

Molina-Jaimes, Aarón¹ González-Ayala, Marcelino¹
 Olmedo-Reneaum, Alejandro¹ Molina, Mariana²
 Martínez-Toledo, Ángela A.¹ Sanabria-Trujillo, Giovanni³

Ceftazidima-avibactam como opción de tratamiento en infecciones por bacilos gram negativos con resistencia a carbapenémicos. Experiencia en dos hospitales de Ciudad de México

Ceftazidime-avibactam as a treatment option for carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections. Experience from two hospitals in Mexico City

Fecha de aceptación: junio 2025

Resumen

ANTECEDENTES. Los bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos pueden causar infecciones potencialmente mortales, y las opciones para su tratamiento son limitadas. La ceftazidima-avibactam ha demostrado que es un tratamiento eficaz contra estos microorganismos.

OBJETIVO. Mostrar los resultados clínicos, bioquímicos y microbiológicos del uso de ceftazidima-avibactam frente a infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (específicamente Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*) en pacientes de dos hospitales en México.

MÉTODOS. Estudio observacional y retrospectivo en dos hospitales de la Ciudad de México. Se incluyó a todos los pacientes con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos que recibieron ceftazidima-avibactam como terapia antimicrobiana definitiva. La identificación y susceptibilidad de los microorganismos se determinó con el sistema Vitek2, utilizando puntos de corte CLSI 2019. Los principales resultados clínicos fueron la cura clínica y microbiológica.

RESULTADOS. Se analizaron 79 casos de infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos. Los síndromes infecciosos incluyeron: 40% infección del tracto urinario, 18% neumonía asociada a la atención de la salud, 17% bacteriemia relacionada con catéter venoso central, 15% infecciones posquirúrgicas y 9% infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. Se alcanzó la cura clínica en todos los casos de bacteriemia, neumonía asociada a la asistencia sanitaria e infecciones de piel y tejidos blandos, y en 87.5% de infecciones del tracto urinario. La cura microbiológica se registró en todos los casos de bacteriemia, 92% de las infecciones del tracto urinario y 72.7% en neumonía asociada a la atención en salud.

CONCLUSIONES. Estos resultados apoyan el tratamiento de ceftazidima-avibactam para infecciones causadas por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos. No obstante, en nuestro país se requieren estudios que incluyan mayor población para poder generalizar estos resultados.

Palabras clave: resistencia a carbapenémicos, bacilos gram negativos multiresistentes, ceftazidima-avibactam.

Abstract

BACKGROUND. Carbapenem-resistant gram-negative bacilli can cause life-threatening infections, and treatment options are limited. Ceftazidime-avibactam has been shown to be an effective treatment against these microorganisms.

OBJECTIVE. To report the clinical, biochemical, and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections (specifically Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*) in patients at two hospitals in Mexico.

METHODS. This was an observational, retrospective study at two hospitals in Mexico City. All patients with carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections who received ceftazidime-avibactam as definitive antimicrobial therapy were included. Microorganism identification and susceptibility were determined using the Vitek2 system, using CLSI 2019 breakpoints. The main clinical outcomes were clinical and microbiological cure.

RESULTS. Seventy-nine cases of carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections were analyzed. Infectious syndromes included: 40% urinary tract infection, 18% healthcare-associated pneumonia, 17% central venous catheter-associated bacilli, 15% postsurgical infections, and 9% complicated skin and soft tissue infections. Clinical cure was achieved in all cases of bacilli, healthcare-associated pneumonia, and skin and soft tissue infections, and in 87.5% of urinary tract infections. Microbiological cure was recorded in all cases of bacilli, 92% of urinary tract infections, and 72.7% of healthcare-associated pneumonia.

CONCLUSIONS. These results support ceftazidime-avibactam treatment for infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. However, in our country, studies involving a larger population are needed to generalize these results.

Keywords: carbapenem resistance, multidrug-resistant gram-negative bacilli, ceftazidime-avibactam.

¹ Hospital Central Militar, Ciudad de México

² Universidad McMaster, Evaluación e Impacto Sanitarios, Ontario, Canadá

³ Hospital Star Médica Luna Parc, Cuautitlán Izcalli, México

Correspondencia: Dr. Aarón Molina-Jaimes
 Hospital Central Militar. Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n, Colonia Lomas de Sotelo, C.P. 11600, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Correo electrónico: aaronmolinamd@gmail.com

Introducción

En esta era actual, de altas tasas de resistencia a los antibióticos, los bacilos gram negativos con resistencia difícil de tratar se han asociado a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. La resistencia a los carbapenémicos ha aumentado de forma alarmante en los últimos 20 años. Debido a este problema, en todo el mundo se han recomendado diferentes acciones de salud pública para reducir la resistencia a carbapenémicos y otros antimicrobianos.^{1,2}

En la región latinoamericana se ha documentado resistencia a carbapenémicos en Enterobacterales (antes Enterobacteriaceae) y *Pseudomonas aeruginosa*.³ En particular, en México la resistencia a carbapenem en Enterobacterales se estima entre 3 y 4%, y en *Pseudomonas aeruginosa* puede llegar hasta 20%.⁴ Por estas razones, se están realizando esfuerzos para diseñar nuevas combinaciones de antibióticos con inhibidores de β -lactamasas. El avibactam es un nuevo inhibidor de la β -lactamasa no betalactámico, que restaura la actividad de la ceftazidima frente a patógenos productores de β -lactamasa de clase A, clase C y algunos de clase D de Ambler.⁵

En el escenario clínico, los estudios han demostrado que el uso de ceftazidima-avibactam se asoció con una mayor tasa de curación en infecciones causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos (*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*).⁶ Por ello, ceftazidima-avibactam se ha convertido en la mejor opción para tratar la *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, incluyendo, en muchos casos, combinaciones de tigeciclina, polimixinas, aminoglucósidos o altas dosis de meropenem, ligado a una disminución de la mortalidad, así como a un menor número de efectos adversos, sobre todo a nivel renal.⁷ En el caso concreto de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, el uso de ceftazidima-avibactam ha mostrado que es una opción menos tóxica y más eficaz.^{8,9} Asimismo, en las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*) la combinación de ceftazidima-avibactam se asocia con menores tasas de mortalidad y menos complicaciones renales, tanto a corto como a largo plazo.^{7,10,11}

Aun con los estudios mencionados, en México se carece de evidencia en cuanto al uso de ceftazidima-avibactam contra las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a los carbapenémicos (Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*). Por lo tanto, el objetivo de este estudio es reportar dicha evidencia en dos hospitales de México.

Material y métodos

El estudio es descriptivo, observacional y retrospectivo, y analiza casos de infecciones causadas por Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, en los que se utilizó ceftazidima-avibactam como terapia antimicrobiana principal y definitiva. Este estudio incluye pacientes de dos centros hospitalarios ubicados en la Ciudad de México (con 500 y 100 camas, respectivamente), tratados entre abril y diciembre de 2019.

La identificación y susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos se determinó mediante el sistema semiautomatizado Vitek2 (bioMérieux, Inc., Hazelwood, MO, Estados Unidos), los microorganismos se consideraron resistentes o susceptibles a los diferentes antimicrobianos, según los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), actualizados en 2019 para los antimicrobianos recomendados para cada microorganismo.¹² Para la prueba de detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido se aplicó el método de doble disco, recomendado por el CLSI para Enterobacterales; y cuando estuvo disponible se utilizó GeneXpert® Carba-R (Cepheid) para la detección de *bla* KPC, *bla* NDM, *bla* IMP, *bla* VIM, y *bla* OXA-48 para la detección de genes asociados a la resistencia a carbapenémicos.

Todos los casos fueron revisados y clasificados de forma independiente por tres especialistas en enfermedades infecciosas (dos en un centro y uno en el otro), teniendo en cuenta los datos clínicos, de laboratorio y radiográficos disponibles, y siguiendo las guías internacionales.^{13,14}

La curación clínica se definió como la desaparición de los signos y síntomas agudos relacionados con la infección sin necesidad de tratamiento antibiótico adicional, y la respuesta microbiológica, como la erradicación del patógeno de base.²⁷

En este estudio se utilizó la estadística descriptiva para las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes; la media para las variables continuas, y números y porcentajes para las variables categóricas. Se realizaron pruebas τ para estimar las diferencias en parámetros clave antes y después del tratamiento.

Resultados

En los 79 casos de infecciones por Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos analizados en el estudio, se utilizó ceftazidima-avibactam como tratamiento antimicrobiano principal y definitivo. Casi 70% de los pacientes eran varones, con una edad media de 41.33 años (mínimo 26 y máximo 80), 24.1% padecía diabetes tipo 2, 21.3% hipertensión y 11.4% enfermedad renal crónica. La media de leucocitos totales antes del tratamiento era de 12.27 por μL , la concentración media de creatinina de 1.32 y la concentración media de proteína C reactiva de 104.7 mg/dL.

Cuadro 1.
Comparación de los parámetros bioquímicos antes y después del tratamiento de la infección por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos

| Parámetros bioquímicos | Antes (n = 79) | Después (n = 79) | Valor p |
|--|--------------------|-------------------|---------|
| Leucocitos totales (por μL) | 12.27 (1.78-28.68) | 6.78 (2.03-13.69) | 0.039 |
| Neutrófilos totales (por μL) | 9.9 (1.6-26.39) | 4,71 (1.69-12.3) | 0.038 |
| Hemoglobina | | | |
| (g/dL) | 10.24 (6.9-13.6) | 10.57 (7.2-13.8) | 0.54 |
| Plaquetas | | | |
| (por μL) | 231.84 (48-612) | 259.2 (74-479) | 0.161 |
| Creatinina | | | |
| (mg/dL) | 1.31 (0.3-4.1) | 1.44 (0.5-4.5) | 0.148 |
| TFG | | | |
| (ml/min/1.73m) ² | 68.34 (15-156) | 76.4 (12-160) | < 0.01 |
| Proteína C reactiva (mg/dL) | 104.76(5-214) | 16.52 (0.5-55) | < 0.01 |

La TFG (tasa de filtración glomerular) se calculó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

Síndromes infecciosos

La distribución de los síndromes infecciosos fue la siguiente: 40% infección urinaria, 18% neumonía asociada a la asistencia sanitaria, 17% bacteriemia, 15% infecciones quirúrgicas (órganos/espacio) y 9% infecciones de piel y tejidos blandos.

Datos microbiológicos

Klebsiella pneumoniae y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos fueron los aislados bacterianos más frecuentes en las infecciones urinarias, con 37.5 y 34.3%, respectivamente (cuadro 2).

Cuadro 2.
Distribución de los bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos por foco infeccioso

| Foco infeccioso/ microorganismo | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (%) | <i>Klebsiella oxytoca</i> (%) | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%) | <i>Enterobacter cloacae</i> (%) | <i>Escherichia coli</i> (%) |
|--|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| Infecciones del tracto urinario (n = 32) | 37.5 (n = 12) | 3.1 (n = 1) | 34.3 (n = 11) | 9.3 (n = 3) | 15.6 (n = 5) |
| NAAS* (n = 14) | 35 | 0 | 50 | 0 | 14.2 |
| Bacteriemia primaria (n = 14) | 57.1 | 7 | 7 | 21.4 | 7 |
| Infecciones quirúrgicas de órganos/espacios (n = 12) | 8.3 | 8.3 | 25 | 8.3 | 50 |
| IPTB [§] (N = 7) | 42.8 | 0 | 42.8 | 0 | 14.2 |

NAAS: neumonía asociada con la asistencia sanitaria; IPTB: infecciones de la piel y tejidos blandos.

En la neumonía asociada a la asistencia sanitaria, el aislado resistente a los carbapenémicos más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* (57%), seguido de *Enterobacter cloacae* (21.4%).

En el grupo de infecciones del sitio quirúrgico, *Escherichia coli* resistente a los carbapenémicos (50%) y *Pseudomonas aeruginosa* (25%) fueron los patógenos más aislados.

En cuanto a las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, tanto *Klebsiella pneumoniae* como *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a los carbapenémicos, reportaron 42.8% de las infecciones cada una.

El 27 y 37% de los aislados de *Klebsiella pneumoniae*

se mostraron sensibles a tigeciclina y amikacina, respectivamente. Todos los aislados de *K. oxytoca* fueron resistentes a amikacina, cefepime y piperacilina-tazobactam. Sólo uno seguía siendo susceptible a tigeciclina y levofloxacina. En dos de los tres aislados se documentó la presencia de *bla*_{KPC}.

El perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* se comportó de la siguiente manera: 40% de los aislados seguía siendo sensible a la amikacina, mientras que más de 90% de los aislados era resistente a cefepime, piperacilina-tazobactam y levofloxacina.

En el caso de los aislados de *Escherichia coli*, 25% se mostró sensible a la amikacina y 34% a tigeciclina.

Datos clínicos y bioquímicos

La duración media del tratamiento con ceftazidima-avibactam fue de 11.4 días (mínimo seis y máximo 24). La ceftazidima-avibactam se utilizó como monoterapia en 54 casos (68.3%), y en combinación con otros antimicrobianos en 25 casos (31.7%). Las combinaciones más frecuentes fueron

amikacina (18.9%), tigeciclina (7.5%) y polimixina (5%). La terapia antimicrobiana combinada se aplicó en 40% de los casos de infecciones urinarias, en 50% de las bacteriemias, 21% de las neumonías asociadas a la asistencia sanitaria, 8% de las infecciones posquirúrgicas y en 71% de las infecciones de piel y tejidos blandos.

Cuadro 3.

Análisis de la resistencia antimicrobiana documentada en los aislados de bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos

| Microorganismo/ antimicrobiano | Meropenem (% R*) | Piperacilina- tazobactam (% R*) | Cefepime (% R*) | Levofloxacino (% R*) | Tigeciclina (% R*) | Amikacina (% R*) | Causas identificadas de resistencia al carbapenem |
|---|---------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|---|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 29) | 100 | 100 | 100 | 90 | 27.6 | 37.9 | BLA KPC (n = 4) BLEE + AMPC (n = 12) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> (n = 3) | 100 | 100 | 100 | 66.6 | 66.6 | 100 | BLA KPC (n = 2) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 28) | 100 | 92 | 92 | 92 | | 40 | ND |
| <i>Enterobacter cloacae</i> (n = 7) | 100 | 71.4 | 90.8 | 85.7 | 28.5 | 14.28 | ND |
| <i>Escherichia coli</i> (n = 12) | 100 | 91.6 | 100 | 100 | 34.4 | 25 | BLA KPC (n = 2), ESBL + AMPC C (n = 6) |

ND: no documentado; KPC: carbapenemasa tipo KPC; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; AMPC: betalactamasas AMPC.

Cuadro 4.

Comparación de los parámetros bioquímicos en pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia en comparación con la terapia combinada. Antes y después del tratamiento

| Parámetros bioquímicos | Antes | | | Después | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------------|------------|
| | Monoterapia (n = 54) | Terapia combinada (n = 25) | Valor P | Monoterapia (n = 54) | Terapia combinada (n = 25) | Valor P |
| Leucocitos totales (por μL) | 12.04 (1.78-26.8) | 12 (3.4-28.6) | 0.935 | 6.5 (2.0-13.69) | 7.1 (2.3-13.6) | 0.098 |
| Neutrófilos totales (por μL) | 9.6 (1.6-26.39) | 10.5 (2.6-23.5) | 0.973 | 4.5 (1.69-12.3) | 5.06 (1.07-12.3) | 0.273 |
| Hemoglobina (g/dL) | 10.3 (86.9-13.6) | 10 (7.5-14.6) | 0.987 | 10.6 (7.2-13.8) | 10.2 (8.2-14.0) | 0.045 |
| Plaquetas (por μL) | 226 (48-565) | 242 (48-612) | 0.7 | 267 (74-479) | 240 (74-373) | 0.497 |
| Creatinina (mg/dL) | 1.2 (0.3-3.8) | 1.6 (0.3-4.1) | 0.026 | 1.5 (0.5-2.3) | 1.3 (1-3.2) | 0.868 |
| TFG (ml/min/1.73m ²) | 71 (17-156) | 62.5 (15-12.4.2) | 0.388 | 78 (15-160) | 72 (12.5-129) | 0.087 |
| Proteína c reactiva (mg/dL) | 116 (5-214) | 79 (5-214) | 0.457 | 15 (0.5-55) | 18.8 (0.5-51) | 0.703 |

El nivel medio de creatinina en los pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia antes y después del tratamiento fue de 1.2 mg/dL (0.3-3.8 mg/dL) frente a 1.5 mg/dL (0.5-2.3 mg/dL) ($p = 0.08$). Mientras que en aquellos pacientes que recibieron ceftazidima-avibactam en combinación con otros antimicrobianos fue de 1.6 mg/dL (0.3-4.1 mg/dL) contra 1.3 mg/dL (1.3-2 mg/dL) ($p = 0.09$). La comparación del total de parámetros bioquímicos, antes y después del tratamiento con ceftazidima-avibactam como monoterapia o en combinación, se muestra en el cuadro 4.

En general se logró la cura clínica en 93% de los pacientes, mientras que la curación microbiológica en 73.4%. La cura clínica, según el síndrome infeccioso, se consiguió en todos los casos de bacteriemia, neumonía asociada a la asistencia sanitaria e infecciones de piel y tejidos blandos, en 87.5% de las infecciones del tracto urinario y en 91.6% de las infecciones posquirúrgicas de órganos/espacios. También se reportó cura microbiológica en todos los casos de bacteriemia, en 92% de las infecciones urinarias y en 72.7% de las neumonías relacionadas con la asistencia sanitaria.

De acuerdo con el microorganismo, en el caso de las infecciones secundarias a Enterobacterales, la curación clínica y microbiológica se logró en 86 y 95%, respectivamente, mientras que en las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, la curación clínica se alcanzó en 89% y la microbiológica en 85% de los pacientes.

Durante el seguimiento se documentaron cinco muertes. Una de éstas se asoció a una infección grave por *Clostridioides difficile*, y el resto fue por causas distintas a efectos adversos infecciosos o farmacológicos. No se registraron casos de lesión renal aguda ni necesidad de tratamiento renal sustitutivo con el uso de ceftazidima-avibactam en los pacientes.

Discusión

La ceftazidima-avibactam es una nueva combinación que presenta una excepcional actividad *in vitro* frente a bacilos gram negativos difíciles de tratar, incluidos Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵ resistentes a carbapenémicos, y su aprobación en el mercado mundial ha supuesto una importante opción para el tratamiento de infecciones por bacilos gram negativos multiresistentes en países como Estados Unidos y el Reino Unido.^{15,16}

En este análisis se estudiaron 79 casos de infecciones secundarias a bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, en los que se utilizó ceftazidima-avibactam como tratamiento antimicrobiano principal. Los datos mostraron que el síndrome infeccioso más frecuente fueron las infecciones del tracto urinario, y *Klebsiella pneumoniae* el patógeno más recurrente, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*.

El porcentaje de casos con curación clínica y microbiológica fue superior al descrito en la literatura,^{7,17-19} lo cual demuestra la eficacia de este tratamiento en una población no estudiada previamente. Aunque es difícil comparar este estudio con trabajos ya publicados debido a las diferencias en la demografía y el entorno hospitalario, los resultados concuerdan con la evidencia internacional. Por ejemplo, en

un estudio realizado en el Reino Unido, se observó que la combinación era ampliamente activa frente a Enterobacterales de todos los tipos principales.²⁰ Del mismo modo, un trabajo de cuatro años de duración llevado a cabo en Estados Unidos demostró la potente actividad *in vitro* de la ceftazidima-avibactam frente a Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁶ En tanto que en Taiwán se obtuvieron resultados comparables.²¹

Durante este estudio no se encontraron nuevos casos de lesión renal aguda, empeoramiento de la enfermedad renal crónica preexistente y no hubo necesidad de tratamiento renal sustitutivo. Tampoco se registró relación entre el desarrollo de lesión renal aguda y la preexistencia de enfermedad renal crónica en los resultados clínicos y microbiológicos.

Aunque nuestro estudio demuestra el efecto de la ceftazidima-avibactam en el tratamiento de pacientes con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones al interpretar los resultados. En primer lugar, no se determinó la resistencia de los aislamientos analizados a ceftazidima-avibactam. Sin embargo, otros estudios realizados en México han mostrado bajas tasas de resistencia (menos de 5%) de Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* a este antimicrobiano.^{22,23} En segundo lugar, 68.3% de los pacientes recibieron ceftazidima-avibactam como monoterapia, por lo que no es posible establecer una relación directa entre el tratamiento y el resultado, lo que coincide con los datos reportados anteriormente.²⁴ Sin embargo, un metaanálisis en red no demostró diferencias entre ceftazidima-avibactam como monoterapia o combinación.²⁵ En tercer lugar, se decidió no ajustar el tratamiento antimicrobiano a la tasa de filtración glomerular porque la evidencia ha demostrado que, de hacerlo, podría dar lugar a una respuesta clínica menos eficaz, y se ha recomendado no ajustar el antimicrobiano en situaciones de sepsis, ya que esto conduce a mejores resultados clínicos.⁵ Sólo fue posible conocer el mecanismo subyacente de la resistencia a los carbapenémicos en pocas cepas de *Klebsiella* spp. y *Escherichia coli* al demostrar la presencia del gen bla_{KPC} 1, en el que la ceftazidima-avibactam registró una excelente actividad.⁷ Pero se documentaron 18 aislamientos concomitantes con BLEE más ampc, creemos que ésta es la explicación de la resistencia *in vitro* a meropenem en estas cepas. En los demás microorganismos no fue posible conocer los mecanismos exactos de resistencia a los carbapenémicos.

Por último, una de las cinco muertes se asoció a *Clostridioides difficile* en un paciente con múltiples comorbilidades, como estancia hospitalaria prolongada y cáncer gástrico, mientras que el resto no se atribuyó ni se relacionó con el tratamiento.

Aun con estas limitaciones, hasta donde sabemos, ésta es la primera serie de casos sobre la experiencia con ceftazidima-avibactam publicada en México. La ceftazidima-avibactam es una adición reciente a las opciones para tratar bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos en nuestro medio y, en muchas ocasiones, la única opción terapéutica que existe para la infección urinaria.²⁶ Nuestro estudio aporta información relevante y prometedora respecto de la presumible eficacia de este antibiótico en nuestra población.

La ceftazidima-avibactam es una nueva combinación con fuerte actividad *in vitro* frente a bacilos gram negativos difíciles de tratar, incluidos Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. En nuestro país, este antimicrobiano representa una nueva herramienta para el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a carbapenémicos. Este estudio muestra que su uso se relaciona con un alto porcentaje de curación clínica y microbiológica, sin embargo, se necesitan estudios que incluyan mayor población en nuestro país, o países con entornos similares, para poder generalizar estos resultados.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores:

Aarón Molina-Jaimes: conceptualización, supervisión del proyecto, análisis de datos, redacción, revisión y aprobación del manuscrito.

Alejandro Olmedo-Reneaum: supervisión del proyecto, análisis de datos, redacción del manuscrito, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Ángela A. Martínez-Toledo: recopilación de datos, análisis de datos, edición del borrador final y aprobación.

Marcelino González-Ayala: análisis de datos, edición del borrador final y aprobación.

Mariana Molina: supervisión del proyecto, análisis de datos, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Giovanni Sanabria Trujillo: supervisión del proyecto, revisión del borrador final, edición y aprobación.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), "Antibiotic resistance threats in the United States, 2019", Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, cdc, 2019. (Consultado el 5 de diciembre de 2021.)
- Nelson, R.E., Hatfield, K.M., Wolford, H., Samore, M.H., Scott, R.D., Reddy, S.C. *et al.*, "National estimates of healthcare costs associated with multidrug-resistant bacterial infections among hospitalized patients in the United States", *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (Suppl 1): s17-s26.
- García-Betancur, J.C., Appel, T.M., Esparza, G., Gales, A.C., Levy-Hara, G., Cornistein, W. *et al.*, "Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19 (2): 197-213.
- Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfín-Otero, R., Echaniz-Avilés, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarias, P. *et al.*, "The evolutionary tract infections on of antimicrobial resistance in Mexico during the last decade: results from the INVIFAR Group", *Microb Drug Resist*, 2020, 26 (11): 1372-1382.
- Das, S., Li, J., Riccobene, T., Carrothers, T.J., Newell, P., Melnick, D. *et al.*, "Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia", *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (4): e02187-18.
- Alraddadi, B.M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A. y Wali, G., "Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae", *BMC Infect Dis*, 2019, 19 (1): 772.
- Shields, R.K., Nguyen, M.H., Chen, L., Press, E.G., Potoski, B.A., Marini, R.V. *et al.*, "Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia", *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (8): e00883-17.
- Tuon, F.F., Aragao, B.Z., Santos, T.A., Gasparetto, J., Córdova, K. y Abujamra, M., "Acute kidney injury in patients using amikacin in an era of carbapenem-resistant bacteria", *Infect Dis* (Londres), 2016, 48 (11-12): 869-871.
- Sanches Ito C.A., Bail, L., Villa Stangler Arend, L.N., Silva Nogueira, K.D. y Tuon, F.F., "The activity of ceftazidime/avibactam against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*", *Infect Dis* (Londres), 2021, 53 (5): 386-389.
- Trecarichi, E.M. y Tumbarello, M., "Therapeutic options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections", *Virulence*, 2017, 8 (4): 470-484.
- Tsolaki, V., Mantzarlis, K., Mpakalis, A., Malli, E., Tsimopoulos, F., Tsirogianni, 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.
- Weinstein, M.P. y Lewis, J.S., "The Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: background, organization, functions, and processes", *J Clin Microbiol*, 2020, 58: e01864-19.
- Torres, A., Niederman, M.S., Chastre, J., Ewig, S., Fernández-Vandellos, P., Hanberger, H. *et al.*, "International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)", *Eur Respir J*, 2017, 50 (3): 1700582.
- Horan, T.C., Andrus, M. y Dudeck, M.A., "CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting", *Am J Infect Control*, 2008, 36 (5): 309-332.
- Humphries, R., Campeau, S., Davis, T.E., Nagaro, K.J., LaBombardi, V.J., Franklin, S. *et al.*, "Multicenter evaluation of ceftazidime-avibactam susceptibility testing of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* on the Vitek 2

- System", *J Clin Microbiol*, 2021, 59 (3): e01870-20.
16. Sader, H.S., Castanheira, M., Shortridge, D., Mendes, R.E. y Flamm, R.K., "Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. medical centers, 2013 to 2016", *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61 (11): e01045.
 17. Stone, G.G., Newell, P., Gasink, L.B., Broadhurst, H., Wardman, A., Yates, K. *et al.*, "Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam phase III clinical trial programme", *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (9): 2519-2523.
 18. Torres, A., Rank, D., Melnick, D., Reveda, L., Chen, X., Riccobene, T. *et al.*, "Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (4): ofz149.
 19. Mazuski, J.E., Wagenlehner, F., Torres, A., Carmeli, Y., Chow, J.W., Wajsbrot, D. *et al.*, "Clinical and microbiological outcomes of ceftazidime-avibactam treatment in adults with gram-negative bacteremia: a subset analysis from the phase 3 clinical trial program", *Infect Dis Ther*, 2021, 10 (4): 2399-2414.
 20. Livermore, D.M., Meunier, D., Hopkins, K.L., Doumith, M., Hill, R., Pike, R. *et al.*, "Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015-16", *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (3): 648-657.
 21. Liao, C.H., Lee, N.Y., Tang, H.J., Lee, S.S., Lin, C.F., Lu, P.L. *et al.*, "Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other agents against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intensive care units in Taiwan: results from the surveillance of multicenter antimicrobial resistance in Taiwan in 2016", *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 545-552.
 22. Molina, A., Salinas-Hernández, A. y Olmedo-Reneaum, A., "1290. Ceftazidime-avibactam resistance report in a third level hospital in Mexico City", *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8 (Suppl 1): s734.
 23. Appel, T.M., Mojica, M.F., De la Cadena, E., Pallares, C.J., Radice, M.A., Castañeda-Méndez, P. *et al.*, "In vitro susceptibility to ceftazidime/avibactam and comparators in clinical isolates of Enterobacteriales from five Latin American countries", *Antibiotics* (Basilea), 2020, 9 (2): 62.
 24. Jorgensen, S.C.J., Trinh, T.D., Zasowski, E.J., Lagnf, A.M., Bhatia, S., Melvin, S.M. *et al.*, "Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections", *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (12): ofz522.
 25. Onorato, L., Di Caprio, G., Signoriello, S. y Coppola, N., "Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a meta-analysis", *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54 (6): 735-740.
 26. 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): e01964-16.
 27. Zhang, Y., Tao, L.N., Qu, X.Y., Niu, J.Q., Ding, Y.H. y Zhang, S.X., "Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIS) and complicated urinary tract infections (CURINARY TRACT INFECTIONSS): a meta-analysis of randomized controlled trials", *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2018, 64: 253-263.