

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Papel de ceftazidima/avibactam en poblaciones escasamente representadas en los ensayos clínicos

Santiago Grau^{a,b,*} y José Ramón Paño-Pardo^{c,d}

^aServicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^bUniversitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^dInstituto de Investigación Sanitaria Aragón, Zaragoza, España

RESUMEN

Palabras clave:

Ceftazidima/avibactam

Fuera de indicación

Ensayos clínicos

Registro

Microorganismos multirresistentes

Ceftazidima/avibactam es la combinación de una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomónica —ceftazidima— con un nuevo inhibidor de las betalactamasas —avibactam—, con capacidad para inhibir betalactamasas de espectro extendido, AmpC y carbapenemasas, con la excepción de las metalobetalactamasas. Su uso está aprobado para infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones intra-abdominales complicadas y neumonía nosocomial, incluida la asociada a ventilación mecánica, fundamentalmente las causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes cuando no existen otras alternativas. Desafortunadamente, muchos de los pacientes que con estas indicaciones se podrían beneficiar del uso de esta nueva combinación antibiótica en la práctica clínica, no han sido suficientemente representados en los ensayos clínicos pivotaes. Es el caso de los pacientes pediátricos, o con insuficiencia renal grave, los pacientes críticamente enfermos o incluso aquellos con infecciones graves, cuya causa confirmada es un patógeno multirresistente. También es posible encontrarse con pacientes con otro tipo de infecciones (p. ej., bacteriemia asociada a catéter, infecciones complicadas de piel y partes blandas, infección de pie diabético, etc.) causadas por microorganismos multirresistentes con escasas o nulas opciones terapéuticas al margen de ceftazidima/avibactam. En este contexto, las características farmacocinéticas de la combinación, así como su actividad microbiológica, hacen que, en un ámbito muy controlado, su uso fuera de indicación (*off label*) sea a priori la mejor opción. De hecho, la forma más segura de preservar la utilidad de esta combinación en el futuro sería garantizar su buen uso en el momento actual. Por otro lado, una herramienta que podría ayudar a identificar la verdadera utilidad de esta combinación en la práctica clínica podría ser el diseño y puesta en marcha de un registro de utilización. Todo ello, sin olvidar la necesidad de diseñar y desarrollar ensayos clínicos que incluyan a las poblaciones insuficientemente representadas.

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

Keywords:

Ceftazidime/avibactam

Off label

Clinical trials

Registry

Multidrug-resistant microorganisms

Role of ceftazidime/avibactam in populations poorly represented in clinical trials

ABSTRACT

Ceftazidime/avibactam is the combination of a third-generation cephalosporin with antipseudomonal activity —ceftazidime— with a new beta-lactamase inhibitor —avibactam— with the ability to inhibit extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), AmpC and carbapenemases, with the exception of metallo-beta-lactamases. Its use is approved for complicated urinary tract infections, complicated intra-abdominal infections and nosocomial pneumonia including ventilator-associated pneumonia, mainly those caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria when no other alternative is available. Unfortunately, many of the patients with these indications that could benefit from the use of this new antibiotic combination in clinical practice have not been adequately represented in the pivotal clinical trials. This is the case of paediatric patients or those with severe renal impairment, critically ill patients or with serious infections caused by confirmed multiresistant pathogens. It is also possible to find patients with other infections (e.g., catheter-related bloodstream infection, complicated skin and soft tissue infection or diabetic foot infection)

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@parcdesalutmar.cat (S. Grau).

caused by multiresistant microorganisms with few or no therapeutic options except ceftazidime/avibactam. Furthermore, in very controlled situations, off-label use is the best option due to the pharmacokinetic and microbiological characteristics of this combination. In fact, the safest way to preserve the activity of ceftazidime/avibactam in the future is by preserving correct use at the present time. Additionally, a strategy that could help to identify the true value of this combination in clinical practice could be to design and implement a registry of its use. It is important not to forget the need to design and develop clinical trials involving underrepresented populations.

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

Introducción

El desarrollo de nuevos antibióticos constituye uno de los avances más importantes en la medicina actual. Durante los últimos 5 años, la mediana de tiempo entre el inicio de la investigación de un nuevo antibiótico y el envío del informe del laboratorio investigado para su aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) se ha situado en 6,2 años¹.

La aparición hace más de 30 años de los inhibidores de las beta-lactamasas supuso un gran avance en el área de la antibioterapia². Los inhibidores de las betalactamasas desarrollados hasta el momento como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, aunque poseen una actividad antibacteriana muy limitada son capaces de inhibir determinadas betalactamasas plasmídicas de la clase A de Ambler³. No obstante, no suelen mostrar actividad frente a las betalactamasas cromosómicas de clase C⁴. También es importante tener en cuenta que la eficacia de los diferentes inhibidores de las betalactamasas frente a estas enzimas muestra diferencias considerables⁵. Desde hace años se utilizan diversas combinaciones de estos fármacos con antibióticos como amoxicilina, ampicilina, ticarcilina o piperacilina. Más recientemente se han incorporado asociaciones de una nueva cefalosporina, ceftolozano con tazobactam, así como un nuevo inhibidor de las betalactamasas asociado a ceftazidima, existiendo otros que están en período de investigación (tabla 1).

Ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) constituyen, posiblemente, las aportaciones más interesantes desde el punto de vista de su actividad antibacteriana y vienen a mejorar un período muy poco productivo desde el punto de vista de la síntesis de antibióticos activos frente a microorganismos gramnegativos multirresistentes, tal y como se puede apreciar en la figura 1, que muestra la evolución de aprobaciones de nuevos antibióticos por parte de la FDA durante el período 1981-2015⁶.

Tabla 1

Situación actual y futura de las combinaciones de antibióticos betalactámicos e inhibidores de betalactamasas^{39,40}

Inhibidor de betalactamasas	Combinación	Situación actual
Avibactam (NXL104)	Ceftazidima	CAZ/AVI aprobado por la FDA en 2015
	Aztreonam	EMA: recomendación para aprobación
	Ceftarolina	Aztreonam/avibactam y ceftarolina/avibactam en ensayos en fase II
RPX7009	Meropenem	Fase III
Relebactam (MK-7655)	Imipenem	Fase II
OP0595 (RG6080)	Pendiente	Fase I
Zidebactam (WCK 5222)	Cefepime	Fase I
OP0595 (RG6080)	Pendiente	—
Vaborbactam	Meropenem	Fase II

CAZ/AVI: ceftazidima/avibactam.

El 28 de abril de 2016, la European Medicines Agency (EMA) emitió un informe positivo sobre CAZ/AVI; en él autorizaba su uso para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo la pielonefritis, y para la neumonía nosocomial, considerando también la asociada a ventilación mecánica⁷. Adicionalmente, la EMA propuso el uso de este antibiótico en el tratamiento de las infecciones por microorganismos gramnegativos en las que no se dispusiera de otras alternativas, siempre tras la consulta con un experto en el manejo de enfermedades infecciosas. El objetivo de la presente revisión es analizar las potenciales indicaciones de CAZ/AVI que quedan fuera de aprobación (prescripción *off-label*), señalando la evidencia disponible hasta este momento, así como las principales carencias encontradas.

Utilización de antibióticos fuera de aprobación (*off-label*)

Habitualmente, los antibióticos se utilizan de forma *off-label* cuando se prescriben en indicaciones no aprobadas o en dosis o frecuencia de administración no incluidas en los estudios pivotaes, debido a que los médicos se encuentran ante situaciones en las que las alternativas disponibles no cubren las necesidades puntuales de un paciente determinado, ya sea por fracaso terapéutico de otras alternativas o por la aparición de reacciones adversas⁸.

Se estima que en Estados Unidos, durante 2001, un total de 35,5 millones de prescripciones en el ámbito de la población ambulatoria fueron *off-label*⁹. En el caso de la población pediátrica, en un estudio realizado en Suecia, los antibióticos se situaron como el

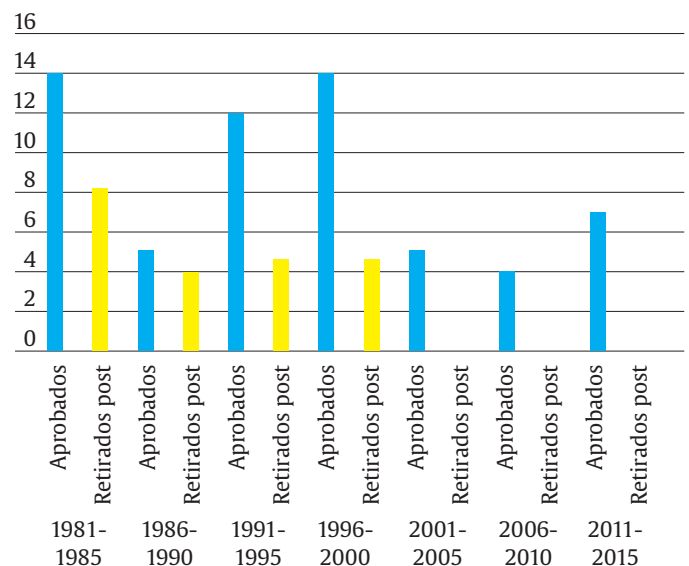


Figura 1. Aprobaciones de antibióticos por la FDA 1981-2015. Las barras azules muestran el total de aprobaciones de nuevos antibióticos durante cada período. Las barras con gradiente de color muestran los antibióticos que fueron retirados con posterioridad.

grupo farmacológico más prescrito *off-label* en el ámbito ambulatorio¹⁰. Esta situación también se ha observado en la población pediátrica en el medio hospitalario, siendo los antibióticos junto con los analgésicos los fármacos de mayor prescripción *off-label*¹¹. La prescripción *off-label* alcanzó el 25,6% en un estudio efectuado en pacientes críticos quirúrgicos, y los antibióticos fueron el grupo de fármacos implicados mayoritariamente en esta práctica¹². Una revisión sistemática de la bibliografía tuvo como objetivo analizar la frecuencia de prescripción *off-label* de antibióticos en la práctica clínica, tanto en adultos como en niños¹³. Se seleccionaron un total de 25 estudios atendiendo a los criterios de inclusión aplicados en la revisión, que incluyó un total de 725.124.505 de prescripciones. La prescripción *off-label* de antibióticos osciló entre un 19 y un 43% en la población adulta, frente a un rango de 1-94% en la pediátrica. En la población ambulatoria, amoxicilina y azitromicina fueron los antibióticos más comúnmente prescritos *off-label* por motivos de indicación. Globalmente, tigeciclina fue el antibiótico con un mayor porcentaje de prescripción *off-label*, que osciló entre el 31 y el 78% del total de prescripciones.

La población pediátrica, debido a la limitación de ensayos clínicos disponibles, así como los pacientes críticos, son los grupos que reciben con mayor frecuencia tratamiento con antibióticos *off-label*. Un estudio reciente plantea el aumento de la prescripción *off-label* como una consecuencia del aumento de la resistencia a los antibióticos en los microorganismos gramnegativos¹⁴. Tras analizar 160 prescripciones en 99 pacientes, se observó una prescripción *off-label* en indicaciones no aprobadas en 50 ocasiones y 26 en dosis más elevadas a las aprobadas, lo que supuso un 47,5% del total de prescripciones. En este estudio, el servicio en el que se produjo un mayor número de prescripciones *off-label* (34,2%) fue cirugía ortopédica y traumatología.

La reciente incorporación de CAZ/AVI, aprobado para indicaciones para las que existen evidencias procedentes de ensayos clínicos, induce a la reflexión sobre su posible uso futuro en otras indicaciones sobre la base de su comportamiento farmacocinético (PK)/farmacodinámico (PD), que se ha descrito previamente. Si bien debido a la limitación en la incorporación de nuevos antibióticos, la prescripción de antibióticos *off-label* puede tener un papel relevante, no se debe olvidar que su necesidad deriva de la ausencia de ensayos clínicos para un mayor número de indicaciones y de la inclusión de poblaciones habitualmente infrarrepresentadas, algo de lo que deberían encargarse tanto el regulador como la industria farmacéutica desde las fases iniciales del desarrollo de los nuevos antibióticos. En caso de utilización de antibióticos fuera de indicación, esta debería efectuarse por médicos conocedores del área de las enfermedades infecciosas y siempre de forma cautelosa, ya que, en caso contrario, puede exponerse a los pacientes a resultados subóptimos, así como al rápido desarrollo de resistencias.

¿Qué características de ceftazidima/avibactam convierten esta combinación en una alternativa potencialmente valiosa para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes?

Avibactam es un derivado semisintético no betalactámico del diazabicyclooctano que fue desarrollado a inicios del año 2000. Posee una serie de peculiaridades que lo diferencian de otros inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), que podrían contribuir a conferir a su combinación con ceftazidima una actividad superior frente a diversos microorganismos multirresistentes, en comparación con el resto de antibióticos que se formulan combinados con los otros inhibidores de las betalactamasas¹⁵.

El mecanismo por el que avibactam inhibe a las betalactamasas es covalente y reversible, a diferencia del resto de inhibidores de betalactamasas, que actúan mediante una unión covalente pero irreversible. Esto implica que en el caso de avibactam, la inhibición inicial de las betalactamasas pueda bloquearse inicialmente, para poste-

riormente ser restaurada, como si se tratara de un proceso de reciclaje de la molécula.

Avibactam, que a lo largo de estos años se ha ido estudiando en combinación con diversos antibióticos, muestra una buena actividad frente a betalactamasas de clases A y C y algo inferior frente a las de clase D¹⁶. La combinación de ceftazidima con avibactam aumenta su actividad entre 16 y 1.024 veces frente a cepas de *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp., que muestran resistencia por la expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC, OXA-48 o KPC¹⁷. Se ha estudiado el comportamiento de CAZ/AVI sobre cepas hospitalarias aisladas de pacientes infectados en unidades de hospitalización, diferenciando las procedentes de la unidad de cuidados intensivos, estudiando por separado las obtenidas de pacientes sometidos a ventilación mecánica¹⁸. Se aislaron un total de 19.299 cepas, 4.381 de las cuales procedían de pacientes críticos, 14.483 de no críticos y 435 de pacientes sometidos a ventilación mecánica. *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las más frecuentes, representando el 26,4 y el 19,2% del total. *P. aeruginosa* representó el 42,5% de las cepas aisladas de pacientes ventilados. En la tabla 2 se muestra la actividad de CAZ/AVI frente a los distintos microorganismos y tipo de pacientes. Sobre la base de los resultados observados y del comportamiento PK de este antibiótico podría plantearse su uso en pacientes con una gravedad superior a la de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos realizados previamente. En otra experiencia, en la que se analizó la actividad de cefepime, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, ceftolozano/tazobactam y CAZ/AVI frente a cepas de *P. aeruginosa*, ninguna productora de metalobetalactamasas (MBL), se observó una actividad del 80 y del 92% para las 2 últimas alternativas¹⁹. En este estudio, la CMI₉₀ de ceftolozano/tazobactam alcanzó un valor de 4 mg/l, frente a 8 mg/l en el caso de CAZ/AVI. Otro estudio efectuado en 63 hospitales de Estados Unidos evaluó en los aislamientos de cepas productoras de betalactamasas la actividad de CAZ/AVI y otros comparadores²⁰. CAZ/AVI mostró una elevada actividad frente a cepas productoras de BLEE, alcanzándose un 99,7% de sensibilidad, y frente a cepas productoras de carbapenemasas, con un 98,5% de sensibilidad. En la tabla 3 se muestra la distribución de los aislamientos incluidos en este estudio, con un predominio de cepas de *E. coli* (409), seguidas por *K. pneumoniae* (284) *K. oxytoca* (58) y *P. mirabilis*.

El hecho de que la estructura del diazabicyclooctano posea un grupo urea como reactivo, en lugar de una serina, se ha propuesto como causa de su falta de actividad frente a MBL¹⁵. Esta circunstancia se ha descrito recientemente en un brote de enterobacterias productoras

Tabla 2

Actividad de ceftazidima/avibactam frente a los distintos aislamientos obtenidos de pacientes hospitalizados, incluyendo la unidad de cuidados intensivos de hospitales de Estados Unidos¹⁸

	Número de cepas	CMI ₉₀ mg/l	Sensibilidad (%)*
<i>Enterobacteriaceae</i>			
Global	13.820	0,25	99,9
Pacientes ventilados	222	0,5	99,1
MDR	831	1	99,3
XDR	85	4	96,5
ERC	153	2	98,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
Global	3.082	4	
MDR	436	16	80,7
XDR	247	32	74,5

ERC: enterobacteria resistente a carbapenémicos; MDR: multirresistente, XDR: multirresistencia extensiva.

*A concentraciones < 8 mg/l.

Tabla 3

Betalactamasas producidas por aislados de enterobacterias implicadas mayoritariamente en neumonías, infecciones urinarias e infecciones de piel y partes blandas procedentes de pacientes ingresados en hospitales de Estados Unidos, frente a los que se estudió la actividad de ceftazidima/avibactam²⁰

Betalactamasa (género-familia)	Número total (782)
ERC	
<i>bla</i> _{KPC} (carbapenemasa clase A)	90
<i>bla</i> _{NDM-1} (MBL)	2
BLEE	
<i>bla</i> _{CTX-M-15-like}	326
<i>bla</i> _{SHV ESBL}	106
<i>bla</i> _{CTX-M-14-like}	100
<i>bla</i> _{TEM ESBL}	15
<i>bla</i> _{CTX-M-8-like}	2
<i>bla</i> _{CTX-M-2-like}	1
AmpC adquirida	
<i>bla</i> _{CMY-2-like}	92
<i>bla</i> _{FOX-like}	7
<i>bla</i> _{DHA-like}	3
<i>bla</i> _{ACT/MIR}	1
No-BLEE	
<i>bla</i> _{TEM-1 WT}	360
<i>bla</i> _{SHV-1 WT}	271

AmpC: betalactamasa de clase C; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ERC: enterobacteria resistente a carbapenémicos, MBL: metalobetalactamasas.

de MBL en pacientes oncológicos que presentaron bacteriemia por estos microorganismos²¹.

En diversos modelos animales con CAZ/AVI, avibactam ha demostrado una PK muy similar a la de ceftazidima, lineal y proporcional a la dosis en diversos compartimientos, incluyendo líquido de revestimiento epitelial, pulmón y muslo de ratones neutropénicos infectados por *P. aeruginosa*^{22,23}. En un ensayo clínico fase I en voluntarios sanos se demostró que la penetración de CAZ/AVI en líquido de revestimiento epitelial era del 30% para ambas moléculas y proporcional a la dosis administrada²⁴. Estas experiencias parecen indicar que dosis similares a las empleadas en los ensayos clínicos podrían ser activas para infecciones en distintas localizaciones.

Potencial utilidad de ceftazidima/avibactam en poblaciones escasamente representadas en los ensayos clínicos

En la práctica clínica, los factores que condicionan la selección del antibiótico en un paciente concreto (p. ej., localización de la infección, perfil de sensibilidad antibiótica y circunstancias del paciente —comorbilidad—) son tantos que, en múltiples ocasiones, ninguno de los antibióticos que cuentan con aprobación ofrece las mínimas garantías de eficacia. En estas circunstancias es necesario valorar el resto de información disponible del fármaco, es decir, la información derivada de estudios observacionales y de sus propiedades PK y PD. A continuación se enumeran los subgrupos de pacientes con una escasa representación en los ensayos clínicos de CAZ/AVI realizados y se resume el resto de evidencia disponible, con la intención de facilitar la toma de decisiones en situaciones de alta incertidumbre.

Como es lógico, los pacientes con infecciones en otras localizaciones distintas a las incluidas en la aprobación (neumonía, infecciones intraabdominales y urinarias complicadas) no se han incluido en ninguno de los ensayos publicados hasta la fecha. Los datos PK disponibles sugieren que CAZ/AVI, a las dosis estudiadas en los ensayos,

puede ser activo para el tratamiento de infecciones en otras localizaciones (p. ej., sangre, piel). No obstante, es importante tener en cuenta que en el caso de compartimientos especiales, como son el sistema nervioso central (SNC) y el hueso, no existen datos sobre la penetración de avibactam en estos tejidos. Un ensayo fase I estudió el comportamiento PK de una dosis única de CAZ/AVI en 4 cohortes de niños, de edades que oscilaron entre ≥ 3 meses y < 18 años, con sospecha o infección confirmada²⁵. Se utilizaron distintos esquemas de dosificación adaptados a la edad y al peso de los pacientes. Los resultados mostraron un buen perfil de seguridad y tolerabilidad del antibiótico. El perfil PK observado fue similar al descrito en la población adulta. Actualmente existen ensayos clínicos y otros estudios PK/PD en curso o pendientes de publicación en neutropenia febril y en fibrosis quística, respectivamente²⁶.

El número de pacientes con bacteriemia incluido en los ensayos publicados también ha sido escaso, si bien es cierto que, en el limitado número de pacientes con bacteriemia que recibieron CAZ/AVI, no se han observado datos que sugieran su asociación con peores resultados clínicos que con los comparadores²⁷.

La representación de pacientes críticamente enfermos en los ensayos clínicos de CAZ/AVI también es limitada. Por ejemplo, en el caso del ensayo efectuado en infección intraabdominal en el que se comparó CAZ/AVI asociado a metronidazol frente a meropenem, el 80% de los pacientes incluidos no superó un valor APACHE de 10, lo que indica que los pacientes no presentaban una gravedad elevada²⁸. Uno de los problemas más importantes con el uso de betalactámicos en pacientes críticos es que, con frecuencia, cuando se administran a las dosis habituales, los valores séricos alcanzados están por debajo de los objetivos PK/PD que han demostrado asociarse a mejores resultados. Esto suele conducir a su utilización a dosis superiores de las indicadas en ficha técnica. En el caso de CAZ/AVI existen datos que sugieren que dosis supraterapéuticas del fármaco (3 g de ceftazidima combinados con 2 g de avibactam) podrían ser tolerables, tal y como se observó en un estudio con voluntarios sanos en el que esta dosis no se relacionó con modificaciones del intervalo QT ni con efectos adversos graves (el 30% de los participantes desarrolló algún efecto adverso, pero estos fueron moderados y mayoritariamente digestivos)²⁹. No obstante son necesarios estudios clínicos en la población en estado crítico.

Tampoco los pacientes con insuficiencia renal grave están adecuadamente representados, pues este es un criterio de exclusión de los ensayos publicados hasta la fecha. Por otro lado, en el ensayo de Lucasti et al, en pacientes con infecciones intraabdominales que presentaban un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min que recibieron CAZ/AVI, se observaron resultados inferiores en cuanto a curación clínica²⁸, motivo por el que la FDA emitió una nota informativa sobre este asunto³⁰. Este hecho es difícilmente explicable y se ha propuesto que, probablemente, se debió a la rápida recuperación de la función renal de estos enfermos, lo que pudo ocasionar una disminución crítica de los valores plasmáticos y, por ende, en el lugar de la infección³¹.

Debido al planteamiento clásico de los ensayos pivotaes con nuevas moléculas de antibióticos, los ensayos con CAZ/AVI han sido diseñados para demostrar su no inferioridad frente al tratamiento estándar en diferentes indicaciones (síndromes clínicos), lo que de forma paradójica ha supuesto que finalmente en los ensayos se incluyera un número escaso de pacientes con infecciones producidas por microorganismos multirresistentes. Tal como se ha comentado anteriormente, CAZ/AVI presenta actividad frente a cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), excepción hecha de las MBL, para las que existe un número muy limitado de alternativas con escasa eficacia y seguridad. Antes de la aparición de CAZ/AVI solo se disponía de alguno de los siguientes antibióticos para abordar infecciones producidas por EPC, siendo muchos de ellos subóptimos: tigeciclina, polimixina B (no disponible en España), colistina, aminoglicósidos, fosfomicina y carbapenemas a dosis altas. De hecho, de-

bido a los pobres resultados observados con estos antibióticos, con frecuencia se recomienda su uso en combinación³². La terapia con CAZ/AVI podría simplificar el tratamiento de las infecciones por EPC, disminuyendo el riesgo de efectos adversos.

La experiencia clínica con CAZ/AVI para el tratamiento de infecciones por EPC al margen de los ensayos clínicos es escasa. El trabajo que recoge el mayor número de casos tratados con CAZ/AVI hasta la fecha es un estudio observacional descriptivo de la experiencia de un centro norteamericano, en el que a lo largo de 10 meses se trató con esta combinación a 37 pacientes con infecciones por EPC, de los que 12 tenían neumonía, 10 bacteriemia primaria y 4 infecciones intraabdominales y de piel y partes blandas, respectivamente³³. Una proporción relevante de pacientes en este estudio eran inmunodeprimidos y aproximadamente un tercio recibió el fármaco en combinación con otro agente. Los pacientes presentaron unos valores en las puntuaciones de comorbilidad y de gravedad lejos de los límites habituales pertenecientes a pacientes críticos. La mortalidad bruta fue elevada, 30% a los 30 días, y se observó recurrencia de la infección por EPC en un 24% de los casos tras el fin del tratamiento y emergencia de resistencia en un 8% de los casos. Los resultados de este estudio ponen en evidencia la necesidad de utilizar de forma controlada y con mucha prudencia este fármaco en pacientes con infecciones por EPC y que, por otro lado, pueden no tener una opción mejor. En España se ha descrito el primer caso de una infección urinaria producida por una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC en un paciente sometido a trasplante renal tratado con éxito con CAZ/AVI³⁴. Una de las estrategias que se está extendiendo con mayor frecuencia en los hospitales radica en la administración de betalactámicos en perfusión continua o en perfusión extendida. Se dispone de información sobre el tratamiento de una bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de KPC en un paciente que presentaba una infección intraabdominal y que fue tratado con éxito con la combinación de CAZ/AVI en perfusión extendida de 4 h en combinación con colistina y tigeciclina³⁵. De forma similar, una paciente sometida a trasplante intestinal que presentó bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de KPC y que fracasó tras recibir inicialmente colistina, tigeciclina y meropenem, y que desarrolló resistencia a todos estos antibióticos, fue tratada con éxito con la combinación de CAZ/AVI y ertapenem³⁶.

¿Cómo facilitar el desarrollo futuro de ceftazidima/avibactam y en qué dirección hacerlo?

La incorporación de CAZ/AVI al arsenal terapéutico disponible puede suponer una aportación significativa en el actual contexto de resistencias bacterianas y crisis antibiótica. Su actividad frente a *P. aeruginosa*, pero especialmente frente a EPC, hace que esta combinación sea especialmente interesante, si bien es fundamental disponer de más evidencia clínica, sobre todo en poblaciones especiales, para permitir conocer cuál debe ser su posicionamiento e indicaciones ideales.

El primer paso del desarrollo futuro de CAZ/AVI debe consistir en garantizar su correcta utilización en el presente. De otro modo, su uso extensivo probablemente se acompañe de la aparición de resistencias, de la misma forma que ha ocurrido en el pasado con otros antimicrobianos³⁷. A pesar de que su uso se ha recomendado en áreas de elevada prevalencia de EPC¹⁵, la experiencia descrita anteriormente en el tratamiento con CAZ/AVI en pacientes con infecciones producidas por EPC, que se relacionó con una elevada mortalidad y una alta tasa de recaídas, parece demostrar que las resistencias a esta combinación podrían emerger rápidamente³⁸. La incorporación a la guía farmacoterapéutica de los hospitales debería ir seguida de una prescripción restringida, de forma ideal solo permitida a médicos expertos en enfermedades infecciosas, limitando su uso al tratamiento de infecciones graves que no puedan ser tratadas con otros antibióticos tan activos. De hecho, en gran parte, la necesidad de la incorporación de esta combinación en la guía farmacoterapéutica de nuestros hospitales vendrá determinada por el patrón de sensibilidad que mues-

tren los microorganismos gramnegativos en cada hospital en particular. Aquí, el papel de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) es especialmente relevante.

La utilización de CAZ/AVI en un contexto tan controlado como el propuesto debería ser aprovechada para diseñar y desarrollar registros de utilización de este antibiótico, que permitieran generar conocimiento sobre su utilidad en situaciones de práctica clínica real. Un registro a nivel nacional, con capacidad de acceso en tiempo real, sería sin duda de gran utilidad. Lamentablemente, este tipo de registros no son habituales tras la introducción de nuevos antimicrobianos, en parte porque el regulador, a través de la normativa aplicable a los estudios prospectivos postautorización, lo dificulta, cuando no lo imposibilita. Desde nuestro punto de vista, la agencia reguladora no solo no lo debería impedir, sino que debería liderar este tipo de registros, con el objetivo de optimizar la metodología de estos y garantizar la accesibilidad a la información generada de una manera ágil y transparente.

No obstante, no debemos olvidar que lo ideal sería disponer de más información proveniente de ensayos clínicos bien diseñados. Aunque en la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos con CAZ/AVI en diversas indicaciones y poblaciones²⁶, sería muy importante disponer de información sobre la penetración de avibactam en compartimientos especiales, como SNC y hueso, antes de plantear su uso en infecciones de estas localizaciones. También sería muy interesante explorar la utilidad de combinaciones de avibactam con otros fármacos betalactámicos, por ejemplo aztreonam, y profundizar en la eficacia y seguridad de la administración de CAZ/AVI en perfusión extendida.

Conflicto de intereses

S.G. declara no tener ningún conflicto de intereses.

J.R.P.P. ha colaborado en actividades formativas patrocinadas por AstraZeneca, Astellas, Gilead, Janssen, MSD y Pfizer.

Bibliografía

1. Deak D, Outterson K, Powers JH, Kesselheim AS. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of U.S. Food and Drug Administration-approved antibiotics, 2010-2015. *Ann Intern Med*. 2016;165:363-72.
2. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:160-201.
3. Busch LM. Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin North Am*. 2000;14:409-33.
4. Sensakovic JW, Smith LG. Beta-lactamase inhibitor combinations. *Med Clin North Am*. 1995;79:695-704.
5. Payne DJ, Cramp R, Winstanley DJ, Knowles DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam against clinically important beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;38:767-72.
6. The Center for Disease Dynamics, Economics and Policy. FDA new molecular entity antibiotic approvals, 1981-2015 [consultado 11-8-2016]. Disponible en: http://cddep.org/tool/fda_new_molecular_entity_antibiotic_approvals_1981_2015#sthash.bCmZ6Jbr.dpbs
7. European Medicines Agency [consultado 11-8-2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/smops/Positive/human_smop_000965.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
8. Garazzino S, Tovo PA. Clinical experience with linezolid in infants and children. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 (Suppl 4):S23-41.
9. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166:1021-6.
10. Olsson J, Kimlund E, Pettersson S, Odland V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care – a nationwide study. *Acta Paediatr*. 2011;100:1272-5.
11. 't Jongh GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, van der Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001;108:1089-93.
12. Albaladejo P, Caillet B, Moine P, Vigué B, Decors-Declère A, Benhamou D. Off-label prescriptions in an adult surgical intensive care unit. *Presse Med*. 2001;30:1484-8.
13. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10:1383-92.
14. Davido B, Bouchand F, Calin R, Makloufi S, Lagrange A, Senard O, et al. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: a prospective study in a tertiary hospital. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47:490-4.

15. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2713-22.
16. Papp-Wallace KM, Bonomo RA. New β -lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin N Am.* 2016;30:441-54.
17. Zhanel GG, Laeson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagace-Wiens PR, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73:159-77.
18. 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.
19. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3227-31.
20. Castanheira M, Mendes RE, Jones RN, Sader HS. Changing of the frequencies of β -lactamase genes among *Enterobacteriaceae* in US hospitals (2012-2014). Activity of ceftazidime-avibactam tested against β -lactamase-producing isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:4770-7.
21. Aitken SL, Tarrand JJ, Deshpande LM, Tverdek FP, Jones AL, Shelburne SA, et al. High rates of non susceptibility to ceftazidime-avibactam and identification of New Delhi metallo- β -lactamase production in *Enterobacteriaceae* bloodstream infections at a major cancer center. *Clin Infect Dis.* 2016;63:954-8.
22. Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Schuck VJ, et al. Pharmacodynamics of ceftazidime and avibactam in neutropenic mice with thigh or lung infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:368-75.
23. 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.
24. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoy M, et al. Phase I study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2862-9.
25. Bradley JS, Armstrong J, Arrieta A, Bishai R, Das S, Delair S, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6252-9.
26. Clinical trials with ceftazidime/avibactam registered at ClinicalTrials.gov [consultado 11-8-2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ceftazidime+avibactam&Search=Search>
27. Sharma R, Park TE, 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.
28. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J, Sable C. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1183-92.
29. 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.
30. FDA. Ceftazidime-avibactam for injection for treatment of complicated intra-abdominal infection (used in combination with metronidazole), complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis, and limited use indication: aerobic Gram-negative infections with limited treatment options. NDA 206494. Briefing Document Addendum Anti-Infective Drugs Advisory Committee 05 December 2014 [consultado 11-8-2016]. Disponible en:
31. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 2016;63:234-41.
32. Martirosov DM, Lodise TP. Emerging trends in epidemiology and management of infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;85:266-75.
33. 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; pii: ciw636. [Epub ahead of print].
34. Caravaca-Fontán F, Jiménez-Álvaro S, Marcén-Letosa R, Fernández-Rodríguez A, Quereda Rodríguez-Navarro C. Ceftazidime-avibactam in urinary tract infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella* in kidney transplantation. *Nefrología.* 2015;35:410-7.
35. Jacobs DM, Ruh C, Sharma R, Claus J, Rao G. Combination treatment with extended infusion ceftazidime/avibactam for a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in a kidney and pancreas transplant patient. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48:220-30.
36. Camargo JF, Simkins J, Beduschi T, Tekin A, Aragón L, Pérez-Cardona A, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5903-8.
37. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: "Second generation" β -lactam/ β -lactamase combinations. *Clin Infect Dis.* 2016;63:234-41.
38. Spellberg B, Bonomo RA. Ceftazidime-avibactam and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: "Were gonna need a bigger boat". *Clin Infect Dis.* 2016; pii: ciw639. [Epub ahead of print].
39. Antibiotics Currently in Clinical Development [consultado 11-8-2016]. Disponible en: <http://www.pewtrusts.org/en/multimedia/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>
40. Garber C. A β -lactamase inhibitor revival provides new hope for old antibiotics. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:445-7.