



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**NOVEDADES TERAPÉUTICAS EN LA ERA DE LA  
MULTIRRESISTENCIA ANTIBIÓTICA  
A PROPÓSITO DE UN ESTUDIO DE UTILIZACIÓN  
DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM**

Autor: Alejandra García Insa

Tutor: Francisco Moreno Ramos

Convocatoria: Febrero 2018

## ÍNDICE

Resumen y Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
2. Objetivos.....	6
3. Material y métodos.....	6
4. Resultados y discusión.....	7
4.1. Resistencia a antibióticos.....	7
4.2. Resistencia por producción de beta-lactamasas y carbapenemasas.....	8
4.3. PROA.....	9
4.4. Nuevos medicamentos:.....	11
4.4.1. Xydalba® .....	11
4.4.2. Sivextro®.....	12
4.4.3. Zerbaxa®.....	13
4.5. Estudio de utilización de Ceftazidima/Avibactam.....	14
5. Conclusiones.....	17
6. Bibliografía.....	18

## **Resumen:**

La crisis sanitaria a la que se enfrenta la sociedad desde hace algunos años está dando paso a la era de la multirresistencia, donde microorganismos que fueron fácilmente combatidos gracias a los primeros antibióticos, ahora son causantes de infecciones para las que las alternativas terapéuticas han sido agotadas. En parte ha contribuido a ello el mal uso de los antibióticos, por lo que se han propuesto estrategias para optimizar la prescripción de estos antimicrobianos, como es el caso de los PROA y así reducir al máximo el desarrollo de resistencias y conseguir un éxito mayor en el tratamiento de las infecciones bacteriana. Por otro lado, no favorece la resolución de la crisis antes mencionada la escasa comercialización de nuevos antibióticos en la última década. Recientemente se han comercializado 4 nuevos antibióticos que pueden ayudar en este problema, Dalbavancina, Tedizolid, Ceftolozano/Tazobactam y Ceftazidima/Avibactam. De este último se ha llevado a cabo un estudio de utilización en el Hospital Universitario La Paz de Madrid donde participaron 8 pacientes de distintos servicios clínicos, todos ellos padecían una infección para la que el tratamiento establecido no estaba resultando efectivo. Los resultados obtenidos en este estudio se resumen en que la infección se resolvió en el 75% de los casos. Por lo tanto parece indispensable no solo un uso más responsable de los antibióticos sino el desarrollo de otros que aporten nuevas alternativas terapéuticas.

## **Abstract:**

Since pathogenic microorganisms which were combated in the past are now responsible for infections whose therapeutic options have been exhausted, the society is undergoing a serious health crisis where multiresistance prevails. A bad antibiotic prescription could be one of the main causes in the development of antibiotic resistance and it could be improved by PROA so this resistant infections can be prevented and even enhance antibiotic treatments. On the other hand, this situation hardly gets solved due to the fact that few antibiotics have been recently approved like Dalbavancina, Tedizolid, Ceftolozano/Tazobactan or Ceftazidima/Avibactam. The last one mentioned has been considered in a drug use evaluation in the Hospital Universitario La Paz de Madrid. 8 patients from the hospital have participated in this evaluation and all of them had an infection whose previous treatment wasn't succesful. It ended up with the 75%

of the cases resolved. Thus, it seems essential not only to make a responsible use of antibiotics but also to promote the development of new antibiotics.

## 1. INTRODUCCIÓN

El fortuito descubrimiento de Alexander Fleming de la Penicilina en 1929 seguido del aislamiento de la Estreptomicina en 1943 por Albert Scatz, supusieron el inicio de la edad de oro de los antibióticos (1940-1960). Fueron en estos años cuando se descubrieron la mayoría de los antibióticos más utilizados hoy en día, lo que supuso una **reducción considerable en la morbilidad y mortalidad** de las enfermedades infecciosas, así como un aumento de la calidad y esperanza de vida de billones de personas. Sin embargo, desde los años 90, estos recursos están viéndose desafiados por el continuo aumento de las infecciones por patógenos multirresistentes o “superbugs”.<sup>1,2,39</sup>

En los últimos años se ha demostrado una gran correlación entre el desarrollo de resistencias y el tratamiento con antibióticos de las infecciones en las que están implicados los patógenos Gram-negativos más prevalentes como *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, y *Klebsiella pneumoniae*. Esto se debe principalmente a la producción de **beta-lactamasas** (apartado 4.2.) por parte de estos patógenos de manera que metabolizan los antibióticos beta-lactámicos.

Este mecanismo de resistencia se transmite entre los microorganismos por transferencia horizontal de genes.<sup>3</sup> Un ejemplo de microorganismo resistente a beta-lactámicos y aminoglicósidos es *Pseudomonas aeruginosa*, implicado en importantes infecciones nosocomiales principalmente en pacientes en largos periodos de antibioterapia para la fibrosis quística.<sup>4</sup> Otros causantes de infecciones nosocomiales por desarrollo de resistencia a antibióticos son *Acinetobacter baumannii*, con 28 islas genómicas (parte del genoma que ha sido originada por transferencia horizontal de genes)<sup>5</sup> o la bacteria anaerobia Gram-positiva *Clostridium difficile*, cuya infección se da por el empobrecimiento de la flora bacteriana como consecuencia del abuso de los antibióticos en los hospitales.<sup>6</sup>

Además, las bacterias formadoras de biofilms están relacionadas con infecciones crónicas y con el 65% de las infecciones nosocomiales. La razón de ello es la gran unión del biofilm con la bacteria, que permanece en estado latente, además de hacerla resistente a la fagocitosis y otros procesos del sistema inmune.<sup>7,8</sup>

En consecuencia y junto con el **estancamiento del desarrollo de nuevos antibióticos**, nos encontramos actualmente ante una crisis sanitaria a nivel global que de no combatirla podría dar paso a la era “post-antibiótica”.<sup>9</sup> Según un informe de la OMS de 2014, la resistencia a antibióticos representa **1 de las 3 mayores amenazas** para la salud pública.<sup>10</sup> Además, otros dos informes publicados por la IDSA (Infectious Diseases Society of America)<sup>11</sup> y por la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) y la EMA (European Medicines Agency)<sup>12</sup> han expuesto que hay muy pocos fármacos en investigación que ofrezcan ventajas sobre los ya existentes o que traten infecciones provocadas por los llamados patógenos “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*), que son los que presentan con más frecuencia mecanismos de resistencia a antibióticos y que actualmente causan la mayoría de enfermedades nosocomiales en los Estados Unidos.<sup>11,13</sup>

No obstante, esto ha hecho reaccionar a organismos nacionales (FDA, AEMPS) e internacionales (EMA, OMS, Naciones Unidas) poniendo en marcha diversas campañas de **concienciación**. Un ejemplo es la iniciativa impulsada por la IDSA en 2010 llamada “Bad Bugs Need Drugs: 10x’20” cuyo objetivo es fomentar el desarrollo de 10 nuevos antibióticos para el año 2020.<sup>13</sup>

Asimismo, instituciones sanitarias españolas como el Hospital Universitario La Paz (HULP) entre otros, llevan a cabo iniciativas PROA, que pretenden servir de instrumentos de asistencia al prescriptor a la hora de tomar la decisión de prescribir antibióticos.<sup>14</sup> Hay evidencia de que **optimizar la utilización de antibióticos** es relevante ya que el margen de mejora de los tratamientos antibióticos es del 30-50%.<sup>15</sup>

Esto se explica en base a que las bases científicas para la prescripción de antibióticos en las infecciones comunitarias son con frecuencia poco utilizadas, lo que lleva a una mala prescripción de antibióticos como puede ser para el tratamiento de infecciones respiratorias de origen vírico.<sup>16</sup>

También intervienen otros factores que enturbian el proceso de toma de decisión sobre la prescripción que lo hacen menos riguroso y le confieren un carácter “defensivo” y rutinario. Algunos de estos factores son la actitud “proactiva” de los pacientes hacia la prescripción antibiótica;<sup>17</sup> la hiper-prescripción de los médicos

forzada por la percepción de unas consultas sobresaturadas; una formación poco adecuada y un marketing excesivo.<sup>16</sup>

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos principales de este trabajo son:

- Relacionar el desarrollo de resistencias a los antibióticos con su mala prescripción.
- Revisar algunos de los nuevos tratamientos antibióticos que se pueden prescribir en casos de multiresistencias.
- Analizar la utilización de ceftazidima/avibactam en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Otros objetivos son:

- Ofrecer una visión general sobre la importancia de los antibióticos a lo largo de la historia.
- Mencionar los principales mecanismos de resistencia a los antibióticos.
- Concienciar sobre las dificultades del tratamiento de infecciones refractarias a los tratamientos habituales.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para realizar este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos, libros y tesis doctorales sobre el uso de los antibióticos, la aparición de resistencias, los tratamientos disponibles actualmente y estudios sobre nuevos antibióticos y sus aplicaciones.

Para su búsqueda se consultaron bases de datos científicas como PubMed, Google Academics, Medline, ASM (American Society for Microbiology), fuentes de datos como la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration).

Las palabras clave utilizadas fueron: “antibiotic resistance”, “antibiotic prescription”, “multiresistance”, “antibiotic usage”, “carbapenemase”, “biofilm”, “PROA”, “dalbavancin”, “xydalba”, “tedizolid”, “sivextra”, “ceftolozano”,

“tazobactam”, “zerbaxa”, “ceftazidima”, “avibactam”. Las fechas de búsqueda fueron durante los meses de noviembre, diciembre y enero.

Asimismo, se realizó un estudio longitudinal retrospectivo en el Hospital Universitario La Paz de Madrid desde mayo de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2017 en el que se hizo un seguimiento de los pacientes a los que se les prescribió Ceftazidima/Avibactam durante ese periodo de tiempo. Para consultar dichas prescripciones se utilizó el programa FarmaTools® y para evaluar la evolución de los pacientes durante el tratamiento se revisaron las pruebas de diagnóstico microbiológico y los últimos informes clínicos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Resistencia a antibióticos:

La aparición de resistencias responde a un darwinismo puro, es decir, los microorganismos resistentes a un determinado antibiótico son seleccionados a través del uso de ese antibiótico durante el tratamiento del episodio infeccioso.<sup>18,19</sup>

En otras palabras, la exposición de los microorganismos a concentraciones subinhibitorias<sup>20,21</sup> de antibióticos durante un tiempo continuado favorece la **selección** de cepas resistentes. Esto, tras la mutación de genes diana da lugar a fenotipos resistentes.<sup>18,22</sup>

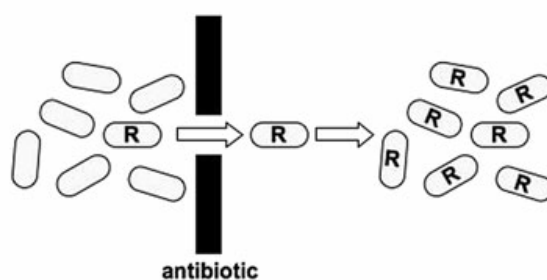


Figura 1. Selección de cepas resistentes.<sup>18</sup>

En la figura 1 se representa el fenómeno de selección de los patógenos resistentes cuando una población de microorganismos es tratada con el antibiótico al que son resistentes. Esto favorece la supervivencia de las cepas resistentes, simbolizadas con la letra “R”.<sup>18</sup>

La **Concentración Mínima Antibiótica (CMA)** es la menor concentración de antibiótico capaz de producir in vitro alteraciones morfológicas y/o estructurales en una

bacteria. Son concentraciones inferiores a la **Concentración Mínima Inhibitoria** (CMI) y por esa razón son concentraciones subinhibitorias.<sup>20,21</sup>

Esto evidencia que el aumento de las resistencias producido en los últimos años puede deberse en parte al mal uso de los antibióticos y su consiguiente selección y diseminación de fenotipos resistentes en la población. Por lo tanto, una de las herramientas factibles para evitar el desarrollo de resistencias es optimizar la prescripción de antibióticos a través de PROAs como se detallará en el apartado 4.3. de este trabajo.

Otras soluciones necesarias son el desarrollo de nuevos antimicrobianos como los que veremos en el apartado 4.4. de este trabajo, además de evitar la transmisión de las infecciones y la resistencia antibiótica a través de medidas higiénicas como el lavado de manos y cubrirse la boca al toser o estornudar.

#### **4.2. Resistencia por producción de beta-lactamasas y carbapenemasas:**

Uno de los principales mecanismos de resistencia a antibióticos es la producción de beta-lactamasas, que son enzimas que hidrolizan antibióticos con estructura de beta-lactama y que atendiendo a la clasificación de Ambler (1980), se agrupan en diferentes clases moleculares: tipo A, B, C, D y tipo BLEE.

Las **carbapenemasas**<sup>43</sup> son un tipo de beta-lactamasas que hidrolizan específicamente los carbapenems como imipenem o meropenem, antibióticos beta-lactámicos de amplio espectro que en la última década han presentado resistencias por este tipo de mecanismos. Existen diferentes carbapenemasas, que se agrupan dentro de la misma clasificación de beta-lactamasas:

- **Carbapenemasas de clase A:** detectadas en *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, y *Klebsiella* spp. Este grupo engloba las carbapenemasas NMC (“Not Metalloenzyme Carbapenemase”), IMI (“Imipenem-hidrolizing beta-lactamase”), SME (“*Serratia marcescens* enzyme”), KPC (“*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase”) y GES (“Guiana extended spectrum”), que contienen un residuo de serina en su centro activo e hidrolizan una amplia variedad de beta-lactámicos incluyendo carbapenems, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam. Las carbapenemasas KPC se han extendido rápidamente a nivel global en la última década, suponiendo un peligro para la salud por estar implicadas en infecciones multirresistentes.



- **Carbapenemasas de clase B:** son metalobeta-lactamasas y en vez de tener una serina en su centro activo, poseen iones de zinc para interactuar con el anillo de beta-lactama. Por ello, estas enzimas son inhibidas por EDTA, un quelante de  $Zn^{2+}$ . Estas enzimas son IMP (“active on imipenem”), VIM (“Verona integron-encoded metallo-beta-lactamasa”), GIM (“German imipenemase”) y SIM (“Seoul imipenemase”), aisladas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae* entre otros microorganismos patógenos y que hidrolizan todos los antibióticos beta-lactámicos incluyendo carbapenems, pero no monobactamas.
- **Carbapenemasas de clase D:** también llamadas beta-lactamasas OXA por ser capaces de hidrolizar la oxacilina, antibiótico que era resistente a las beta-lactamasas hasta la aparición de estas carbapenemasas ARI-1 en *Acinetobacter baumannii*, de donde se han descubierto la mayoría de carbapenemasas de tipo OXA a excepción de OXA-48 (aislada en *Klebsiella pneumoniae*) entre otras. Estas carbapenemasas tienen una serina en su centro activo, como las de tipo A, para interactuar con el antibiótico beta-lactámico.

#### 4.3. PROA:

Puesto que la inversión en el desarrollo de nuevos antibióticos y su investigación se encuentran en declive, es una prioridad hacer un buen uso de los tratamientos disponibles.<sup>23</sup>

Un equipo **PROA** está formado por diversas especialidades dentro del propio hospital, entre las que se encuentran el infectólogo, el microbiólogo, el farmacéutico, el epidemiólogo, UCI, pediatría y cirugía, que trabaja de forma coordinada para ayudar al médico prescriptor en la utilización de antimicrobianos y de esta manera evitar una mala prescripción.

Un PROA tiene como **objetivos:**

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones.
- Minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluidas la aparición y propagación de resistencias.
- Garantizar la utilización de tratamientos costo-efectivos.

Los **procesos operativos** del PROA incluyen:

- La monitorización de consumo y resistencia a antibióticos y de indicadores clínicos.
- Revisión periódica de protocolos.
- Alertas individuales sobre pacientes para llevar a cabo un asesoramiento al médico responsable.
- Intervención integral de optimización de antibióticos en Servicios.
- Docencia, formación e investigación.
- Comunicación externa.

Una de las actividades del PROA del Hospital Universitario La Paz de Madrid es el **PROA corte de antibioterapia**, que lleva a cabo un estudio observacional mediante recogida de datos de los pacientes ingresados y la evaluación de la prescripción antimicrobiana en días aleatorios.

En un estudio transversal<sup>23</sup> realizado entre el 11 de noviembre y el 4 de diciembre de 2013 en el Hospital Universitario La Paz de Madrid se quiso medir la prevalencia de prescripción antimicrobiana o “Prevalence of Antimicrobial Prescription” (PAP) y la proporción de prescripciones antimicrobianas adecuadas o “Appropriateness of Antimicrobial Prescription” (AAP). La AAP es la cantidad total de tratamientos para una indicación correcta y con un patrón de prescripción correcto en cuanto a dosis, intervalo entre dosis, espectro del antibiótico y duración del tratamiento.

<b>Antibiótico</b>	<b>PAP% (IC<sub>95%</sub>)</b>
Amoxicilina/Ácido clavulánico	8,2% (5,3-14,1)
Trimetoprim/Sulfametoxazol	8,2% (5,3-14,1)
Metronidazol	7,6% (4,8-13,3)
Vancomicina	7,6% (4,8-13,3)

Tabla 1.

<b>Antibiótico</b>	<b>AAP% (IC<sub>95%</sub>)</b>
Anfotericina B	33,3% (9,7-70)
Amoxicilina/Ácido clavulánico	35,7% (16,4-61,2)
Meropenem	41,7% (19,3-68,1)
Vancomicina	53,9% (29,1-76,8)

Tabla 2.

En la tabla 1 se indican los tratamientos antibióticos más frecuentemente prescritos y los PAP% para cada uno obtenidos en el estudio mencionado. Asimismo, se ha determinado el AAP% de los 171 tratamientos prescritos, de los cuales se indican en la tabla 2 los antibióticos más relevantes que presentan AAP baja.

Otros datos estadísticos obtenidos gracias a este estudio fueron que el tipo de tratamiento prescrito con mayor frecuencia después del tratamiento empírico era el tratamiento profiláctico con un 28,3% del total de las 171 prescripciones. También se determinó que el AAP general del total de prescripciones fue de 60,9% con un IC<sub>95%</sub>=53,2-68,1 donde los errores más comunes en la prescripción fueron, por orden de frecuencia: duración excesiva del tratamiento, espectro del antibiótico demasiado amplio y dosis inferiores a las óptimas.<sup>23</sup>

#### **4.4. Nuevos medicamentos:**

##### **4.4.1. Dalbavancina (Xydalba®):**

La dalbavancina es un antibiótico bactericida del grupo de los **lipoglicopéptidos** cuyo espectro de acción incluye bacterias Gram-positivas<sup>24,25,26,29</sup> aprobado por la EMA en marzo de 2015.<sup>28</sup>

Presenta **mayor actividad** que Vancomicina y Linezolid frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), algunos *S.aureus* con sensibilidad reducida a glicopéptidos (GISA) y *Streptococcus* patógenos.<sup>24,25,26</sup>

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular de la bacteria al unirse al extremo D-alanil-D-alanina del peptidoglicano de manera que impide el enlace cruzado entre disacáridos. Esto produce, por tanto, la muerte celular.<sup>24</sup>

Su uso ha sido autorizado para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos en adultos (**ABSSSI**)<sup>28</sup> e incluso, como se detallará más

adelante, se han realizado estudios que persiguen demostrar su actividad frente a SARM y SERM (*Staphylococcus epidermidis*) formadoras de biofilms<sup>29</sup>, causantes en muchos casos de infecciones en el torrente sanguíneo por catéteres.<sup>30,31</sup>

Su administración se realiza por vía intravenosa en dosis única de 1.500 mg gracias a su **larga semivida de eliminación** (372 horas o 15,5 días). También puede administrarse una dosis inicial de 1000 mg seguida de 500 mg una semana después.<sup>28</sup> No requiere ajuste de dosis en insuficiencias renales y/o hepáticas ni monitorización farmacocinética.

Presenta efectos adversos leves (náuseas 5,5%, diarrea 4,4%, cefalea 4,7%, vómitos 2,8%) y otros como ototoxicidad (riesgo incrementado cuando se asocian con aminoglucósidos) y nefrotoxicidad.<sup>27</sup>

Para evaluar la actividad de la dalbavancina frente a **biofilms** formados por SARM y SERM se llevó a cabo un estudio entre 2012 y 2015 en el Hospital General de Viena donde se determina la CMB. La CMB o Concentración Microbiciada de Biofilm es la concentración de dalbavancina necesaria para reducir los biofilms en un 50%, medible a partir de la densidad óptica (OD<sub>620</sub>) de los biofilms cultivados. Los resultados obtenidos fueron que la CMB de la dalbavancina es de 2 mg/L para MRSA y de 16 mg/L para MRSE.

#### **4.4.2. Tedizolid fosfato (Sivextro®):**

Tedizolid fosfato es un nuevo antibiótico del grupo de las oxazolidinonas autorizado en marzo de 2015 por la EMA para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos de la piel en adultos (**ABSSSI**) en dosis de 200 mg al día durante 6 días.<sup>32</sup>

Es un **profármaco** que por acción de las fosfatasas séricas es convertido en el fármaco activo tedizolid.<sup>33</sup> Su mecanismo de acción es igual que el de otras oxazolidinonas (linezolid), la inhibición de la síntesis proteica bacteriana por unión al ARNr 23s de la subunidad 50s, lo que impide la formación del complejo de iniciación 70s y en consecuencia la traducción durante la primera fase de la síntesis proteica bacteriana.<sup>34</sup>

Sin embargo, el tedizolid ha demostrado tener una **mayor actividad que el linezolid** frente a todas las especies de *Staphylococcus spp.* incluido SARM,

*Enterococcus spp.* incluido VRE (Enterococo resistente a vancomicina) y *Streptococcus spp.*<sup>35</sup> pero no es activo frente a bacterias Gram-negativas. Además, gracias al grupo hidroximetilo del tedizolid en posición C5, este es activo frente a las cepas de *Staphylococcus aureus* que expresan el gen *cfrr*, gen de resistencia a cloranfenicol-florfenicol plasmídico que en estafilococos y enterococos confiere resistencia a las oxazolidinonas, fenicoles, lincosamidas y macrólidos entre otros.<sup>32</sup>

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente fueron náuseas (6,9%), cefalea (3,5%), diarrea (3,2%) y vómitos (2,3%), y fueron por lo general leves a moderados en términos de gravedad.<sup>32</sup>

Hay **evidencia científica** de que tedizolid es superior a linezolid y vancomicina en cuanto a su actividad frente a los mismos microorganismos.<sup>35</sup>

#### **4.4.3. Ceftolozano/Tazobactam (Zerbaxa®):**

Zerbaxa® es un medicamento aprobado por la EMA en septiembre de 2015<sup>36</sup> para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas (**IIAc**), de las infecciones del tracto urinario complicadas (**ITUc**) y de la **pielonefritis aguda**.<sup>37</sup>

Se presenta como polvo para solución para perfusión en viales que contienen 1 gramo de ceftolozano y 0,5 gramos de tazobactam, administrándose un vial cada 8 horas durante 4-14 días en la IIAc y durante 7 días en la ITUc.<sup>36</sup> La elección de este tratamiento será individualizada según antibiograma, datos de eficacia y riesgo de toxicidad.<sup>37</sup>

**Ceftolozano** es un antibiótico **beta-lactámico** del grupo de las cefalosporinas que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana por unión covalente a las proteínas de unión a Penicilinas (PBP), inactivándolas y por tanto impidiendo la transpeptidación, lo que provoca la muerte celular de la bacteria. Gracias al anillo beta-lactámico es un análogo al sustrato natural, la D-alanil-D-alanina. Esto por tanto favorece la unión del ceftolozano al centro activo de las PBP.<sup>36,38</sup>

Su espectro de actividad incluye distintas **enterobacterias** (incluida *E. coli*), bacilos Gram-negativos no fermentadores, algunas bacterias exigentes en sus requerimientos nutricionales, ciertos estreptococos y excepcionalmente algunos anaerobios.<sup>37</sup> Es estable en presencia de beta-lactamasas tipo **AmpC** (producidas por *Pseudomonas aeruginosa*) y no se ve afectado por la pérdida de porinas de membrana externa (OprD) ni por la

presencia de bombas de expulsión activa, lo que lo hace en la actualidad la cefalosporina con mayor actividad frente a este *P. aeruginosa* multirresistente.<sup>38,39</sup>

**Tazobactam** es un antibiótico beta-lactámico que **inhibe beta-lactamasas** de clase molecular **A** y de espectro extendido tipo **BLEE** (CTX-M, SHV y TEM). Sin embargo, no inhibe muchas de las beta-lactamasas emergentes en infecciones por microorganismos multirresistentes, como las enterobacterias portadoras de beta-lactamasa AmpC plasmídica (*Enterobacteriaceae* o *P. Aeruginosa*), carbapenemasas KPC-2/3 y tipo OXA, PSE, VEB-5 o las metalobeta-lactamasas.<sup>36</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes comunicadas durante el tratamiento con ceftolozano/tazobactam fueron: náuseas (1,7%), diarrea (1,6%), dolor de cabeza (1,4%), y transaminasas elevadas (1%).

Zerbaxa® constituye una **alternativa en infecciones** por ciertas cepas **multirresistentes**, incluyendo las de *P. aeruginosa*.<sup>40</sup>

#### **4.5. Estudio de utilización de Ceftazidima/Avibactam (Zavicefta®):**

Ceftazidima/avibactam (**Zavicefta®**) es un medicamento autorizado por la FDA en febrero de 2015 para el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario.<sup>41</sup> Es especialmente utilizado en infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 (tipo D) y KPC (tipo A características de *Klebsiella pneumoniae*).

**Ceftazidima** es una **cefalosporina** de tercera generación con actividad que al ser hidrolizado fácilmente por beta-lactamasas, se combina con **avibactam**.<sup>42</sup> Este fármaco nuevo es un **inhibidor de beta-lactamasa no beta-lactámico** que hace al medicamento ser activo frente a beta-lactamasas de clase **A, C y algunas de clase D** como la OXA-48 aunque no es activo frente a beta-lactamasas de clase B (metalobeta-lactamasas).<sup>41</sup>

Se llevó a cabo un **estudio de utilización** de este tratamiento. Se trata de un estudio longitudinal retrospectivo durante el periodo de tiempo de mayo de 2015 al 31 de diciembre de 2017. Se recogieron las historias clínicas de 8 pacientes a los que se les prescribió Ceftazidima/Avibactam en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Al inicio del estudio de utilización, la administración de ceftazidima/avibactam se hizo por **uso compasivo** ya que la EMA no autorizó su comercialización hasta junio de

2016. Su uso compasivo se justificó por no existir en el momento un tratamiento efectivo autorizado y la vida de los pacientes estaba en peligro.

De los 8 pacientes que formaron parte del estudio, 3 eran mujeres (37,5%) y 5 hombres (62,5%) con una media de edad de 45 (28, 61) años. La dosis administrada por vía intravenosa de Ceftazidima/Avibactam fue de 2g/0,5g cada 8 horas con un tiempo de perfusión de 2 horas durante una media de 17 (8, 26) días.

La relación de **servicios clínicos** donde se prescribió Ceftazidima/Avibactam fue: 4 de hematología (50%), 2 de cirugía general (25%), 1 de neurocirugía (12,5%) y 1 de traumatología (12,5%) como se representa en la figura 5.

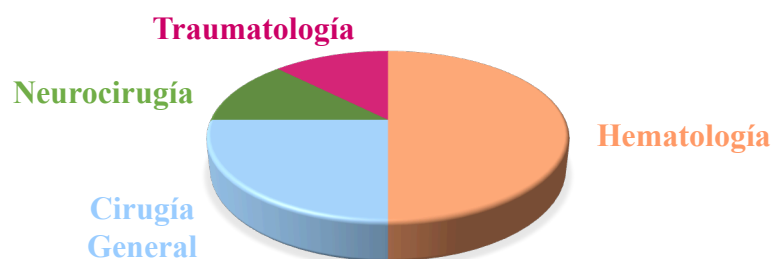


Figura 5. Gráfico de los servicios clínicos prescriptores de Ceftazidima/Avibactam en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

El microorganismo causante del 100% de las infecciones de los pacientes del estudio fue *Klebsiella pneumoniae* con mecanismos de resistencia **OXA-48** (beta-lactamasas tipo D) o **KPC** (beta-lactamasas tipo A). El origen de dichas infecciones fue una **bacteriemia** en el 62,5% de los casos, una infección profunda por herida quirúrgica en el 25% de los pacientes y una peritonitis terciaria en el 12,5% como se puede observar en la figura 6.

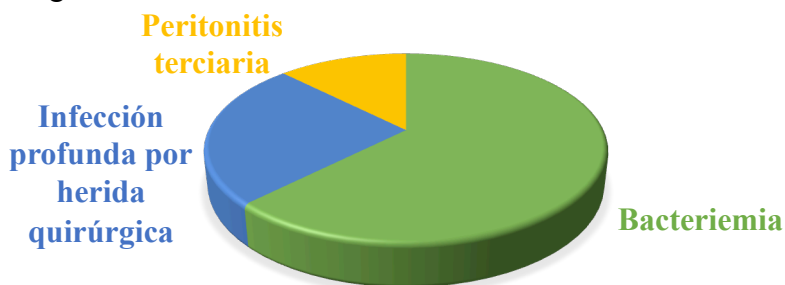


Figura 6. Causas de la infección.

Los **factores de riesgo** de mayor prevalencia a los que estaban expuestos los pacientes sometidos al estudio fueron: colonización rectal previa (87,5%), neutropenia

(50%) y la toma de antibióticos los 3 meses anteriores a la nueva prescripción (100%) entre otros. La media de antibióticos administrados los 3 meses previos fue de 3,25 por paciente.

En cuanto al **motivo de la sustitución** de los antibióticos previos por ceftazidima/avibactam, el 62,5% fue por existir escasas o ninguna alternativa terapéutica, el 25% por fracaso terapéutico previo y el 12,5% por presencia de toxicidad. Además, al 100% de los pacientes se les administra antibióticos de amplio espectro conjuntos a ceftazidima/avibactam como amikacina (50%), tigeciclina (37,5%), colistina (37,5%) y meropenem (12,5%) para evitar resistencias al ceftazidima/avibactam.

Por último, la **tasa de curación** con la administración de Ceftazidima/Avibactam en el estudio llevado a cabo fue del 75%.

Ceftazidima/avibactam ha demostrado tener una alta actividad frente a Enterobacteriaceae multirresistentes en los **ensayos *in vitro***,<sup>41</sup> inhibiendo beta-lactamasas de amplio espectro. En estos ensayos, su efectividad fue del 83,5% y por tanto muy superior al compararla con la de otros beta-lactámicos como imipenem, cefepime, aztreonam, piperacilina/tazobactam o ceftazidima, todos ellos con una susceptibilidad menor del 13% y del 0% del meropenem.

En los **ensayos en animales** se llevó a cabo un modelo de infección en muslo de ratón neutropénico en el que se administró ceftazidima con y sin avibactam. Se demostró que la combinación de ambos reducía significativamente la densidad bacteriana en comparación con la ceftazidima sola.<sup>41</sup>

Además, en **ensayos clínicos**<sup>44</sup> en fase III de ceftazidima/avibactam en pacientes infectados por Enterobacteriaceae resistente a ceftazidima se comparó la eficacia de ceftazidima/avibactam frente a la mejor terapia disponible y demostró evidencia como alternativa potencial a carbapenemas en pacientes infectados por Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes. En la figura 7 se representa el porcentaje de respuesta microbiológica según la indicación (infecciones intra-abdominales complicadas e infecciones complicadas del tracto urinario), siendo más favorable en cualquier caso en los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam que con el mejor tratamiento disponible en el momento del ensayo.



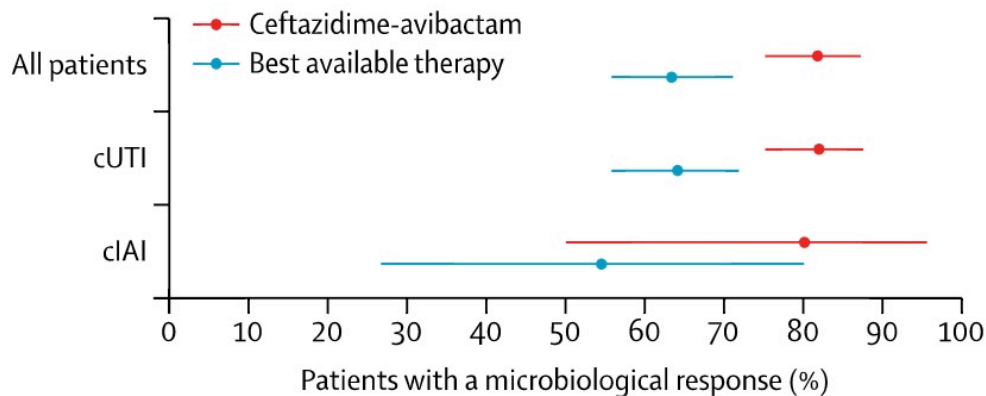


Figura 7.<sup>44</sup> Respuesta microbiológica en función de la indicación y el tratamiento antibiótico

Junto con ceftolozano/tazobactam (apartado 4.4.3.), ceftazidima/avibactam es un nuevo agente antimicrobiano que debe administrarse solo como **último recurso en casos de multirresistencia** donde se requiera un antibiótico de amplio espectro frente a gram-negativos.

## 5. CONCLUSIONES

La multirresistencia a antibióticos ha dado pie a la búsqueda de nuevos recursos a nivel global, tanto en la concienciación de la importancia del buen uso de los antibióticos como en la investigación y comercialización de nuevos tratamientos frente a patógenos multirresistentes. Prueba de ello son los satisfactorios estudios de eficacia de los antibióticos recientemente comercializados que se han expuesto en este trabajo, como la dalbavancina, tedizolid, deftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam. Todos ellos se presentan como buenas alternativas en el tratamiento de infecciones multirresistentes a otros antibióticos, lo que supondría una disminución de los días de ingreso, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. A nivel económico disminuirían los costes a largo plazo ya que, aun siendo medicamentos caros, estos consiguen curar un mayor número de pacientes y por tanto el gasto sanitario sería más eficiente, además de que los pacientes que superan la infección pueden volver a ser activos en la sociedad.

Aún así, todo ello necesita del compromiso de la sociedad en general tanto de sanitarios como ciudadanos de hacer un buen uso de los antibióticos, a través de una mayor concienciación a la sociedad. Esto ayudaría a superar la era de la multirresistencia en la que nos encontramos y evitaría que pudiera volver a repetirse, como bien dice la moraleja: **“quien no conoce su historia está condenado a repetirla”**.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Laxminarayan R, Duse A, Watal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. **Antibiotic resistance—the need for global solutions.** *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057–98.
2. Spellberg B, Gidycz R, Gilbert D, et al. **The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 2008; 46:155–64.
3. Bush, K., and G. A. Jacoby. 2010. **Updated functional classification of beta-lactamases.** *Antimicrob. Agents Chemother.* 54:969–976.
4. Horrevorts, A. M., J. Borst, R. J. T. Puyk, R. D. Ridder, G. Dzoljic-Danilovic, J. E. Degener, K. F. Kerrebijn, and M. F. Michel. 1990. **Ecology of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis.** *J. Med. Microbiol.* 31:119–124.
5. Peleg, A. Y., H. Seifert, and D. L. Paterson. 2008. **Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen.** *Clin. Microbiol. Rev.* 21:538–582.
6. Kelly, C. P., and J. T. LaMont. 2008. **Clostridium difficile—more difficult than ever.** *N. Engl. J. Med.* 359:1932–1940.
7. Wong, J., DiTullio, P. and Parkinson, S. (2015). **Bisphosphocins: novel antimicrobials for enhanced killing of drug-resistant and biofilm-forming bacteria.** *Future Microbiology*, 10(11), pp.1751-1758.
8. Parsek MR, Singh PK (2003) **Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis.** *Annu Rev Microbiol* 57:677–701
9. Hsu, A. and Tamma, P. (2014). **Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children.** *Clinical Infectious Diseases*, 58(10), pp.1439-1448.
10. World Health Organization (2014). **Antimicrobial resistance: global report on surveillance.** [online] France. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf) [Accessed 9 Dec. 2017].
11. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. **Bad Bugs, No Drugs: no ESKAPE! an update from the Infectious Diseases Society of America.** *Clinical Infectious Diseases*, 2009, vol. 48 (pg. 1-12).
12. European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Technical Report.. **The bacterial challenge: time to react** [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial\\_resistance/EMEA-576176-2009.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/EMEA-576176-2009.pdf). Updated September 2009
13. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK Jr, et al. **10×'20 Progress—development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America.** *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56:1685–94.
14. Rodríguez-Baño, J., Paño-Pardo, J., Alvarez-Rocha, L., Asensio, Á., Calbo, E., Cercenado, E., Cisneros, J., Cobo, J., Delgado, O., Garnacho-Montero, J., Grau, S., Horcajada, J., Hornero, A., Murillas-Angoiti, J., Oliver, A., Padilla, B., Pasquau, J., Pujol, M., Ruiz-Garbajosa, P., San Juan, R. and Sierra, R. (2012). **Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH.** *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(1), pp.22.e1-22.e23.
15. Gerding DN. **The search for good antimicrobial stewardship.** *Jt Comm, J Qual Improv*; 2001; 27: 403-4.

16. Branthwaite A, Pechère JC. **Pan-European Survey of Patients' Attitudes to Antibiotics and Antibiotic Use.** Libro de abstracts "The 3rd. International Conference on the Prevention of Infection"; 1994; Niza. Congress International sur la prophylaxie des Infections (CIPI).
17. Paño-Pardo JR, Schüffelmann-Gutiérrez C, Escosa-García L, Laplaza-González M, Moreno-Ramos F, Gómez-Gil R, et al. **Opportunities to improve antimicrobial use in paediatric intensive care units: a nationwide survey in Spain.** Clin Microbiol Infect. 2016;22:171–7.
18. Amábile-Cuevas, C. (2013). **Antibiotic Resistance: From Darwin to Lederberg to Keynes.** Microbial Drug Resistance, 19(2), pp.73-87.
19. Lipsitch, M., and M.H. Samore. 2002. **Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective.** Emerg. Infect. Dis. 8:347–354.
20. Lorian y, Gemmel CG. **Effect of low antibiotic concentrations on bacteria: effects on ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses.** In: Antibiotics in Laboratory Medicine, 3rd edition, Ed. Lorian y, Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 493-555.
21. Ablstedt. **The antibacterial effects of low concentrations of antibiotics and host defense factors: a review.** J Antimicrobial Chemotherapy 1981; 8(Suppl. C): 59-70.
22. Tenover F. **Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria.** The American Journal of Medicine. 2006;119(6):S3-S10
23. Goycochea-Valdivia, W., Moreno-Ramos, F., Paño-Pardo, J., Aracil-Santos, F., Baquero-Artigao, F., del Rosal-Rabes, T., Mellado-Peña, M. and Escosa-García, L. (2018). **Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription.**
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). **Ficha técnica de Xydalba® 500mg (dalbavancina)** [Base de datos en Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 17/02/2017] Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002840/WC500183869.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002840/WC500183869.pdf)
25. Scott LJ. **Dalbavancin: A Review in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections.** Drugs. 2015;75:1281-91
26. Juul JJ, Mullins CF, Peppard WJ, Huang AM. **New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: considerations for the effective use of dalbavancina.** Ther Clin Risk Manag. 2016;12:225-32.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Informe de posicionamiento terapéutico pt-dalbavancina/v1/21012016.** [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios [consultado 15/12/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
28. **EPAR de Dalbavancina** disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002840/WC500183871.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002840/WC500183871.pdf)
29. Knafl, D., Tobudic, S., Cheng, S., Bellamy, D. and Thalhammer, F. (2016). **Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE).** European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 36(4), pp.677-680.

30. Lin SW, Carver PL, DePestel DD. **Dalbavancin: a new option for the treatment of gram-positive infections.** *Ann Pharmacother* 2006;40: 449–60.
31. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, et al. **Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens.** *Clin Infect Dis* 2005; 40:374–80.
32. European Medicines Agency. **Authorisation details.** Available at: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0/02846/human\\_med\\_001856.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/0/02846/human_med_001856.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **Informe de posicionamiento terapéutico pt-tedizolid/v1/21102015.** [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios [consultado 16/12/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tedizolid-sivextro.pdf>
34. Kisgen JJ, Mansour H, Unger NR, et al. **Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial.** *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71 (8): 621-33.
35. Zhanel GG, Love R, Adam H et al. **Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens.** *Drugs* 2015; 75:253-270.
36. **Ficha Técnica Zerbaxa®** disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003772/WC500194595.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003772/WC500194595.pdf)
37. **Informe de posicionamiento terapéutico de ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®)** disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceftolozano-tazobactam-zerbaxa.pdf>
38. Moya B, Zamorano L, Juan C, Ge Y, Oliver A. **Affinity of the new cephalosporin CXA-101 to penicillin-binding proteins of Pseudomonas aeruginosa.** *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3933–7.
39. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. **Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/beta-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli.** *Drugs.* 2014;74:31–51.
40. Tamma, S., Hsu, A. and Tamma, P. (2015). **Prescribing Ceftolozane/Tazobactam for Pediatric Patients: Current Status and Future Implications.** *Pediatric Drugs*, 18(1), pp.1-11.
41. Goodlet, K., Nicolau, D. and Nailor, M. (2018). **Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections.**
42. **Ficha Técnica de Zavicefta®** disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004027/WC500210234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf)
43. Queenan, A. and Bush, K. (2007). **Carbapenemases: the Versatile  $\beta$ -Lactamases.** *Clinical Microbiology Reviews*, 20(3), pp.440-458.10.1128/CMR.00001-07
44. Carmeli, Y., Armstrong, J., Laud, P., Newell, P., Stone, G., Wardman, A. and Gasink, L. (2016). **Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study.** *The Lancet Infectious Diseases*, 16(6), pp.661-673.