

COMUNICACIÓN BREVE

Disponibilidad de ceftazidima/avibactam en instituciones de salud en la Argentina. Mas allá de lo ideal

Lorena Abusamra , Natalia Laufer , Sandra Aronson , María José Rolón , Alicia Sisto .

RESUMEN

Las infecciones por microorganismos resistentes son tema de preocupación creciente desde hace más de una década. Dentro de los microorganismos implicados en las infecciones intrahospitalarias se encuentran los Enterobacterales productores de carbapenemasas (EPC), con resistencia acompañante que afecta a otras familias de antimicrobianos. Nuevas moléculas de antimicrobianos fueron desarrolladas para hacer frente a este flagelo, aunque, por una cuestión de costos, no se encuentran ampliamente disponibles. Actualmente, el esquema propuesto para el tratamiento de las infecciones por EPC incluye el uso de las combinaciones de β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas no β -lactámicos (Ej: ceftazidima/avibactam –CZA–).

Para conocer la situación real de la Argentina con respecto a la disponibilidad de estos antibacterianos se realizó una encuesta a las instituciones de salud de nuestro país a través de la plataforma Google Form. Se obtuvieron 199 respuestas de 19 jurisdicciones, siendo el 71,4% públicas. Globalmente, el 66,8% no contaba con CZA para el tratamiento empírico y el 36,2% tampoco disponía de esta droga para el tratamiento dirigido. Los resultados muestran que podría existir la necesidad de mejorar el acceso al tratamiento recomendado, con mayor hincapié en el sistema público.

Palabras clave: Enterobacterales resistentes a carbapenemasas, ceftazidima-avibactam, aztreonam

División Infectología del Hospital Juan A. Fernández, CABA, Argentina.

Autora para correspondencia:

Lorena Abusamra, abusamralorena3@gmail.com

Recibido: 19/2/25 **Aceptado:** 5/6/25

Introducción

Las infecciones por bacterias multirresistentes son tema de preocupación en el mundo desde hace ya varios años debido a la alta mortalidad con la que se asocian y por el elevado costo en salud que implican.

El último reporte acerca de la evolución de la multirresistencia bacteriana y las proyecciones futuras nos ubica en una situación desfavorable ya que se estima que la Argentina estará entre aquellos con mayor tasa de mortalidad para el año 2050 (1).

La resistencia a antimicrobianos (RAM) es una de las más frecuentes y temidas complicaciones en el ámbito intrahospitalario. Varios reportes indican que un paciente que adquiere una infección por bacterias resistentes tiene mayor tiempo de internación y mortalidad (2-4).

Dentro de las principales bacterias relacionadas con el aumento de la resistencia se encuentran los Enterobacteriales que, a lo largo de los años, fueron desarrollando mecanismos de resistencia enzimáticos que afectan de manera creciente a los β -lactámicos y se asocian con resistencia acompañante a otras familias de antibacterianos (5). Así, la producción de carbapenemasas (β -lactamasas que inactivan a carbapenemes, penicilinas y cefalosporinas) de tipo KPC (por sus siglas en inglés, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; *blaKPC*), predominante al inicio y MBL (metalobetalactamasa; *blaMBL*) más frecuente en la actualidad, implica un factor de riesgo de mortalidad en los pacientes que desarrollan infecciones por este tipo de bacterias, especialmente aquellos internados en unidades de cuidados intensivos e inmunosuprimidos (2, 4).

En respuesta a este problema creciente, nuevas moléculas fueron introducidas (6). De esta manera, avibactam, un inhibidor de β -lactamasas no β -lactámico, combinado con ceftazidima (CZA), es un potente inhibidor de las *blaKPC*, aunque no efectivo frente a las cepas productoras de *blaMBL*. Ante la presencia de esta enzima, el antibiótico indicado es el aztreonam (ATM) y dada la alta frecuencia de coproducción de *blaMBL* con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), el tratamiento recomendado es ATM combinado con CZA.

Con respecto al tratamiento, varios esquemas antimicrobianos fueron estudiados. Inicialmente se utilizaron antibióticos no β -lactámicos tales como fosfomicina, colistín,

tigeciclina o amikacina usados solos o combinados entre sí o con altas dosis de meropenem en infusión prolongada. Estos esquemas demostraron ser efectivos aunque mantienen una elevada mortalidad, especialmente en los pacientes internados en las unidades de terapia intensiva (UTI) con otros factores de gravedad como inmunosupresión (7-12). Estudios posteriores demostraron la superioridad de CZA con o sin ATM según sea la carbapenemasa producida (13-19).

En la actualidad, las guías de tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes (MOR) recomiendan el uso de los nuevos inhibidores de β -lactamasas, (20) aunque, posiblemente debido a su elevado costo, no están disponibles en todas las instituciones de salud de Argentina. Debido a esto, los esquemas iniciales se reducen a la combinación de antibacterianos no β -lactámicos alternativos, como se mencionó previamente. La elección de cada uno de ellos depende de la epidemiología de cada institución y del patrón de sensibilidad a los antimicrobianos, por lo que suelen utilizarse combinaciones basadas en colistín o tigeciclina (asociados entre sí o con fosfomicina y/o amikacina).

Frente a la creciente resistencia antimicrobiana y la demostrada superioridad terapéutica de antibióticos como ceftazidima/avibactam y aztreonam, resulta fundamental conocer su disponibilidad en las instituciones de salud de nuestro país. Con este objetivo, realizamos una encuesta nacional para obtener los primeros datos formales acerca de esta problemática.

Materiales y métodos

La encuesta se realizó en la plataforma Google Form entre el 10 de agosto y el 9 de septiembre de 2024 y fue compartida a las instituciones de salud a través del Programa de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), que cuenta con 268 instituciones que contribuyen con sus datos para la publicación del reporte anual de vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), y el Programa Provincial de Prevención y Control de las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud y Resistencia a los Antimicrobianos de la Provincia de Buenos Aires.

El cuestionario distribuido constaba de las siguientes preguntas: 1) Nombre de la institución a la que pertenece; 2) ¿Cuántas camas totales y cuántas de unidad de terapia

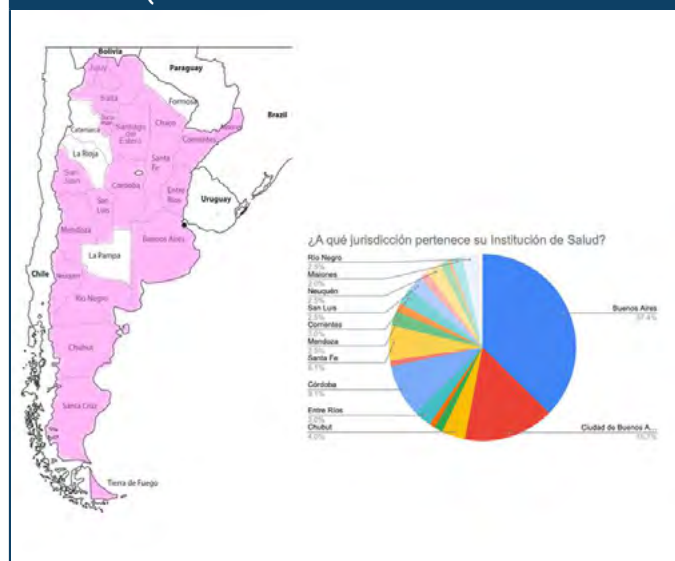
intensiva (UTI) tiene su institución?; 3) ¿A qué jurisdicción pertenece su institución?; 4) ¿Cuenta con CZA +/- ATM como tratamiento empírico?; 5) ¿Cuenta con CZA +/- ATM como tratamiento dirigido?

Los datos se volcaron a una planilla de Excel. Se realizó un análisis descriptivo que incluyó valores absolutos y proporciones, y prueba de Chi-cuadrado para evaluar diferencias entre los grupos; valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Las variables de interés fueron dicotómicas (Sí/NO, Público/Privado). Los datos se presentan en las figuras.

Resultados

Diecinueve de las 24 jurisdicciones del país participaron de la encuesta, con un total de 199 respuestas. Las provincias que participaron se muestran en la Figura 1.

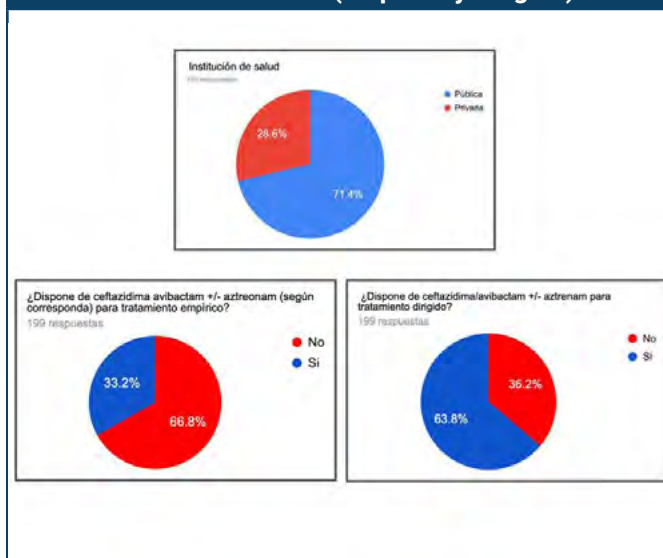
Figura 1. Jurisdicciones que respondieron la encuesta (al menos 1 institución de salud)



Del total de las respuestas, el 71,4% correspondió a instituciones públicas.

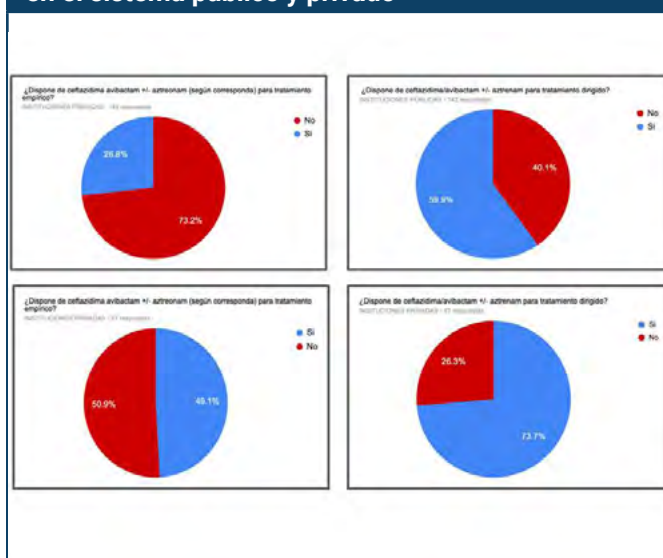
Al discriminar entre sector público y privado, observamos una notoria diferencia en cuanto a la disponibilidad del tratamiento de elección tanto empírico como dirigido. A nivel global, solo el 33,2% de las instituciones de salud contaba con CZA +/- ATM como tratamiento empírico, mientras que el 63,8% lo tenía disponible para el tratamiento dirigido (Figura 2).

Figura 2. Instituciones de salud participantes y porcentaje de disponibilidad de ceftazidima-avibactam +/- aztreonam (empírico y dirigido)



En el sector privado, la disponibilidad para el tratamiento empírico casi alcanzó el 50%, mientras que para el público apenas llegó al 27% ($p = 0,0013$). Esta diferencia disminuyó cuando evaluamos el tratamiento dirigido. Así, pudimos observar que el sistema privado y el público disponen del esquema recomendado en el 74 y 60%, respectivamente (Figura 3). Aunque observamos que la diferencia en la disponibilidad de CZA +/- ATM para uso dirigido entre el sistema público y el privado disminuye, continúa siendo estadísticamente significativa ($p = 0,03$).

Figura 3. Proporción de instituciones de salud que cuentan con ceftazidima-avibactam +/- aztreonam en el sistema público y privado



Discusión

A pesar de que las infecciones por microorganismos multirresistentes como EPC implican un alto costo en términos de salud, ecológicos y económicos, hoy continúan en ascenso en todo el mundo y en la Argentina en particular.

Nuestros resultados reflejan una preocupante falta de acceso a tratamientos de primera línea para infecciones por EPC, especialmente en el sector público.

Diversos estudios demostraron la superioridad de CZA (solo o con ATM) frente a colistin, tigeciclina u otras combinaciones de antibióticos no β -lactámicos, tanto en eficacia clínica como en reducción de la mortalidad (14, 16, 17). Esta encuesta fue diseñada para evaluar la disponibilidad CZA +/- ATM como empírico y dirigido en infecciones por EPC. De los datos obtenidos se infiere que la mayoría de las instituciones públicas encuestadas de la Argentina no cuentan con este esquema. Si bien no se realizó un análisis de costos, es posible que este sea un factor importante a la hora de limitar su disponibilidad en gran parte del país.

En pacientes con sepsis o shock séptico, el inicio temprano dentro de las primeras 24 horas de un esquema terapéutico con mayor eficacia clínica podría contribuir a la reducción significativa de la mortalidad (21), especialmente en aquellos pacientes críticos cursando infecciones graves por EPC. No obstante, los datos observados evidencian que la mayoría de los centros de salud inicia el tratamiento con esquemas terapéuticos subóptimos en relación con las recomendaciones actuales, realizando ajustes únicamente luego de obtener los rescates microbiológicos.

Los resultados reportados ponen de manifiesto varios aspectos relevantes: en primer lugar, la disparidad existente entre los subsistemas de salud público y privado, que evidencia un menor acceso a la terapia de elección en el ámbito público. En segundo lugar, solo una cuarta parte del sector público dispone del tratamiento empírico de elección.

Existen herramientas como el score de Giannella (23) o el INCREMENT (22) que pueden ayudar a guiar el uso racional de antimicrobianos como CZA y ATM, reservándolos para pacientes con alto score de riesgo. Además, se están estudiando nuevas estrategias de tratamiento que consisten en administrar CZA/ATM en las primeras 48 ho-

ras y, según sensibilidad, desescalar a otros antibacterianos menos costosos. Esta aproximación podría optimizar el uso de recursos sin perder eficacia, minimizando el impacto ecológico y preservando estos antimicrobianos de reserva, que representan el último recurso en el tratamiento de las infecciones por BGN multirresistentes.

Como limitación del presente trabajo, debe mencionarse que la encuesta no incluyó datos referentes a la epidemiología local de cada centro de salud. Es posible que algunas instituciones que refirieron no disponer del esquema no lo requieran según la prevalencia local de EPC. Por otro lado, este estudio no incluyó un análisis de costos; es razonable considerar que las diferencias de disponibilidad observadas puedan estar relacionadas con factores económicos. Estos aspectos podrían ser abordados en futuras investigaciones.

Como conclusión, los resultados de este trabajo evidencian la urgente necesidad de políticas públicas que garanticen el acceso equitativo a tratamientos efectivos frente a patógenos multirresistentes. Mejorar la disponibilidad de CZA/ATM no solo es una cuestión terapéutica, sino también de respetar el derecho a la salud.

Agradecimientos

Dra. Irene Pagano. Directora del Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias.

Dra. Soledad González. Miembro del Programa Provincial de Control de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud y Resistencia Antimicrobiana del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Referencias bibliográficas

1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024 Sep 28;404(10459):1199-1226.
2. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 54-60.
3. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 972-976.
4. Tamma P, Goodman K, Harris A, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017; 64(3): 257-264.
5. Rapoport M, Pasteran F. Mecanismos de Resistencia bacteriana y su importancia en la práctica diaria. Epidemiología y mecanismos de resistencia críticos en Argentina. *Antimicrobianos 2019: una perspectiva actual en la era de la multiresistencia*. En SADI virtual 2018.
6. Terreni M, Tacconi M, Pregnolato M. New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021 May 2;26(9):2671.
7. Daikos G, Tsaousi S, Tzouveleki S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agent Chemother* 2014; 58(4): 2322-2328.
8. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2305-2309.
9. Qureshi Z, Paterson D, Potoski B, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agent Chemother* 2012; 56(4): 2108-2113.
10. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7): 943-950.
11. Zusman O, Altunin S, Koppel F, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 29-39.
12. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid*. 2023 Jan;2(1):10.1056/evidoa2200131.
13. Castón J, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, 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 Journal Inf Dis* 2017; 59: 118-123.
14. Shields R, Nguyen M, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agent Chemother* 2017; 61: e00882-17.
15. King M, Heil E, Kuriakose S, et al. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agent Chemother* 2017; 61: e00449-17.
16. Van Duin D, Lok J, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Inf Dis* 2018; 66(2): 163-171.
17. Chen J, Hu Q, Zhou P, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2024; 52: 19-28.
18. Durante-Mangoni E, Andini R, Zampino R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(8): 943-950.
19. Falcone M, Daikos G, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Inf Dis* 2021; 72(11): 1871-1878.
20. Tamma P, Aitken S, Bonomo R, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 2023; 1-53.
21. Seymour C, Gesten F, Prescott H, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.
22. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. "Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study." *Lancet Infect Dis* 2017; 1-9.

23. Giannella M, Trecarichi M, De Rosa F, et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Dec;20(12):1357-62.

Availability of Ceftazidime/Avibactam in Healthcare Institutions in Argentina: Beyond the Ideal

Infections caused by resistant microorganisms have been a growing concern for over a decade. Among the microorganisms involved in nosocomial infections are carbapenemase-producing Enterobacterales (CPE), which exhibit concomitant resistance affecting several families of antimicrobials. New antimicrobial molecules have been developed to fight this threat; however, due to cost constraints, they are not widely available. Currently, the proposed regimen for treating CPE infections includes the use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations with non- β -lactam inhibitors (e.g., ceftazidime/avibactam -CZA-). To assess the real situation in Argentina regarding the availability of these antimicrobial agents, a survey was conducted among healthcare institutions across the country using the Google Forms platform. A total of 199 responses were collected from 19 jurisdictions across the country, with 71.4% representing public institutions. Overall, 66.8% of respondents reported not having CZA for empirical treatment, and 36.2% also lacked availability for definite therapy. A greater disparity in the availability of this antibiotic was observed when comparing the public and private healthcare systems, with significantly higher availability in the private sector. These results suggest a potential need to improve access to the recommended treatment, with a particular focus on the public healthcare system.

Key words: carbapenem-resistant Enterobacterales, ceftazidime-avibactam, aztreonam



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>