de ceftazidima/avibactam en pacientes con infecciones por ERC documentadas. Consiste en una serie retrospectiva, no controlada, de 37 pacientes con distintas infecciones, que varían desde procesos infecciosos intraabdominales, del sistema nervioso central (SNC), respiratorios, osteomielitis, mediastinitis y artritis hasta infecciones urinarias¹¹. Todas las cepas aisladas resultaron sensibles a ceftazidima/avibactam. La mortalidad a los 30 días fue sorprendentemente alta, del 24%. Una cuarta parte de los casos presentó una recaída al final del tratamiento. Y lo que es más grave, se detectó resistencia (concentración mínima inhibitoria [CMI] > 8 µg/ml) en el 30% (3/10) de los fracasos microbiológicos; la resistencia se desarrolló después de una mediana de 15 días de uso de ceftazidima/avibactam. Estos resultados ponen en evidencia la potencial vulnerabilidad de la combinación y la necesidad de optimizar su manejo mediante el uso de dosis altas, en combinación o tal vez en perfusión prolongada, áreas todas ellas a explorar a día de hoy.

En relación con *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, la actividad de ceftazidima/avibactam no es tan homogénea como la descrita para enterobacterias. En una colección de cepas de urocultivo, tan solo el 53,8% de las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a meropenem y el 50,0% de las resistentes a ceftazidima mostraron un valor de CMI de ceftazidima/avibactam ≤ 8 µg/ml¹². La principal barrera para la actividad de ceftazidima/avibactam frente a *P. aeruginosa* es la permeabilidad de la membrana y la presencia de bombas de eflujo¹³.

En cuanto a *Acinetobacter* spp., a pesar de que la adición de avibactam logra bajar la CMI₉₀, la especie se mantiene resistente a la combinación, probablemente debido a la falta de actividad frente a las betalactamasas tipo OXA (distintas de OXA-48) y a la suma de múltiples mecanismos de resistencia que logra albergar este género. Por todo ello, ceftazidima/avibactam no se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp.¹⁴.

Ceftazidima/avibactam carece de actividad frente a microorganismos anaerobios. Respecto a los grampositivos, la adición de avibactam no tiene apenas impacto en la escasa actividad in vitro de la ceftazidima frente a estafilococos y estreptococos.

¿Dónde? Indicaciones aprobadas y otras indicaciones potenciales

La ceftazidima es una cefalosporina semisintética comercializada en 1985, con actividad antipseudomónica. En ficha técnica tiene reconocidas múltiples indicaciones, tales como las infecciones urinarias, intraabdominales, de piel y partes blandas, respiratorias, osteoarticulares, otitis externas malignas e infecciones del SNC. No obstante, la creciente diseminación de las betalactamasas entre los BGN, especialmente los productores de BLEE, ha limitado su utilidad. Tal y como se ha discutido previamente, la adición de avibactam ha restaurado la actividad de esta molécula frente a betalactamasas de

las clases A, C y algunas de la clase D. La combinación ceftazidima/avibactam se convierte así en un tratamiento potencial de los síndromes y patógenos tradicionalmente abordados con esta cefalosporina antipseudomónica, aunque se necesitan más datos para corroborar que la difusión y, por tanto, el acompañamiento de avibactam a ceftazidima hacia determinados compartimientos de difícil acceso (hueso, SNC, oído medio, etc.), considerados habitualmente como "santuarios", alcanza la penetración y concentración suficientes.

Los estudios pivotaes desarrollados han dado lugar a las indicaciones aprobadas a día de hoy en ficha técnica para ceftazidima/avibactam como el tratamiento de la infección del tracto urinario complicada (estudio RECAPTURE)¹⁵ y de la infección intraabdominal complicada en combinación con metronidazol (estudio RECLAIM)¹⁶, así como de la neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (estudio REPROVE)¹⁷. Estos ensayos adolecen de una escasa proporción de pacientes incluidos con infecciones por microorganismos resistentes a ceftazidima. Con la intención de paliar esta limitación se diseñó un estudio fase III (estudio REPRISE)¹⁸ que busca específicamente evaluar la eficacia de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a ceftazidima. Se comparaba ceftazidima/avibactam con la mejor terapia disponible en cada caso, lo que ha dado lugar a la autorización del uso de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

Los estudios en modelos animales han demostrado que ceftazidima/avibactam es efectivo en el tratamiento de bacteriemias, meningitis, pielonefritis y neumonías causadas por BGN resistentes a ceftazidima¹⁹. Por ello, es probable que en poco tiempo podamos pensar en hacer usos de este nuevo antibiótico más allá de las indicaciones de ficha técnica basadas en los estudios pivotaes, tan necesarios administrativamente como ocasionalmente de menor utilidad para las necesidades clínicas y la realidad cotidiana, con pacientes más complejos e infecciones más desafiantes. Las discrepancias en porcentajes de curación entre estudios de población seleccionada con infecciones debidas a patógenos resistentes a ceftazidima (evaluados en el estudio REPRISE) frente a estudios de población no seleccionada (estudio RECAPTURE en infección del tracto urinario complicada — NCT01599806—, estudio RECLAIM en infección intraabdominal complicada), enfatizan que ambas infecciones son entidades muy heterogéneas y los resultados terapéuticos pueden ser solo comparados en estudios prospectivos y aleatorizados²⁰.

¿Cómo? El dilema de la insuficiencia renal y datos de seguridad e interacciones farmacológicas

Ceftazidima/avibactam se elimina fundamentalmente a través de la orina. En este sentido es de destacar que en el ensayo fase III de infección intraabdominal complicada, el subgrupo de pacientes con un filtrado glomerular entre 31 y 50 ml/min tratados con ceftazidima/avibactam presentaron tasas de curación clínica (45%) inferiores a los tratados con meropenem (74%). Esto se correlacionó con un aumento de la mortalidad en los pacientes con IR tratados con ceftazidima (16,7%), comparados con los tratados con meropenem (8,6%)²¹.

Se especula que este resultado se pueda deber a un ajuste tardío de dosis en pacientes con rápida recuperación del filtrado. Este dato pone de manifiesto la necesidad de monitorizar la evolución del filtrado glomerular en pacientes en tratamiento con ceftazidima/avibactam y ajustar la dosificación según la evolución del filtrado en los pacientes con IR que aparece en el contexto del proceso séptico. En el ensayo se utilizó una dosificación de 1 g/0,25 g/12 h para los pacientes con IR moderada, que actualmente se ha modificado a 1 g/0,25 g/8 h.

Ceftazidima/avibactam presenta un perfil de efectos adversos similar a los comparadores. En voluntarios sanos, dosis supratrapéuticas de 3 g no causaron alargamiento del intervalo QT. En un 30% de

los expuestos aparecieron efectos adversos moderados de tipo gastrointestinal y cefalea²². Los pacientes con IR constituyen un grupo de especial riesgo donde no solo se han documentado peores resultados clínicos, sino también mayor prevalencia de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, de efectos adversos neurológicos y de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

La frecuencia de aparición de infección por *C. difficile* en pacientes tratados con ceftazidima/avibactam podría constituirse en un marcador de control ecológico del uso del fármaco, interesante de medir para conocer el grado de protección o de promoción que podría conferir sobre este daño colateral en la microbiota humana.

Quedan pendientes de realizar estudios farmacocinéticos para establecer la dosis más adecuada en poblaciones especiales como pacientes críticos, grandes quemados, lesionados medulares, inmunodeprimidos y trasplantados, sin olvidar la población pediátrica, ancianos, obesos o, por el contrario, malnutridos o con hipoalbuminemia, todo con el fin de evitar, en determinados procesos infecciosos, la infradosificación de ceftazidima/avibactam para así prevenir el riesgo de selección de cepas resistentes. La dosificación de esta combinación deberá precisarse con garantías en el caso de neumonías y en infecciones de tracto respiratorio inferior graves o complicadas (como en pacientes con fibrosis quística o con bronquiectasias). También deberá aclararse su seguridad y dosis en las mujeres embarazadas, pues, aunque las cefalosporinas son consideradas categoría de riesgo B en el embarazo y ceftazidima se excreta en la leche materna, se desconocen estos detalles concretos en el caso de avibactam.

Visión del presente y futuro inmediato en nuestro contexto y realidad

A tenor de lo comentado hasta ahora, el panorama de ceftazidima/avibactam es favorable, el balance estratégico es positivo y las expectativas de futuro tienen una base y un fundamento de solidez contrastados²³, y por ahora moderadamente suficientes, aunque tal vez no para todos.

Serán nuestros contextos, nuestros tipos de pacientes y la realidad a la que vamos abocados, los factores que modularán el devenir y resultado de este nuevo inhibidor de betalactamasas (avibactam), distinto a lo hasta ahora conocido, y si su combinación con ceftazidima ha sido lo más operativo y oportuno, o si se está en situación de desear, por necesidad, la llegada de otras combinaciones con otros agentes betalactámicos (aztreonam, ceftarolina, cefepima o imipenem), buscando nuevas potencialidades y coberturas. De ahí se desprende ya algún comentario de posicionamiento de autores reputados⁵, que vienen a decir que pese al valor proporcionado por ceftazidima/avibactam, para esta travesía "vamos a necesitar un barco más grande".

Dado su perfil de actividad intrínseca nada desdeñable sobre el tablero y de valioso interés clínico, el papel del avibactam queda influenciado y modulado por la denominada "epidemiología local". Debido a su incapacidad de inhibir a las metalobetalactamasas, el uso y proyección de avibactam será mayor o menor y, por ello, cambiante y diferente, no solo entre unos centros sanitarios y otros, sino incluso dentro de un mismo hospital, entre áreas de hospitalización y servicios distintos, dependiendo de la prevalencia (alta, baja o inexistente) de carbapenemasas de clase B en cada entorno.

Su seguridad y tolerancia en ensayos clínicos ha sido excelente, con muy pocos efectos adversos graves relacionados con el fármaco. Ello hace que, dada la habitual y amplia ventana terapéutica de la mayoría de betalactámicos frente a otras familias de antibióticos, ceftazidima/avibactam alcance una posición central en esta familia para el manejo de infecciones graves por BMR en el ámbito hospitalario. Este papel nuclear, arrebatado momentáneamente a fármacos eficaces, pero con toxicidad elevada y reconocible, como colistina o aminoglucósidos, y en menor grado fosfomicina o tigeciclina, no los

desplaza o anula, sino que más bien permite apostar por combinaciones potencialmente óptimas con uno o más de ellos, en ocasiones solamente aditivas pero en otras probablemente sinérgicas, en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas.

Los enfoques para optimizar el uso de cualquier nuevo antibiótico desarrollado son de capital importancia para conseguir el mejor cuidado de nuestros enfermos. Puesto que la combinación de ceftazidima/avibactam representa una de las últimas armas poderosas de las que disponemos para tratar infecciones causadas por BGN resistentes a carbapenémicos, debería planificarse en cada centro un uso prudente y reservar esta opción terapéutica para pacientes con infecciones bien documentadas difíciles de tratar o en áreas con una alta prevalencia de ERC. Dicho de otra forma, y en comparación con el nuevo agente con el que comparte cartel, ceftolozano/tazobactam, este último podría ser un fármaco de uso tanto en tratamiento empírico como dirigido, permitiendo así estrategias de diversificación de tratamiento antimicrobiano ante síndromes infecciosos determinados, mientras que ceftazidima/avibactam se beneficiaría, al menos por ahora, de un uso seleccionado y preciso como tratamiento dirigido

en las situaciones y frente a los patógenos en que conocemos el género y especie, el estudio de sensibilidad amplio y completo a otras familias y la naturaleza del foco infeccioso, así como su potencial control no solamente médico, sino también quirúrgico o instrumental. Todo ello, siempre dentro del marco de la epidemiología local de resistencias de cada área o cada centro.

La conservación de un nuevo antibiótico con actividad extendida como este es crucial para conseguir tratamientos efectivos y seguros en los pacientes afectados por infecciones por BMR o incluso panresistentes. Así, una de las principales omisiones hasta la fecha, que es imperativo y urgente cubrir, es la carencia específica de ensayos clínicos de ceftazidima/avibactam en el manejo de infecciones graves causadas por ERC.

Por aquello de cierta coincidencia en la necesidad temporal de nuevos fármacos frente a gramnegativos, se han establecido una serie de comparaciones entre ceftazidima/avibactam con el otro antibiótico de esta generación de inhibidores, que combina un inhibidor de betalactamasas con un betalactámico, ceftolozano/tazobactam, aduciendo que tienen un perfil similar, si bien "parecido no quiere decir lo mismo". Es verdad que ambos comparten un espectro próxi-

Tabla 1
Nuevos betalactámicos o inhibidores de betalactamasas en fase de desarrollo preclínico

Inhibidor de betalactamasas	Betalactámico acompañante	Tipo de inhibidor	Grupo investigador o compañía
AA101	Cefepima	Sulfona	Allegra Therapeutics
Derivados de las sulfonas	Meropenem o imipenem	Sulfona	Orchid Pharmaceuticals
Derivados de las sulfonas	Meropenem o imipenem	Sulfona	Dr. John D. Buynak (Southern Methodist University)
Derivados de clavams	Ceftazidima	Clavam	Nabriva Therapeutics
MG96077	Imipenem	Fosfonatos	Mirati Therapeutics
FPI-1465	Aztreonam o ceftazidime	DBO (también inhibe actividad de las PBP)	Fedora
WCK 4234	Meropenem	DBO	Wockhardt, Ltd.
WCK 5153	¿Innecesario?	DBO (también inhibe actividad de las PBP)	Wockhardt, Ltd.
WO2013/030735	¿Innecesario?	DBO (también inhibe actividad de las PBP)	Wockhardt, Ltd.
Benzo(b)tiofeno-2-del ácido borónico	Ceftazidima	Boronato	Therabor y regents de la Universidad de California
Sulfonamida-boronatos (CR161, compuestos 4 y 9)	Ceftazidima o cefotaxime	Boronato	Therabor y regents de la Universidad de California
S02030 Case	Cefepima	Boronato	Western Reserve University y Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
3,4-dehidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-ácidos carboxílicos	Ceftazidima o meropenem	Boronato	VenatoRx Pharmaceuticals
Ácidos del α -aminoborónico	Ceftazidima	Boronato	VenatoRx Pharmaceuticals
3,4-dehidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-ácidos carboxílicos	Carbapenem	Boronato	Rempex Pharmaceuticals (The Medicines Company)
BAL30072	Meropenem o no requiere betalactámico	Monobactam	Basilea Pharmaceuticals Siderophore
BAL30376 (BAL19764, BAL29880 y ácido clavulánico)	No requiere betalactámico	Sideróforo de monobactam, puente entre un monobactam y un clavam	Basilea Pharmaceuticals
MK-8712	Imipenem	Monobactam puente	Merck Sharp & Dohme Corporation
Sideróforo de monobactams	Aztreonam o meropenem	Sideróforo de monobactam	Pfizer
Syn2190	Ceftazidima	Sideróforo de monobactam	Taiho Pharmaceuticals Co.
30-tiobenzoil cefalosporinas	Meropenem	Betalactámico	Universidad de Waterloo, Wilfrid Laurier University
FSI-1686 y FSI-1671	No requiere betalactámico	Betalactámico	FOB Synthesis Inc.
ME1071	Ceftazidima o biapenem	Derivados del ácido maleico	Meiji Seika Kaisha Ltd.
BTZ	Imipenem	Bistiazolidina	Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

DBO: diaza-biciclo-octanona.

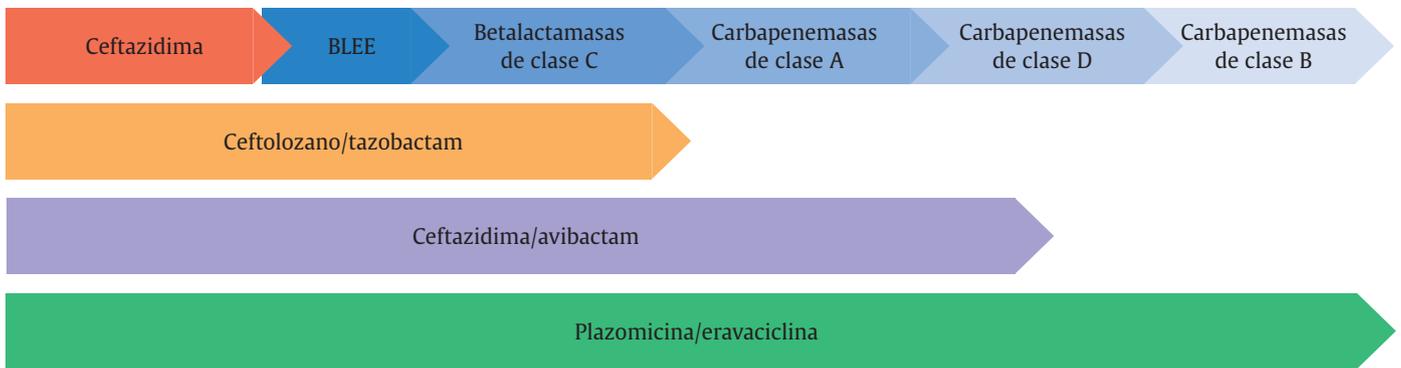


Figura 1. Actividad de ceftazidima/avibactam y otros nuevos antimicrobianos frente a bacilos gramnegativos productores de diferentes clases de betalactamasas. BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

mo de actividad antimicrobiana y poseen una actividad potente anti-*Pseudomonas*, incluyendo aislados resistentes a carbapenems²⁴. Ceftolozano/tazobactam se posicionaría como uno de los agentes betalactámicos más potentes actualmente, si no el que más, frente a cepas de *Pseudomonas* con sensibilidad estándar. Sin embargo, tal y como se ha discutido más arriba, una de las principales diferencias en términos de actividad in vitro es que, a diferencia de tazobactam, avibactam exhibe una actividad frente a carbapenemasas de la familia KPC y betalactamasas del tipo OXA-48²⁵, actualmente en circulación amenazante en nuestro país²⁶⁻²⁸. Ello sugiere que ceftazidima/avibactam podría ser de mayor utilidad al permitir tratar un número relevante de infecciones causadas por ERC (fig. 1), sin olvidar que ya han aparecido comunicaciones sobre moléculas de KPC resistentes a la inhibición por avibactam.

A pesar de que la farmacocinética de ambos fármacos es similar, así como las indicaciones clínicas (infecciones del tracto urinario o intraabdominales complicadas), la utilidad final de cada antibiótico dependerá probablemente de los patrones epidemiológicos de cada hospital, así como del conocimiento de los perfiles de resistencia de los principales patógenos aislados en las distintas áreas del propio centro²⁹. Por consiguiente, serán necesarios futuros estudios específicos para patógenos determinados (p. ej., ensayos clínicos que incluyan ERC o *P. aeruginosa* en poblaciones especiales de pacientes), con el fin de conocer el rol de cada uno de estos fármacos en diferentes contextos clínicos³⁰. Sin olvidar que tanto la novedad como la particularidad que hacen singulares sus aportaciones como moléculas, en uno es el ceftolozano (la cefalosporina con mayor actividad anti-*Pseudomonas* per se en el momento actual) y en el otro, el avibactam (el inhibidor de betalactamasas no betalactámico más potente hasta ahora). De ahí que los pasos de futuro vayan encaminados a buscar nuevas combinaciones que pudieran basarse en el carácter genuino de la molécula. En el caso de avibactam consiste en asociarlo a otros betalactámicos, como aztreonam o ceftarolina. La combinación aztreonam/avibactam, que se encuentra en estudios en fase II, muestra actividad frente a algunas metalobetalactamasas, como NDM, dado que aztreonam no es buen sustrato para estas enzimas, lo que podría justificar su indicación en el tratamiento de las infecciones complicadas por ERC en un sentido más amplio. La combinación de ceftarolina fosamil/avibactam se encuentra iniciando los estudios en fase III, y ofrecerá actividad frente a BGN productores de KPC o de OXA-48, aparte de la conocida frente a grampositivos, pero no será activa frente a metalobetalactamasas, y tendrá indicación o utilidad en infecciones del tracto urinario complicadas, en infecciones de piel y tejidos blandos y en infecciones hematógenas diseminadas, tal vez incluso en neumonías y hasta en procesos infecciosos del SNC³¹.

Por ello, y sin olvidar los estudios farmacoeconómicos necesarios, el uso de ceftazidima/avibactam se deberá monitorizar estrechamente mediante programas de *antimicrobial stewardship*, o PROA

en nuestro entorno, con el fin de controlar y limitar un mal uso de este y prevenir la aparición de resistencias³². La implementación de nuevas metodologías y plataformas de diagnóstico microbiológico molecular, proteómico o metabolómico, capaces de detectar e identificar precozmente bacterias con mecanismos particulares de resistencia (p. ej., la producción de carbapenemasas, en general, y de metaloenzimas, en particular), podría guiar el tratamiento antimicrobiano en un escenario ideal de “*medicina personalizada o de precisión*”³³.

Por último, con los nuevos fármacos es aplicable, en cierta manera, la sabiduría del refranero popular, y es que el tiempo pondrá a cada uno en su lugar, más allá de los ensayos clínicos y estudios de seguimiento o posregistro. Será la experiencia de uso juicioso progresivamente acumulada por parte del facultativo prescriptor, valorada en cuanto a eficacia y seguridad, la que finalmente le dará el enfoque y alcance a cada antibiótico en su tiempo y lugar. En resumen, esto es lo que aquí hemos pretendido con ceftazidima/avibactam, darle *focus and scope*, y es lo que probablemente deberemos seguir haciendo con otros nuevos inhibidores de betalactamasas (tabla 1) presentes ya en el *pipeline* (como relebactam o RG6080 entre las DBO, o RPX7009 entre los derivados del ácido borónico), al igual que con otras familias de antibióticos (fig. 1), aminoglucósidos como plazomicina, o tetraciclinas como eravaciclina, sin ir más lejos.

Conflicto de intereses

E.C. ha aceptado subvenciones, ha impartido conferencias y ha recibido inscripciones para participar en congresos nacionales e internacionales de Astellas Ph, AstraZeneca, Novartis, Pfizer y MSD.

M.S. ha recibido en el último año ayudas para investigación o ha dictado conferencias bajo el patrocinio de Angelini, Astellas Ph, Janssen, MSD y Pfizer.

Bibliografía

- Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:821-30.
- Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201.
- De Jonge BL, Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Biedenbach DJ, Sahn DF, Nichols WW. In vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible Enterobacteriaceae isolates collected during the INFORM Global Surveillance Study (2012 to 2014). *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3163-9.
- Stachyra T, Levasseur P, Péchereau MC, Girard AM, Claudon M, Miossec C, et al. In vitro activity of the (beta)-lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:326-9.
- Spellberg B, Bonomo RA. Editorial commentary: Ceftazidime-avibactam and carbapenem-resistant enterobacteriaceae: «We're Gonna Need a Bigger Boat». *Clin Infect Dis.* 2016;63:1619-21.
- Levasseur P, Girard AM, Miossec C, Pace J, Coleman K. In vitro antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam combination against Enterobacteriaceae, including

- strains with well-characterized β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1931-4.
7. Livermore DM, Warner M, Jamroz D, Mushtaq S, Nichols WW, Mustafa N, et al. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5324-30.
 8. Papp-Wallace KM, Winkler ML, Taracila MA, Bonomo RA. Variants of β -lactamase KPC-2 that are resistant to inhibition by avibactam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3710-7.
 9. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. Report of ceftazidime avibactam resistance in a KPC-3-expressing *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:6605-7.
 10. Shields RK, Clancy CJ, Hao B, Chen L, Press EG, Iovine NM, et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum β -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5793-7.
 11. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes, drug toxicity and emergence of ceftazidime-Avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 13. pii:ciw636
 12. Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime-avibactam and comparator agents tested against urinary tract isolates from a global surveillance program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;80:233-8.
 13. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Hujer AM, Domitrovic TN, Hujer KM, Hurlless KN, et al. Unexpected challenges in treating multidrug-resistant Gram-negative bacteria: resistance to ceftazidime-avibactam in archived isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1020-9.
 14. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. In vitro activity of ceftazidime/Avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47:235-42.
 15. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis.* 2016;63:754-62.
 16. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016;62:1380-9.
 17. AstraZeneca's antibiotic Zavicefta met primary endpoints in Phase III trial for treatment of hospital-acquired pneumonia [consultado 9-2016]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZenecas-antibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-of-hospital-acquired-pneumonia-21072016.html>
 18. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:661-73.
 19. Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Nichols WW, et al. Pharmacokinetics and penetration of ceftazidime and avibactam into epithelial lining fluid in thigh- and lung-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2299-304.
 20. Wagenlehner FM, Naber KG. Studying ceftazidime-avibactam in selected populations. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:621-3.
 21. Ficha técnica de Zavicefta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf
 22. Das S, Armstrong J, Mathews D, Li J, Edeki T. Randomized, placebo-controlled study to assess the impact on QT/QTc interval of supratherapeutic doses of ceftazidime-Avibactam or ceftaroline fosamil-avibactam. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:331-40.
 23. Sharma R, Eun Park T, Moy S. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant Gram-negative organisms. *Clin Ther.* 2016;38:431-44.
 24. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3227-31.
 25. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase combinations. *Clin Infect Dis.* 2016;63:234-41.
 26. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P, et al. [The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:666-70.
 27. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI Group for CPE. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect.* 2016;72:152-60.
 28. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, et al. GEIH-GEMARA (SEIMC) and REIPI. Prospective multicenter study of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from 83 hospitals in Spain reveals high in vitro susceptibility to colistin and meropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3406-12.
 29. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2713-22.
 30. Gentile I, Maraolo AE, Borgia G. What is the role of the new β -lactam/ β -lactamase inhibitors ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:875-8.
 31. Lagace-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014;9:13-25.
 32. Viale P, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Lewis R. Considerations about antimicrobial stewardship in settings with epidemic extended-spectrum β -lactamase-producing or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infect Dis Ther.* 2015;4 Suppl 1:65-83.
 33. Pérez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: can we apply "precision medicine" to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:761-81.