

CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM (▼ ZAVICEFTA[®], PFIZER) EN INFECCIONES ABDOMINALES Y URINARIAS COMPLICADAS, Y EN NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL

RESUMEN

La combinación de ceftazidima/avibactam está formada por un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (ceftazidima) y por un inhibidor de betalactamasas (avibactam) para ampliar el espectro y la potencia antibacteriana de la primera. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario incluyendo pielonefritis, neumonía adquirida en el hospital (NAH) incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), y otras infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas. Los datos clínicos procedentes de estudios clínicos de fase 3 indican tasas de respuesta clínica en infecciones intraabdominales complicadas (ceftazidima/avibactam más metronidazol) del 82,5 vs 84,9% con meropenem, con tasas similares en infecciones provocadas por gérmenes sensible a ceftazidima (81,3%) o resistentes (85,0%). Por su parte, las tasas de respuesta clínica en infecciones complicadas del tracto urinario (incluyendo pielonefritis) registradas son del 91,7 vs 94,2% con los comparadores empleados (meropenem, imipenem, doripenem, tigeciclina o colistina). Por el momento, no se dispone de datos definitivos de eficacia clínica en pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH), aunque los datos cinéticos y la evaluación mixta farmacocinética/farmacodinámica (PK-PD) han confirmado la adecuación de las exposiciones plasmáticas, incluso para pacientes sometidos a ventilación mecánica (EMA, 2016). Desde el punto de vista de la seguridad, la combinación ceftazidina/avibactam presenta un perfil toxicológico benigno, equiparable al de otros antibacterianos betalactámicos utilizados en estas indicaciones (meropenem, etc.). No parece que esta combinación de ceftazidima con un nuevo inhibidor de betalactamasas (avibactam) suponga una innovación relevante en este campo.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO (ITU)

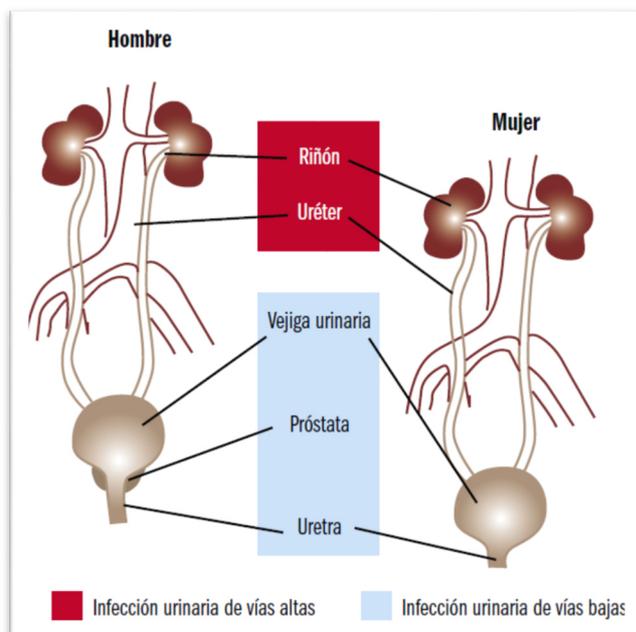
El término genérico de **infección urinaria** implica la presencia en orina de un elevado número de microorganismos, habitualmente bacterias. Suele considerarse como límite a partir de 100.000 *unidades formadoras de colonias* (ufc) por ml; sin embargo, en determinadas circunstancias, recuentos inferiores son también indicativos de infección. La definición de infección urinaria es independiente de que existan síntomas o no. Este tipo de patología puede presentar recaídas, situación en la que existe una recurrencia de la infección por el mismo agente infeccioso o por otros distintos (reinfecciones). Según criterios anatómicos, se denomina infección urinaria de las vías bajas aquella en la que se ven involucradas la vejiga, la uretra y/o la próstata, e infección de las vías altas cuando la infección se localiza en riñón y uréteres. Se incluyen dentro de la infección de las vías bajas la uretritis, la cistitis y la prostatitis, mientras que la pielonefritis y el absceso renal se engloban en la infección urinaria de las vías altas.

Se considera **infección no complicada** la que se produce en individuos con un tracto urinario estructuralmente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos, e **infección complicada** cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, diabetes mellitus, instrumentación de la vía urinaria, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica o inmunodeprimidos. De manera general la infección en la embarazada, en el varón, en niños, en pacientes hospitalizados y en personas institucionalizadas debe considerarse complicada.

La **pielonefritis** es un cuadro infeccioso grave que constituye la forma más seria de infección del tracto urinario. Afecta al parénquima renal y al sistema colector. Se manifiesta como un síndrome miccional que se acompaña de fiebre alta, escalofríos, taquicardia y vómitos, aunque pueden existir formas incompletas o subclínicas, en las que no aparecen algunos de los datos clínicos o exploratorios característicos. En ancianos puede expresarse como deterioro del estado general o incontinencia urinaria. Hasta en un 20% de los cultivos se pueden encontrar menos de 100.000 ufc por ml. El riesgo de bacteriemia en los pacientes con pielonefritis aguda puede ser de hasta un 30%.

Existen una serie de factores que predisponen a las infecciones del tracto urinario, entre los que cabe mencionar a:

- **Embarazo.** Los estrógenos causan dilatación del uréter y reducen el flujo urinario. Esto puede empeorar por el útero grávido.
- **Infancia.** Niños menores de dos años, por la contaminación de los genitales por las heces. Si no se cambian los pañales los niños se sientan en una sopa de heces y orina.
- **Diabetes mellitus.** La glucosuria favorece el crecimiento bacteriano.
- **Anomalías estructurales.** Aumentan el riesgo de infección, impidiendo el aclaramiento fisiológico de determinadas áreas urológicas.
- **Lesiones medulares.** Las vejigas presentan un vaciamiento incompleto y estasis de orina.
- **Cálculos renales.** Disminuyen el flujo de orina y además las bacterias invaden las grietas de los cálculos.



La **infección del tracto urinario (ITU) complicada** hace precisamente referencia a la presencia de tales anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario que implican una diferente orientación terapéutica, dado el mayor espectro de gérmenes implicados y su frecuente carácter multirresistente. Por estos motivos, se considera igualmente que es complicada cualquier infección urinaria que se produzca en un paciente varón, en personas con inmunosupresión, en aquellas sometidas a manipulación urológica reciente, en las que presenten síntomas de más de una semana de duración o que tengan otras enfermedades subyacentes.

La infección urinaria evolucionada, por fracaso diagnóstico o terapéutico, puede conducir a la aparición de una **pielonefritis crónica**. Un dato importante es el hecho de que la infección urinaria

es una de las mayores fuentes de sepsis que, todavía hoy, comportan una elevada mortalidad, no inferior al 15-20% de los afectados. Constituyen las infecciones hospitalarias más frecuentes; las vías urinarias sondadas son el punto de origen que se asocia con mayor frecuencia a bacteriemia por Gram negativos en enfermos hospitalizados.

La etiología de la ITU está condicionada no sólo por factores epidemiológicos del paciente (edad, sexo, embarazo, comorbilidades...), sino también por otros como son el ámbito de adquisición de ésta, la existencia de tratamientos antimicrobianos previos o el propio tipo de infección. Los microorganismos que consiguen acceder al tracto urinario y que son capaces de provocar infección pueden tener un origen endógeno, en cuyo caso provienen mayoritariamente del colon, o exógeno. En este último supuesto, los microorganismos son introducidos en la vía urinaria, al ser manipulada, o bien llegan al riñón previa diseminación hematógena (vía menos frecuente), por lo que su procedencia dependerá del foco de la bacteriemia.

Más del 95% de las infecciones urinarias son monomicrobianas. Entre ellas, *Escherichia coli* es, con gran diferencia, el agente etiológico más frecuente en las infecciones no complicadas y en la infección urinaria en la

embarazada. En la infección complicada, *E. coli* sigue aislándose de manera preferente, pero el espectro se amplía y otros microorganismos como *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* y *Providencia spp.* Han ido adquiriendo progresivamente un mayor protagonismo. Cuando existen anomalías estructurales en la vía urinaria o manipulación de la misma, es bastante común el aislamiento de múltiples microorganismos y que éstos, como consecuencia de tratamientos antimicrobianos previos, sean más multirresistentes. Los microorganismos causales de ITU asociada a sondaje vesical proceden de la microbiota fecal del paciente modificada por la presión selectiva antibiótica. Por tanto, no es infrecuente la presencia de *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y levaduras del género *Candida* en pacientes portadores de sonda urinaria.

El ámbito hospitalario también condiciona la etiología de los procesos y se aíslan con relativa frecuencia especies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. En los hospitales, las infecciones cruzadas adquieren especial importancia, sobre todo las asociadas a catéteres. Se ha reconocido como patógeno urinario asociado a este ámbito al *Corynebacterium urealyticum*, una bacteria Gram positiva de crecimiento lento, que gracias a su potente ureasa es capaz de producir la formación de cristales de estruvita. En pacientes que se encuentran inmunosuprimidos, especialmente en aquellos que han recibido un trasplante renal, esta bacteria puede ocasionar cistitis incrustante alcalina.

Cuando la clínica del paciente hace preciso el tratamiento empírico inmediato (sin dar tiempo al antibiograma), como en casos de pielonefritis o urosepsis, suelen emplearse antibióticos de amplio espectro, como piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 3ª o 4ª generación o carbapenemas, también se emplean las fluoroquinolonas más modernas; recientemente, se ha incorporado la combinación de ceflozanol/tazobactam en esta indicación. En cualquier caso, es imperativa la corrección de cualquier anomalía urológica reversible. La duración del tratamiento de una ITU complicada no está establecida, si bien generalmente se recomiendan 7-14 días.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES (IIA)

Las **infecciones intraabdominales** constituyen un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, cuya etiología bacteriana es muy variada. Las infecciones no complicadas se limitan a un órgano o tejido (apéndice, divertículos, colédoco, etc.), mientras que las complicadas implican la extensión a varios órganos, con afectación del peritoneo, dando lugar a peritonitis localizadas (abscesos intraabdominales) o generalizadas (difusas). Su origen suele estar en perforaciones o inflamaciones de la pared intestinal, lo que determina la pluralidad de la flora patógena causante del cuadro, predominando las bacterias anaerobias. Se considera a las infecciones intraabdominales como la segunda causa de sepsis grave.

Las causas más comunes de **peritonitis** secundaria son apendicitis perforada, perforación de úlcera gástrica o duodenal, perforación del colon por diverticulitis, vólvulos o cáncer, retención o aprisionamiento (*incarceración*) del intestino delgado y perforación por trauma penetrante (arma de fuego o blanca). La **pancreatitis necrotizante** también puede estar asociada con peritonitis en caso que ocurra la infección del tejido necrótico. Menos frecuentes son las ocasionadas por patología biliar, enfermedad pélvica y procedimientos invasivos (poscirugía, posendoscopia). Los gérmenes más frecuentemente aislados son bacterias gram negativas (*Escherichia coli* en más de las dos terceras partes, seguido a mucha distancia de *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*); gram positivos (*Streptococcus spp*, 30-40%, *Enterococcus spp* 20-25%) y anaerobios (*Bacteroides fragilis* >70%).

Los cocos gram positivos son frecuentemente hallados en cuadros de peritonitis, tanto en aquellas asociadas a síndrome nefrótico y lupus eritematoso – donde predomina *Streptococcus pneumoniae* – como en aquellas otras que complican la diálisis peritoneal, en las que prácticamente la mitad de los casos están provocadas por *Staphylococcus aureus*, o en las peritonitis secundarias y en abscesos intraabdominales, donde se puede detectar frecuentemente a *Enterococcus faecalis*, generalmente formando parte de una flora mixta aerobia/anaerobia. También los enterococos son el agente etiológico de algunos casos de **colangitis** y hasta un 20% de los casos de infecciones ascíticas en los pacientes con cirrosis se relacionan con cocos gram positivos.

La denominada **peritonitis terciaria** es la que persiste después de 48 horas de un adecuado manejo de la peritonitis primaria o secundaria. Por lo general son pacientes posquirúrgicos que ya recibieron antibióticos, están inmunodeprimidos y reciben nutrición parenteral. También puede asociarse o producirse a causa de un absceso peritoneal y más del 90% presenta ascitis. Más del 50% de estos pacientes ingresan a UCI con sepsis grave y presentan una tasa de mortalidad que puede superar el 30%. Suelen estar provocadas por enterobacterias multirresistentes (com betalactamasas de espectro extendido, BLEE), anaerobios, enterococos, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Cándida* spp.

La **colecistitis** aguda se relaciona a la presencia de cálculos biliares en más del 90% de casos. El retardo del tratamiento adecuado puede llevar a complicaciones graves en la vesícula, como la gangrena, el empiema o la perforación; además de la colangitis, la pancreatitis aguda, el íleo biliar y las fistulas biliares. Por su parte, la **colangitis aguda** es una infección del árbol biliar que, por lo general, se presenta en un paciente que ya presenta una patología biliar prevar, como litiasis o cáncer. El cuadro evoluciona rápidamente al estado de sepsis grave (disfunción orgánica, hipotensión) y tiene una alta mortalidad, principalmente en la población anciana.

La incorporación de nuevos antibióticos susceptibles de actuar sobre cepas multirresistentes es una necesidad derivada de todo lo indicado anteriormente. En los últimos años, se han comercializado en España algunos antibióticos activos frente a algunas de esas bacterias, como los glucopéptidos **teicoplanina** y **dalbavancina**, las oxazolidinonas **linezolid** y **tedizolid**, y la combinación **ceftolozano/tazobactam**, que están ayudando a controlar terapéuticamente el creciente espectro de patógenos resistentes. También la tetraciclina **tigeciclina** ha obtenido en pacientes con infecciones graves intraabdominales tasas altas de respuesta clínica y microbiológica, equiparables a las obtenidas con **imipenem**, **meropenem** y **doripenem**. Es habitual, por otro lado, la combinación con agentes específicos frente a anaerobios, particularmente **metronidazol**.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL (NAH)

Se define como neumonía a la infección aguda – de gravedad variable – del parénquima pulmonar; se clasifica en 2 grandes grupos: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y neumonía adquirida en el hospital (NAH) o nosocomial. Esta última es la que se presenta a partir de las 48-72 h del ingreso hospitalario, excluyendo que la infección no estuviera presente o en periodo de incubación en el momento del ingreso. Es la segunda infección nosocomial más frecuente, después de la urinaria, y la que comporta mayor morbimortalidad. Se adquiere principalmente a través de 3 mecanismos: microaspiración de bacterias que colonizan la orofaringe y/o que están presentes en el estómago, inhalación de aerosoles y diseminación hematológica a partir de otro foco de sepsis.

Los bacilos Gram negativos (enterobacterias como *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., y *Pseudomonas aeruginosa*) constituyen la etiología más frecuente (20-60%). En los enfermos sometidos a ventilación mecánica, *S. aureus* se sitúa en segundo lugar (10-30%), mientras que los microorganismos más prevalentes en la comunidad, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *C. pneumoniae* son infrecuentes. La colonización de las aguas de la mayoría de los hospitales por *Legionella* spp. convierte a este microorganismo en una causa endémica y relativamente frecuente de neumonía nosocomial. Cada vez se describen con mayor frecuencia neumonías nosocomiales de etiología vírica, sobre todo por VRS, influenza y parainfluenza. Hay que tener en cuenta, no obstante, las diferencias que existen en los agentes etiológicos entre los pacientes ingresados en las áreas de hospitalización general y los enfermos ventilados de las UCI, por la disparidad epidemiológica en ambos grupos de enfermos.

La neumonía es la principal complicación infecciosa en los pacientes con **ventilación mecánica**. La mortalidad relacionada con esta infección continúa siendo elevada, a pesar de los avances realizados en su diagnóstico y tratamiento, siendo uno de los principales factores de mal pronóstico la prescripción de antibióticos empíricos de forma inadecuada. La frecuencia de neumonías en los pacientes ventilados es muy superior a la del resto de los pacientes hospitalizados. El riesgo de adquirir una neumonía en los pacientes intubados se incrementa entre 6 y 21 veces respecto a los no intubados y aumenta entre el 1 y el 3% por cada día de ventilación mecánica.

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

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

ACCIÓN Y MECANISMO

La combinación de **ceftazidima/avibactam** está formada por un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (ceftazidima) y por un inhibidor de betalactamasas (avibactam) para ampliar el espectro y la potencia antibacteriana de la primera. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario incluyendo pielonefritis, neumonía adquirida en el hospital (NAH) incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), y otras infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

La ceftazidima actúa uniéndose a *PBP* (proteínas de unión a penicilinas; *Penicillin-binding proteins*), con función fundamentalmente de transpeptidasa y endopeptidasa, lo que provoca un bloqueo de los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana que se traduce en que la célula bacteriana solo puede crecer en forma de filamento o esferoblasto, con el resultado de la lisis celular al no poder mantener la presión osmótica adecuada; también se ha sugerido que este efecto podría estar relacionado con la activación de endolisinas bacterianas. Por su parte, el avibactam es un inhibidor de diversos tipos de betalactamasas producidas por bacterias patógenas, en particular aquellas pertenecientes a los grupos A (*TEM*, *SHV*, *CTX-M*) y C de la clasificación de Ambler, así como algunas del grupo D (*OXA*) incluyendo algunas de amplio espectro o de espectro extendido (*BLEE*), carbapenemasas *KPC* y *OXA-48*. Carece de actividad sobre betalactamasas de la clase B (metalobetalactamasas dependientes de zinc).

La combinación tiene un espectro antibacteriano centrado fundamentalmente en especies Gram-negativas; ha demostrado ser eficaz en infecciones intraabdominales (IIA), infecciones del tracto urinario (UTI) y en neumonía adquirida en el hospital (NAH), concretamente frente *Citrobacter freundii* (IIA), *Enterobacter coacae* (IIA, UTI y NAH), *Escherichia coli* (IIA, UTI y NAH), *Klebsiella oxytoca* (IIA), *Klebsiella pneumoniae* (IIA, UTI y NAH), *Pseudomonas aeruginosa* (IIA, UTI y NAH), *Proteus mirabilis* (UTI y NAH) y *Serratia marcescens* (NAH). La combinación es inactiva frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y especies anaerobias.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a la combinación ceftazidima/avibactam incluyen la producción de betalactamasas mutadas que pueden hidrolizar a ceftazidima y que no son inhibidas por avibactam, modificación de las proteínas de unión a las penicilinas, así como del desarrollo de mecanismo bacterianos para

la reducción de la permeabilidad de la membrana externa de alguno de los componentes, o de expulsión celular de estos.

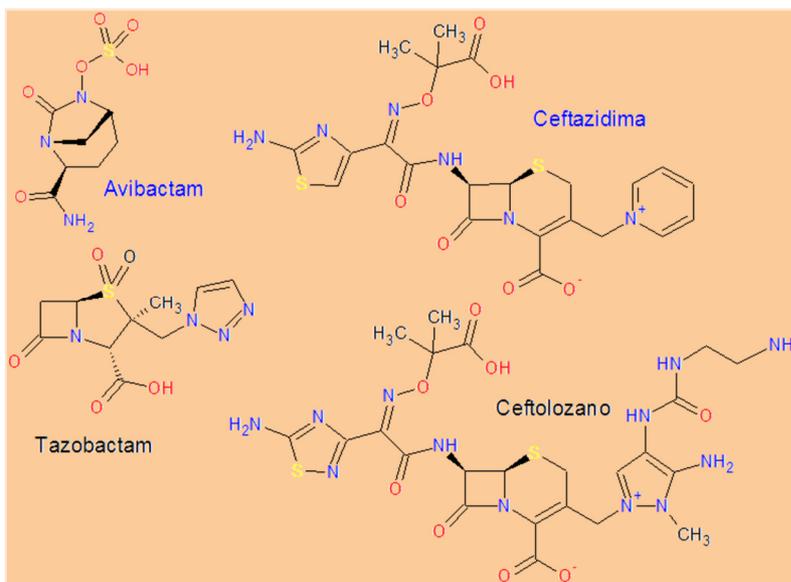
ASPECTOS MOLECULARES

Aunque todos los inhibidores de betalactamasas utilizados en clínica hasta ahora son análogos estructurales de las penicilinas (presentan un núcleo penámico, como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam), el avibactam se separa de esta característica aunque mantiene una relativa proximidad química. En cualquier caso, es característica la presencia de un agrupamiento sulfónico (-SO₂-), ya presente en tazobactam y sulbactam.

La combinación está en una proporción de 4:1 entre sus componentes (2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam). Por lo que respecta al componente cefalosporínico (ceftazidima), presenta una gran relación estructural con otras aminotiazolidcefalosporinas, especialmente cefepima, ceftolozano y ceftarolina, todas ellas de muy amplio espectro antibacteriano, aunque en términos estrictamente químicos, ceftolozano y ceftarolina incluyen un anillo de tiadiazol, un isómero del aminotiazol.

La presencia en ceftolozano, cefepima y ceftazidima de una sal interna, ion bipolar o *zwitterion*, formada por el átomo de nitrógeno cuaternario (N⁺) y el grupo carboxilato (COO⁻), confiere unas propiedades químicas especiales que impone a este tipo de cefalosporinas algunas características que las diferencia del resto de cefalosporinas, al proporcionarles una gran capacidad para atravesar los canales porínicos de las bacterias gram negativas, alcanzando altas concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana.

Esta rapidez de penetración posiblemente se debe a que los aniones fijos no pueden ejercer en el periplasma ningún efecto de bloqueo sobre compuestos iónicos bipolares de este tipo. Por otro lado, las características hidrofílicas que tienen estas moléculas, facilitan su rápida difusión por el espacio periplásmico. Todo ello es particularmente importante en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, bacteria sobre la que tanto ceftolozano, como cefepima y ceftazidima ejercen un potente efecto bactericida.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la combinación ceftazidima han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante varios ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados y multicéntricos, realizados en pacientes hospitalizados. La variable primaria de eficacia utilizada en estos estudios fue la tasa de curaciones clínicas determinada en la visita de evaluación de la curación (*test-of-cure visit*, TOC; 7-10 días después del final de la administración de los antibióticos) y, eventualmente, la tasa de erradicación bacteriana en ese mismo tiempo. Los tratamientos tuvieron una duración que oscilaban, en función de la indicación, de 5 a 21 días.

Tabla 1. Estudios clínicos de fase 3 con ceftazidima-avibactam

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 _{95%} 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 _{95%} -8,6 a +1,6)	Ceftazidina/Avibactam + Metronidazol: 93,8% Meropenem + Metronidazol: 94,0% Dif: -0,2% (IC _{95%} -5,5 a +5,0)
Tasa de erradicación bacteriana	Ceftazidina/Avibactam: 77,4% Doripenem: 71,0% Dif: +6,4% (IC _{95%} 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 (Dim, 2017)

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la combinación ceftazidina/avibactam presenta un **perfil toxicológico** benigno, equiparable al de otros antibacterianos betalactámicos. Los eventos adversos más comunes que aparecieron durante el tratamiento fueron **náusea** (7,3% con ceftazidina/avibactam + metronidazol vs 4,8% con meropenem), **diarrea** (7,1 vs 3,5%), **vómitos** (6,0 vs 2,4%), **dolor abdominal** (2,4 vs 1,4%), **hipertensión** (2,7 vs 4,3%), **tos** (2,7 vs 2,7%), **fiebre** (5,2 vs 5,5%), **cefalea** (2,9 vs 1,9%), **anemia** (2,4 vs 2,1%) y **elevaciones de los valores de AST** (2,1 vs 2,7%). La frecuencia de **eventos adversos graves** fue del 5,4 vs 7,0%.

ASPECTOS INNOVADORES

La combinación de ceftazidima/avibactam está formada por un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas (ceftazidima) y por un inhibidor de betalactamasas (avibactam) para ampliar el espectro y la potencia antibacteriana de la primera. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario incluyendo pielonefritis, neumonía adquirida en el hospital (NAH) incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), y otras infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

Los datos clínicos procedentes de estudios clínicos de fase 3 indican tasas de respuesta clínica **en infecciones intraabdominales complicadas** (ceftazidima/avibactam más metronidazol) del 82,5 vs 84,9% con meropenem, con tasas similares en infecciones provocadas por gérmenes sensible a ceftazidima (81,3%) o resistentes (85,0%). Es relevante la diferencia de eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada (49 vs

* Meropenem, imipenem, doripenem, tigeciclina o colistina (esta última ± metronidazol, en pacientes con infecciones intraabdominales)

74%). Por su parte, las tasas de respuesta clínica en **infecciones complicadas del tracto urinario** (incluyendo pielonefritis) registradas son del 91,7 vs 94,2% con los comparadores empleados (meropenem, imipenem, doripenem, tigeciclina o colistina).

Por el momento, no se dispone de datos definitivos de eficacia clínica en pacientes con neumonía adquirida en el hospital (NAH), aunque los datos cinéticos y la evaluación mixta farmacocinética/farmacodinámica (PK-PD) han confirmado la adecuación de las exposiciones plasmáticas, incluso para pacientes sometidos a ventilación mecánica (EMA, 2016). En cualquier caso, actualmente está en marcha un ensayo clínico de fase 3 (REPROVE) en el que se está comparando la combinación de ceftazidima/avibactam con meropenem en esta indicación, cuyos resultados deberán ser remitidos a la EMA como condición de la autorización de comercialización.

Desde el punto de vista de la seguridad, la combinación ceftazidina/avibactam presenta un perfil toxicológico benigno, equiparable al de otros antibacterianos betalactámicos utilizados en estas indicaciones (meropenem, etc.). Los eventos adversos más comunes (1-10%) que aparecieron durante el tratamiento fueron náusea, diarrea, vómitos, dolor abdominal, hipertensión, tos, fiebre, cefalea, anemia y elevaciones de los valores de AST.

En los últimos tiempos hemos registrado la comercialización de varias cefalosporinas indicadas en cuadros infecciosos complicados, tanto como agentes individuales (ceftarolina fosamil, ceftobiprol medocarilo) como asociados a inhibidores de betalactamasas (ceftolozano/tazobactam), con niveles de eficacia clínica y de erradicación bacteriana similares y, en cualquier caso, elevados. No parece, por tanto, que la esta combinación de ceftazidima con un nuevo inhibidor de betalactamasas (avibactam) suponga una innovación relevante en este campo.

VALORACIÓN

CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM

▼ ZAVICEFTA® (Pfizer)

Grupo Terapéutico (ATC): J01DD. ANTIIFECCIOSOS PARA USO SISTÉMICO. Antibacterianos. Cefalosporinas de tercera generación

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de infección intraabdominal complicada, infección complicada del tracto urinario incluyendo pielonefritis, neumonía adquirida en el hospital (NAH) incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), y otras infecciones provocadas por microorganismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

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

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Ceftazidima	Fortan	GlaxoSmith Kline	2001
Ceftarolina Fosamil	Zinforo	Pfizer	2014
Ceftolozano/Tazobactam	Zerbaxa	Merck Sharp Dohme	2016
Ceftobiprol medocarilo	Zevtera	Basilea	2017
Ceftazidima/Avibactam	Zavicefta	Pfizer	2017

BIBLIOGRAFÍA

- Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink LB. 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(6): 661-673. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30004-4.
- Cuéllar Rodríguez S. Ceftobiprol medocarilo (Zevtera) en neumonía. *Panorama Actual Med* 2017; 41(403): 440-4.
- Cuéllar Rodríguez S. Ceftolozano/Tazobactam (Zerbaxa) en infecciones complicadas intraabdominales y del tracto urinario. *Panorama Actual Med* 2016; 40(392): 310-5.
- Cuéllar Rodríguez S. Farmacología de los antibacterianos. En: *Trastornos infecciosos y parasitarios*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 49-120.
- European Medicines Agency (EMA). Zavicefta®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/377867/2016; EMEA/H/C/004027. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004027/WC500210236.pdf
- 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(11): 1380-9. doi: 10.1093/cid/ciw133.
- Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 49(5): 579-588. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010.
- 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(6): 754-762. doi: 10.1093/cid/ciw378.