

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Nuevos antibióticos en la era de la multiresistencia: revisión sobre ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam

Recibido: 14/9/19 Aceptado: 6/11/20

Laura Barcelona<sup>1</sup>, Corina Nemirovsky<sup>2</sup>, María José López Furst<sup>3</sup>, Lautaro de Vedia<sup>4</sup> y Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)<sup>5</sup>.

## RESUMEN

En los últimos años se han desarrollado nuevos antimicrobianos destinados a combatir infecciones causadas por microorganismos multirresistentes a drogas (MDR), incluyendo combinaciones entre agentes  $\beta$ -lactámicos (BL) e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (IBL). En nuestro país se encuentran disponibles dos nuevas combinaciones de BL/IBL: ceftolozano/tazobactam (C/T) y ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI). La adición de tazobactam a ceftolozano incrementa la actividad *in vitro* contra microorganismos productores de BL de espectro extendido (BLEE), por lo que la combinación presenta una potente actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa*. Por su parte, CAZ/AVI conserva las características que definen el perfil de actividad de ceftazidima, por lo que con el agregado de avibactam presenta una potente actividad inhibidora frente a las BLEE y carbapenemasas (KPC,  $\beta$ -lactamasas de clase C y algunas de clase D).

Se presenta a continuación una revisión de la evidencia publicada. A partir de la misma, y considerando la situación actual de tasas crecientes de resistencia antimicrobiana, particularmente en bacilos Gram negativos, se considera que el uso de C/T o CAZ/AVI constituye una excelente alternativa para el manejo de infecciones graves causadas por microorganismos multirresistentes. Sin embargo, su utilización en forma empírica no es recomendable, salvo en situaciones puntuales y estrictamente seleccionadas, y en el contexto un programa de uso racional de antibióticos, bajo el control por parte del equipo de infectología responsable.

<sup>1</sup> Hospital Houssay, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Comisión de Uso Adecuado de Recursos, Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

<sup>2</sup> Hospital Italiano, CABA. Comisión de Uso Adecuado de Recursos, Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

<sup>3</sup> Sanatorio Méndez. Comisión de Uso Adecuado de Recursos, Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

<sup>4</sup> Hospital Francisco J. Muñiz. Comisión de Uso Adecuado de Recursos, Sociedad Argentina de Infectología (SADI).

<sup>5</sup> Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Integrantes: Gisella Bejarano, Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Liliana Clara, Ángel Colque, Rosita Contreras, Javier Desse, Eugenia Di Libero, Marcelo Gañete, Martín Hojman, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozun Tamborenea, Analía Mykietiuik, Carolina Osuna, Pedro Pesacq, Daniel Pryluka, Alicia Puscama, Héctor Ralli, Claudia Rodríguez, Andrés Sandor, Pablo Scapelatto, Marcela Vera Blanch.

**Dirección para la correspondencia:** Lautaro de Vedia. Email: lautarodevedia@gmail.com

Este trabajo no cuenta con financiamiento de ningún tipo. Los contenidos del material a ser evaluado no han sido publicados anteriormente. Todos los autores han participado en la investigación o elaboración del manuscrito y se hacen responsables de todo su contenido. Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés en relación al presente manuscrito.

**Palabras clave:** ceftazidima, avibactam, ceftolozano, tazobactam, cefalosporina/inhibidor de beta-lactamasa, multiresistencia, carbapenemasa.

## Introducción

La resistencia antimicrobiana tanto en patógenos Gram positivos como Gram negativos constituye un verdadero problema ya que se asocia con elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (1). Datos provenientes de la red EARS (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), recolectados durante 2015, mostraron que en esos doce meses se produjeron en Europa 671.689 (IC 95% 583.148-763.966) casos de infecciones por microorganismos resistentes, con 33.110 (IC 95% 28.480-38.430) muertes atribuibles y 874.541 (IC 95% 768.837-989.068) años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) (2). En la Argentina, el primer aislamiento de enterobacterias productoras de carbapenemasas confirmado por el Centro Nacional de Referencia se realizó en 2006, pero ya en 2015 se habían registrado aislamientos de este tipo en 317 hospitales (3). La tasa de infecciones causadas por bacterias productoras de KPC cada 10.000 egresos-año se ha incrementado diez veces en el período 2010-2014 en los hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (3).

La prevalencia de bacterias multirresistentes a drogas (MRD) está en continuo aumento, particularmente entre los bacilos Gram negativos (BGN) (4), y la utilidad de los agentes  $\beta$ -lactámicos (BL) para el manejo de infecciones por BGN está siendo amenazada por la proliferación mundial de  $\beta$ -lactamasas con amplias capacidades hidrolíticas. Se han descrito numerosas clases de  $\beta$ -lactamasas desde la introducción de los primeros antibióticos  $\beta$ -lactámicos en los años 40, pero las que mayor preocupación causan en la actualidad son aquellas que están presentes en muchos patógenos Gram negativos, incluyendo *Enterobacteriaceae* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas, metalo- $\beta$ -lactamasas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes,

así como la presencia de  $\beta$ -lactamasas cromosómicas AmpC (5-7).

Las  $\beta$ -lactamasas se clasifican según los sustratos sobre los que actúan, las sustancias capaces de inhibirlas y la similitud en sus secuencias de aminoácidos (8). Las clasificaciones más utilizadas son las de Ambler (9) y la de Bush-Jacoby-Medeiros (10). La clasificación de Ambler distingue cuatro clases de  $\beta$ -lactamasas (A, B, C y D), en función de sus secuencias aminoacídicas y su perfil hidrolítico: las de las clases A, C y D son serina  $\beta$ -lactamasas y las de clase B metalo- $\beta$ -lactamasas dependientes de zinc. Entre las diferentes enzimas, algunas tienen acción hidrolítica sobre los antibióticos carbapenémicos, lo cual constituye una de las principales amenazas actuales: KPC (clase A), NDM (clase B) y OXA-48 (clase D) (11). En la Tabla 1 se presentan las diferentes clases de  $\beta$ -lactamasas, con las distintas enzimas involucradas, los sustratos de cada una de ellas y la actividad de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa (IBL) actualmente disponibles (12).

En los últimos años se han desarrollado nuevos antimicrobianos destinados a combatir infecciones causadas por MDR, incluyendo combinaciones entre agentes BL e IBL, ya sean estos de primera o de segunda generación (13) (Tabla 2). En nuestro país se encuentran disponibles dos nuevas combinaciones de BL e IBL: ceftolozano/tazobactam (C/T) y ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI).

Se presenta a continuación una revisión de la evidencia publicada sobre estas dos nuevas alternativas para el combate frente a los microorganismos multirresistentes, así como un posicionamiento de la Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos, perteneciente a la Sociedad Argentina de Infectología, a fin de favorecer su correcto uso y contribuir a controlar el problema de la resistencia antimicrobiana en nuestro medio.

**Tabla 1. Clases de  $\beta$ -lactamasas, enzimas y sustratos. Adaptado de van Duin et al. (12)**

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

**Tabla 2. Clasificación y propiedades de inhibidores de  $\beta$ -lactamasas. Adaptado de Veeraraghavan et al. (13)**

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

## Ceftolozano/Tazobactam

Ceftolozano/tazobactam (CT) está conformado por la combinación de una nueva cefalosporina con actividad antipseudomonas (ceftolozano) y un IBL clásico (tazobactam).

Esta droga fue aprobada en diciembre de 2014 por la FDA (14), en septiembre de 2015 por la Agencia Europea de Medicina (EMA) (15), y en marzo de 2017 por la ANMAT (16). Se trata de un antimicrobiano desarrollado por Merck y está comercializado en la Argentina con el nombre de Zerbaxa®. C/T está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en combinación con metronidazol, infecciones urinarias complicadas (ITUc), incluyendo pielonefritis y neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a la ventilación mecánica (17).

Ceftolozano es una nueva cefalosporina que, si bien estructuralmente es similar a ceftazidima, presenta ciertas diferencias morfológicas a nivel de las cadenas laterales, las cuales hacen que sea más resistente a la hidrólisis mediada por  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC (18). Además es más resistente al efecto de la pérdida de porinas de la membrana exterior (19). Tazobactam es un inhibidor clásico de la  $\beta$ -lactamasa, que se une en forma irreversible al sitio activo de las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC.

### Actividad *in vitro*

La adición de tazobactam a ceftolozano incrementa la actividad *in vitro* contra microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE), tales como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, así como contra aislamientos

de *Enterobacter* y *Citrobacter* productores de AmpC (20, 21). C/T ha demostrado también mayor actividad *in vitro* que las cefalosporinas disponibles contra *Enterobacteriaceae*, pero permanece susceptible a la hidrólisis por MBLs y KPC (22, 23). Además tiene actividad contra BGN no fermentadores (aunque no contra *Acinetobacter* spp ni *Stenotrophomonas maltophilia*), algunos estreptococos y escasos anaerobios. En cuanto a los Gram positivos, tiene actividad frente a la mayoría de los estreptococos, pero casi nula actividad frente a enterococo y estafilococo.

C/T ha demostrado poseer actividad *in vitro* contra el 98% de los aislamientos de *E. coli* productoras de BLEE, y el 42% de las *K. pneumoniae* productoras de BLEE (24, 25). C/T, al igual que CAZ/AVI, ha demostrado tener excelente actividad frente a aislamientos de *P. aeruginosa* multiresistentes (MDR). Sin embargo, solo cuatro estudios han comparado la actividad de estos dos antibióticos frente a frente (26-29). Un estudio *in vitro* demostró que C/T es efectivo contra *P. aeruginosa* en estado planktónico, pero no en estado de biopelícula (30).

En la Argentina fueron llevados a cabo algunos estudios *in vitro* sobre la actividad de C/T. En un trabajo conducido por Pasteran F (31) del INEI-ANLIS Malbrán, y en el que participaron 59 hospitales, se evaluó la sensibilidad de 113 aislamientos de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE y 180 de *P. aeruginosa* provenientes de muestras clínicas de pacientes con infecciones intra abdominales o urinarias complicadas, o bacteriemias en sujetos con cáncer o trasplante de médula ósea, o bien de cepas multiresistentes derivadas al Centro Nacional de Referencia. La tasa de susceptibilidad a C/T fue del 87% para *Enterobacteriaceae* y 90% para *P. aeruginosa*. En la Tabla 3 pueden apreciarse los resultados. Otros estudios llevados a

cabo en centros de las ciudades de Buenos Aires (31) y Rosario (32) exhibieron resultados equiparables.

### Farmacología

La concentración plasmática máxima de ceftolozano ocurre alrededor de una hora luego del inicio de su infusión. La vida media plasmática de ceftolozano es 2,7 horas en sujetos sanos, no infectados, y no se produce una acumulación significativa luego de múltiples dosis (34). Esta relativamente corta vida media lleva a la necesidad de administrarla en dosis cada 8 horas. Ceftolozano se excreta a través de los riñones con un mínimo metabolismo. El aclaramiento de tazobactam no parece ser influenciado por la administración conjunta con ceftolozano (35), a diferencia de lo que ocurre cuando es co-administrado con piperacilina, situación en la que se produce una reducción del aclaramiento de tazobactam con un correspondiente aumento del área bajo la curva (36). El volumen de distribución de ceftolozano es 12,9 litros, lo que es cercano al volumen extracelular promedio, sugiriendo potenciales niveles terapéuticos extracelulares en el sitio de infección.

El volumen de distribución aumenta en pacientes con obesidad y en sujetos con infecciones (37).

La dosis recomendada de C/T es de 1,5 g cada 8 horas, en infusión intravenosa durante una hora. En pacientes con fallo renal se debe ajustar la dosis de acuerdo con el *clearance* de creatinina durante todo el período de tratamiento. En los días de hemodiálisis la dosis debe administrarse inmediatamente después de finalizada la sesión (38) (Tabla 4). Dado que la concentración de C/T en el fluido del epitelio lineal (ELF) pulmonar es del 50% con relación a la concentración plasmática, se desarrolló un estudio farmacocinético poblacional para determinar las dosis necesarias para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial (39). Allí se realizó un modelo de simulación de Monte Carlo, con el fin de determinar las dosis de C/T que se requerían para obtener un 90% de probabilidades de alcanzar una concentración en el ELF que permita el cumplimiento de los principales objetivos PK/PD, considerando la CIM de los patógenos clave en neumonía nosocomial. El estudio determinó que en neumonía nosocomial C/T debe ser utilizado en dosis equivalentes al doble de las empleadas en otras indicaciones, esto es, 3 gramos cada 8 horas.

**Tabla 3. Susceptibilidad de *Enterobacteriaceae* y *P. aeruginosa* frente a C/T y otros antimicrobianos (adaptado de Pasteran y col.) (31)**

Grupo bacteriano (n)	% Susceptibilidad									
	C/T	PTZ	CTX	CAZ	FEP	IMP	ETP	AMK	GEN	CIP
<i>E. coli</i> (33)	100	87	4	39	7	100	96	100	54	0
<i>K. pneumoniae</i> (60)	78	31	23	40	30	95	83	83	38	21
Otras enterobacterias (20)	90	78	0	53	17	100	83	83	33	32
Todas las enterobacteriaceae (113)	87	57	13	42	22	97	88	88	42	17
<i>P. aeruginosa</i> (180)	90	25	ND	35	27	19	ND	39	25	19

C/T: ceftolozano/tazobactam; PTZ: piperacilina/tazobactam; CTX: cefotaxime; FEP: cefepime; IMP: imipenem; ETP: ertapenem; AMK: amikacina; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacina

**Tabla 4. Dosis de ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam en pacientes con disfunción renal (38, 65)**

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

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

## Estudios clínicos

C/T ha sido evaluado en tres estudios clínicos pivotaes: ASPECT-cUTI (40), ASPECT-clAI (41) y ASPECT-NP (42).

En el estudio ASPECT-cUTI (40) se comparó C/T con levofloxacina en el manejo de 800 pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis. C/T exhibió tasas significativamente superiores a levofloxacina, tanto de cura clínica (76,9% vs 68,4%, diferencia 8,5%, IC 95% 2,3 a 14,6) como de erradicación microbiológica (80,4% vs 72,1%, diferencia 8,3%, IC 95% 2,4 a 14,1). Las diferencias fueron aún mayores en las subpoblaciones de pacientes con más de 65 años de edad (70,0% vs 53,5%, diferencia 16,5%, IC 95% 3,0 a 29,2) o con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE (62,3% vs 35,1%, diferencia 27,2%, IC 95% 9,2 a 42,9).

En el estudio ASPECT-clAI (41) se evaluaron 806 pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas, los cuales fueron randomizados para recibir C/T, en combinación con metronidazol o meropenem. Las tasas de cura clínica en la población de intención de tratamiento modificada fueron equivalentes (83,0% para C/T más metronidazol vs 87,3% para meropenem, diferencia -4,2%, IC 95% -8,91 a 0,54). En los casos ocasionados por patógenos productores de BLEE, la rama de C/T mostró tasas de cura clínica ligeramente superiores a la rama de meropenem: 94,7% vs 93,5% para *E. coli*, 93,3% vs 88,0% para *K. pneumoniae* y 100% vs 93,1% para *P. aeruginosa*.

C/T fue también evaluada para el tratamiento de neumonía nosocomial en pacientes ventilados en un estudio de fase 3 (ASPECT NP) (42). El estudio incluyó 726 pacientes, los cuales fueron randomizados para recibir C/T en dosis altas (tres gramos cada ocho horas) o meropenem (1 gramo cada 8 horas). En el 74% de los pacientes microbiológicamente evaluables se aislaron *Enterobacteriaceae* (35% *K. pneumoniae* y 18% *E. coli*), o *P. aeruginosa* (25%). C/T demostró ser no inferior a meropenem, con tasas similares de éxito clínico (63,8% vs 64,7%, dif -1,3%, IC 95% -10,21 a 7,67).

Un estudio recientemente publicado analizó la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de C/T cuando se administra para tratar infecciones por *P. aeruginosa* MDR o XDR en indicaciones no aprobadas (43). Se incluyó un total de 130 casos de infecciones MDR- o XDR-PA tratadas con C/T (37,7% con infecciones de piel y tejidos blandos, 32,3% con infecciones de huesos y articulaciones 17,7% con infecciones del torrente sanguíneo). Cinco casos involucraron pacientes pediátricos. La tasa de éxito clínico global fue del 76,2%, lo que sugiere que C/T puede ser una opción terapéutica útil para las

infecciones difíciles de tratar por *P. aeruginosa*, incluso fuera del marco de las indicaciones aprobadas.

Se han descrito, en estudios con un pequeño número de pacientes, aparición de resistencia intra-tratamiento, por lo cual esta posibilidad debe ser considerada (44).

En un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en nuestro país se incluyeron 45 pacientes adultos de ocho hospitales que fueron tratados con C/T, entre agosto 2017 y octubre 2018 (45). El 69% eran hombres, y el promedio de edad fue de 53,5 ( $\pm 20,1$ ) años. El 91% de los pacientes provenían de unidades críticas y de trasplante y el 67% eran inmunocomprometidos. Los diagnósticos más frecuentes fueron neumonía nosocomial (44%), bacteriemia (20%), infección ósea y articular (13%) e infección del sitio quirúrgico (11%). Se aisló *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos en el 89% de los pacientes. Se utilizó C/T como monoterapia (53%) o bien asociado con colistina o amikacina (47%). Se obtuvo respuesta favorable en el 73% de los casos.

## Seguridad

En los estudios clínicos de fase 3, que incluyeron 1015 pacientes tratados con C/T y 1032 con los comparadores, se presentaron efectos adversos aproximadamente en un 2 a 5% de los casos. Los más frecuentes fueron náuseas, cefalea, diarrea y estreñimiento. Solo el 2% de los pacientes debió discontinuar el tratamiento a causa de un evento adverso, frente a un 1,9% de los sujetos en las ramas comparadoras.

C/T es considerada una droga del grupo B para el embarazo. No hay información disponible acerca del uso de C/T durante la lactancia. Dado que no se han reportado eventos adversos serios con otras cefalosporinas durante la lactancia (ocasionalmente se describió disrupción de la flora gastrointestinal en los infantes, lo que puede resultar en diarrea, pero estos efectos no han sido extensamente evaluados) se considera que el uso de C/T es aceptable durante la lactancia (46).

Hasta la fecha, la experiencia clínica con el uso de C/T en niños es limitada (43, 47) y aún no se ha definido el régimen de dosificación adecuado de C/T en ellos. Dados los datos disponibles de los estudios clínicos y de los modelos PK, se puede inferir que en niños con FQ con infecciones pulmonares y una función renal normal se requiere una dosis de C/T de al menos 30-40 mg/kg cada 8 h (según la edad). Sin embargo, dado que los pacientes con FQ pueden tener la farmacocinética de los medicamentos alterada, estrategias adicionales, como infusiones prolongadas o dosis cada seis horas, pueden

ser necesarias para garantizar una exposición adecuada al fármaco, especialmente si la CIM del organismo causante es elevada (47).

### Posicionamiento terapéutico

C/T ha sido desarrollado para superar los mecanismos de resistencia utilizados por *P. aeruginosa*, tales como los cambios en la permeabilidad de las porinas o bien la suprarregulación de las bombas de eflujo. Se trata de una droga con potente actividad intrínseca frente a *P. aeruginosa* debido a su importante afinidad para todas las PBP's esenciales, incluyendo PBP1b, PBP1c y PBP3 (48). Datos de estudios del mundo real que utilizaron C/T para el tratamiento de infecciones por MDR mostraron tasa de eficacia del 71% (49). Un estudio de revisión publicado por Bassetti sugiere que en pacientes críticos o con *shock* séptico con factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* MDR (recepción de terapia antimicrobiana de amplio espectro en los últimos 90 días, particularmente cefalosporinas, fluoroquinolonas o carbapenémicos, hospitalización prolongada, inmunosupresión o admisión previa en UTI) en los que se presenta neumonía asociada a ventilador (NAV) o bacteriemia, C/T podría ser un tratamiento empírico inicial, en asociación con aminoglucósidos, colistín o fosfomicina (50).

En las guías españolas para el tratamiento de infecciones agudas por *P. aeruginosa*, (51) los autores sugieren que en caso de sepsis o *shock* séptico, con sospecha de alta carga bacteriana, inmunosupresión severa (menos de 500 neutrófilos/mL) y riesgo de colonización por *P. aeruginosa* MRD, se debe utilizar una terapia combinada que incluya (en orden de preferencia) C/T, ceftazidima-avibactam, meropenem, ceftazidima o piperacilina-tazobactam, más amikacina o colistín. En caso de que no se observen ninguna de las situaciones mencionadas, se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam o ceftazidima más amikacina o ciprofloxacina, según patrones de sensibilidad locales. De todos modos, debe quedar claro que estas sugerencias solo son válidas para el contexto epidemiológico en el que se desempeñan los autores.

Desde la Comisión de Uso Adecuado de Recursos perteneciente a la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) consideramos que, por el momento, el uso de C/T en forma empírica no es una estrategia recomendable, con excepción de situaciones muy puntuales y estrictamente seleccionadas, de acuerdo con el contexto epidemiológico local. Su uso debería estar idealmente bajo la órbita de un programa de uso apropiado de antimicrobianos, o bien con el control de un especialista en enfermedades infecciosas o, en su defecto, del equipo que lleve adelante este tipo de programas. Esta droga sí constituye

una excelente opción para infecciones graves por *P. aeruginosa* multirresistente o por enterobacterias productoras de BLEE en las que la susceptibilidad esté documentada y no existan alternativas o bien estas sean inconvenientes. También es una adecuada opción para reducir el uso de agentes carbapenémicos (como "agente ahorrador") aunque probablemente en nuestro medio el costo pueda constituir una limitación.

## Ceftazidima/Avibactam

Ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) combina una clásica cefalosporina con actividad antipseudomonas (ceftazidima) con un IBL de segunda generación (avibactam). Esta droga fue aprobada en febrero de 2015 por la FDA (52), en abril de 2016 por la Agencia Europea de Medicina (EMA) (53) y, en enero de 2018, por la ANMAT (54). Fue desarrollada por Pfizer y se comercializa en la Argentina con el nombre comercial Zavicefta®. CAZ/AVI está indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) en combinación con metronidazol, infecciones urinarias complicadas (ITUC) incluyendo pielonefritis, y neumonía intrahospitalaria, incluyendo neumonía asociada a respirador. Tanto para la EMA como para la ANMAT, CAZ/AVI está también aprobado para ser empleado en el tratamiento de pacientes adultos con infecciones por BGN con opciones terapéuticas limitadas (54, 55).

Ceftazidima (CAZ) es una cefalosporina de tercera generación con actividad frente a *Pseudomonas* spp. Es estable frente a  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro como TEM, SHV y OXA y es inactivado por las BLEE, cefamicinasas (AmpC) y carbapenemasas. La hiperproducción de AmpC por mutaciones cromosómicas en *Enterobacter*, *Serratia* o *Citrobacter* compromete la actividad de CAZ en estas especies (56).

Avibactam (AVI) es un nuevo inhibidor sintético de las  $\beta$ -lactamasas, no  $\beta$ -lactámico. A diferencia de los inhibidores hasta ahora disponibles (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam), AVI tiene una potente actividad inhibitoria frente a las BLEE y carbapenemasas como las KPC,  $\beta$ -lactamasas de clase C y algunas de clase D, entre las que se halla la OXA-48 y la OXA 163 (esta última con presencia en Argentina). No tiene actividad frente a las carbapenemasas de clase B (metalo- $\beta$ -lactamasas, MBL) (57).

### Actividad in vitro

En cuanto al espectro, la combinación conserva las características que definen el perfil de actividad de CAZ. Aunque tiene buena actividad frente a *Streptococcus* spp., su actividad sobre *Staphylococcus* spp. es limitada y carece de acción frente

a *Enterococcus* spp. Tampoco es activa frente a la mayoría de los anaerobios estrictos, como *Bacteroides* o *Clostridium*, si bien tiene alguna actividad frente a *Prevotella* y *Fusobacterium*. La producción de  $\beta$ -lactamasas en anaerobios es común en los aislamientos de *Bacteroides* (80-100%) pero estas enzimas están codificadas cromosómicamente como metalo- $\beta$ -lactamasas (clase B), por lo cual CAZ/AVI no posee acción frente a estos anaerobios. Es muy activa frente a *Haemophilus influenzae* y tiene una actividad muy limitada frente a BGN no fermentadores diferentes a *P. aeruginosa*, como *Acinetobacter* (58).

Avibactam tiene actividad contra las  $\beta$ -lactamasas clase A, C y muchas de clase D, incluidas las carbapenemasas. Esta propiedad expande la actividad de ceftazidima sobre Gram negativos para incluir algunas enterobacterias productoras de carbapenemasas como KPC, OXA-48 de clase D. El punto de corte para definir la susceptibilidad, según FDA, para ceftazidima-avibactam es de 8/4  $\mu\text{g/ml}$  (57, 59).

En la Argentina, un estudio conducido por Pasterán F. (60) analizó la sensibilidad a CAZ/AVI de 518 enterobacterias y 183 *P. aeruginosa* MDR provenientes de aislamientos clínicos de 219 hospitales. Entre las enterobacterias, CAZ/AVI mostró excelente actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas clase A y clase C (incluyendo OXA-48 y OXA-163). Como era de esperar, no exhibió actividad contra cepas productoras de carbapenemasas clase B (NDM, VIM, IMP). En cuanto a los aislamientos de *P. aeruginosa*, CAZ/AVI fue altamente activo frente a cepas productoras de carbapenemasas clase A o BLEE, y cefepimasas clase D, y solamente las cepas hiperproductoras de eflujo mostraron una significativa resistencia adquirida (Tabla 5).

Es importante recalcar que recientemente fue informado el primer caso de una KPC-3 resistente a CAZ/AVI en una *K. pneumoniae*; sin embargo, el mecanismo exacto de resistencia aún no ha sido aclarado (58). Desde entonces, se han presentado otros casos, aun en nuestro medio (61). Es central remarcar que, a diferencia de otras beta-lactamasas, el enlace entre AVI y KPC-2 y KPC-3 es diferente y esto, teóricamente, podría reducir la potencia o inducir resistencia. En KPC-2, una de las carbapenemasas ha traído mayor preocupación actualmente, ya hay evidencia de producción de hidrólisis de AVI. La actividad hidrolítica de CAZ puede limitar la utilidad de CAZ/AVI como monoterapia en infecciones causadas por aislamientos que llevan CTX-M-14 y OXA48. La posibilidad de utilizar CAZ/AVI en tratamiento combinado con otros antibióticos beta-lactámicos para el manejo de infecciones graves aún se encuentra en estudio (62-64).

## Farmacología

CAZ y AVI muestran farmacocinética lineal. Los dos fármacos se unen débilmente a proteínas y carecen de metabolismo hepático y de interacciones mutuas. Ambas moléculas tienen una vida media de eliminación de alrededor de dos horas (algo mayor si se administran en infusión prolongada de dos horas). Como CAZ/AVI se excreta principalmente por el riñón, el régimen de dosificación debe ajustarse a la función renal (65) (Tabla 4).

Para pacientes embarazadas, CAZ/AVI fue clasificada como una droga de clase B.

CAZ/AVI penetra en el fluido de revestimiento epitelial con una  $C_{\text{max}}$  y AUC aproximadamente del 30% de la concentración plasmática de ambos componentes. La penetración de AVI en LCR en ratones fue del 38%, sin embargo, las publicaciones de tratamiento de meningitis son reportes de casos con administración de aminoglucósidos intratecales asociados (66).

Como otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos, el parámetro PK-PD que mejor correlaciona con la eficacia para CAZ/AVI es el  $T > \text{CIM}$ . Una relación objetivo de  $T > \text{MIC}$  de aproximadamente 50% se considera necesaria para una respuesta microbiológica favorable en pacientes con neumonía por BGN (58). En pacientes críticamente enfermos sería de esperar, en base a la hidrosolubilidad y el perfil PK, que CAZ/AVI adquiera concentraciones séricas más bajas debido al mayor  $V_d$  y/o alteración del aclaramiento renal. Hay escasos datos sobre si las infusiones más prolongadas de CAZ/AVI más allá de las dos horas aprobadas mejorarían el perfil de PK-PD en esta población de pacientes (66), aunque algunos trabajos recientes sugieren potenciales beneficios con administraciones en tres a ocho horas (64, 67). En pacientes pediátricos, un estudio de fase 1 analizó el perfil farmacocinético y la seguridad de una sola dosis de CAZ/AVI, concluyendo en que el perfil sería similar al de los pacientes adultos (68), aunque se necesitan más estudios para conocer adecuadamente la cinética y seguridad después de dosis múltiples.

## Estudios clínicos

Los estudios pivotaes que permitieron la aprobación de CAZ/AVI son RECAPTURE (69), de infecciones complicadas del tracto urinario, RECLAIM (70), de infecciones intraabdominales complicadas y REPROVE (71), de neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica. Estos ensayos incluyeron una escasa proporción de pacientes con infecciones por microorganismos resistentes a

**Tabla 5. Actividad de CAZ/AVI frente a aislamientos clínicos de Enterobacteriaceae y P. aeruginosa multirresistentes, de 219 hospitales de la Argentina (Adaptado de Pasterán y col.) (60)**

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

CAZ/AVI: ceftazidima/avibactam; AMK: amikacina; Col: colistín; Fosfo: fosfomicina; Mero: meropenem; Tige: Tigeciclina

ceftazidima, por lo que posteriormente se diseñó un estudio fase III (estudio REPRIZE) (72) el cual buscaba específicamente evaluar la eficacia de CAZ/AVI en el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a ceftazidima, en comparación con la mejor terapia disponible en cada caso.

El estudio de fase 3 RECAPTURE (69) comparó CAZ/AVI versus doripenem en el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo pielonefritis. Para la evaluación de los resultados se consideraron dos criterios diferentes: el de la FDA

y el de la EMA. El estudio demostró la no inferioridad de CAZ/AVI de acuerdo con los criterios primarios de la FDA, consistentes en la resolución sintomática reportada por el paciente al día 5 (70,2% para CAZ/AVI vs 66,2% para doripenem, diferencia 4,0%, IC 95% -2,39% a 10,42%) y la evaluación combinada de resolución sintomática/erradicación microbiológica al test de cura (71,2% para CAZ/AVI vs 64,5% para doripenem, diferencia 6,7%, IC 95% 0,30% a 13,12%). También se demostró la no inferioridad de CAZ/AVI de acuerdo con los criterios de la EMEA de erradicación microbiológica (77,4% para CAZ/AVI vs 71%



para doripenem, diferencia 6,4%, IC 95% 0,33% a 12,36 %). Las tasas de eventos adversos fueron similares en ambas ramas.

En el estudio RECLAIM (70) se evaluó la no inferioridad de CAZ/AVI, en combinación con metronidazol, frente a meropenem, en el manejo de pacientes con infección intraabdominal complicada. Los resultados mostraron la no inferioridad de CAZ/AVI en las tasas de cura clínica, tanto en la evaluación de la población de intención de tratamiento modificada (81,6% vs 85,1%, diferencia -3,5%, IC 95% -8,64% a 1,58%) como en la población clínicamente evaluable (91,7% vs 92,5%, diferencia -0,8%, IC 95% -4,61% a 2,89%). No hubo diferencias entre ambas ramas en términos de eventos adversos.

En el estudio REPROVE (71) se enrolaron 808 pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada al respirador, para recibir CAZ/AVI o meropenem. CAZ/AVI demostró ser no inferior a meropenem, al obtenerse tasas de cura clínica de 68,8%, versus 73,0% en la rama comparadora (diferencia -2,4%, IC 95% -10,8% a 2,5%). No se registraron diferencias en la evaluación de seguridad.

Como fue mencionado, el estudio REPRISE (72) fue un estudio randomizado, de rótulo abierto, en el que se incluyeron pacientes adultos con infecciones complicadas del tracto urinario o infecciones intra-abdominales complicadas causadas por *Enterobacteriaceae* o *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima. Los pacientes fueron randomizados en una proporción 1:1 para recibir CAZ/AVI (n=165) o la mejor terapia disponible (n=168), y los resultados mostraron tasas de cura similares en la evaluación a los 7-10 días (91% para cada rama). También fueron equivalentes las tasas de eventos adversos, los cuales fueron en su mayoría leves a moderados.

Posteriormente fueron publicados algunos estudios retrospectivos, incluyendo análisis comparativos contra polimixina y amikacina en el tratamiento de *Klebsiella* spp. carbapenem resistente. El tratamiento de la bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem con CAZ/AVI se asoció con mayores tasas de éxito clínico y menor mortalidad que los regímenes que contienen aminoglucósidos o colistin (73).

Según un estudio retrospectivo y descriptivo, CAZ/AVI fue una opción adecuada con una mortalidad intrahospitalaria del 32% en 60 pacientes (74). Otro estudio pequeño (31 pacientes) evaluó la bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenem en pacientes hematológicos, sugiriendo mejores resultados que los comparadores con mayor tasa de cura clínica (85,7 vs 34,8%, respectivamente, p=0,031) aunque no hubo diferencias en la

mortalidad cruda entre ambos grupos (75). En un análisis que se realizó post hoc de cura clínica según el tipo de  $\beta$ -lactamasa, CAZ/AVI tuvo tasas de curación clínica mayores al 90% en pacientes infectados con enterobacterias productoras de BLEE y/o carbapenemasa, pero solo el 75% entre los pacientes con patógenos que producen enzimas de tipo AmpC (76).

En un estudio de uso compasivo, CAZ/AVI fue utilizado para el tratamiento de 36 pacientes con infección severa causada por bacterias resistentes a carbapenem. La cura clínica o microbiológica se alcanzó en 73,7% (95% CI: 56,9-86,6%); 95% en los pacientes que habían fallado a tratamientos previos. La cura microbiológica se asoció a mayor sobrevida y la mortalidad fue 39,5% (95% CI: 24,0-56,6%) sin diferencias entre monoterapia vs combinado (69,2% vs 76%; p=0,71). En la mayoría de estos pacientes, el uso de CAZ/AVI fue compasivo, ya que habían recibido terapia antibiótica previa con múltiples fallos, con una duración promedio de 13 días (77). En otro estudio descriptivo, el fracaso de la cura microbiológica se asoció con baja susceptibilidad de los aislamientos a CAZ/AVI, logrando el 30% en 10 aislamientos de 37 pacientes evaluados (78).

En un análisis retrospectivo conducido por Tumbarello fueron evaluados 138 pacientes adultos con infecciones causadas por *K. Pneumoniae*, productora de KPC, que recibieron CAZ/AVI como terapia de rescate en programas de uso compasivo en Italia. La mortalidad a los 30 días entre los 104 pacientes con infecciones bacteriémicas por Kp-KPC fue significativamente menor que la de una cohorte equiparada que había sido tratada con otras alternativas (36,5% vs. 55,8%, p=0,005). El análisis multivariado de los 208 casos de bacteriemia por Kp-KPC identificó que la recepción de CAZ/AVI fue el único factor independiente predictor de supervivencia (79).

Varios estudios recientemente publicados mostraron buenos resultados con CAZ/AVI en diferentes escenarios de la "vida real". En un protocolo de uso compasivo que incluyó 29 pacientes, el tratamiento de infecciones graves causadas por *Enterobacteriaceae* co-resistentes a carbapenémicos y polimixinas se asoció con una tasa de éxito del 82,7%, y del 75% para aquellos casos con bacteriemia (80). Un estudio de cohorte observacional retrospectivo evaluó pacientes críticamente enfermos, con ventilación mecánica, que padecían infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (CRE). Se incluyeron 41 pacientes que recibieron CAZ/AVI y se los comparó con un grupo control que fue tratado con otras alternativas (36 pacientes). La supervivencia a 28 días fue del 85,4% en el grupo CAZ/AVI y del 61,1% en el grupo control (p=0,035). El uso de CAZ/AVI fue un predictor independiente de supervivencia (OR=5,575, p = 0,012) y curación clínica (OR

= 5,125,  $p = 0,004$ ) (81). Finalmente, otro estudio de cohorte retrospectiva incluyó 203 pacientes con infecciones causadas por BGN multirresistentes, incluyendo ERC (117 pacientes) y *P. aeruginosa* (63 pacientes) que fueron tratados con CAZ/AVI. Si bien el estudio mostró una mortalidad del 17,2% a 30 días, la administración de CAZ/AVI dentro de las primeras 48 horas se asoció significativamente con protección (OR 0,409, IC 95% 0,180-0,930) (82).

### Seguridad

CAZ/AVI presentó, en los estudios clínicos, un perfil de efectos adversos similar al de los comparadores (69-72). Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron hematológicos (prueba de Coombs directa +, 3% a 21%; no hay reportes de anemia hemolítica); dermatológicos (prurito 2%), gastrointestinales (vómitos  $\geq 5\%$ , diarrea 3%, náuseas 3%, constipación 2%, dolor abdominal superior 1%). Otros eventos adversos se observaron en menos del 1% de los casos: insuficiencia renal aguda, ansiedad, candidiasis, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, disgeusia, hipokalemia, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento transaminasas, flebitis, leucopenia, rash maculopapular, nefrolitiasis, trombocitopenia, urticaria.

Los pacientes con insuficiencia renal constituyen un grupo de especial riesgo donde se ha documentado mayor prevalencia tanto de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad, como así también de efectos adversos neurológicos y diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

### Posicionamiento terapéutico

CAZ/AVI es una muy atractiva combinación antimicrobiana dado su amplio espectro de acción, incluyendo bacterias multirresistentes. La farmacocinética y el perfil son similares al de las otras cefalosporinas inyectables.

Puesto que CAZ/AVI representa una de las alternativas terapéuticas más valiosas para el tratamiento de infecciones causadas por BGN resistentes a carbapenémicos por producción de KPC, debería planificarse en cada centro un uso prudente, reservando su empleo para pacientes con infecciones bien documentadas difíciles de tratar o en áreas con una alta prevalencia de enterobacterias resistentes a carbapenémicos. En ese contexto, podría considerarse el uso empírico inicial de CAZ/AVI en pacientes con infecciones en los que se conoce previamente la colonización por bacterias productoras de KPC, especialmente en casos graves o en pacientes neutropénicos, y contando con el apoyo de alguno de los scores predictivos

diseñados para estas situaciones (83, 84). Por último, su alto costo puede constituir una limitante para su mayor uso en nuestro medio.

## Conclusión

En la situación actual de tasas crecientes de resistencia antimicrobiana, particularmente en BGN, la Comisión de Uso Adecuado de Recursos, perteneciente a la Sociedad Argentina de Infectología (SADI), considera que el uso de C/T o CAZ/AVI en forma empírica no es recomendable, salvo en situaciones puntuales y estrictamente seleccionadas, como ya fue comentado. Ambas drogas constituyen una excelente alternativa para el manejo de infecciones graves causadas por microorganismos multirresistentes, pero su uso debería hacerse en el contexto un programa de uso racional de antibióticos, con estricto control por parte de los infectólogos responsables del mismo.

Si bien el costo de estas drogas es elevado, dada la situación crítica en que se encuentra nuestro país en términos de tasas de resistencia, sería conveniente que se arbitren los medios para que ambos antibióticos estén disponibles en todos los centros, a fin de indicarlos sin demoras en el momento en que un paciente las requiera.

Otras drogas que incluyen nuevos IBL se encuentran en diferentes fases de investigación: meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, aztreonam/avibactam, ceftarolina/avibactam. Todavía debe establecerse su actividad *in vitro* y eficacia clínica, aunque, por otra parte, ninguna de ellas parece ser efectiva frente a microorganismos productores de metalo- $\beta$ -lactamasas o frente a *A. baumannii* multirresistente (85).

## Referencias

- Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017; 10(4): 369-78.
- Cassini A, Diaz Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19(1): 56–66.
- Lazovski J, Corso A, Pasteran F, Monsalvo M, Frenkel J, Cornistein W et al. Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41: e88.
- Mo Y, Lorenzo M, Farghaly S, Kaur K, Housman ST. What's new in the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019; 93(2): 171-81
- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 969–76.
- Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 657–86.
- Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17: 1791–8.
- Bonomo RA.  $\beta$ -Lactamases: a focus on current challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7: a025239.
- Matagne A, Dubus A, Galleni M, Frere JM. The beta-lactamase cycle: a tale of selective pressure and bacterial ingenuity. *Nat Prod Rep*. 1999; 16: 1-19.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(6): 1211-33.
- Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019; pii: S0022-2836(19)30182-2.
- Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second Generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(2): 234-41.
- Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Anandan S, Ramasubramanian V, Swaminathan S, et al. Newer  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase inhibitor for multidrug-resistant gram-negative infections: Challenges, implications and surveillance strategy for India. *Indian J Med Microbiol*. 2018; 36(3): 334-43.
- <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-zerbaxa-ceftolozane-tazobactam-complicated-intra-abdominal-urinary-tract-infections-4130.html>. Consultado en junio 2019
- [www.ema.europa.eu/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_en.pdf). Consultado en junio 2019.
- [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2017/Dispo\\_2617-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2617-17.pdf). Consultado en junio 2019.
- [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zerbaxa/zerbaxa\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zerbaxa/zerbaxa_pi.pdf). Consultado en junio 2019.
- Murano K, Yamanaka T, Toda A, Ohki H, Okuda S, Kawabata K, et al. Structural requirements for the stability of novel cephalosporins to AmpC  $\beta$ -lactamase based on 3D-structure. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 2261–75.
- Castanheira M, Mills JC, Farrell DJ, Jones RN. Mutation-driven  $\beta$ -lactam resistance mechanisms among contemporary ceftazidime-non susceptible *P. aeruginosa* isolates from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 6844–50.
- Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(5): 2390-4.
- Seifert H, Korber-Irrgang B, Kresken M. In-vitro activity of ceftolozane/tazobactam against *P. aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates recovered from hospitalized patients in Germany. *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51(2): 227-34.
- Pfaller MA, Shortridge D, Sader HS, Castanheira M, Flamm RK. Ceftolozane/tazobactam activity against drug-resistant Enterobacteriaceae and *P. aeruginosa* causing healthcare-associated infections in the Asia-Pacific region (minus China, Australia and New Zealand): report from an Antimicrobial Surveillance Programme (2013-2015). *Int J Antimicrob Agents*. 2018; 51(2): 181-9.
- Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J. Ceftolozane-tazobactam: A new generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72(24): 2135-46.
- van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 234 –41.
- Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, Huntington JA, Miller B, Bliss CA, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of phase 3 clinical trials. *J*

- Antimicrob Chemother. 2017; 72: 268–72.
26. Buehrle DJ, Shields RK, Chen L, Hao B, Press EG, Alkrouk A, et al. Evaluation of the In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against Meropenem-Resistant *P. aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(5): 3227-31.
  27. Gonzalez MD, McMullen AR, Wallace MA, Crotty MP, Ritchie DJ, Burnham CA. Susceptibility of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam Against a Collection of  $\beta$ -Lactam-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Ann Lab Med.* 2017; 37(2):174-6.
  28. Humphries RM, Hindler JA, Wong-Beringer A, Miller SA. Activity of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam against  $\beta$ -Lactam-Resistant *P. aeruginosa* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(12). pii: e01858-17.
  29. Grupper M, Sutherland C, Nicolau DP. Multicenter Evaluation of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam Inhibitory Activity against Meropenem-Nonsusceptible *P. aeruginosa* from Blood, Respiratory Tract, and Wounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(10): e00875-17
  30. Velez Perez AL, Schmidt-Malan SM, Kohner PC, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *P. aeruginosa* in the planktonic and biofilm states. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 85(3): 356-59.
  31. Pasteran F, Rapaport M, Alborno E, Carena A, Scapellato P, Vasen W, et al. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against contemporary extended spectrum cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multi-drug resistant *P. aeruginosa* clinical isolates of Argentina. 28th ECCMID, realizado en Madrid, España, entre el 21 y 24 de abril de 2018. P-2425.
  32. Zárate M, Cerruto G, Mainetti P, Wisner B, Veron MT, Zaracho J. Actividad in vitro de C/T (c/t) frente a *P. aeruginosa* y Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de espectro extendido en muestras clínicas. XIX Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, realizado en San Miguel de Tucumán, Tucumán, del 9 al 11 de mayo de 2019. Poster PE 1629.
  33. Medina R, Larini S, Pastore F, Cozzi J, Perez J. Testeo de C/T en aislamientos clínicos de Enterobacterias. XIX Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, realizado en San Miguel de Tucumán, Tucumán, del 9 al 11 de mayo de 2019. Poster PE 875.
  34. Miller B, Hershberger E, Benziger D, Trinh M, Friedland I. Pharmacokinetics and safety of intravenous ceftolozane-tazobactam in healthy adult subjects following single and multiple ascending doses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3086–91.
  35. Sorgel F, Kinzig M. The chemistry, pharmacokinetics and tissue distribution of piperacillin/tazobactam. *J Antimicrob Chemother.* 1993; 31: 39–60.
  36. Wise R, Logan M, Cooper M, Andrews JM. Pharmacokinetics and tissue penetration of tazobactam administered alone and with piperacillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 1081–4.
  37. Chandorkar G, Xiao A, Mouksassi MS, Hershberger E, Krishna G. Population pharmacokinetics of ceftolozane/tazobactam in healthy volunteers, subjects with varying degrees of renal function and patients with bacterial infections. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55: 230–9.
  38. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/marzo\\_2017/Dispo\\_2617-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2617-17.pdf). Consultado en junio 2019
  39. Xiao AJ, Miller BW, Huntington JA, Nicolau DP. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(1): 56-66.
  40. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomized, double-blind, phase 3-trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949-56.
  41. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, Phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1462-71.
  42. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):1299-1311.
  43. Maraoloa AE, Mazzitelli M, Treçarichi EM, Buonomoa AR, Torti C, Gentile I. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55: 105891.
  44. Haidar G, Philips N, Ryan S, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *P. aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(1): 110-20.
  45. Cornistein W, Gago RE, Barcan L, Valledor A, Ducatenzeiller L, Nacinovich F et al. Ceftolozane/tazobactam for serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a real-

- world experiencia in Argentina. 29th ECCMID, realizado en Amsterdam, Holanda, entre el 13 y 16 de abril de 2019. P1913.
46. Ceftolozane and Tazobactam. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. PMID: 29999828
47. Garazzino S, Altieri E, Silvestro E, Pruccoli G, Scolfaro C, Bignamini E. Ceftolozane/Tazobactam for Treating Children With Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of Available Data. *Front. Pediatr.* 2020; 8:173.
48. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs.* 2014; 74(1): 31–51.
49. Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the treatment of multidrug-resistant *P. aeruginosa* infections: clinical effectiveness and evolution of resistance. *Clin Infect Dis.* 2017;6 5(1): 110–20.
50. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *P. aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018; 7: 212527.
51. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *P. aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018; 31(1): 78-100.
52. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/ceftazidime-avibactam-injection>. Consultado en junio 2019.
53. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zavicefta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zavicefta-epar-public-assessment-report_en.pdf). Consultado en junio 2019.
54. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Enero\\_2018/Dispo\\_0647-18.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Enero_2018/Dispo_0647-18.pdf). Consultado en junio 2019.
55. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-B-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018; 31(2): e00079-17.
56. Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2713–22.
57. Oliver A, Castillo F. Espectro y actividad in vitro de ceftazidima/avibactam. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(2): 11-4.
58. Tuon FF, Rocha JL, Formigoni-Pinto MR. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime–avibactam: a systematic review. *Infection.* 2018; 46(2): 165-81.
59. Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime–avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evid.* 2014; 9: 13-25.
60. Pasteran F, Danze D, Menocal A, Dattero ME, Soken L, Albornoz E et al. In vitro activity of ceftazidime-avibactam against contemporary carbapenem-resistant/ carbapenemase-producing Enterobacteriales and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Argentina. 29th ECCMID, realizado en Amsterdam, Holanda, 13-16 abril, 2019. P-1149.
61. García J, Nastro M, Cejas D, Santana G, Mancino MB, Hidalgo M, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-8-producing *Klebsiella pneumoniae* in South America. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar 23:S1198-743X(20)30156-7.
62. Pragasam AK, Veeraraghavan B, Shankar BA, Bakthavatchalam YD, Mathuram A, George B, et al. Will ceftazidime/avibactam plus aztreonam be effective for NDM and OXA-48-Like producing organisms: Lessons learnt from In vitro study. *Indian J Med Microbiol.* 2019 Jan-Mar;37(1):34-41.
63. Sahu C, Pal S, Patel SS, Singh S, Gurjar M, Ghoshal U. Prueba de sinergia fenotípica de ceftazidima -avibactam con aztreonam en un hospital universitario que tiene un alto número de bacterias productoras de metalobetalactamasas. *Infectar Dis (Lond).* 2020 Noviembre; 52 (11): 801-807.
64. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL- producing Enterobacteriales. *Clin Infect Dis.* 2020 May 19:ciaa586.
65. Canut Blasco A, Cobo Reinoso J. Farmacocinética y farmacodinamia de ceftazidima/avibactam. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(2): 15-8.
66. Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence.* 2017; 8(4): 440-52.
67. Yasmin M, Fouts DE, Jacobs MR, Haydar H, Marshall SH, White R, et al. Monitoring Ceftazidime-Avibactam (CAZ/AVI) and aztreonam (ATM) concentrations in the treatment of a bloodstream infection caused by a multidrug-resistant *Enterobacter* sp carrying both KPC-4 and NDM-1 carbapenemases. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug 14;71(4):1095-1098.
68. 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.
69. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P, Armstrong J, Huang X, Stone GG, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis.* 2016; 63: 754-62.
  70. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: 1380-9.
  71. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(3): 285-95.
  72. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(6): 661-73.
  73. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(8). pii: e00883-17.
  74. King M, Heil E, Kuriakose S, Bias T, Huang V, El-Beyrouy C, et al. Multicenter Study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jun 27; 61(7). pii: e00449-17.
  75. Caston JJ, Lacort-Peralta I, Martin-Davila P, Loeches B, Tabares S, Temkin L, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis.* 2017; 59: 118–23.
  76. Mendes RE, Castanheira M, Woosley LN, Stone GG, Bradford PA, Flamm RK, et al. Molecular beta-lactamase characterization of aerobic Gram-negative pathogens recovered from patients enrolled in the ceftazidime-avibactam phase 3 trials for complicated intra-abdominal infections, with efficacies analyzed against susceptible and resistant subsets. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(6). pii: e02447-16.
  77. Temkin E, Torre-Cisneros J, Beovic B, Benito N, Giannella M, Gilarranz R, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(2). pii: e01964-16.
  78. 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; 63: 1615–8.
  79. Tumbarello M, Treccarichi EM, Corona A, De Rosa FG, Bassetti M, Mussini C et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2019; 68 (3): 355-64)
  80. Guimarães T, Nouér SA, Martins RCR, Perdigão Neto LV, Martins WMBS, Narciso Barbosa AC, et al. Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Enterobacteriales Coresistant to Carbapenems and Polymyxins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(10):e00528-19.
  81. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogiani A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(3):e02320-19.
  82. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Melvin SM, et al. Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(12):ofz522.
  83. Giannella M, Treccarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(12): 1357-62.
  84. Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, Causse M, et al. Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(8): 1204-10.
  85. Karaiskos I, Galani I, Souli M, Giamarellou H. Novel  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: expectations for the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(2): 133-149.

## New antibiotics in the multiresistance era: review about ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam

In recent years, new antimicrobials have been developed to combat infections caused by multidrug-resistant microorganism (MDR), including combinations between  $\beta$ -lactam agents (BL) and  $\beta$ -lactamase inhibitors (IBL). Two new combinations of BL / IBL are available in our country: ceftolozano / tazobactam (C / T) and ceftazidime / avibactam (CAZ / AVI). The addition of tazobactam to ceftolozano increases in vitro activity against microorganisms producing extended spectrum BL (ESBL), so the combination has a potent intrinsic activity against *P. aeruginosa*. For its part, CAZ / AVI retains the characteristics that define the activity profile of ceftazidime, to which with the addition of avibactam it presents a potent inhibitory activity against ESBL and carbapenemases (KPC,  $\beta$ -lactamases of class C and some of class D). A review of the published evidence is presented below. Based on this, and considering the current situation of increasing rates of antimicrobial resistance, particularly in Gram-negative bacilli, we consider that the use of C/T or CAZ/AVI is an excellent alternative for the management of serious infections caused by multi-resistant microorganisms. However, its use empirically is not recommended, except in specific and strictly selected situations, and in the context of a program for the rational use of antibiotics, under the control of the responsible infectious disease team.

**Keywords:** ceftazidime, avibactam, ceftolozane, tazobactam, cephalosporins/beta lactamase inhibitor, multiresistant, carbapenemase.