



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Nuevas posibilidades para el tratamiento de la neumonía nosocomial: ceftazidima/avibactam

José Garnacho Montero^{a,*} y Jordi Carratalà^b

^aUnidad Clínica de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^bServicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Neumonía nosocomial
Neumonía asociada a ventilación mecánica
Tratamiento
Ceftazidima/avibactam

La neumonía nosocomial es una de las infecciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados y se asocia a una elevada mortalidad, especialmente cuando se trata de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Aunque su número global parece haber descendido en los últimos años gracias a los programas de control de infecciones, continúa siendo un grave problema de salud, especialmente porque cada vez es más frecuente que estén causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes, entre los que destacan *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas. En la actualidad existen escasas opciones terapéuticas frente a estas bacterias multirresistentes. Ceftazidima/avibactam es una combinación de una cefalosporina de tercera generación y avibactam, un nuevo inhibidor de betalactamasas capaz de inhibir las betalactamasas de clases A y C, así como algunas de clase D. En este artículo se hace una revisión de la epidemiología actual de la neumonía nosocomial y neumonía asociada a la ventilación mecánica, de las opciones terapéuticas disponibles y del posible papel que puede desempeñar este nuevo antibiótico, sobre la base de los estudios experimentales y los datos preliminares de un ensayo clínico que lo ha evaluado en pacientes con neumonía nosocomial, incluyendo neumonía asociada a la ventilación mecánica.

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

New possibilities for the treatment of nosocomial pneumonia: ceftazidime/avibactam

ABSTRACT

Keywords:

Nosocomial pneumonia
Ventilator-associated pneumonia
Treatment
Ceftazidime/avibactam

Nosocomial pneumonia (NN) is one of the most frequent infections in hospitalized patients and is associated with a high mortality, especially in ventilator-associated pneumonia (VAP). Although its global incidence seems to have declined in recent years thanks to infection control programs, it continues to be a serious health problem, especially since it is frequently caused by multi-resistant gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa* and extended-spectrum betalactamase-producing or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Currently, there are few therapeutic options against these multi-resistant bacteria. Ceftazidime/avibactam is the combination of a third generation cephalosporin and avibactam, a new betalactamase inhibitor with activity against class A and C betalactamases, as well as some class D betalactamases. This article reviews the current epidemiology of NN and VAP, the available therapeutic options and the possible role that this new antibiotic can play based on the experimental studies and the preliminary data of a clinical trial that has evaluated it in patients with NN including VAP.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgarnachom@gmail.com (J. Garnacho Montero).

Epidemiología de la neumonía nosocomial y la neumonía asociada a la ventilación mecánica

La neumonía nosocomial (NN) es una de las infecciones que con mayor frecuencia presentan los pacientes hospitalizados. Dentro de las NN, la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es la complicación más frecuente en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda¹⁻⁴. En un estudio reciente llevado a cabo en 183 hospitales de Estados Unidos, la NN no asociada a ventilación mecánica y la NAV representaron conjuntamente el 22% de todas las infecciones hospitalarias⁵. En el mencionado país, aunque algunos investigadores han documentado una disminución en la frecuencia de la NAV en los últimos años⁶⁻⁸, un estudio reciente encontró que alrededor del 10% de los pacientes sometidos a ventilación mecánica desarrollaron una NAV⁹.

Según el estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPINE), en sus datos referidos a 2015, la prevalencia de infección nosocomial fue del 7%¹⁰. De entre las infecciones hospitalarias, la NN fue la segunda en frecuencia tras la infección urinaria. La mayoría de los episodios de NN se producen en pacientes no ventilados mecánicamente, ingresados en salas de hospitalización convencional. En un estudio llevado a cabo en 12 hospitales de España, la incidencia media de NN en pacientes no ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de $3 \pm 1,4$ casos/1.000 admisiones hospitalarias, con una variación de 1,3 a 5,9 casos/1.000 ingresos hospitalarios¹¹. En el mencionado estudio, realizado durante un período de 20 meses y que incluyó un total de 165 pacientes con datos completos, se documentó que el 64% de los episodios ocurrieron en salas de hospitalización médicas y el 36% en salas quirúrgicas. En cuanto a la NAV, según datos del programa de vigilancia de la infección nosocomial en Cataluña (VINCat), la mediana de la densidad de incidencia fue de 4,4 episodios/1.000 días de ventilación mecánica en el año 2015¹². La densidad de incidencia de NAV disminuyó progresivamente a lo largo de los últimos años: de 8,3 episodios/1.000 días de ventilación mecánica en 2008 a 4,4 episodios/1.000 días de ventilación mecánica en 2015¹².

Los datos del registro ENVIN (Encuesta Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial) realizados en las UCI españolas desde el año 1994, ponen de manifiesto que en el año 2015, con una participación de 198 UCI, la tasa de NAV se situó en 5,77 episodios por 1.000 días de ventilación mecánica, siendo la tasa anual más baja registrada desde el inicio del registro¹³. Todo ello, además, teniendo en cuenta que en los últimos años los pacientes que ingresan en las UCI españolas tienen una edad más avanzada, mayor gravedad al ingreso y hay un mayor número de pacientes inmunodeprimidos¹⁴. El descenso de la incidencia de la NAV se ha atribuido a la implantación de programas dirigidos a la reducción de la infección nosocomial, tales como el Proyecto Bacteriemia Zero y el Proyecto Neumonía Zero.

La NN en pacientes hospitalizados en salas convencionales y la NAV comportan una importante morbilidad y mortalidad, así como un elevado gasto económico. La mortalidad cruda asociada a la NAV varía del 20 al 50%, dependiendo de los estudios, y puede alcanzar hasta el 70% cuando están implicados determinados microorganismos multirresistentes^{8,14}. Sin embargo, la mortalidad directamente atribuible a la NAV es un tema controvertido y de activo debate. Un reciente metaanálisis, basado en estudios aleatorizados de prevención de la NAV, ha estimado que la mortalidad atribuible a la NAV es del 13%¹⁵. La información respecto a la NN que ocurre en salas de hospitalización convencional es paradójicamente limitada. En el estudio de Sopena y Sabrià¹¹, de 165 pacientes con NN adquirida fuera de la UCI, un 52,1% desarrolló complicaciones clínicas y la mortalidad global fue del 26%, considerando el 13,9% atribuido a la neumonía.

La NAV ejerce un impacto negativo sobre la duración de la ventilación mecánica y de la hospitalización, así como en el consumo de antibióticos¹⁶. En este sentido, 2 estudios recientes han estimado que la NAV prolonga de 7,6 a 11,5 días la duración de la ventilación mecánica y de 11,5 a 13,1 días la duración de la hospitalización, en compa-

ración con pacientes de similares características sin NAV^{17,18}. En Estados Unidos, el exceso de coste económico asociado a la NAV se ha cuantificado en aproximadamente 40.000 dólares por paciente¹⁸. De acuerdo a datos del programa VINcat¹⁹, en el año 2015, el coste derivado de un episodio de NAV en Cataluña fue de alrededor de 27.500 euros.

Tratamiento de la neumonía nosocomial y la neumonía asociada a la ventilación mecánica

El retraso en la administración de un tratamiento adecuado en los pacientes críticos se ha asociado a una mayor morbilidad y mortalidad²⁰⁻²³. La elección del tratamiento antibiótico inicial de la NAV, al igual que en la NN adquirida en salas de hospitalización convencionales, se ha complicado en los últimos años debido al aumento de las infecciones causadas por microorganismos resistentes²⁴⁻²⁸. Aunque la tasa de infección por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) ha disminuido o se ha mantenido estable en la mayoría de centros, las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) multirresistentes han aumentado de forma preocupante. En la actualidad, el tratamiento de tales infecciones supone un gran reto para los clínicos, que deben considerar tanto los beneficios de iniciar un tratamiento precoz adecuado como los peligros de administrar una cobertura superflua (efectos adversos, infección por *Clostridium difficile*, así como aumento de la resistencia antimicrobiana).

En los últimos años se han publicado varias guías clínicas de diferentes sociedades científicas sobre el manejo de la NAV y de la NN adquirida fuera de la UCI²⁹⁻³¹. Las guías más recientes son las de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la de la American Thoracic Society (ATS) 2016³¹. En tales guías se indica que el tratamiento empírico de la NAV debe ofrecer cobertura frente a *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros BGN, que constituyen los principales agentes etiológicos en la mayoría de centros. En los pacientes con factores de riesgo para SARM se recomienda la administración de vancomicina o linezolid, y en los que han recibido antibióticos en los 90 días previos y/o están hospitalizados en una unidad con > 10% de los BGN aislados resistentes se indica la administración de 2 antibióticos antipseudomónicos³¹.

Para el tratamiento de la NN en pacientes no ventilados sin factores de riesgo para SARM ni alto riesgo de morbilidad/mortalidad, las nuevas guías IDSA/ATS 2016 contemplan diversas opciones que, entre otras, incluyen cefepima, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos³¹. En los pacientes con NN y factores de riesgo de SARM o con alta probabilidad de infección por BGN se recomiendan pautas similares a las ya comentadas anteriormente para los pacientes con NAV y factores de riesgo de resistencia.

Tras la administración del tratamiento empírico, en los casos en que se documente la etiología de la neumonía, el tratamiento se debe escalar o modificar, siempre de acuerdo a los resultados del antibiograma. Las guías IDSA/ATS 2016 ofrecen recomendaciones de tratamiento específicas de acuerdo a la etiología de la NN/NAV³¹. El problema es que cada vez con mayor frecuencia los clínicos se deben enfrentar al tratamiento de episodios de neumonía causados por BGN sensibles únicamente a colistina y, tal vez, a algún aminoglucósido, sin otras posibilidades terapéuticas, lo que implica un aumento de la mortalidad³²⁻³⁴.

El aumento de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas, así como por otros BGN multirresistentes, hace evidente la urgencia de disponer de nuevos antimicrobianos³⁵⁻³⁹. Entre las opciones más prometedoras se encuentran ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam, 2 nuevas combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas⁴⁰⁻⁴². La actividad antimicrobiana y el posible papel de ceftazidima/avibactam en el tratamiento de la NAV/NN se comentarán más adelante, en otros apartados de este artículo.

Finalmente, un aspecto de gran relevancia en el manejo de la NAV/NN es la duración del tratamiento antibiótico. En este punto, las nuevas guías IDSA/ATS 2016 recomiendan como norma general, tanto para la NAV como para la NN en pacientes no ventilados, una duración total de 7 días de tratamiento antibiótico³¹. Esta recomendación se basa en la evidencia disponible, principalmente a partir de estudios aleatorizados y los resultados de 2 revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes^{43,44}. Sin embargo, las guías contemplan la posibilidad de un tratamiento más corto o de mayor duración, de acuerdo al criterio clínico, atendiendo a la evolución clínica y radiológica, así como de los parámetros de laboratorio³¹.

Actividad de ceftazidima/avibactam frente a los patógenos más frecuentemente causantes de neumonía nosocomial

La principal actividad de la combinación de ceftazidima/avibactam es frente a los BGN aerobios⁴⁰. Ceftazidima/avibactam tiene una discreta actividad antiestreptocócica, una muy limitada actividad antiestafilocócica y no tiene actividad antienterocócica. La actividad frente a las diferentes especies de *Bacteroides* es variable y las especies de *Clostridium* son resistentes.

El mayor atractivo de la combinación de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de la NN y de la NAV es su actividad frente BGN, incluyendo *P. aeruginosa*, y cepas de otros BGN resistentes^{40,45,46}. Sin embargo, ceftazidima/avibactam no presenta actividad frente a *Acinetobacter* ni frente a *Stenotrophomonas*.

Avibactam es un nuevo inhibidor de betalactamasas no betalactámico, con débil actividad intrínseca, que inhibe betalactamasas de clase A (p. ej., SHV-1, TEM, CTX-M-14, CTX-M-15, KPC-2, KPC-3), de clase C (AmpC, FOX, CMY-2, AAC-1) y algunas de clase D (p. ej., OXA-10 y OXA-48; no OXA-23)^{40,46-48}. Es importante señalar que avibactam no inhibe las betalactamasas de clase B (IMP-1, VIM-1, NDM-1)^{40,46-48}. En un estudio in vitro de más de 20.000 cepas de enterobacterias aisladas de muestras clínicas en Estados Unidos⁴⁸, tan solo 11 presentaron una concentración mínima inhibitoria (CMI) de ceftazidima/avibactam > 8 µg/ml, y 2 de ellas eran productoras de metalobetalactamasas.

Dos estudios recientes han analizado la actividad de ceftazidima/avibactam frente a BGN aislados de pacientes con NAV y de pacientes con NN hospitalizados no ventilados^{49,50}. En el primero de los estudios, Sader et al⁴⁹ evaluaron la actividad de ceftazidima/avibactam frente a 4.381 bacterias aisladas de pacientes de la UCI de 71 hospitales de Estados Unidos, así como 435 de pacientes con NAV. Los resultados fueron comparados con los obtenidos al evaluar la actividad de ceftazidima/avibactam frente a 14.483 bacterias aisladas de pacientes ingresados fuera de la UCI. Comparando ambos grupos (UCI/no-UCI), ceftazidima/avibactam fue activo frente al 99,8/100% de las enterobacterias (CMI₉₀: 0,25 µg/ml), incluyendo los aislados de los casos de NAV (99,1%), cepas multirresistentes (99,3%) y extremadamente resistentes (96,5%). Ceftazidima/avibactam fue activo frente al 97,3% de las cepas de *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con NAV.

El estudio de Flamm et al⁵⁰ ha evaluado específicamente la actividad de ceftazidima/avibactam frente a BGN aislados de pacientes con NN o NAV de la región europea-mediterránea, China y Estados Unidos. La combinación de ceftazidima/avibactam fue generalmente activa frente a una elevada proporción de los aislados resistentes a ceftazidima procedentes de pacientes con NN o NAV⁵⁰. Los principales resultados de este estudio se resumen en la tabla 1.

Farmacocinética/farmacodinamia de ceftazidima/avibactam en infecciones pulmonares

Se conoce que la actividad antimicrobiana de la ceftazidima frente a patógenos específicos, al igual que sucede con otros betalactámicos, se correlaciona con el porcentaje de tiempo en el que la concentración libre del fármaco está por encima de la CMI en el intervalo de

Tabla 1

Actividad in vitro de ceftazidima/avibactam y otros agentes antimicrobianos (CMI₅₀ y CMI₉₀) frente a aislados clínicos de bacterias productoras de neumonía nosocomial (NN) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) en la región europea-mediterránea⁵⁰

Agente antimicrobiano (número de aislados)	NN		NAV	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
<i>Escherichia coli</i> productor de BLEE	n = 50		n = 29	
Ceftazidima	8	32	16	> 32
Ceftazidima/avibactam	0,12	0,25	0,12	0,25
Ceftriaxona	> 8	> 8	> 8	> 8
Meropenem	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12
Piperacilina/tazobactam	8	> 64	16	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Gentamicina	≤ 2	> 8	4	> 8
Tigeciclina	0,12	0,25	0,12	0,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE	n = 66		n = 32	
Ceftazidima	32	> 32	> 32	> 32
Ceftazidima/avibactam	0,25	1	0,25	2
Ceftriaxona	> 8	> 8	> 8	> 8
Meropenem	≤ 0,12	> 8	≤ 0,12	> 8
Piperacilina/tazobactam	64	> 64	> 64	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Gentamicina	> 8	> 8	4	> 8
Tigeciclina	0,25	2	0,5	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a meropenem (CMI ≥ 2 mg/l)	n = 10		n = 10	
Ceftazidima	> 32	> 32	> 32	> 32
Ceftazidima/avibactam	0,25	1	1	2
Ceftriaxona	> 8	> 8	> 8	> 8
Meropenem	> 8	> 8	> 8	> 8
Piperacilina/tazobactam	> 64	> 64	> 64	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Gentamicina	≤ 2	> 8	≤ 2	> 8
Tigeciclina	0,5	1	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a meropenem (CMI ≥ 4 mg/l)	n = 155		n = 101	
Ceftazidima	16	> 32	16	> 32
Ceftazidima/avibactam	4	16	4	32
Cefepime	16	> 16	16	> 16
Meropenem	8	> 8	8	> 8
Piperacilina/tazobactam	32	> 64	64	> 64
Levofloxacino	> 4	> 4	> 4	> 4
Amicacina	4	> 32	8	> 32
Tobramicina	1	> 16	16	> 16
Colistina	1	2	1	2

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CMI: concentración mínima inhibitoria; CMI_{50/90}: CMI que inhibe al 50 y al 90% de los aislados, respectivamente.

dosis (%fT > CMI de ceftazidima)⁵¹. Para avibactam, la eficacia no depende de la concentración máxima y, por tanto, el índice farmacocinético (PK)/farmacodinamia (PD) preferido es también el porcentaje de tiempo con concentración libre de fármaco por encima de un umbral de concentración en el intervalo de dosis (%fT > CT)^{52,53}. Se ha demostrado que ceftazidima/avibactam posee además efecto post-antibiótico frente a enterobacterias y *P. aeruginosa*⁵⁴.

A nivel pulmonar, las curvas de concentración-tiempo en el fluido de revestimiento epitelial (en inglés: *epithelial lining fluid* o ELF) siguen un patrón de PK lineal, tanto para ceftazidima como para avibactam⁵². Los 2 fármacos penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano en la misma cantidad, alcanzando aproximadamente el 25-30% de la concentración plasmática. Un estudio realizado en 43 voluntarios sanos comparó la concentración en plasma y ELF de diferentes dosis (2 g de ceftazidima más 500 mg de avibactam o 3 g de ceftazidima más 1 g de avibactam). Se realizó broncoscopia con lavado broncoalveolar a las 2, 4, 6 y 8 h tras la infusión. La concentración de ceftazidima y de avibactam en ELF fue aproximadamente del 30% de la concentración plasmática, pero sin diferencias significativas entre las 2 dosificaciones empleadas⁵⁵. Estos datos hacen suponer que ceftazidima/avibactam puede ser una buena opción terapéutica para el tratamiento de la neumonía por BGN, y es suficiente el empleo de la dosis de 2 g de ceftazidima más 500 mg de avibactam. Así, en un modelo de neumonía por *P. aeruginosa* en ratón neutropénico, la relación ELF-plasma (área bajo la curva) fue: 0,24 (0,03) para ceftazidima total; 0,27 (0,03) para ceftazidima libre; 0,20 (0,02) para avibactam total, y 0,22 (0,02) para la fracción libre⁵⁵. Basándose en los datos de concentraciones de ceftazidima/avibactam en modelos animales y en voluntarios se realizó una simulación de Monte Carlo para 3.000 pacientes, y se concluyó que con la dosificación aprobada para las indicaciones aprobadas en su ficha (2 g de ceftazidima más 500 mg de avibactam) se conseguiría alcanzar los objetivos PK/PD en más del 90% de los pacientes con NN⁵⁶.

En la actualidad faltan datos sobre la dosificación de ceftazidima/avibactam en situaciones especiales, tales como fracaso renal con técnicas continuas o intermitentes de reemplazo renal o en determinados tipos de pacientes. Así, en el ensayo clínico que comparó este antibiótico asociado a metronidazol frente a meropenem en pacientes con infección intraabdominal complicada, la curación clínica fue significativamente superior con meropenem en el grupo de pacientes que tenían un aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min⁵⁷. Este hallazgo puede indicar que con el ajuste de dosificación preestablecido para ceftazidima/avibactam no se alcanzaban las concentraciones en rango terapéutico en los pacientes con disfunción renal. Un reciente estudio apunta a que quizás sea necesario aumentar las dosis de este antibiótico en pacientes con obesidad mórbida, especialmente en casos de infecciones graves⁵⁸.

Ceftazidima/avibactam en modelos animales de neumonía

Diversos estudios han evaluado ceftazidima/avibactam en modelos animales de neumonía y han confirmado su posible utilidad en el tratamiento de infecciones pulmonares por BGN. Ceftazidima/avibactam se ha mostrado rápidamente bactericida, reduciendo la concentración bacteriana en pulmón en un modelo de ratón neutropénico con neumonía por *P. aeruginosa*^{53,59}.

En otro modelo murino de ratón neutropénico, en el que se emplearon 28 cepas de *P. aeruginosa* con CMI de ceftazidima/avibactam entre 4 y 64 µg/ml, se ha demostrado que la combinación era efectiva, reduciendo en más de 1 log₁₀ UFC (unidades formadoras de colonias) de *P. aeruginosa* si la CMI era ≤ 32 µg/ml, que era inefectiva si la CMI era de 64 µg/ml⁶⁰. Todos los estudios experimentales realizados para evaluar la efectividad de ceftazidima/avibactam publicados hasta la fecha, han utilizado siempre como patógeno *Pseudomonas aeruginosa*, no habiéndose elegido en ningún caso enterobacterias resistentes a carbapenémicos, que constituyen hoy un grave problema en muchos hospitales y presentan escasas alternativas terapéuticas, donde ceftazidima/avibactam resulta una opción muy atractiva.

También en un modelo experimental se ha demostrado que ceftazidima/avibactam no se inactiva ante la presencia de surfactante pulmonar. Este hecho tiene especial trascendencia tras haberse demostrado que ciertos antibióticos (p. ej., daptomicina) se inactivan con el surfactante pulmonar, lo cual hace que no se puedan emplear para el

tratamiento de infecciones pulmonares⁶¹. Así, la actividad antimicrobiana in vitro de ceftazidima/avibactam frente a enterobacterias y *P. aeruginosa* productoras de diversos tipos de betalactamasas (incluyendo betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas tipo KPC) no resultó afectada por concentraciones de surfactante pulmonar que antagonizaban la actividad de la daptomicina⁶². Este estudio también confirma que no hay antagonismo in vitro de ceftazidima/avibactam con diferentes antibióticos (tobramicina, levofloxacino, linezolid, vancomicina, tigeciclina y colistina). Ello tiene indudable valor, pues son antibióticos (con excepción de la tigeciclina) que se emplean en el tratamiento de la neumonía, lo cual nos indica que sería posible usar alguno de ellos con ceftazidima/avibactam para el tratamiento empírico o dirigido de la NN.

Experiencia clínica con ceftazidima/avibactam en el tratamiento de la neumonía nosocomial

La neumonía nosocomial está entre las indicaciones de uso de ceftazidima/avibactam aprobadas por la EMA al haberse considerado tanto la experiencia con ceftazidima como el análisis de las características PK/PD de esta combinación. No obstante existe muy escasa experiencia clínica sobre su uso en neumonía. Recientemente se ha publicado una serie de 37 pacientes con infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas⁶³. En 12 de ellos, la infección era de origen respiratorio: 6 NAV y 6 neumonías adquiridas en el hospital. En los pacientes con neumonía, la tasa de curación clínica fue del 50%, similar a la que se observó en otros focos de "alto riesgo", como infección de piel y partes blandas (curación clínica, 50%) o abdomen (curación clínica, 33%). El fallo microbiológico ocurrió en 10 de los 37 pacientes incluidos, y 3 de ellos (30%) desarrollaron resistencia a ceftazidima/avibactam (CMI > 8 µg/ml) durante el tratamiento. En esta serie destaca el elevado número de pacientes con trasplante o inmunodepresión grave por otras causas.

El estudio REPROVE (NCT01808092) es un ensayo clínico fase III, aleatorizado y doble ciego que ha evaluado la eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam (2 g de ceftazidima más 500 mg de avibactam en perfusión de 2 h y administrados 3 veces al día) en comparación con meropenem (1 g intravenoso cada 8 h administrado en 30 min) en el tratamiento de pacientes adultos con NN, incluida la NAV. Los criterios de inclusión y exclusión en este ensayo clínico se resumen en la tabla 2.

Dicho estudio aún no se ha publicado, aunque se conocen los resultados preliminares⁶⁴. Finalmente se han incluido 879 pacientes (el número inicial calculado era de 969 pacientes) en un total de 23 países. Ceftazidima/avibactam cumplió con el objetivo primario de la no inferioridad que se había establecido como la curación clínica en la población por intención de tratar modificada (cMITT) y clínicamente evaluable (CE) a los 21-25 días de la aleatorización. La población de cMITT se definió como todos los pacientes que cumplieron los criterios clínicos de neumonía, con confirmación microbiológica de patógenos gramnegativos en muestra respiratoria (con o sin patógenos grampositivos concomitantes). Los pacientes con infecciones causadas por patógenos gramnegativos en los que no se esperaba respuesta a ninguno de los 2 fármacos del ensayo fueron excluidos del análisis de cMITT. La población CE se definió como los pacientes que cumplieron con los criterios de cMITT y también tuvieron una evaluación evaluable, no hubo desviaciones del protocolo que pudieran afectar a la eficacia, recibieron tratamiento adecuado y no recibieron ningún antibiótico no permitido previamente o durante el estudio.

La tasa de mortalidad cruda en el día 28 de la inclusión en el ensayo clínico también fue similar en ambos brazos. La seguridad observada en el ensayo fue consistente con los perfiles de seguridad conocidos de ambos antibióticos, no observándose diferencias significativas entre los 2 brazos del estudio.

Tabla 2

Criterios de inclusión y exclusión del ensayo clínico que comparó ceftazidima/avibactam con meropenem en el tratamiento de pacientes adultos con neumonía nosocomial (NN), incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)⁶⁴

Criterios de inclusión
• Edad comprendida entre 18 y 90 años, ambos inclusive
• Mujeres no embarazadas (se requiere test de embarazo negativo si está en edad fértil)
• Comienzo de los síntomas \geq 48 h después del ingreso o < 7 días después de un alta hospitalaria
• Infiltrado nuevo o que progresa en la radiografía de tórax obtenida 48 h antes de la aleatorización
• Al menos uno de los siguientes signos sistémicos: fiebre (temperatura > 38 °C) o hipotermia (temperatura rectal < 35 °C); leucocitosis > 10.000 células/ μ l, o leucopenia < 4.500 células/ μ l o > 15% de bandas
Criterios de exclusión
• Enfermedad pulmonar que, a juicio del investigador, excluiría la evaluación de la respuesta terapéutica (p. ej., cáncer de pulmón, tuberculosis activa, fibrosis quística, enfermedad granulomatosa, infección pulmonar por hongos o embolia pulmonar reciente)
• Pacientes con absceso pulmonar, empiema pleural o neumonía postobstruiva
• Pacientes con aclaramiento de creatinina < 16 ml/min, estimado por la fórmula de Cockcroft Gault, o pacientes en los que se espera que puedan requerir hemodiálisis u otra técnica de reemplazo renal durante el estudio
• Hepatitis aguda en los 6 meses previos, cirrosis, insuficiencia hepática aguda o descompensación aguda de insuficiencia hepática crónica
• Pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal

Conclusiones

El tratamiento de la NN y la NAV ocasionado por BGN multirresistentes constituye en la actualidad un auténtico reto, especialmente cuando se trata de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos o enterobacterias productoras de carbapenemasas. En este sentido, ceftazidima/avibactam es una opción muy interesante, dada su actividad in vitro y las adecuadas concentraciones que alcanza en el tejido pulmonar. Sin embargo, es necesario conocer en su totalidad los resultados del ensayo clínico que la ha comparado frente a meropenem en pacientes con NN y NAV antes de poder precisar su papel en el tratamiento empírico y dirigido de estas infecciones. Además son necesarias más investigaciones que definan la dosificación que hay que emplear en pacientes críticos, especialmente si presentan disfunción renal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Díaz E, Martín-Loeches I, Vallés J. Neumonía nosocomial. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:692-8.
- Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:216-28.
- Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med*. 2015;41:34-48.
- Vazquez Guillamet C, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:430-8.
- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldays ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370:1198-208.
- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell GC, Pollock DA, et al. National healthcare safety network (NHSN) report, data summary for 2009, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2011;39:349-67.
- Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, Malpiedi PJ, Pollock DA, Sievert DA, et al. National healthcare safety network (NHSN) report, data summary for 2012, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013;41:1148-66.
- Vazquez Guillamet C, Kollef MH. Ventilator associated pneumonia in the ICU: where has it gone? *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:226-31.
- Wang Y, Eldridge N, Metersky ML, Verzier NR, Meehan TP, Pandolfi MM, et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med*. 2014;370:341-51.
- Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España 2015 (EPINE). Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 2015.
- Sopena N, Sabrià M; Neunos 2000 study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*. 2005;127:213-9.
- Programa de vigilància de les infeccions nosocomials a Catalunya (Programa VINCat). Informe 2015. Disponible en: <http://vincat.gencat.cat/web/content/minisite/vincat/documents/informes/Informe-2015.pdf>
- SEMICYUC. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS. Informe 2015 [consultado 21-11-2016]. Disponible en: http://www.semicyuc.org/sites/default/files/envin-uci_informe_2015.pdf
- Olaechea PM, Álvarez-Lerma F, Palomar M, Gimeno R, Gracia MP, Mas N, et al; ENVIN-HELICS Study Group. Characteristics and outcomes of patients admitted to Spanish ICU: A prospective observational study from the ENVIN-HELICS registry (2006-2011). *Med Intensiva*. 2016;40:216-29.
- Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomized prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:665-71.
- Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, Jones M, Bandeshe H, Boots R, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis*. 2013;56:471-77.
- Muscudere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S120-5.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched control study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:250-6.
- Gudiol F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Freixas N, Valles J, et al. Estimació econòmica dels costos derivats de les infeccions nosocomials a Catalunya (Programa VINCat). Disponible en: http://vincat.gencat.cat/web/content/minisite/vincat/documents/centrocoordinador/MONOGRAFIC_14_estimacio_economica_VinCAT.pdf
- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462-74.
- Ferrer R, Artigas A, Suárez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:861-6.
- Ferrer R, Martín-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42:1749-55.
- Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002;122:262-8.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national health care safety network at the center for disease control and prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1-14.
- Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national health care safety network at the center for disease control and prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-301.
- Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1409-17.
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51 Suppl 1:S81-7.
- Sandiumenge A, Lisboa T, Gómez F, Hernández P, Canadell L, Rello J. Effect of antibiotic diversity on ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms. *Chest*. 2011;140:643-51.
- Masteron RG, Gallway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:5-34.
- Rotstein C, Evans G, Born A, Grossman R, Light RB, Magder S, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2008;19:19-53.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e61-111.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infection: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:332-9.
- Tedja R, Nowacki A, Fraser T, Fatica C, Griffiths L, Gordon S, et al. The impact of multidrug resistance on outcomes in ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2014;42:542-5.

34. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, De Rosa F, Ramírez P, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect.* 2015;70:213-22.
35. Zahar JR, Lortholary O, Martin C, Potel G, Plesiat P, Nordmann P. Addressing the challenge of extended-spectrum β -lactamases. *Curr Opin Investigating Drugs.* 2009;10:172-80.
36. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:413-31.
37. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:785-96.
38. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Fernández-Millón C, Díaz-Martín A, López-Sánchez JM, Gutiérrez-Pizarra A. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:769-77.
39. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, Tubau F, Domínguez MA, Pujol M, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32:413-20.
40. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis.* 2016;63:234-41.
41. Liapikou A, Torres A. Emerging drugs for nosocomial pneumonia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21:331-41.
42. Falco V, Burgos J, Papiol E, Ferrer R, Almirante B. Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Expert Opin Invest Drugs.* 2016;25:653-65.
43. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD007577.
44. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armağanidis A, Kollef MH, Mathaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144:1759-67.
45. Zasowski EJ, Ryback JM, Ryback MJ. The β -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy.* 2015;35:755-70.
46. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant gram-negative organisms. *Clin Ther.* 2016;38:431-44.
47. Levasseur P, Girard AM, Miossec C, Pace J, Coleman K. *In vitro* antibacterial activity of the ceftazidime-avibactam combination against *Enterobacteriaceae*, including strains with well characterized β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1931-4.
48. Castanheira M, Mills JC, Castello SE, Jones RN, Sader HS. Ceftazidime-avibactam activity tested against Enterobacteriaceae isolates from U.S. hospitals (2011-2013) and characterization of β -lactamase-producing strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3509-17.
49. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Ceftazidime/avibactam tested against Gram-negative bacteria from intensive care unit (ICU) and non-ICU patients, including those with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46:53-9.
50. Flamm RK, Nichols WW, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalized patients, including ventilated patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47:235-42.
51. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Med Intensiv.* 2015;39:563-72.
52. Zhanel GG, Lawson GG, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PR, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs.* 2013;73:159-77.
53. Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Schuck VJ, et al. Pharmacodynamics of ceftazidime and avibactam in neutropenic mice with thigh or lung infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60:368-75.
54. Pillar CM, Stoneburner A, Shinabarger DL, Krause KM, Nichols WW. The postantibiotic effect and post- β -lactamase-inhibitor effect of ceftazidime, ceftaroline and aztreonam in combination with avibactam against target Gram-negative bacteria. *Lett Appl Microbiol.* 2016;63:96-102.
55. Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, Li J, Edeki T, Learoyd M, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2862-9.
56. Das S, Nichols WW, Li J. Dose selection of ceftazidime-avibactam in patients with nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, based on preclinical efficacy, preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and clinical pharmacokinetic data. *ECCMID 2015.* Disponible en: https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiG45f5-7DRAhUHtBQKHbgYA5IQFggaMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid_publications%2Fescmid_elibrary%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D27192&usq=AFQjCNG4ZdNcNLY8VApjCYd7RaEQjjkvcw&sig2=OE2rR2x184Gkfo2--JKCLA&bvm=bv.142059868,d.bGg&cad=rja
57. 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.
58. Veillette JJ, Truong J, Forland SC. Pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in two patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renal impairment. *Pharmacotherapy.* 2016;36:e172-7.
59. Berkhout J, Melchers MJ, Van Mil AC, Seyedmousavi S, Lagarde CM, Nichols WW, et al. Pharmacokinetics and penetration of ceftazidime and avibactam into epithelial lining fluid in thigh- and lung-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2299-304.
60. Housman ST, Crandon JL, Nichols WW, Nicolau DP. Efficacies of ceftazidime-avibactam and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* in a murine lung infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1365-71.
61. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191:2149-52.
62. Dallow J, Otterson LG, Huband MD, Krause KM, Nichols WW. Microbiological interaction studies between ceftazidime-avibactam and pulmonary surfactant and between ceftazidime-avibactam and antibacterial agents of other classes. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:552-6.
63. 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.
64. AstraZeneca's antibiotic Zavicefta met primary endpoints in Phase III trial for treatment of hospital-acquired pneumonia [consultado 21-10-2016]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZeneca-s-antibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-of-hospital-acquired-pneumonia-21072016.html>