



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 5 de octubre de 2021

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Linda Estefania Navarrete Motta, con C.C. No.1019069363 de Bogotá,

Natalia Losada Trujillo, con C.C. No. 1024563440 de Bogotá,

José Bertil Rojas Valdes, con C.C. No. 1075224463 de Neiva,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado. Seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam en infecciones por bacterias gram negativas. Una revisión sistemática y metaanálisis

presentado y aprobado en el año 2021 como requisito para optar al título de

Especialista en Epidemiología

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Linda Estefania Navarrete Motta

Firma: C.C: 1.019.069.363 de Bogotá \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: \_\_\_\_\_



**TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:** Seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam en infecciones por bacterias gram negativas. Una revisión sistemática y metaanálisis.

**AUTOR O AUTORES:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Navarrete Motta	Linda Estefanía
Losada Trujillo	Natalia
Rojas Valdés	José Bertil

**DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

**ASESOR (ES):**

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Ramos Castañeda	Jorge Andrés

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE:** Especialista en Epidemiología.

**FACULTAD:** Ciencias de la Salud.

**PROGRAMA O POSGRADO:** Especialización en Epidemiología.

**CIUDAD:** Neiva      **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021      **NÚMERO DE PÁGINAS:** 77

**TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):**

Diagramas \_\_\_ Fotografías \_\_\_ Grabaciones en discos \_\_\_ Ilustraciones en general X Grabados \_\_\_ Láminas \_\_\_  
Litografías \_\_\_ Mapas \_\_\_ Música impresa \_\_\_ Planos \_\_\_ Retratos \_\_\_ Sin ilustraciones \_\_\_ Tablas o Cuadros X

**SOFTWARE** requerido y/o especializado para la lectura del documento: Ninguno

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional [www.usco.edu.co](http://www.usco.edu.co), link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



MATERIAL ANEXO: Ninguno

PREMIO O DISTINCIÓN: Ninguno

**PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:**

**Español**

1. Ceftazidima
2. Resistencia betalactámica
3. Staphylococcus aureus resistente a meticilina aureus
4. Carbapenémicos
5. Enterobacteriáceas resistentes a los carbapenémicos

**Inglés**

- Ceftazidime  
Beta-lactam resistance  
Methicillin-resistant staphylococcus  
Carbapenems  
Carbapenem-resistant  
Enterobacteriácea

**RESUMEN DEL CONTENIDO:** (Máximo 250 palabras)

**Introducción.**

Las infecciones bacterianas representan un desafío clínico día a día, tomando cada vez más importancia aquellas infecciones que tienen mayor riesgo de presentar resistencia a una amplia gama de antibióticos. De la misma forma como las bacterias generan mecanismos de defensa, se crean fármacos que afectan su estructura o metabolismo como lo es el Avibactam, el cual se ha comprobado que su asociación con la ceftazidima representa un tratamiento efectivo frente a bacterias Gram negativas multirresistentes.

**Objetivo.**

Sintetizar la información relacionada con la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam observada en pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud, infecciones de vías urinarias complicadas o infecciones intra-abdominales.

**Metodología.**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos que abordaran la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam en neumonía asociada al cuidado de la salud, infección de vías urinarias complicada o infecciones intra-abdominales, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL y en las plataformas de Clinical Trials y ICTRP, sin límite de fecha de publicación y sin restricción de idioma.

**Conclusión.**

La revisión efectuada permitió identificar que la Ceftazidima/Avibactam no es inferior en términos de efectividad y seguridad a los carbapenémicos, Cefepime y demás antibióticos



en infecciones intra-abdominales, infección de vías urinarias no complicada y neumonía asociada al cuidado de la salud ocasionadas por microorganismo multidrogosresistentes, lo cual concuerda con lo referido en estudios similares.

**ABSTRACT:** (Máximo 250 palabras)

**Introduction.**

Bacterial infections represent a daily clinical challenge, with infections that are at higher risk of resistance to a wide range of antibiotics becoming increasingly important. In the same way that bacteria generate defense mechanisms, drugs are created that affect their structure or metabolism, such as Avibactam, which has been shown to be an effective treatment against multiresistant Gram-negative bacteria.

**Objective.**

Synthesize the information related to the safety and effectiveness of Ceftazidime/Avibactam observed in patients with pneumonia associated with health care, complicated urinary tract infections or intra-abdominal infections.

**Methodology.**

A systematic review of the literature of clinical trials that addressed the safety and effectiveness of Ceftazidime/Avibactam in pneumonia associated with health care, complicated urinary tract infection or intra-abdominal infections, was carried out in the MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL databases and on the Clinical Trials and ICTRP platforms, with no publication date limit and neither language restriction.

**Conclusion.**

The review carried out allowed us to identify that Ceftazidime/Avibactam is not inferior in terms of effectiveness and safety to carbapenems, cefepime and other antibiotics in intra-abdominal infections, uncomplicated urinary tract infection and pneumonia associated with health care caused by microorganisms multidrug resistant, which is consistent with what has been reported in similar studies.

**APROBACION DE LA TESIS**

Nombre presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Vigilada Mineducación

SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM EN INFECCIONES  
POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
METAANÁLISIS

JOSÉ BERTIL ROJAS VALDES  
LINDA ESTEFANIA NAVARRETE MOTTA  
NATALIA LOSADA TRUJILLO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
NEIVA  
2021

SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD DE LA CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM EN INFECCIONES  
POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y  
METAANÁLISIS.

JOSÉ BERTIL ROJAS VALDES  
LINDA ESTEFANIA NAVARRETE MOTTA  
NATALIA LOSADA TRUJILLO

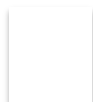
Trabajo presentado como requisito para optar al título de Especialista en Epidemiología

Asesor metodológico  
JORGE ANDRES RAMOS CASTAÑEDA  
PhD en Salud Pública

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

NEIVA

2021



Nota de aceptación

Aprobado mediante Acta de  
Sustentación No. 002 del 17 de  
septiembre de 2021

---

---

---

---



A handwritten signature in black ink, reading "Polly Castro", is written over a horizontal line. The signature is enclosed in a thin black rectangular border.

---

Firma del jurado.

---

Firma del jurado.

Neiva, 17 de septiembre de 2021.



## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestro profesor y asesor metodológico Jorge Andrés Ramos Castañeda por su amabilidad y disponibilidad de tiempo para realizar nuestro tema de investigación.

## DEDICATORIA

Para nuestras madres, las cuales han sido el motor de nuestra vida.

José Bertil

Natalia

Linda Estefanía

## CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	16
1 JUSTIFICACIÓN	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GENERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4. MARCO TEÓRICO	21
4.1 ORIGEN	21
4.2 ESTRUCTURA QUÍMICA	22
4.2.1 Ceftazidima	22
4.2.2 Avibactam	22
4.3 ESPECTRO	22
4.4 RESISTENCIA	23
4.5 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA	24
4.5.1 Ceftazidima	24
4.5.2 Avibactam.	24
4.5.3 Ceftazidima Avibactam	24

	pág
4.6 FARMACODINÁMICA	24
4.7 EFECTIVIDAD EN ORGANISMOS RESISTENTES	25
4.8 EFECTIVIDAD EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL	25
4.9 SEGURIDAD	25
4.10 REACCIONES ADVERSAS	26
4.11 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y PARACLÍNICAS	27
4.12 EMBARAZO Y LACTANCIA	27
5. METODOLOGÍA	28
5.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	28
5.2 PROTOCOLO Y REGISTRO	28
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	28
5.3.1 Criterios de inclusión	28
5.3.2 Criterios de exclusión.	29
5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN	29
5.4.1 Búsqueda electrónica	29
5.4.2 Búsqueda de otros recursos	29
5.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	33
5.6 MANEJO DE LOS ESTUDIOS	34
5.6.1 Recolección y análisis de datos	34
5.6.2 Selección de estudios	35

	pág
5.6.3 Extracción y gestión de datos	35
5.6.4 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos	35
5.6.5 Medidas de efecto	35
5.7 ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN	36
6. ASPECTOS ÉTICOS	37
7. RESULTADOS	38
7.1 EFECTIVIDAD DEL CA Y CAM EN POBLACIÓN ADULTA Y PEDIÁTRICA	54
7.1.1 Mejoría clínica con CA y CAM versus Carbapenémicos y Cefepime en población adulta y pediátrica	54
7.1.2 Mejoría clínica del CA versus Carbapenémicos en población adulta con ITU y neumonía	55
7.1.3 Mejoría clínica del CAM versus Carbapenémicos en población adulta con IIA	56
7.2 EFECTIVIDAD EN INFECCIÓN INTRAABDOMINAL	56
7.3 EFECTIVIDAD EN INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	57
7.4 EFECTIVIDAD EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL INCLUIDA ASOCIADA A VENTILADOR	58
7.5 SEGURIDAD DEL CA Y CAM EN POBLACIÓN ADULTA Y PEDIÁTRICA	59
7.5.1 Eventos adversos en infección intraabdominal	59
7.5.2 Eventos adversos en infección del tracto urinario	60
7.5.3 Eventos adversos en neumonía nosocomial incluida asociada a ventilador	62
7.5.4 Mortalidad. En los diversos estudios no se refirió mortalidad asociada al uso de CA o CAM.	62

	pág
8. DISCUSIÓN	63
9. CONCLUSIONES	65
REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS	66
ANEXOS	75

## LISTA DE CUADROS

	pág.
Cuadro 1. Tesoros y términos de texto libre usados para el algoritmo	30
Cuadro 2. Características de los estudios	39
Cuadro 3. Evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT	42
Cuadro 4. Continuación (1) de la evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala escala CONSORT	45
Cuadro 5, Continuación (2) de la evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT	49
Cuadro 6. Riesgo de sesgos de los ensayos clínicos incluidos	52
Cuadro 7. Continuación (1) nivel de sesgos de los ensayos clínicos incluidos	53

## LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Flujograma de selección de los estudios	38
Figura 2. Evaluación del sesgo de publicación	54



## LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Mejoría clínica de la CA y CAM versus Carbapenémicos	55
Tabla 2. Mejoría clínica de la CA versus Carbapenémicos en ITU y Neumonía	55
Tabla 3. Mejoría clínica de la CAM versus Carbapenémicos en IIA	56
Tabla 4. Mejoría clínica de la CAM versus Meropenem en IIA	57
Tabla 5. Mejoría clínica de la CA versus Doripenem, Cefepime e Imipenem/Cilastatina en ITU	58
Tabla 6. Forest plot EA en IIA CAM versus Meropenem	60
Tabla 7. Forest plot EA en ITU CA versus Doripenem	61

## LISTA DE ANEXOS

	pág,
Anexo A. Presupuesto	76
Anexo B. Cronograma	77

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones bacterianas representan un desafío clínico día a día, tomando cada vez más importancia aquellas infecciones que tienen mayor riesgo de presentar resistencia a una amplia gama de antibióticos. De la misma forma como las bacterias generan mecanismos de defensa, se crean fármacos que afectan su estructura o metabolismo como lo es el avibactam, el cual se ha comprobado que su asociación con la ceftazidima representa un tratamiento efectivo frente a bacterias Gram negativas multirresistentes. **Objetivo:** Sintetizar la información relacionada con la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam observada en pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud, infecciones de vías urinarias complicadas o infecciones intra-abdominales. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura de ensayos clínicos que abordaran la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam en neumonía asociada al cuidado de la salud, infección de vías urinarias complicada o infecciones intra-abdominales, en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL y en las plataformas de Clinical Trials y ICTRP, sin límite de fecha de publicación y sin restricción de idioma. **Resultados:** Se incluyeron nueve ensayos clínicos aleatorios que compararon la efectividad y seguridad de la Ceftazidima/Avibactam versus meropenem, doripenem, imipenem-cilastatina, colistina o carbapenémicos, utilizados en pacientes con infección intrabdominal, infección del tracto urinario y neumonía por microorganismo multidrogosresistentes. En total se analizaron 10.108 pacientes, incluidos 178 pacientes pediátricos, encontrándose que la Ceftazidima/Avibactam presenta un comportamiento de no inferioridad frente a los carbapenémicos, cefepime y demás antibióticos para infecciones intra-abdominales, infección de vías urinarias complicada y neumonía asociada al cuidado de la salud en términos de efectividad y seguridad. **Conclusión:** La revisión efectuada permitió identificar que la Ceftazidima/Avibactam no es inferior en términos de efectividad y seguridad a los carbapenémicos, cefepime y demás antibióticos en infecciones intra-abdominales, infección de vías urinarias no complicada y neumonía asociada al cuidado de la salud ocasionadas por microorganismo multidrogosresistentes, lo cual concuerda con lo referido en estudios similares.

**Palabras clave:** ceftazidima, resistencia a betalactámicos, estafilococo aureus resistente a meticilina, carbapenémicos, enterobacterias resistentes a carbapenémicos

## ABSTRACT

**Introduction:** Bacterial infections represent a daily clinical challenge, with infections that are at higher risk of resistance to a wide range of antibiotics becoming increasingly important. In the same way that bacteria generate defense mechanisms, drugs are created that affect their structure or metabolism, such as avibactam, which has been shown to be an effective treatment against multiresistant Gram-negative bacteria.

**Objective:** Synthesize the information related to the safety and effectiveness of Ceftazidime / Avibactam observed in patients with pneumonia associated with health care, complicated urinary tract infections or intra-abdominal infections.

**Methodology:** A systematic review of the literature of clinical trials that addressed the safety and effectiveness of Ceftazidime / Avibactam in pneumonia associated with health care, complicated urinary tract infection or intra-abdominal infections, was carried out in the MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL databases and on the Clinical Trials and ICTRP platforms, with no publication date limit and neither language restriction.

**Results:** Nine randomized clinical trials were included that compared the effectiveness and safety of Ceftazidime / Avibactam versus meropenem, doripenem, imipenem-cilastatin, colistin, or carbapenems, used in patients with intra-abdominal infection, urinary tract infection, and multidrug-resistant organism pneumonia. In total, 10,108 patients were analyzed, including 178 pediatric patients, finding that Ceftazidime / Avibactam presents a non-inferior behavior compared to carbapenems, cefepime and other antibiotics for intra-abdominal infections, complicated urinary tract infection and pneumonia associated with caring for patients. health in terms of effectiveness and safety.

**Conclusion:** The review carried out allowed us to identify that Ceftazidime / Avibactam is not inferior in terms of effectiveness and safety to carbapenems, cefepime and other antibiotics in intra-abdominal infections, uncomplicated urinary tract infection and pneumonia associated with health care caused by microorganisms multidrug resistant, which is consistent with what has been reported in similar studies.

**Key words:** Ceftazidime, beta-lactam resistance, methicillin-resistant staphylococcus aureus, carbapenems, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

## INTRODUCCIÓN

En la segunda década del siglo XXI, secundario a diversos factores, como el uso indiscriminado de antibióticos, se ha identificado un aumento importante en la resistencia a los antibióticos, siendo frecuente observar un escenario de bacterias multirresistentes con gran capacidad mutagénica, constituyendo fallas en el tratamiento antibiótico, viéndose reflejado en costos de atención, estancia hospitalaria y mortalidad (1).

En este sentido, actualmente es habitual enfrentarse a infecciones por Enterobacterias resistente a carbapenémicos (CRE por sus siglas en ingles), *Enterobacteriaceae* productora de betalactamasa de espectro extendido (BLEE por sus siglas en ingles), *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA por sus siglas en ingles), *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC por sus siglas en ingles), *A. baumannii* y *P. aeruginosa* multirresistente; presentándose todas éstas con mayor frecuencia en infecciones asociadas al uso de catéter, infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias asociadas o no al ventilador e infecciones intraabdominales intrahospitalarias con opciones terapéuticas no muy diversas (2).

Un ejemplo reciente de multiresistencia (MDR por sus siglas en inglés) es la metalobetalactamasa Nueva Delhi (NDM), propia de la India, pero que desde el año 2008 se conoce su presencia en el ser humano, al provocar brotes en la India en el año 2010, con un aumento de la morbimortalidad. Posteriormente identificándose en este mismo año en Pakistán, Inglaterra, otros países de Europa, Japón, Australia, Canadá y los Estados Unidos de América (3).

En latinoamérica la NDM fue identificada desde el año 2011 (4,5), incluida Colombia (6), así como también otras metalobetalactamasas, siendo frecuentes en Gram negativos no fermentadores (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*), y en enterobacterias en menor proporción. La NDM se ha visto favorecida en el proceso de diseminación por ser portadas por enterobacterias como *K.pneumoniae* asociadas a infecciones intrahospitalarias (3).

A nivel mundial, la multiresistencia (MDR) ha ido en aumento. En la primera década del siglo XXI, la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o SARM es del 5% para Suecia y más de 90% para Turquía, mientras que en Austria y España es de aproximadamente el 38%. Sin embargo, la incidencia ha ido presentando gran variabilidad en los países en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados ha ido disminuyendo dados los avances tecnológicos y a la capacidad adquisitiva (7). Un estudio efectuado en Colombia que comparó las frecuencias de los fenotipos de resistencia bacteriana de microorganismos obtenidos de pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y otros servicios de hospitalización en instituciones públicas y

privadas de alta complejidad, da cuenta sobre un comportamiento incremental en la proporción de *E.faecium* resistente a vancomicina, *K.pneumoniae* resistente a imipenem y a ciprofloxacina, *E.coli* resistente a ceftazidima, y *E.cloacae* resistente a cefotaxima. Así como también una disminución de la proporción de los fenotipos *E.coli* resistente a ciprofloxacina, *K.pneumoniae* resistente a ceftazidima, *S.aureus* resistente a oxacilina, y *P.aeruginosa* resistente a ceftazidima y a ciprofloxacina, todos estadísticamente significativos (8). Otro estudio da cuenta de la MDR en Gram positivos entre el 35% y el 83% en *S.aureus* y *S.coagulasa-negativa* meticilinoresistentes en Bogotá partir del 2001 (9).

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Colombia para el año 2016 reportó 2.362 casos de resistencia antimicrobiana por infección asociada a dispositivos, falleciendo el 21.3%, siendo únicamente atribuible a la infección un 2.6%. Sin embargo, la incidencia se puede apreciar baja cuando se compara con la reportada en Chile y Uruguay, pero es muy superior a lo referido por los Estados Unidos, siendo preocupante que también se presente en infecciones respiratorias no asociadas al ventilador (8).

## 1 JUSTIFICACIÓN

Recientemente fue publicada una guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para el tratamiento de *enterobacterias* de tipo  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido resistentes a carbapenémicos y *Pseudomona aeruginosa* con resistencia difícil de tratar que emite recomendaciones sobre el uso de CA como terapia antimicrobiana en este tipo de microorganismos, sugiriendo dosis, tipo de infección, elegibilidad, y agente microbiano entre otros (13), así como también sucedió en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional en Colombia (14).

Sin embargo, la MDR presente en este tipo de bacterias genera costos al sistema de salud y aumenta la morbimortalidad de los pacientes que se ven afectados razón por la cual la CA puede ser una alternativa de solución en este sentido, ya que se ha demostrado inicialmente en modelos experimentales in vitro actividad contra bacterias Gram negativas MDR (11).

Colombia presenta índices de MDR preocupantes, los cuales son motivos de establecimiento de estrategias preventivas y de intervención tanto institucionales, como gubernamentales, en aras de impedir el efecto en la morbimortalidad de los pacientes (15).

De acuerdo con todo lo anterior, se requiere sintetizar la información concerniente a la seguridad y efectividad de la CA observada en pacientes con infecciones por bacterias Gram negativas MDR, para dar a conocer la situación actual de esta opción terapéutica en este contexto clínico.

El conocimiento adquirido permitirá poseer el sustento teórico basado en la evidencia científica para optar por la CA frente a una infección por gran negativo MDR. Al apreciar que es un tratamiento seguro, se podrá acudir a su uso teniendo en cuenta que se ha demostrado que otorga un margen de respuesta adecuado para el ser humano, considerando que su desarrollo es reciente.

Al observar el perfil de efectividad, se puede constituir en un eslabón adicional para el escalamiento del tratamiento antimicrobiano en casos de MDR, lo cual junto con el perfil de seguridad permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados, e incidir naturalmente en la morbimortalidad. Finalmente se tornaría en herramienta terapéutica para los especialistas médicos.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Teniendo en cuenta lo anterior, una opción terapéutica es la Ceftazidima (C), cefalosporina de tercera generación que combinada con el avibactam, como inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, desarrollado en la segunda década del presente siglo- Ceftazidima/Avibactam (CA), inactiva betalactamasas bacterianas de clase A de Ambler (BLEE y KPC), serinbetalactamasas (AmpC) y de clase D como la Oxacilinasas (OXA 48) (10).

Se ha demostrado que in vitro la CA es eficaz contra *Enterobacteriaceae* y *P.aeruginosa* productoras de betalactamasas resistentes a cefalosporinas (11). Sin embargo, el Avibactam presenta una acción limitada frente a *A.baumannii* y otros bacilos Gram negativos anaeróbicos. Adicionalmente se ha observado que no actúa con respecto de la presencia de metalo-b-lactamasas o carbapenemasas de OXA (12).

En este sentido, la CA es un antibiótico prometedor en las infecciones intrahospitalarias ocasionadas por bacterias Gram negativas multidrogoresistentes. Dado que es un fármaco de desarrollo y de uso reciente en la segunda década del siglo XXI, es necesario conocer la seguridad y efectividad que se ha documentado en la literatura, lo cual permitirá conocer dos aspectos del perfil farmacológico de la asociación entre el Avibactam y la Ceftazidima, herramienta terapéutica que amplía el arsenal farmacológico del médico especialista en infecciones difíciles de tratar.

### 2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la seguridad y efectividad de la CA en infecciones por bacterias Gram negativas?



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la información referente a la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam observadas en pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud, infección de vías urinarias complicada o infecciones intraabdominales.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar los eventos adversos serios y no serios del tratamiento con Ceftazidima Avibactam.

Determinar la no inferioridad de la Ceftazidima Avibactam versus terapia antibiótica estándar en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias Gram negativas MDR.

Identificar la cura clínica y microbiológica de infecciones por patógenos Gram negativos MDR en pacientes tratados con Ceftazidima Avibactam.

Identificar la presencia de mortalidad asociada al uso de Ceftazidima Avibactam.

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 ORIGEN

La Ceftazidima (C), cefalosporina de tercera generación, cuenta con tres décadas de introducción a la práctica clínica, que desafortunadamente ha sido paralelo al surgimiento de generación de resistencia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas, lo cual necesariamente lo ha limitado en el ámbito clínico (16–18). Esta cefalosporina desde su aprobación (1985), ha sido utilizada para bacterias multirresistentes, sin embargo, cepas de *Enterobacteriaceae* (*Ent*) y *P.aeruginosa* (*Psaer*) han generado resistencia a este antibiótico (19).

El Avibactam (A) surge cinco años después de la Ceftazidima (20). Su estructura la conforma un diazabiciclooctano (DBO), que actúa de forma similar a los  $\beta$ -lactámicos al inhibir la  $\beta$ -lactamasa, aun cuando no pertenece a este grupo de fármacos. Su desarrollo implicó varios procesos con respuestas iniciales débiles frente a  $\beta$ -lactamasas A y  $\beta$ -lactamasas C; siendo actualmente un potente inhibidor para estas dos cepas, pero con inhibición menos potente para las cepas D, y ninguna para las metalo- $\beta$ -lactamasas (19).

En el año 2015 la unión entre la Ceftazidima y el Avibactam fue aprobada comercialmente con el nombre de Avycaz®(21) como un agente de vía rápida según los criterios de QIDP (producto calificado para enfermedades infecciosas) por la Food and Drug Administration-FDA de los Estados Unidos (22), dados los resultados de un estudio fase II en adultos en tracto urinario complicado e infecciones intraabdominales complicadas (19).

Luego se efectuaron estudios fase III en adultos y fase II en niños, siendo después aprobado por la Comisión Europea con el nombre comercial Zavicefta® para tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario e intraabdominales, neumonía intrahospitalaria e infecciones por gran negativos con opciones limitadas de tratamiento (19).

## 4.2 ESTRUCTURA QUÍMICA

4.2.1 Ceftazidima. La conforma un anillo de  $\beta$ -lactámico más un anillo de dihidrotiazina de seis posiciones con sustituciones en C3 y C7, con una cadena lateral de piridina (+) en la posición 3, lo que otorga una mayor actividad antipseudomónica, y la diferencia de las demás cefalosporinas de tercera generación, favoreciendo su penetración en la membrana de la pared celular Gram negativa y otorgando elevada hidrosolubilidad (23).

Adicionalmente el grupo carboxipropilo posicionado en la cadena aminotiazoliloximinica, le proporciona estabilidad contra  $\beta$ -lactamasas producidas por *Enterobacteriaceae* y *P.aeruginosa* (24). La Ceftazidima actúa dentro de la pared celular inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, se une especialmente a proteínas de unión a la penicilina PBP-3, alterando la división celular, provocando lisis y muerte celular (25).

4.2.2 Avibactam. Es un nuevo fármaco de tipo inhibidor de  $\beta$ -lactamasa no  $\beta$ -lactámico, que no ejerce actividad antibacteriana directa, cuya estructura contiene una urea cíclica de 5 miembros en lugar del anillo  $\beta$ -lactámico de 4 posiciones (25), pero que actúa creando un enlace covalente en la serina del sitio activo inhibiendo la enzima que interviene en el proceso de acilación de la membrana bacteriana, provocando una desacilación lenta y cierre del anillo que conduce a la regeneración del inhibidor activo de  $\beta$ -lactamasa, siendo un proceso reversible a diferencia del efecto de los inhibidores  $\beta$ -lactámicos (19).

## 4.3 ESPECTRO

Como es conocido, esta molécula es lábil a  $\beta$ -lactamasa adenosín monofosfato-3',5' cíclico (AmpC) especialmente provocadas por *P.aeruginosa* y otras aún más complejas. Al estar adicional el Avibactam, disminuye la concentración mínima inhibitoria (MIC) de diversas cepas teniendo un rango de susceptibilidad <8 mg/L, y aumentando la sensibilidad a la Ceftazidima (21).

Estudios demostraron que la Ceftazidima Avibactam en enterobacterias incluso productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas (KPC) y AmpC, se redujo el MIC de 8 a 0,25 mg/L(26). Se ha observado que con la adición del Avibactam, la sensibilidad de las cepas BLEE aumentó en casi todas éstas, siendo lo mismo para las cepas KPC hasta en el 97.5%, y casi del 100% en cepas AmpC como *E.cloacae* (*Eclo*) y *S.marcescens* (*Smar*), e incluso en carbapenemasas D OXA-48 (27), y mejoró la efectividad en *P.aeruginosa* hasta en un 97% (28), siendo observado que en

algunas cepas la Ceftazidima Avibactam obtuvo una efectividad del 81%, siendo superada por amikacina (88%) y colistina (99%)(19).

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC por su siglas en ingles), reportó el aumento de la resistencia de *E.coli* y *K.pneumoniae* a las fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos (29,30), así como también resistencia a los carbapenémicos por parte de *Enterobacteriaceae* y *P.aeruginosa*, constituyéndose la Ceftazidima Avibactam en una opción terapéutica para estos organismos (31).

A pesar de la efectividad mencionada, la Ceftazidima Avibactam es inefectiva con respecto a Gram negativos productores de metalo- $\beta$ -lactamasa tipo B, y *Acinetobacter* (*Acin*) (27,32), y frente a bacterias anaeróbicas, y Gram positivos *Streptococcus cocos* (33,34).

#### 4.4 RESISTENCIA

A pesar de ser los productores de  $\beta$ -lactamasas BLEE y KPC sensibles, se han identificado cepas de *E.cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* (*Kpneu*) resistentes a CA (35). Es necesario mencionar que se ha observado disminución de la MIC en carbapenémicos y cefalosporinas (excepto Ceftazidima), y a CA en un caso sin exposición previa a la molécula (36). Una serie demostró que la MIC de la CA contra KPC fue mayor significativamente que con cepas KPC-2 (37).

La inducción de AmpC es más frecuente con cefalosporinas de segunda y tercera generación (incluida Ceftazidima), por lo que el avibactam ha mostrado una mayor actividad que el tazobactam o el sulbactam (27), siendo demostrado que la inducción de AmpC ha ocasionado disminución en la resistencia espontánea a carbapenémicos, piperacilina-tazobactam y aztreonam (38), siendo muy efectiva la inhibición por avibactam en *E.cloacae* (39,40). Lo anterior permite deducir que al combinar Avibactam con Ceftazidima, también es útil para actuar en productoras de AmpC (19).

La resistencia de las metalo- $\beta$ -lactamasas de clase B y del *Acinetobacter baumannii* (*Abaum*) que incluyen cepas tipo D OXA- $\beta$ -lactamasas ocurre por la falta de inhibición enzimática del Avibactam (41). Por su parte la *P.aeruginosa* se caracteriza por los diversos mecanismos de resistencia; mutaciones de la bomba de salida, mutaciones de las porinas,  $\beta$ -lactamasas, etc (42), incluso algunas cepas de *P.aeruginosa* han demostrado resistencia a CA, sin previa exposición a la molécula; no siendo relevante el rol de la expresión de  $\beta$ -lactamasa, la disminución de la expresión de porina y la

expresión diana de PBP, pero sí de las bombas de salida que disminuyeron la exposición a CA, radicando en esta actividad la preocupación por la resistencia (43).

## 4.5 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

4.5.1 Ceftazidima. *Su comportamiento es típico de las cefalosporinas, siendo eliminado mediante filtración glomerular, dependiendo la vida media y el aclaramiento y la vida media de la permeabilidad del glomérulo y de su estado, siendo necesario ajustes de dosis según la función renal (19).*

4.5.2 Avibactam. *En estudios iniciales con dosis entre 50 mg y 2000 mg, el aclaramiento fue similar, siendo ligeramente inferior en las mujeres, sin diferencias significativas en la edad o sexo y con una farmacocinética lineal del Avibactam, que no se alteró por la farmacocinética de la Ceftazidima (44,45).*

4.5.3 Ceftazidima Avibactam. En adultos sanos las concentraciones plasmáticas máximas de Avibactam fueron proporcionales a las dosis, con un mínimo rango de acumulación. El volumen de distribución en estado estacionario de Avibactam sugirió una distribución adecuada a los sitios extravasculares de infección (44,46).

La dosis aprobada de 2000/500 mg de CA, presentó un aclaramiento total de 11,9 L/h y 13,93 L/h respectivamente, y una vida media terminal entre 1,5 horas a 2,7 horas entre 7 días a 10 días. El 86,5% de Avibactam se recuperó en la orina de forma inalterada, asumiéndose un metabolismo mínimo o nulo (19). No se presentaron diferencias entre el sexo, siendo leves los cambios por la edad (jóvenes versus adultos mayores) aunque se debe considerar estos resultados dado que la muestra fue pequeña (44).

Se ha observado que el aclaramiento de Avibactam disminuye comparado con otros inhibidores de  $\beta$ -lactámicos, a medida que la función renal disminuye, resultando esto en la modulación de la dosis frente a un aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min (47). En niños los resultados fueron comparables a los de los adultos (47).

## 4.6 FARMACODINÁMICA

La actividad es dependiente del tiempo, siendo necesario cerca del 60% de tiempo por encima de la MIC para ejercer su eficacia (48,49). Con respecto de la frecuencia de dosificación concentraciones de Avibactam de  $\geq 2$  mg/L proporcionan actividad contra

*Enterobacteriaceae* con las enzimas CTX-M o AmpC; pero son necesarias concentraciones de  $\geq 4$  mg/L para un efecto eficaz contra *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC, siendo útiles dosis de Avibactam a razón de 500 mg/8 horas o 600 mg/12 horas obteniéndose una concentración  $\geq 4$  mg/L en todas las cepas (50), así como también se ha observado en infusiones continuas de A de 2 mg/L a 10 mg/L con C (2000 mg) o ceftarolina 600 mg/8 horas/48 horas contra *E.coliaceae* productora de AmpC, obteniéndose (50) concentraciones de A  $\geq 2$  mg/, con un efecto máximo del 80% en 48 horas con concentraciones de 4-6 mg/L (50).

Otros estudios han reportado concentraciones de  $\geq 4$  mg/L de A con infusiones continuas o intermitentes de 500 mg/8 horas (21), siendo adecuado alcanzar las concentraciones requeridas.

#### 4.7 EFECTIVIDAD EN ORGANISMOS RESISTENTES

En un estudio en 165 pacientes tratados con CA (de un total de 333 casos con tratamiento con carbapenémicos, imipenem/cilastatina o meropenem) con infección del tracto urinario (ITU) e infección intraabdominal (IIA), con una dosis de 2000 mg/500 mg/8 horas; encontraron datos demográficos similares, tipificación de *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*, 25 casos resistentes, 91,3% de susceptibilidad, respuesta clínica adecuada en el 90,9% versus otros tratamientos (91,2%), y diez casos de ITU con bacteremia concomitante (47).

#### 4.8 EFECTIVIDAD EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Un ensayo clínico fase III controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de doble simulación y grupos paralelos, estudió la efectividad, seguridad y tolerabilidad de Ceftazidima Avibactam versus meropenem en el tratamiento de la neumonía nosocomial (incluida la de tipo asociada al ventilador), en el que se incluyeron 879 casos en 23 países, entre los 18 años y 90 años, siendo tratados entre 7 días a 14 días con dosis de 2000 mg/500 mg/8 horas/2 horas de administración o meropenem 1000 mg/8 horas/30 minutos de administración, se obtuvo un 87.5% de efectividad, con mortalidad por todas las causas comparable entre los grupos de estudio y seguridad similar (53,54).

#### 4.9 SEGURIDAD

Se ha documentado que los ensayos clínicos fase II y III en pacientes adultos y pediátricos, siendo notorio que los inconvenientes en seguridad radican en la molécula

de A, lo cuales con el tiempo se espera fortalecer, y mejorar a medida que su uso se aumente en el tiempo como medida terapéutica frente a cepas BLEE, KPC y  $\beta$ -lactamasas (19,52,55–58).

#### 4.10 REACCIONES ADVERSAS

En un estudio en el que se comparó CA versus doripenem en tratamiento para ITU, se reportaron un 36,2% de efectos adversos (EA) de CA y un 31% de eventos adversos para doripenem, con un porcentaje muy bajo para los eventos adversos graves (1,4%). El evento adverso más frecuente fue la cefalea con un 7,4% (7,9% para doripenem), después de los trastornos gastrointestinales. Colitis por *Clostridium difficile* se presentó en dos casos (cero en doripenem), y no se presentó mortalidad (55).

Otra investigación que comparó CA versus imipenem/cilastatina para infección del tracto urinario, reportó un 35,3% de eventos adversos para CA y un 50,7% para imipenem/cilastatina, un 8,8% presentaron evento adverso grave (insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, fibrilación auricular, diarrea, profusión del disco intervertebral y sobredosis accidental), y un 3% para los casos tratados con imipenem/cilastatina (urosepsis, elevación de la creatinina) y la mayoría de los eventos adversos para los dos grupos fueron leves (56).

Masuzki et al compararon la CA+metronidazol (CAM) versus meropenem y encontraron un 42,9% de EA versus 45,9% respectivamente, siendo frecuentes trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos entre 4,5% y 7,6%) y fiebre (4,5%), similar al meropenem, siendo leves a moderados para ambos grupos, con tasas bajas de interrupción de cualquiera de los brazos. Los eventos adversos graves fueron menores para CAM (7,9%) versus 7,6% para el meropenem. Se registró un 2,5% de mortalidad para CAM, un 1,5% para meropenem, sin información sobre la asociación o no sobre la mortalidad presentada y los fármacos (57).

Por su parte Lucasti et al en un estudio similar con igual tratamiento y grupo comparador aplicado en casos de IIA, se encontró un 64,4% para CAM y un 57,8% para meropenem, con eventos adversos graves en un 8,9% y 10,8% respectivamente, tres casos (insuficiencia multiorgánica, sepsis y paro cardíaco) y dos casos (neumonía y trombocitopenia) con mortalidad respectivamente, siendo muy frecuentes para los eventos adversos leves la presencia de; náuseas, vómitos, pirexia, enzimas hepáticas elevadas, aumento del recuento de glóbulos blancos y plaquetas ; sin embargo, estos se consideraron predominantemente como eventos leves (58).

Carmeli et al en pacientes tratados con CA, encontraron un 31,1% de eventos adversos, siendo frecuentes los de tipo gastrointestinal, con un 4,7% de eventos adversos graves, y mortalidad en tres casos sin estar relacionado la CA (52). Otra investigación que abordó la prolongación del intervalo QT en pacientes sanos entre los 18 años y 45 años con dosis única de CA (3000mg/2000mg), ceftarolina/avibactam (1500mg/2000mg), moxifloxacino (400mg: control positivo), y placebo (control negativo), encontraron mayores intervalos de confianza del 90% para CA, con 5,8 milisegundos por debajo del margen de 10 milisegundos (59).

#### 4.11 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y PARACLÍNICAS

No se conocen datos amplios sobre las interacciones farmacológicas del CA, siendo observado únicamente que la CA no presenta interacción en la farmacocinética con el metronidazol o viceversa, en un lapso de cuatro días en un estudio efectuado en 28 pacientes durante un período de 4 días (60).

In vitro, se ha observado que el Avibactam es un sustrato de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos 1 y 3 (61). En este sentido, el Probenecid® es un potente inhibidor de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos, razón por la cual es probable que disminuya la eliminación glomerular de Avibactam, siendo necesaria evitar su administración conjunta (21).

Por otra parte, la Ceftazidima puede ocasionar falsas elevaciones de concentración glucosa en la orina, lo cual se puede revertir con reacciones enzimáticas de glucosa oxidasa (21).

#### 4.12 EMBARAZO Y LACTANCIA

La CA al parecer es relativamente segura en el embarazo; siendo catalogada como categoría B para el embarazo, al no presentarse daño con Ceftazidima en modelos de animales (ratones y ratas), ni efectos teratogénicos para Avibactam en ratas o conejos. Sin embargo, no se han efectuado ensayos controlados aleatorizados en gestantes humanas (21).

Dado lo anterior no se conoce datos sobre la excreción de Avibactam en la leche materna, siendo conocido que para la Ceftazidima se presentan concentraciones bajas, siendo considerable sopesar el beneficio sobre el riesgo frente a la ausencia de datos en gestantes humanas (19).



## 5. METODOLOGÍA

Se realizó la revisión sistemática siguiendo la siguiente estructura PICOT:

Población	Pacientes pediátricos mayores a 3 meses y adultos mayores de 18 años con infecciones por bacterias Gram Negativas multidrogoresistentes (MDR) con neumonía asociada a la atención en salud, infecciones intraabdominales ó infección urinaria complicada
Intervención	Ceftazidima Avibactam (CA).
Comparación	Mejor terapia antibiótica disponible
Desenlaces	Efectividad: cura clínica
	Seguridad: efectos adversos, mortalidad
Tipos de estudios	Experimentos clínicos aleatorizados

### 5.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Revisión sistemática de la literatura.

### 5.2 PROTOCOLO Y REGISTRO

Este estudio se ciñe a los lineamientos del modelo PRISMA-P 2015, y quedará registrado y disponible en la Biblioteca de la Universidad Surcolombiana.

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.3.1 Criterios de inclusión. Experimentos clínicos originales realizados in vivo en población pediátrica o adulta inmunocompetentes que presentaran neumonía asociada al cuidado de la salud, infección urinaria complicada o infección intraabdominal por Gram negativos MDR con opciones limitadas de tratamiento a los cuales se hubiera comparado la efectividad en términos de curación clínica y/o la seguridad en términos de eventos adversos y mortalidad de Ceftazidima/Avibactam versus terapia estándar.

### 5.3.2 Criterios de exclusión.

- a) Experimentos clínicos realizados en población pediátrica o adulta que presentara otra patología diferente a neumonía nosocomial, infección urinaria complicada o infección intraabdominal complicada a los cuales se hubiera comparado la efectividad y la seguridad de Ceftazidime-avibactam vs terapia estándar.
- b) Experimentos clínicos en fase I.
- c) Estudios in vitro.
- d) Análisis de experimentos clínicos, cartas al editor o comentarios.
- e) Revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- f) Revisiones de tema.
- g) Estudios de costos.

## 5.4 FUENTES DE INFORMACIÓN

5.4.1 Búsqueda electrónica. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, LILACS y CENTRAL. Adicionalmente se realizó búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en las plataformas Clinical Trials y en ICTRP. No hubo restricción de idioma en la selección de los estudios.

5.4.2 Búsqueda de otros recursos. Adicionalmente se verificaron referencias de los estudios seleccionados y de las revisiones identificadas.

Se identificaron los siguientes tesauros y términos de texto libre para la búsqueda en las bases de datos:

Cuadro 1. Tesoros y términos de texto libre usados para el algoritmo

<b>Tesoros y términos de búsqueda</b>			
<b>Crterios/ términos de texto libre</b>	<b>DeCs</b>	<b>Emtree</b>	<b>Mesh</b>
<b>Población</b>			
nosocomial pneumonia	Neumonía Asociada a la Atención Médica/ Healthcare-Associated Pneumonia	'health care associated pneumonia'	healthcare-associated pneumonia
Intraabdominal infections	Infecciones Intraabdominales / Intraabdominal Infections	'abdominal infection'	intraabdominal infections
Urinary tract infections	Infecciones Urinarias / Urinary Tract Infections	'urinary tract infection'	urinary tract infections
<b>Intervención</b>			
Ceftazidime/avibactam	No disponible	'avibactam plus ceftazidime'	avibactam, ceftazidime drug combination [Supplementary Concept]
<b>Tipo de estudio</b>			
Clinical trials	Clinical Trial/ Ensayo Clínico	controlled clinical trial	Clinical Trial
FILTRO USADO	(clinical trial)	((('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR	((('randomized controlled trial [pt] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract]) OR ("clinical trials as topic" [mesh: noexp]) OR (randomly [tiab] OR trial [ti])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

blindly)):ti,ab) OR  
 'double blind  
 procedure'/de OR  
 ((parallel NEXT/1  
 group\*):ti,ab) OR  
 crossover:ti,ab OR  
 'cross over':ti,ab OR  
 (((assign\* OR match  
 OR matched OR  
 allocation) NEAR/6  
 (alternate OR group  
 OR groups OR  
 intervention OR  
 interventions OR  
 patient OR patients  
 OR subject OR  
 subjects OR  
 participant OR  
 participants)):ti,ab)  
 OR assigned:ti,ab OR  
 allocated:ti,ab OR  
 ((controlled NEAR/8  
 (study OR design OR  
 trial)):ti,ab) OR  
 volunteer:ti,ab OR  
 volunteers:ti,ab OR  
 'human  
 experiment'/de OR  
 trial:ti) NOT  
 (((random\* NEXT/1  
 sampl\* NEAR/8  
 ('cross section\*' OR  
 questionnaire\* OR  
 survey OR surveys  
 OR database OR  
 databases)):ti,ab)  
 NOT ('comparative  
 study'/de OR  
 'controlled study'/de  
 OR 'randomised  
 controlled':ti,ab OR  
 'randomized  
 controlled':ti,ab OR  
 'randomly  
 assigned':ti,ab) OR  
 ('cross-sectional  
 study' NOT  
 ('randomized  
 controlled trial'/de OR  
 'controlled clinical  
 study'/de OR  
 'controlled study'/de  
 OR 'randomised  
 controlled':ti,ab) OR

	<p>'randomized controlled':ti,ab OR  'control group':ti,ab  OR 'control groups':ti,ab)) OR  ('case control*':ti,ab AND random*:ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR  ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR  (nonrandom*:ti,ab NOT random*:ti,ab OR 'random field*':ti,ab OR  ('random cluster NEAR/4 sampl*'):ti,ab OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))))</p>	
--	--	--

**Formula de búsqueda**

¿Cuál es la efectividad y la seguridad del Ceftazidima- Avibactam en el tratamiento de neumonía asociada al cuidado de la salud, infecciones intraabdominales o infección urinaria complicada?
ESTRATEGIA: (Tesauro de población OR Tesauro de población2) AND (Tesauro de intervención) AND (Tesauro de tipo de estudio1) AND filtro
<b>Limitantes de la búsqueda</b>
Idioma: No hubo restricción de idioma para la búsqueda y selección de los artículos.
Fecha: Sin fecha límite de publicación.

## 5.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

### **La estrategia de búsqueda para la base de datos MEDLINE, fue la siguiente:**

(((((("healthcare-associated pneumonia"[MeSH Terms]) OR ((nosocomial[Text Word]) AND (pneumonia\*[Text Word]))) OR (((hospital[Text Word]) AND (acquired[Text Word])) AND (pneumonia[Text Word]))) OR ("intraabdominal infections"[MeSH Terms]) OR ("urinary tract infections"[MeSH Terms])) AND (avibactam, ceftazidime drug combination[Supplementary Concept])) AND (((randomized controlled trial [pt] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract]) OR ("clinical trials as topic" [mesh: noexp]) OR (randomly [tiab] OR trial [ti])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))).

**La estrategia de búsqueda para la base de datos EMBASE, fue la siguiente:** ('health care associated pneumonia'/exp OR 'abdominal infection'/exp OR 'urinary tract infection'/exp) AND 'avibactam plus ceftazidime'/exp AND (('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random\*:ti,ab OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab OR compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group\*):ti,ab) OR crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab OR (((assign\* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab) OR assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab) OR volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab OR 'human experiment'/de OR trial:ti) NOT (((random\* NEXT/1 sampl\* NEAR/8 ('cross section\*' OR questionnaire\* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control

group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)) OR ('case control\*':ti,ab AND random\*':ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)) OR ('systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)) OR (nonrandom\*':ti,ab NOT random\*':ti,ab) OR 'random field\*':ti,ab OR (('random cluster' NEAR/4 sampl\*):ti,ab) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti) OR ('we searched':ab AND (review:ti OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset\*':ti) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))))

La estrategia de búsqueda para la base de datos LILACS, fue la siguiente: (healthcare-associated pneumonia) OR (intraabdominal infections) OR (urinary tract infections) AND (ceftazidime avibactam) AND (clinical trial)

La estrategia de búsqueda para la base de datos CENTRAL, fue la siguiente: Ceftazidime Avibactam + filtro clinical trials

La estrategia de búsqueda para Clinical Trials, fue la siguiente: Ceftazidime Avibactam + filtro Completed + filtro Terminated

La estrategia de búsqueda para ICTRP, fue la siguiente: Ceftazidime Avibactam + filtro "sólo con resultados"

## 5.6 MANEJO DE LOS ESTUDIOS

5.6.1 Recolección y análisis de datos. Se realizaron formularios para la selección de estudios, para extracción de datos y para evaluar el riesgo de sesgo. Para la selección de los estudios se incluyó la identificación del estudio, la base de datos de la cual provenía, la fecha de publicación, el nombre completo del artículo, los autores, y el respectivo resumen, los criterios de inclusión y de exclusión y la clasificación estándar del diseño del estudio. Al extraer los datos de los estudios se identificó el tipo de infección, la muestra, la intervención y los microorganismos identificados. En una segunda tabla se presentan los efectos adversos. En una tercera tabla se presentan los resultados clínicos, los resultados microbiológicos y las medidas de asociación o impacto.

5.6.2 Selección de estudios. Se eliminaron los artículos repetidos y posteriormente, tres autores de la revisión (NLT, LENM, JBR) evaluaron de forma independiente el título y el resumen de cada estudio y se seleccionaron los artículos según los criterios de inclusión y exclusión definidos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso y se consultó al asesor de tesis (JARC) si el desacuerdo persistía.

5.6.3 Extracción y gestión de datos. Tres autores de la revisión (NLT, LENM, JBR) realizaron de forma independiente la extracción de datos mediante el formulario estándar, se extrajo las características de los estudios teniendo en cuenta los autores, el número de pacientes en el grupo de intervención con el tratamiento antibiótico de Ceftazidima-Avibactam y el grupo control, grupo etario de los participantes, el tipo de infección, dosis, tiempo de tratamiento y resultados. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión y se consultó con el asesor de tesis (JARC) si el desacuerdo persistía.

Los resultados están enfocados en presentar la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam observadas en pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud, infecciones intra-abdominales o infecciones de vías urinarias complicadas. Dado que la seguridad es uno de los desenlaces, se presentan los resultados clínicos con sus promedios como guía del funcionamiento del tratamiento. En este sentido, fue necesario tener en cuenta el tiempo de estancia del tratamiento al definir la necesidad de la cobertura antibiótica con respecto de la carga microbiana. Por tratarse de un tratamiento farmacológico, las frecuencias de los eventos adversos también se acogen como efectos del tratamiento, así como también la edad, peso y otras características clínicas también se tienen en cuenta.

5.6.4 Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Se aplicó el instrumento para evaluar la calidad de los ensayos clínicos, CONSORT 2010 y la herramienta de riesgos de sesgos de Cochrane en cada ensayo clínico seleccionado.

El sesgo de publicación se definió por medio de la simetría del gráfico de embudo a través de las pruebas de Begg y Egger. Se consideró diferencia estadística significativa si  $p < 0.05$ . Se realizaron los análisis en el software Stata (Versión 12.0, StataCorp LLC, Texas)

5.6.5 Medidas de efecto. Para el análisis estadístico se utilizó diferencia de riesgos (DR) para evaluar el resumen de los eventos para los datos dicotómicos con intervalo de confianza del 95%.



Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios incluidos se usaron el test Q de Cochran ( $\chi^2$ ) y el estadístico I<sup>2</sup>, definiendo como estadísticamente significativa si tenían un valor  $p < 0.10$  o con un I<sup>2</sup> > 50%. En el presente trabajo se adoptó el modelo de efecto aleatorio.

## 5.7 ALCANCES Y LÍMITES DE LA INVESTIGACIÓN

Mediante la realización del presente estudio, se logrará obtener el conocimiento reciente sobre la seguridad y efectividad de la Ceftazidima/Avibactam observadas en pacientes con neumonía asociada al cuidado de la salud, infecciones intra-abdominales ó infección de vías urinarias complicadas con base a la medicina basada en la evidencia, las cuales permitirán generar una visión en el lector sobre el actual manejo de la multiresistencia de estos microorganismos, favoreciendo la toma de decisiones en el tratamiento de este escenario, cuya presencia aporta una connotación adversa en el pronóstico del paciente en aspectos de morbimortalidad.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud el presente estudio se considera sin riesgo, dado que no compete aspectos de intervención en seres humanos, por lo que requerirá de fuentes secundarias de información a partir de la información resumida, relacionada con un tema puntual presente en artículos científicos con aspectos fijos y definidos en los criterios de inclusión del estudio.

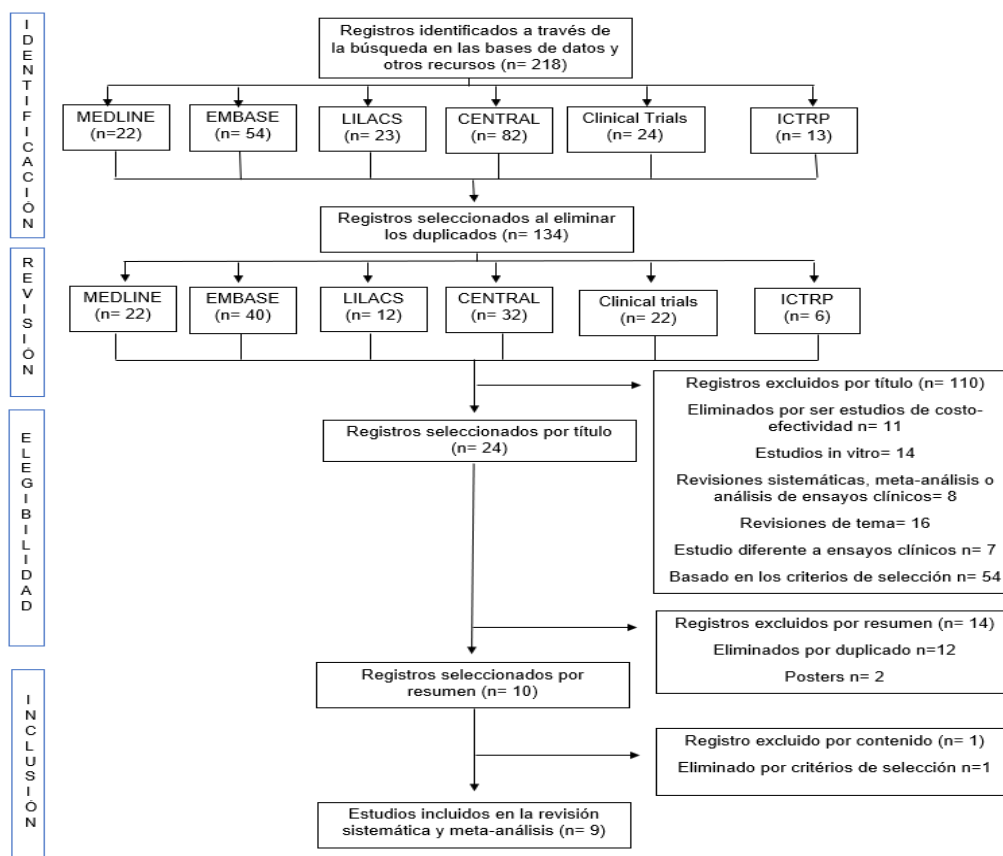
De la misma forma por tratarse de artículos que recopilan información de seres humanos, la identidad de los participantes en estos no se requiere de ninguna forma, y no se requerirá de contacto alguno con ellos por ningún motivo.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se requiere de la aplicación de consentimiento informado alguno por ninguna razón.

## 7. RESULTADOS

Un total de 218 artículos fueron encontrados en las diferentes bases de datos y en otros recursos electrónicos; 22 de MEDLINE, 54 de EMBASE, 23 de LILACS, 82 de CENTRAL, 24 de Clinical Trials y 13 de ICTRP. Al eliminar por duplicados, se obtuvieron 134 artículos seleccionados, divididos así: 22 de MEDLINE, 40 de EMBASE, 12 de LILACS, 32 de CENTRAL, 22 de Clinical Trials y 6 de ICTRP. De los cuales, 110 artículos fueron excluidos, 11 por ser estudios de costo-efectividad, 14 por ser estudios in vitro, 8 por ser revisiones sistemáticas, meta-análisis o análisis de ensayos clínicos, 16 por ser revisiones de tema, 7 por ser estudios diferentes a ensayos clínicos y 54 eliminados por no cumplir con los criterios de selección, quedando con un total de 24 artículos seleccionados por título. Posteriormente al revisar por resumen, se excluyeron 12 por ser artículos duplicados y 2 por ser posters, quedando con 10 artículos seleccionados por resumen, de los cuales se excluyó 1 por no cumplir con los criterios de selección y 9 fueron incluidos en esta revisión sistemática (Figura 1).

Figura 1. Flujoograma de selección de los estudios



Elaboración de los autores

Los estudios elegidos comprenden 9 ensayos clínicos aleatorizados (52,55–58,62–65) que compararon entre la CA y CAM versus meropenem, doripenem, imipenem-cilastatina, colistina o carbapenémicos. Los Ensayos clínicos aleatorizados, al presentar diversos comparadores permiten inferir la heterogeneidad de los estudios. Sin embargo, tres estudios coinciden en abordar las infecciones intrabdominales tratadas con Ceftazidima Avibactam más Metronidazol versus Meropenem (tabla 2).

Los estudios seleccionados acogen un total de 3668 pacientes adultos con infección intrabdominal-IIA (cuatro estudios) (62,57,58,65), neumonía nosocomial incluida asociada a ventilador-NN (un estudio) (64), infección intrabdominal-IIA o infección de tracto urinario incluida pielonefritis-ITU (un estudio) (52) e infección del tracto urinario incluida pielonefritis-ITU (tres estudios) (55,56,63), encontrando una edad promedio de 47.2 años y predominio del sexo masculino con un 63.4%. Para la población pediátrica, se estudiaron 170 casos, con una edad promedio de 8.2 años, presentándose disparidad en el predominio del sexo indagando los efectos en la IIA (62) e ITU (63).

El tratamiento alcanza un promedio de 9.9 días y las dosis en adultos rondan para la Ceftazidima Avibactam los 2000 mg/125 mg, mientras que en los niños la dosis dependía del peso y la función renal como según lo describieron los autores. El comparador se administró en un periodo muy similar al periodo de la intervención. Con respecto al microorganismo, los más comunes fueron las enterobacterias con un gran predominio por parte de *E.coli* con un 61.2% (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características de los estudios

Autor-fecha	Infección	Muestra	Intervención	Comparador	Microrganismo
Bradley et al, 2019 (62)	Intrabdominal	85 casos, de 10 países; niños $\geq 3$ meses y $< 18$ años. Grupo 1:63 casos CA+metronidazol. TOC 56. Grupo 2:22 casos meropenem. TOC 20.	CAM Mediana 7 (7-15) días de tratamiento, con 7 días de tratamiento endovenoso y cambio terapia combinada 7-15 días.	Meropenem Mediana 7 (7-15) días de tratamiento, con 7 días de tratamiento endovenoso y cambio terapia combinada	<i>E. coli</i> 79.7%. <i>P. aeruginosa</i> 33.3%

				a 7-15 días	
Mazuski et al, 2016 (57)	Intrabdominal	953 pacientes adultos. Grupo 1:476 casos con CA+metronidazol (TOC 410) Grupo 2: 477 meropenem (TOC 416)	CA+metronidazol 8.0±3.3 días de tratamiento	Meropenem 8.3±3.1 días de tratamiento	<i>E. coli</i> 61.4%. <i>K. pneumoniae</i> 11.5% entre otros.
Qin et al, 2016 (65)	Intrabdominal	432 pacientes adultos. Grupos CAM :190 casos. TOC 177. Grupo meropenem: 217 casos. TOC 184.	CAM de 5- 14 días (media 6.9±2.9 días) de tratamiento 2000 mg + 500 mg/2 horas + metronidazol 500 mg/1 hora	Meropenem de 5- 14 días (media 7.3±2.8) días de tratamiento 1000 mg/30 minutos	<i>E. coli</i> 58.6%. <i>K. pneumoniae</i> 21.4% entre otros.
Lucasti et al, 2013 (58)	Intrabdominal	177 pacientes adultos. Grupo CAM: 87 casos. TOC 68. Grupo Meropenem: 90 casos. TOC 76.	CAM 2000 mg + 500 mg/2 horas, seguido de metronidazol 500 mg/1 hora duración media de 6 días de tratamiento	Meropenem +placebo 6.5 días de tratamiento 500 mg/30 minutos	Grupo CAM <i>E. coli</i> 90.4%. Grupo Meropenem <i>E. coli</i> 92.5% entre otros.
Carmeli et al, 2016 (52)	Intrabdominal o de tracto urinario	295 pacientes adultos. Grupo CA :145 casos. TOC 144. Grupo mejor terapia disponible: 150 casos. TOC 137.	CA 5–21 días 2000 mg ceftazidima más 500 mg Avibactam en infusión de 2 horas	5–21 días de tratamiento con meropenem, imipenem, doripenem o colistina	ITU <i>E. coli</i> (41%) <i>K. pneumoniae</i> (38%)

					Intrabdomi nal <i>E. coli</i> (40%)  <i>K. pneumoniae</i> (50%)
Wagenlehn er et al, 2016 (55)	Tracto urinario, 28% sin con pielonefritis	810 pacientes adultos, de 160 centros, en 25 países. Grupo 1: 393 pacientes con CA. TOC 355. Grupo 2: 417 pacientes con Doripenem. TOC 377.	CA 7 (5-14) días de tratamiento IV. 57.7% recibieron antibiótico oral después del día cinco de tratamiento IV.	Doripene m 8 (5-14) días de tratamient o	<i>E. coli</i> (57.8%) <i>K. pneumoniae</i> (9.68%) entre otros. No susceptibl es de CA se identificaro n en un 19.6%
Bradley et al, 2019 (63)	Tracto urinario	Grupo CA: 63 casos. TOC: 41. Grupo C: 25 casos. TOC: 16.  -Cohorte 1: ≥12 años hasta <18 años. CA (13), C (6).  -Cohorte 2: ≥6 años hasta <12 años. CA (17), C (5).  -Cohorte 3: ≥2 años hasta <6 años. CA (11), C (7).  -Cohorte 4: ≥3 meses hasta los <2 años. CA (26), C (10)	CA régimen de dosis por edad, peso y aclaramiento renal. Mediana de exposición 11 (1- 17) días	Cefepime infusión simple no excediera los 2000 mg. Mediana de exposición 11.5 (2-27) días	<i>E. coli</i> 92.2%.

Torres et al, 2017 (64)	Neumonía incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica	817 pacientes adultos, de 136 centros en 23 países. Grupo 1: 405 pacientes con CA. Grupo 2: 403 pacientes con Meropenem	CA 7-14 días.	Meropenem 7-14 días.	<i>Enterobacterias</i> (92.2%), siendo <i>K. pneumoniae</i> la más frecuente (16.8%). No susceptibles de CA se identificaron en un 25% ( <i>enterobacterias</i> ) y un 24% para <i>P. aeruginosa</i>
Vazquez et al, 2012 (56)	Tracto urinario incluida pielonefritis	103 pacientes en 26 centro de participación en 5 países  Grupo CA: 49 casos. TOC 27.  Grupo imipenem-cilastatina: 54 casos. TOC 35.	CA 500 mg + avibactam 125 mg IV/30 minutos/8 horas	Imipenem-cilastatina 500 mg IV/30 minutos/6 horas	Grupo CA - <i>E. coli.</i> (92.6%) - <i>P. aeruginosa:</i> (7.4%)  Grupo Imipenem Cilastatina - <i>E. coli:</i> (94.3%) - <i>P. auriginosa:</i> (0%)

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

Fuente: Elaboración propia de los autores

La escala CONSORT permitió definir que los nueve ensayos clínicos incluidos cumplían los criterios de esta; encontrándose calificaciones entre 8.4/10.0 y 9.6/10.0 (Cuadros 3, 4 y 5).

Cuadro 3. Evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT

Tema	Subtema	Ítem	Bradley et al, 2016	Bradley et al, 2016	Wagenlehner et al, 2016
Título y resumen	1a	Identificación como ensayo aleatorizado en el título	816	920	754
	1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones	816	920	754
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación	816	920	754-755

	2b	Objetivos o hipótesis específicas	817	921	755
Diseño de prueba	3a	Descripción del diseño del ensayo	817	921	755
	3b	Cambios importantes en los métodos después del inicio del ensayo	817	921	755
Participantes	4a	Criterios de elegibilidad para los participantes	817	921	755
	4b	Configuración y ubicaciones donde se recopilaron los datos	817	921	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con los detalles suficientes para permitir la replicación, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente	817	920-921	755-756
Resultados	6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron	818	921	756
	6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después de que comenzó el juicio, con razones	818	921	756
Tamaño de la muestra	7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra	817	921	NR
	7b	Cuando proceda, la explicación de cualquier análisis provisional y las directrices de detención	817	921	755
Generación de secuencias	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	817	921	755
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloqueo y tamaño de bloque)	817	921	755
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos que se han tomado para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	NR	NR	755
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién asignó a los participantes a las intervenciones	NR	NR	NR



Cegador	11a	Si se hace, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones (participantes, proveedores de atención médica, evaluadores de los resultados) y cómo	817	921	755
	11b	Si procede, descripción de la similitud de las intervenciones	NR	NR	NR
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios	818	922	756
	12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	818	922	756
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el tratamiento previsto y fueron analizados	818	922	757
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con razones	818	922	757
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de contratación y seguimiento	818	921	756
	14b	Por qué el juicio terminó o se detuvo	818	921	756
Datos de línea base	15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas basales para cada grupo	819	923	758
Números analizados	16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales	818-820	921-926	756-759
Resultados y estimación	17a	Para cada resultado primario y secundario, los resultados de cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (como el IC del 95%)	818-820	921-926	756-759
	17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de tamaños de efectos absolutos y relativos	818-820	921-926	756-759
Análisis auxiliares	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluidos	820	921-926	756-759

		análisis de subgrupos y análisis ajustados, distinguiendo			
Daños	19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo	819	924	758-759
Limitaciones	20	Limitaciones de ensayo, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si procede, multiplicidad de análisis	820	927	NR
Aplicabilidad de los resultados del ensayo	21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los resultados del ensayo	818-820	921-926	756-759
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, equilibrar los beneficios y los daños, y considerar otras pruebas relevantes	818-820	921-926	756-761
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de prueba	817	920	754
Protocolo	24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo, si está disponible	817	920	754
Financiación	25	Fuentes de financiación y otros apoyos (como el suministro de medicamentos), el papel de los financiadores	817	920	761
Cumplimiento			9.2	9.2	8.9

NR=No referido

Fuente: Elaboración propia de los autores

Cuadro 4. Continuación (1) de la evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT

Tema	Subtema	Ítem	Torres et al, 2018	Carmeli et al, 2016	Vazquez et al, 2012
Título y resumen	1a	Identificación como ensayo aleatorizado en el título	285	1	1921
	1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo,	285	1	1921

		métodos, resultados y conclusiones			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación	285-286	1-2	1922
	2b	Objetivos o hipótesis específicas	285-286	1-2	1922
Diseño de prueba	3a	Descripción del diseño del ensayo	287	1-2	1922
	3b	Cambios importantes en los métodos después del inicio del ensayo	287	1-2	1922
Participantes	4a	Criterios de elegibilidad para los participantes	286	2-3	1922
	4b	Configuración y ubicaciones donde se recopilaron los datos	286	2-3	1922
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con los detalles suficientes para permitir la replicación, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente	287	3-4	1923
Resultados	6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron	288	4	1923-1924
	6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después de que comenzó el juicio, con razones	288-296	4	1923-1924
Tamaño de la muestra	7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra	NR	2-3	1922-1923

	7b	Cuando proceda, la explicación de cualquier análisis provisional y las directrices de detención		NR	NR	1922-1923
Generación de secuencias	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria		287	3	1922
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloqueo y tamaño de bloque)		287	3	1922
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos que se han tomado para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones		287	NR	1922
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién asignó a los participantes a las intervenciones		287	3	1922
Cegador	11a	Si se hace, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones (participantes, proveedores de atención médica, evaluadores de los resultados) y cómo		287	NR	1922
	11b	Si procede, descripción de la similitud de las intervenciones		287	NR	1922
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios		288	4-5	1924
	12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados		288	4-5	1924
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el tratamiento previsto y fueron analizados		290	5	1924

	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con razones	290	5	1924
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de contratación y seguimiento	286	5	1924
	14b	Por qué el juicio terminó o se detuvo	286	5	1924
Datos de línea base	15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas basales para cada grupo	289	6	1925
Números analizados	16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales	288-296	5-11	1925-1928
Resultados y estimación	17a	Para cada resultado primario y secundario, los resultados de cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (como el IC del 95%)	288-296	5-11	1925-1928
	17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de tamaños de efectos absolutos y relativos	288-296	5-11	1925-1928
Análisis auxiliares	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, distinguiendo	288-296	5-11	1925-1928
Daños	19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo	596	11	1927
Limitaciones	20	Limitaciones de ensayo, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si procede, multiplicidad de análisis	294	12	1929
Aplicabilidad de los resultados del ensayo	21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los resultados del ensayo	288-294	5-12	1925-1929

Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, equilibrar los beneficios y los daños, y considerar otras pruebas relevantes	288-294	5-12	1925-1929
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de prueba	288	1	1922
Protocolo	24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo, si está disponible	288	1	NR
Financiación	25	Fuentes de financiación y otros apoyos (como el suministro de medicamentos), el papel de los financiadores	285	1	1930
Cumplimiento			9.5	9.6	9.6

NR=No referido

Fuente: Elaboración propia de los autores

Cuadro 5, Continuación (2) de la evaluación de los ensayos clínicos mediante la escala CONSORT

Tema	Subtema	Ítem	Mazuski et al, 2016	Qin et al, 2017	Lucasti et al, 2013
Título y resumen	1a	Identificación como ensayo aleatorizado en el título	1380	579	1183
	1b	Resumen estructurado del diseño del ensayo, métodos, resultados y conclusiones	1380	579	1183
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y explicación de la justificación	1380-1381	580	1183-1184
	2b	Objetivos o hipótesis específicas	1380-1381	580	1183-1184
Diseño de prueba	3a	Descripción del diseño del ensayo	1381	580	1184
	3b	Cambios importantes en los métodos después del inicio del ensayo	1381	580	NR
Participantes	4a	Criterios de elegibilidad para los participantes	1381	580	1184
	4b	Configuración y ubicaciones donde se recopilaron los datos	1381	580	1184
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con los detalles suficientes para permitir la	1381-1382	580-581	1184

		replicación, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente			
Resultados	6a	Medidas de resultado primarias y secundarias predefinidas completamente definidas, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron	1382	581	1184-1185
	6b	Cualquier cambio en los resultados del ensayo después de que comenzó el juicio, con razones	1382	581	1184-1185
Tamaño de la muestra	7a	Cómo se determinó el tamaño de la muestra	1381	580	1184
	7b	Cuando proceda, la explicación de cualquier análisis provisional y las directrices de detención	1381	580	1184
Generación de secuencias	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	1381	580	1185
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloqueo y tamaño de bloque)	1381	580	1185
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria, describiendo los pasos que se han tomado para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	NR	580	1185
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién inscribió a los participantes y quién asignó a los participantes a las intervenciones	NR	580	1185
Cegador	11a	Si se hace, quién fue cegado después de la asignación a las intervenciones (participantes, proveedores de atención médica, evaluadores de los resultados) y cómo	1381	580	1185

	11b	Si procede, descripción de la similitud de las intervenciones	1381	580	1185
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar grupos para resultados primarios y secundarios	1382	581-582	1185
	12b	Métodos para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	1382	581-582	1185
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que fueron asignados aleatoriamente, recibieron el tratamiento previsto y fueron analizados	1383	582	1186
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con razones	1383	582	1186
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de contratación y seguimiento	NR	582	1185
	14b	Por qué el juicio terminó o se detuvo	NR	582	1185
Datos de línea base	15	Una tabla que muestra las características demográficas y clínicas basales para cada grupo	1384	583	1187
Números analizados	16	Para cada grupo, el número de participantes incluido en cada análisis y si el análisis fue por grupos asignados originales	1382-1385	582-584	1185-1188
Resultados y estimación	17a	Para cada resultado primario y secundario, los resultados de cada grupo y el tamaño del efecto estimado y su precisión (como el IC del 95%)	1382-1385	582-584	1185-1188
	17b	Para los resultados binarios, se recomienda la presentación de tamaños de efectos absolutos y relativos	1382-1385	582-584	1185-1188
Análisis auxiliares	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado,	1384-1385	582-584	1185-1188



		incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, distinguiendo			
Daños	19	Todos los daños importantes o efectos no deseados en cada grupo	1385	584	1187-1188
Limitaciones	20	Limitaciones de ensayo, abordando fuentes de sesgo potencial, imprecisión y, si procede, multiplicidad de análisis	1387	587	1189
Aplicabilidad de los resultados del ensayo	21	Generalización (validez externa, aplicabilidad) de los resultados del ensayo	1382-1388	582-588	1185-1191
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, equilibrar los beneficios y los daños, y considerar otras pruebas relevantes	1382-1388	582-588	1185-1191
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de prueba	1380	580	1184
Protocolo	24	Donde se puede acceder al protocolo de prueba completo, si está disponible	NR	NR	NR
Financiación	25	Fuentes de financiación y otros apoyos (como el suministro de medicamentos), el papel de los financiadores	1388	587	1192
Cumplimiento			8.4	9.6	9.2

NR=No referido

Fuente: Elaboración propia de los autores

En dichos ensayos, se encontró un nivel de sesgos entre bajo y alto, con mayor frecuencia para los de riesgo medio en un 66.6% (Cuadros 6 y 7).

Cuadro 6. Riesgo de sesgos de los ensayos clínicos incluidos

Dominio	Codominio	Bradley et al, 2016	Bradley et al, 2016	Wagenlehner et al, 2016	Torres et al, 2018	Carmeli et al, 2016
Sesgo de selección	Generación de la Secuencia	1	1	1	1	1
	Ocultamiento de la asignación	0	0	1	1	0

Sesgo de detección	Enmascaramiento de los participantes y del personal	1	1	1	1	0
Sesgo de detección	Enmascaramiento de los evaluadores del resultado	1	1	0	1	0
Sesgo de desgaste	Datos de resultado completos	1	1	1	1	1
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	1	1	1	1	1
Otros sesgos	Otras fuentes de sesgo	0	0	0	0	0
Cumplimiento		7.1	7.1	7.1	8.5	4.2
Nivel del sesgo		Medio	Medio	Medio	Bajo	Alto

Convenciones: 1=Enunciado 0= No enunciado X=No es claro NA=No Aplica

Nivel bajo=8.0-10.0 Nivel medio=-6.0-7.9 Nivel alto=0%-5.9.

Fuente: Elaboración propia de los autores

Cuadro 7. Continuación (1) nivel de sesgos de los ensayos clínicos incluidos

Dominio	Codominio	Vazquez et al, 2012	Mazuski et al, 2016	Qin et al, 2017	Lucasti et al, 2013
Sesgo de selección	Generación de la Secuencia	1	1	1	1
	Ocultamiento de la asignación	1	0	1	1
Sesgo de detección	Cegamiento de los participantes y del personal	1	1	1	1
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	0	0	0	0
Sesgo de desgaste	Datos de resultado completos	1	1	1	1
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	1	1	1	1
Otros sesgos	Otras fuentes de sesgo	0	0	0	0
Cumplimiento		7.1	5.7	7.1	7.1
Nivel del sesgo		Medio	Alto	Medio	Medio

Convenciones: 1=Enunciado 0= No enunciado X=No es claro NA=No Aplica

Nivel bajo=8.0-10.0 Nivel medio=-6.0-7.9 Nivel alto=0%-5.9.

Fuente: Elaboración propia de los autores

Con respecto a la evaluación de los sesgos de publicación, éstos fueron bajos en mayor proporción (Figura 2).

Figura 2. Evaluación del sesgo de publicación

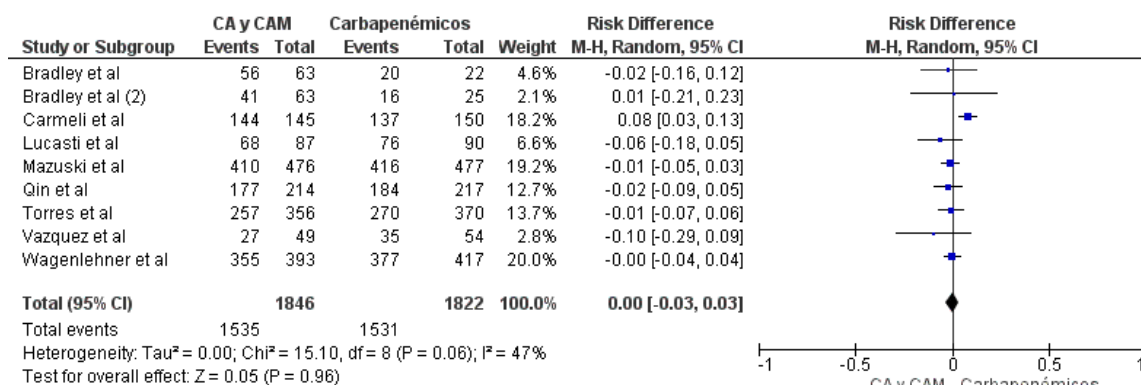
Magentelehner et al	Vazquez et al	Torres et al	Qin et al	Mazuski et al	Lucasti et al	Carmell et al	Bradley et al (2)	Bradley et al	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
+	+	+	+	+	+	-	+	+	Allocation concealment (selection bias)
+	+	+	+	-	+	-	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
-	-	+	-	-	-	-	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	Other bias

Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.3

## 7.1 EFECTIVIDAD DEL CA Y CAM EN POBLACIÓN ADULTA Y PEDIÁTRICA

7.1.1 Mejoría clínica con CA y CAM versus Carbapenémicos y Cefepime en población adulta y pediátrica. Al efectuar el análisis de la mejoría clínica ofrecida por las dos alternativas de tratamiento (CA o CAM versus carbapenémicos y cefepime respectivamente), se encontró que no se presenta una diferencia entre estos (RD 0.00, Intervalo de Confianza-IC 95%: -0.03,0.03), ni que represente un efecto importante dado el valor de la probabilidad p (valor Z=0.05, p=0.96) (Tabla 1).

Tabla 1. Mejoría clínica de la CA y CAM versus Carbapenémicos

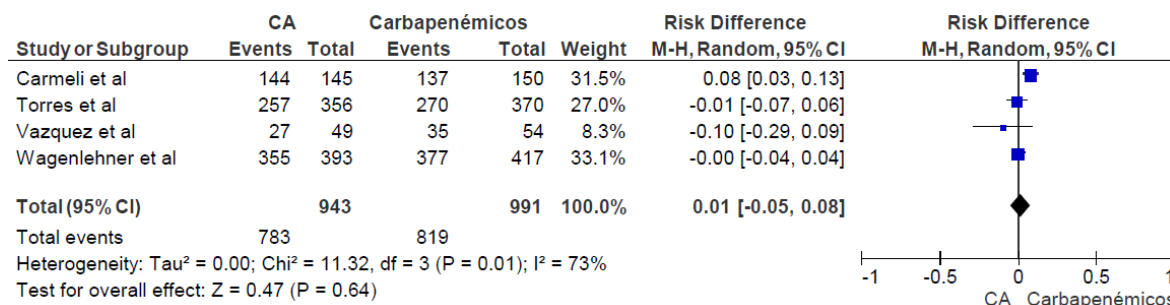


Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

Se debe considerar que en la anterior asociación se encuentran estudios con tratamientos de Ceftazidima Avibactam conjugados con Metronidazol (57,58,65), y estudios únicamente con Ceftazidima Avibactam como tratamiento experimental (52,55,56,64), así como también que se aplicó en tres tipos de infecciones: intraabdominal, del tracto urinario (incluida pielonefritis) y neumonía.

7.1.2 Mejoría clínica del CA versus Carbapenémicos en población adulta con ITU y neumonía. Al agrupar los estudios en los que solo se utilizó CA como tratamiento experimental en ITU y Neumonía, se encontró que no se presenta diferencia entre el comportamiento de la efectividad versus carbapenémicos al ser el RD de 0.01 (IC 95%, -0.05,0.08), y con un valor Z superior al de todos los estudios (Z=0.47; p=0.64) (Tabla 2).





Tabla 2. Mejoría clínica de la CA versus Carbapenémicos en ITU y Neumonía



Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

7.1.3 Mejoría clínica del CAM versus Carbapenémicos en población adulta con IIA. Al efectuar una asociación semejante incluyendo solo los estudios con Ceftazidima Avibactam más Metronidazol utilizados en IIA; como se esperaba, el comportamiento del CAM presenta un comportamiento ligeramente menor con respecto de los carbapenémicos al ser el RD de -0.03 (IC 95%, -0.07,0.05), y con un valor Z=1.83 (p=0.07) (Tabla 3).

Tabla 3. Mejoría clínica de la CAM versus Carbapenémicos en IIA

Study or Subgroup	CAM		Carbapenémicos		Weight	Risk Difference		Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
Lucasti et al	68	87	86	90	11.3%	-0.17 [-0.27, -0.08]		
Mazuski et al	410	476	416	477	61.1%	-0.01 [-0.05, 0.03]		
Qin et al	177	214	184	217	27.6%	-0.02 [-0.09, 0.05]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>777</b>		<b>784</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.03 [-0.07, 0.00]</b>		
Total events	655		686					
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 9.31, df = 2 (P = 0.010); I <sup>2</sup> = 79%								
Test for overall effect: Z = 1.83 (P = 0.07)								

Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

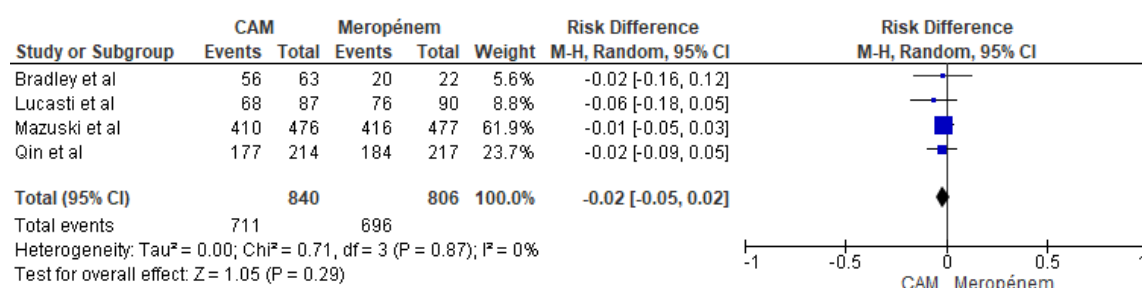
## 7.2 EFECTIVIDAD EN INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

Con respecto a la IIA, se encontró que la asociación entre la Ceftazidima Avibactam y Metronidazol (CAM) ha presentado resultados clínicos similares frente al uso de meropenem u otros carbapenémicos. En este sentido el CAM se utilizó en promedio entre 6.5 días y 8.3 días a razón de 2000 mg + 500 mg/2 horas, seguido de metronidazol 500 mg/1 hora, con un tiempo de uso similar para el comparador (generalmente 500-1000 mg/30 minutos de carbapenem), observándose en el estudio de Mazuski et al que en un 81.6% el CAM fue efectivo vs 85.1% meropenem (diferencia entre grupos -3.5%;95% ICI-8.64 a 1.58), presentando de igual forma no inferioridad en la evaluación clínica del resultado 91.7% vs 92.5% (-0.8% IC 95%; -4.61 a 2.89)(57). Qin et al, refirieron de igual forma que entre estos dos antibióticos la Ceftazidima Avibactam más metronidazol no fue inferior (diferencia de grupos IC 95% -2.5%), incluso después del mes de tratamiento 93.8% vs 94% (diferencia -0.2 IC 95%; -5.53 a 4.97)(65), lo cual fue semejante en el estudio de Lucasti et al, quienes reportaron que se observó una respuesta clínica favorable con la Ceftazidima Avibactam más metronidazol 91.2% vs 93.4% Meropenem (diferencia de grupos -2.2% IC 95% -20.4 a 12.2)(58). Finalmente un estudio que comparo la Ceftazidima Avibactam más metronidazol versus otros carbapenémicos como mejor opción terapéutica, da cuenta de proporciones generales de pacientes con curación similares para el CAM 91% (IC 95% 85.6-94.7) vs mejor terapia disponible 91% (IC 95%; 85.9-95.0)(52).

Sobre la efectividad en población pediátrica Bradley et al encontraron que en los niños con IIA, la Ceftazidima Avibactam más Metronidazol fue bien tolerada con 12 (2-17) días

de tratamiento, y 8-15 días de tratamiento endovenoso y tratamiento oral opcionalmente, presentando un perfil de seguridad similar a la ceftazidima, y pareciendo ser eficaz en pacientes pediátricos con IIA por gran negativos, incluidas cepas no sensibles a ceftazidima frente a meropenem con 16 (6-20) días de tratamiento, con 7-15 días de tratamiento endovenoso y oral opcionalmente (62). Los casos se incluyen en la figura 6. Al analizar los tratamientos aplicados, se encontró que el análisis de efectos aleatorios en la efectividad de estos estudios presentó una leve diferencia en el riesgo (RD: -0.02, Intervalo de Confianza-IC del 95%: -0.05,0.02), siendo nulo su efecto (valor Z=1.05, p=0.29) (Tabla 4).

Tabla 4. Mejoría clínica de la CAM versus Meropenem en IIA



Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

### 7.3 EFECTIVIDAD EN INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

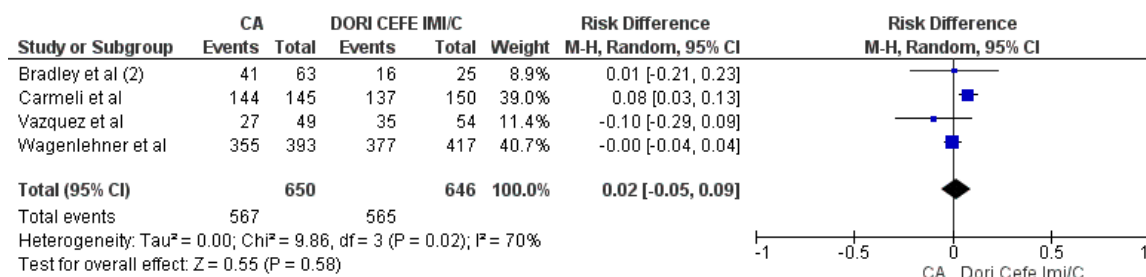
Wagenlehner et al encontraron que la Ceftazidima Avibactam más metronidazol con un promedio de 7 días de tratamiento frente a doripenem con 8 días de tratamiento; no presentó inferioridad en cuanto a la resolución sintomática informada por el paciente en el día 5 (70,2%) vs (66,2%) (diferencia, 4,0% [IC 95%, -2,39% a 10,42%]); resolución sintomática combinada/erradicación microbiológica en la curación (71,2%) vs (64,5%) (diferencia, 6,7% [IC 95 % 0.30% a 13.12%]), y erradicación microbiológica (77,4%) vs (71,0%) (diferencia, 6,4% [IC 95% 0.33% a 12.36%])(55). Por su parte Vázquez et al encontraron una respuesta semejante con respecto de la Ceftazidima avibactam frente a Imipenem-cilastatina a razón de 500 mg IV/30 minutos/6 horas para este último, logrando respuesta microbiológica favorable en el 70,4% con Ceftazidima Avibactam vs 71,4% con imipenem-cilastatina (diferencia observada 1,1% [IC 95% 27,2%, 25,0%]). En microorganismos resistentes a Ceftazidima se encontró respuesta en el 85,7% (56).

En la población pediátrica un estudio enfocado en el tratamiento de ITU, encontró que la CAM administrada a razón de 11.0 (1–17) días, con dosis según edad y respuesta renal, y opcionalmente dosis oral entre 8±15 días de tratamiento endovenoso versus Cefepime con 11.5 (2–27) días de tratamiento, dosis según edad y respuesta renal y opcionalmente dosis oral entre 8±15 días de tratamiento endovenoso, encontró que la efectividad parece

ser adecuada en ITU en niños adicionalmente a proporcionar un adecuado perfil de seguridad (63). Los casos se incluyen en la figura 7.

El análisis de efectos aleatorios del tratamiento de la CA versus Doripenem e Imipenem/Cilastatina en ITU permitió observar que la CA presentó una leve diferencia de riesgo que el tratamiento de control (RD: 0.02, Intervalo de Confianza-IC del 95%: -0.05,0.09), pero sin diferencia estadística significativa ( $p=0.58$ ), siendo nulo su efecto (valor  $Z=0.55$ ) (Tabla 5).

Tabla 5. Mejoría clínica de la CA versus Doripenem, Cefepime e Imipenem/Cilastatina en ITU



Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

#### 7.4 EFECTIVIDAD EN NEUMONÍA NOSOCOMIAL INCLUIDA ASOCIADA A VENTILADOR

Torres et al estudiaron el efecto de la Ceftazidima Avibactam versus meropenem en un rango de administración entre 7 y 14 días, encontrando que el microorganismo más frecuente fue la *K. pneumoniae* con un 16.8%, resultando que un 77,4% de los casos tratados con Ceftazidima Avibactam presentaron mejoría clínica vs un 78,1% tratados con meropenem (diferencia -0,7% [IC 95 % -7.9 a 6.4]) (64).

## 7.5 SEGURIDAD DEL CA Y CAM EN POBLACIÓN ADULTA Y PEDIÁTRICA

7.5.1 Eventos adversos en infección intraabdominal. *Mazuski et al dan a conocer en su estudio que los eventos adversos (EA) son similares entre la CAM vs meropenem, siendo frecuentes los de tipo gastrointestinal. Se presentaron muertes en un 2,5% y 1,5% respectivamente, cursando un 0,77% y 0,19% de los pacientes tratados con Ceftazidima Avibactam más metronidazol con insuficiencia renal moderada al inicio del estudio respectivamente, y presentado un 1,1% y 0,6% evolución tórpida de la IIA. Ninguno de los casos se asoció con la Ceftazidima Avibactam más metronidazol (57).*

Qin et al en su estudio mencionan la presentación de eventos adversos en pacientes tratados con Ceftazidima Avibactam más metronidazol versus meropenem un 38.1% y 38.2% respectivamente. Un 2.3% fueron severos respectivamente y un 4.2% y 5.1% fueron serios. El más común fue desorden gastrointestinal y náusea, diarrea, constipación y emesis. Se presentó un caso de mortalidad no asociado a la Ceftazidima Avibactam más metronidazol por tratarse de un paciente con neumonía por aspiración (65).

Por su parte Lucasti et al dan a conocer que se presentaron un 64.4% de eventos adversos para los pacientes tratados con Ceftazidima Avibactam más metronidazol vs 57.8% de los pacientes tratados con meropenem; siendo comunes náusea, emesis y dolor abdominal para los casos con Ceftazidima Avibactam más metronidazol, mientras que en los casos con meropenem fue la elevación de enzimas hepáticas. EA serios se presentaron en un 8.9% y 10.8% respectivamente. En el grupo con Ceftazidima Avibactam más metronidazol se presentaron tres decesos ocasionados por falla multiorgánica, sepsis e infarto, y en el grupo de meropenem se presentaron dos fallecimientos por peritonitis y neumonía. Las muertes no se relacionaron con la Ceftazidima Avibactam más metronidazol, pero si un EA serio frente a elevación de enzimas hepáticas (58).

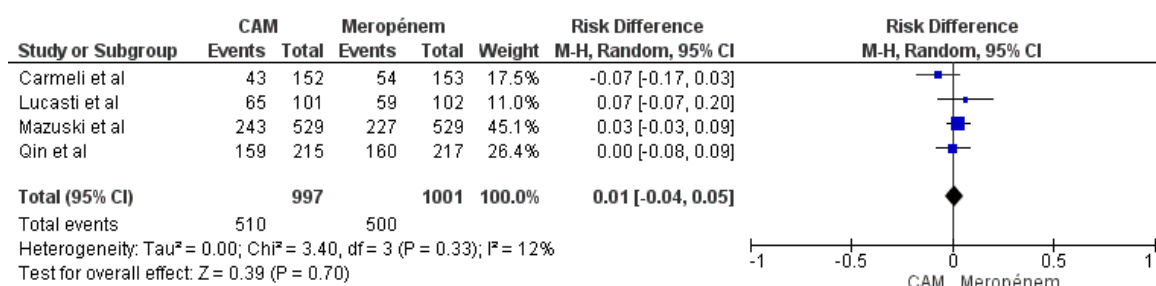
Carmeli et al dan cuenta de la presentación de EA en un 31% para los pacientes tratados con CA versus un 39% en el mejor grupo de terapia disponible de intensidad leve o moderada. Los trastornos gastrointestinales fueron los eventos adversos más comunes en un 13% y 18% respectivamente. Tres eventos adversos llevaron a la interrupción del fármaco del estudio (1% respectivamente). Fallecieron siete pacientes no siendo relacionados con la Ceftazidima Avibactam más metronidazol o meropenem. En el grupo de Ceftazidima Avibactam más metronidazol se presentó parada cardiorrespiratoria e insuficiencia renal, mientras que para el grupo de meropenem fue parada cardíaca, insuficiencia respiratoria aguda y neumonía lobar. Se relacionaron los eventos adversos en un 9% para la Ceftazidima Avibactam más metronidazol y un 7% para la mejor terapia disponible (52).



En la población pediátrica se observó que un 52.5% y un 59.1% presentaron eventos adversos, siendo la más común emesis (14.8%), flebitis (6.6%) y seroma (4.9%) en el grupo con Ceftazidima Avibactam más Metronidazol. En el grupo con meropenem fue vómito, dolor abdominal y tos en un 9.1%. Los eventos adversos fueron de mediana intensidad. No se relacionaron eventos adversos severos con los medicamentos, siendo reportados en un 8.2% y 4.5%. Un paciente presentó elevación de las plaquetas, otro presentó elevación de la alanino aminotransferasa, y otro elevación de la aspartato aminotransferasa y otro hipocalcemia estando tratado con nutrición parenteral (62). Los casos se incluyen en la figura 8.

Al relacionar los estudios, el Meropenem no presenta diferencia en la presentación de eventos adversos respecto del CAM (RD=0.01 IC 95% -0.04,0.05). Sin embargo, el comportamiento no es estadísticamente significativo para poder afirmarlo con total certeza (p=0.33). De igual manera no se presenta diferencia significativa en el impacto de los EA entre los estudios (Z=0.39; p=0.70) (Tabla 6).

Tabla 6. Forest plot EA en IIA CAM versus Meropenem



Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

7.5.2 Eventos adversos en infección del tracto urinario. *Wagenlehner et al* refieren eventos adversos en un 36.2% y 31.0% Ceftazidima Avibactam vs doripenem respectivamente de mediana o moderada intensidad. Un 4.1% y 2.4% respectivamente presentaron eventos adversos serios. Los eventos adversos más comunes fueron cefalea, náuseas, diarrea, and constipación. No se presentaron muertes y se documentó un 0.4% (tres casos con Ceftazidima Avibactam) con colitis por *Clostridium difficile* (55).

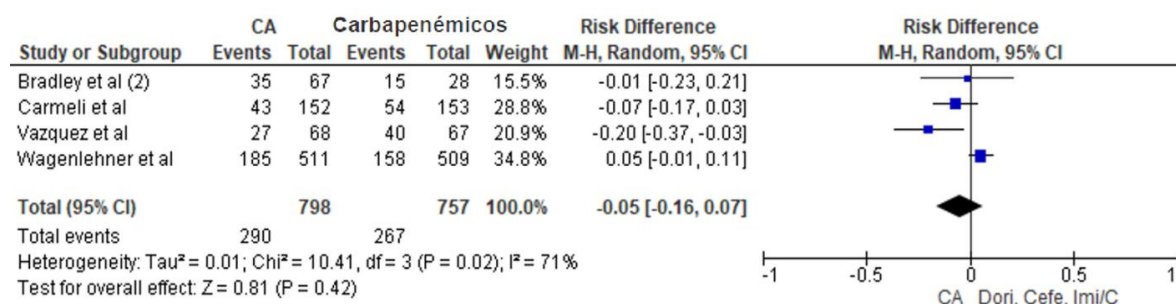
Por su parte Vázquez et al mencionan que se presentaron eventos adversos en el 67,6% y 76,1% respectivamente, siendo comunes constipación, diarrea, dolor abdominal, cefalea, ansiedad y reacciones en el sitio de la punción. Durante el tratamiento oral se reportaron en un 35.3% y 50.7%. fiebre se documentó en un 5.9% y 22.4%. Tres EA serios se presentaron falla renal, diarrea y sobredosis accidental. La sobredosis se encontró con una concentración de CA de 2000 mg/1000 mg teniendo una orden de 500 mg/125 mg oral, presentando elevación de la concentración sérica, siendo suspendido el

tratamiento, efectuándose hospitalización e hidratación endovenosa y estando en seguimiento con posteriores cifras de creatinina séricas normales, con *E.coli* identificado y tratado con amoxicilina clavulonato, otorgándose el criterio de evento adverso moderado y relacionado con la Ceftazidima Avibactam (56).

Con respecto de los EA en la población pediátrica Bradley et al en un ECA orientado al manejo de ITU, encontró que los eventos adversos ocurrieron en el 53.7% tratados con CAM y en el 53.6% tratados con Cefepime. Eventos adversos graves en un 11.9% vs 7.1%, estando un evento adverso grave asociado a Ceftazidima Avibactam más Metronidazol. La diarrea fue el evento adverso más común (7.5%). Cistitis y pielonefritis que se presentaron entre 7 y 41 días postratamiento no se relacionaron con los fármacos. Los casos de eventos adversos se consideraron de mediana intensidad. Un 9% presentó evento adverso severo con dolor abdominal, constipación, nefrolitiasis, desorden del sistema nervioso, taquicardia, infección viral y pielonefritis aguda. Eventos adversos serios se presentaron en un 11.9% y 7.1%. Un caso de evento adverso serio se asoció a Ceftazidima Avibactam más Metronidazol en un paciente con historia de ansiedad, depresión e hipertensión secundaria a enfermedad poliquística renal. Otro presentó discinesia moderada, náuseas y vomito habiendo recibido adicionalmente ceftazidima y otro presentó taquicardia asintomática dos horas posteriores a la infusión. Todos los casos de EA se resolvieron con manejo de acuerdo al síntoma (63). Los casos se incluyen en la figura 9.

Al relacionar los anteriores estudios, se observa que la Ceftazidima Avibactam puede presentar aparentemente más riesgo de eventos adversos que el Doripenem, Cefepime e Imipenem+Cilastatina. Sin embargo, la diferencia del riesgo es estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ;  $RD=-0.05$ , IC 95%:  $-0.16, 0.07$ ). Aun así, no se presenta un impacto significativo en los EA entre los estudios ( $Z=0.81$ ,  $p=0.42$ ) (Tabla 7).

Tabla 7. Forest plot EA en ITU CA versus Doripenem



Fuente: Elaboración propia de los autores en el software RevMan 5.4.1

7.5.3 Eventos adversos en neumonía nosocomial incluida asociada a ventilador. En los pacientes con neumonía, se encontró que los eventos adversos se presentaron en un 75% con Ceftazidima Avibactam vs 74% con meropenem (leve o moderada y no relacionados con el tratamiento). Eventos adversos graves se presentaron en un 19% con Ceftazidima Avibactam y 13% con meropenem. Se consideraron cuatro eventos adversos graves relacionados con Ceftazidima Avibactam. Diarrea, hipocalcemia, anemia, constipación y emesis se presentaron en un 5% respectivamente. Eventos adversos serios se presentaron en un 19% y 13% respectivamente: desordenes respiratorios, torácicos, cardiacos y mediastinales. Cuatro eventos adversos serios se relacionaron con la Ceftazidima Avibactam: diarrea, síndrome coronario agudo, falla hepática subaguda y función hepática anormal (64).

7.5.4 Mortalidad. En los diversos estudios no se refirió mortalidad asociada al uso de CA o CAM.

## 8. DISCUSIÓN

Según los resultados de la presente revisión, la CA es un medicamento de uso reciente, que ha demostrado ser efectivo y seguro de igual forma que los carbapenémicos para tratar infecciones por gérmenes KPC, así como también BLEE.

Con respecto al metaanálisis, no se observó una elevada heterogeneidad estadística, lo cual es esperable ya que los estudios cuentan con características clínicas, biológicas y metodológicas similares.

En este sentido en cuanto a efectividad en las infecciones de vías urinarias complicadas, en este metaanálisis se encuentra un comportamiento clínico semejante al referido por Che et al en su estudio, quienes documentan que entre la Ceftazidima Avibactam y los carbapenémicos no se encontraron diferencias significativas en los resultados clínicos (diferencia 0.00 IC 95% -0.06 a 0.06,  $p=0.99$ ) y los resultados microbiológicos (diferencia 0.07 IC 95% -0.04 a 0.18,  $p=0.21$ ) (66), mientras que Zhong et al en otro estudio similar al anterior, mostró respuesta clínica comparable entre la Ceftazidima Avibactam y carbapenémicos o colistina (RR=0.99, IC 95%: 0.96–1.02; I<sup>2</sup>=0%), y no erradicación bacteriana inferior (RR=1.04, IC 95%: 0.93–1.17; I<sup>2</sup>=79.1%). Así mismo encontraron que en pacientes con bacterias resistentes a Ceftazidima se observó mejor respuesta en infecciones de vías urinarias complicadas (RR=1.13, IC 95%: 1.05–1.21)(67). En la población pediátrica también se encontró un comportamiento semejante al referido en nuestro estudio, así como también al mencionado en la literatura, presentado también semejanzas frente a BLEES, siendo consistentes los resultados en esta población con los estudios relacionados efectuados en adultos (52,55,56,68). Es necesario mencionar que el Avibactam frente a los gérmenes BLEES sensibles a C ha presentado la capacidad de modular la acción de resistencia, permitiendo el efecto de la Ceftazidima en la pared celular, tanto en adultos, como en niños con resultados similares (52,55,56).

En las infecciones intraabdominales, se ha observado que la asociación entre la Ceftazidima Avibactam y el Metronidazol demuestra no inferioridad frente al meropenem, lo cual también se presenta en el presente metaanálisis. Sin embargo, se deben considerar aspectos cruciales de la farmacocinética y farmacodinámica de estas moléculas, aun cuando esto no se abordó en nuestro análisis, dado que la Ceftazidima Avibactam y el Metronidazol son fácilmente susceptibles de afectarse por la función renal, a pesar de lo anterior, se ha referido que la efectividad de los tres no se ve afectada con ajustes según la excreción renal en pacientes con insuficiencia renal (69). Una de las razones que puede explicar lo anterior es que en el Avibactam, el aclaramiento renal es mayor que la fracción libre del fármaco y la tasa de filtración glomerular, fungiendo un papel relevante la secreción tubular en la eliminación renal del metabolito.

En neumonía se ha estimado mejoría clínica con Ceftazidima Avibactam, se ha demostrado no inferioridad de la Ceftazidima Avibactam frente a otros fármacos (52,55,57,58), lo cual se evidenció también en nuestro estudio. En este sentido al presentar un comportamiento similar al de las infecciones intraabdominales, se debe considerar de igual forma la función renal (70–72).

Los eventos adversos fueron menores en los casos de infección intraabdominal tratados con Ceftazidima avibactam más metronidazol en nuestro metaanálisis, presentando un menor riesgo que en los grupos con meropenem, similar a lo referido en la literatura. En las infecciones intraabdominales, aun cuando se han observado similares los eventos adversos de la Ceftazidima avibactam más metronidazol versus carbapenémicos y otros antibióticos frente a *Enterobacteriaceae* y otros gérmenes gran negativos, se considera que éstos en los tratamientos de Ceftazidima avibactam más metronidazol son atribuibles en gran parte al Metronidazol (66,67).

En un estudio reciente similar al nuestro, se documenta que no se encuentran diferencias significativas en la presentación de eventos adversos en pacientes tratados con Ceftazidima Avibactam. En dicho estudio en 467 pacientes se encontró una diferencia de riesgo de 0.00 IC 95% -0.02 a 0.03,  $p=0.81$  en los eventos adversos. En los eventos adversos serios fue superior la diferencia en los grupos de Ceftazidima Avibactam (diferencia de riesgo 0.02 IC 95% -0.00 a 0.04,  $p=0.06$ ) en 1113 casos (66). Otro metaanálisis muestra un comportamiento semejante al dar a entender que no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad y eventos adversos, ni en el análisis de subgrupos para los eventos adversos (RR=1.05, IC 95%: 0.99-1.12, I<sup>2</sup>=84%), ni para los eventos adversos serios (RR=1.22, IC 95%: 0.98-1.52, I<sup>2</sup>=0%) (67).

En la población pediátrica se puede encontrar un comportamiento diferente. En un estudio se documentaron eventos adversos en infecciones de vías urinarias complicadas (7.5%) en menores de 18 años, siendo considerable que anomalías anatómicas puedan estar relacionadas o casos de infecciones de vías urinarias complicadas recurrentes (63), pero llama la atención que, aunque en los adultos se presenten eventos adversos, aquellos pacientes pediátricos tratados con Cefepime no los presentaron. Sobre la flebitis, llama la atención que se relaciona en estudios con Ceftazidima, pero no se ha encontrado que sea significativa esa relación con Ceftazidima Avibactam (52,56,57,64,65). Los eventos adversos en los niños se fundamentan en la farmacocinética y los datos de seguridad provenientes en su mayoría de los estudios de la Ceftazidima (62,63), sin embargo, falta por dilucidar aún más los eventos adversos ocasionados por Ceftazidima Avibactam en los niños.

## 9. CONCLUSIONES

La CA presenta un comportamiento de no inferioridad frente a los carbapenémicos y Cefepime y demás antibióticos referidos en los estudios analizados, en infecciones intraabdominales, infección de vías urinarias no complicada y neumonía asociada al cuidado de la salud en términos de efectividad.

La Ceftazidima Avibactam es efectiva en el tratamiento de gérmenes KPC y BLEES especialmente *P. aeruginosa*, *Enterobacteriae* y *K. pneumoniae*.

No se observan diferencias importantes en los resultados clínicos entre la población pediátrica y adulta con la Ceftazidima Avibactam.

Se aprecia un patrón general de los eventos adversos similar al de los efectos clínicos, siendo más evidentes en los niños frente a cefepime.

La asociación entre la Ceftazidima Avibactam más Metronidazol ha demostrado ser útil en las infecciones intraabdominales, así como también presenta un comportamiento muy semejante al de la Ceftazidima Avibactam en infección de vías urinarias complicada y neumonía asociada al cuidado de la salud, asociada a ventilador y adquirida en comunidad. Sin embargo, el metronidazol se asocia a un número mayor de eventos adversos versus otros antibióticos.

Se debe considerar la dosificación de la Ceftazidima Avibactam de acuerdo con la tasa de filtración glomerular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA FM. Predictors of mortality in patients with infections due to multidrug resistant Gram negative bacteria: the study, the patient, the bug or the drug? *J Infect.* 2013; 66:401–14.
2. Bassetti M, Welte T WR. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Crit Care.* 2016;20(19).
3. Organización Panamericana de la Salud. Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica [Internet]. Washington; 2011. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/22-noviembre-2011-carbapenemasas-americas1.pdf>.
4. Organización Panamericana de la Salud. Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica [Internet]. 2011. Available from: [http://codeinep.org/wp-content/uploads/2017/02/22\\_noviembre\\_2011\\_carbapenemasas\\_americas1.pdf](http://codeinep.org/wp-content/uploads/2017/02/22_noviembre_2011_carbapenemasas_americas1.pdf).
5. Resurrección-Delgado C, Montenegro-Idrogo JJ, Chiappe-González A, Vargas-Gonzales R, Cucho-Espinoza C, Mamani-Condori DH et al. *Klebsiella pneumoniae* nueva Delhi metalo-betalactamasa en el hospital nacional Dos de Mayo. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(2):261–7.
6. Instituto Nacional de Salud. Circulación de Carbapenemasas tipo New Delhi Metalobetalactamasa (NDM), Colombia, 2011 a 2013 [Internet]. Bogotá; 2013. Available from: [http://www.saludcapital.gov.co/DSP/Infecciones Asociadas a Atencion en Salud/Normatividad/Alertas Circulares/310713\\_Iquen NDM.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/DSP/Infecciones_Asociadas_a_Atencion_en_Salud/Normatividad/Alertas_Circulares/310713_Iquen_NDM.pdf).
7. Lopez-Puello MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R G-MJ. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. *Med Intensiv.* 2011;35(1):41–53.
8. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resistencia antimicrobiana es un reto para sistemas de salud [Internet]. Resistencia antimicrobiana es un reto para sistemas de salud. 2017 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Resistencia-antimicrobiana-es-un-reto-para->

sistemas-de-salud.aspx.

9. Espinosa J, Cortés JA, Castillo JS L AL. Revisión sistemática de la resistencia antimicrobiana en cocos Gram positivos intrahospitalarios en Colombia. *Biomédica*. 2011;31(1):27–34.
10. Keepers TR, Gomez M, Celeri C et al. Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2597–5305.
11. Citron DM, Tyrrell KL, Merriam V GE. In vitro activity of ceftazidimeNXL104 against 396 strains of beta-lactamase-producing anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3616–20.
12. Haidar G, Clancy CJ, Shields RK et al. Mutations in blaKPC-3 that confer ceftazidime-avibactam resistance encode novel KPC-3 variants that function as extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e2534-16.
13. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D CC. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance DTR-P. aerug. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):169–83.
14. Cortés JA, Leal AL, Muñetón López G, Bravo-Ojeda JS, Nócua-Báez LC, Avila V, Silva E, Álvarez-Moreno CA, Espitia P, Gualtero SM, Valderrama SL, Guevara FO, Esparza G, Saavedra CH, Díaz JA V-RM. Guía de práctica clínica para la tamización de pacientes con riesgo de colonización por Enterobacteriales productores de carbapenemasas y el manejo de infecciones causadas por estas bacterias. *Rev Fac Med UNAL* [Internet]. 2021;69(3). Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/90140>
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan nacional de respuesta a los antimicrobianos [Internet]. Bogotá; 2018 p. 1–66. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/plan-respuesta-resistencia-antimicrobianos.pdf>.



16. Center for Disease Control and Prevention. Prevention C-C for DC and antibiotic resistance threats in the United States, 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>.
17. Jacoby GA M-PL. The new beta-lactamases. *NEJM*. 2010;352:380–91.
18. Spanik S, Krupova I, Trupl J et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother*. 1999;5:180–4.
19. Barber KE, Ortwine JK AR. Ceftazidime/Avibactam: Who says you can't teach an old drug new tricks? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(4):448–64.
20. K C. Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14:550–5.
21. Forest Pharmaceuticals I. Avycaz (ceftazidime-avibactam) injection. 2015.
22. Administration F-F and D. Draft guidance for industry: antibacterial therapies for patients with unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases [Internet]. USA; 2013. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidanceComplianceRegulatoryInformation/guidances/uCM359184.pdf>.
23. KA C. The cephalosporin antimicrobial agents: a comprehensive review. *J Vet Pharmacol Ther*. 1988;11:1–32.
24. TD M. The cephalosporin antibiotic agents—III. Third-generation cephalosporins. *Infect Control*. 1985;6:78–83.
25. Hayes MV OD. Mode of action of ceftazidime: affinity for the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli* K12, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 1983;12:119–26.
26. Amaral G, Bushee J, Cordan UG et al. Health 2020: a European policy framework

supporting action across government and society for health and well-being. *J Petrol.* 2013;369(1):1689–99.

27. Aktas Z, Kayacan C OO. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with  $\beta$ -lactams against gram-negative bacteria, including OXA-48  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Agents.* 2012;39:86–9.
28. Sader HS, Castanheira M, Mendes RE, Flamm RK, Farrell DJ JR. Ceftazidime-avibactam activity against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in U.S. medical centers in 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3656–9.
29. Control-ECDC EC for DP and antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net) [Internet]. Stockholm; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).
30. Control-ECDC EC for DP and antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. Stockholm; 2015. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
31. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Farrell DJ JR. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1684–92.
32. Flamm RK, Farrell DJ, Sader HS JR. Ceftazidime/avibactam activity tested against gram-negative bacteria isolated from bloodstream, pneumonia, intra-abdominal and urinary tract infections in US medical centres (2012). *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1589–98.
33. Dubreuil LJ, Mahieux S, Neut C, Miossec C PJ. Anti-anaerobic activity of a new  $\beta$ -lactamase inhibitor NXL104 in combination with  $\beta$ -lactams and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:500–4.
34. O'Callaghan CH, Acred P, Harper PB, Ryan DM, Kirby SM HS. GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1980;17:876–83.

35. Livermore DM, Warner M, Jamrozy D et al. In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in Enterobacteriaceae with KPC-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5324–30.
36. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3 expressing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(10):6605-7.
37. Shields RK, Clancy CJ, Hao B et al. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, and porin mutations on the in vitro activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:5793–7.
38. Lahiri SD, Walkup GK, Whiteaker JD et al. Selection and molecular characterization of ceftazidime-avibactam-resistant mutants in *Pseudomonas aeruginosa* strains containing derepressed AmpC. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1650–8.
39. Miossec C, Claudon M, Levasseur P BM. The  $\beta$ -lactamase inhibitor avibactam (NXL104) does not induce ampC  $\beta$ -lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Infect Drug Resist.* 2013;6:235–40.
40. Porres-Osante N, Dupont H, Torres C et al. Avibactam activity against extended-spectrum AmpC  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1715–6.
41. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M et al. Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:390–4.
42. DM L. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J Antimicrob Chemother.* 2011;47:247–50.
43. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Hujer AM et al. Unexpected challenges in treating multidrug-resistant gram-negative bacteria: resistance to ceftazidime-avibactam in archived isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1020–9.

44. Merdjan H, Rangaraju M TA. Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of avibactam alone and in combination with ceftazidime in healthy male volunteers: results of two randomized, placebo-controlled studies. *Clin Drug Investig.* 2015;35:307–17.
45. Tarral A MH. Effect of age and sex on the pharmacokinetics and safety of avibactam in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2015;37:877–86.
46. Tominaga N, Edeki T, Li J, Learoyd M, Bouw MR DS. Phase I study assessing the safety, tolerability, and pharmacokinetics of avibactam and ceftazidime-avibactam in healthy Japanese volunteers. *J Infect Chemother.* 2015;21:511–8.
47. Merdjan H, Tarral A, Haazen W, Evene E, Robertson M SC. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. In: Pharmacokinetics and tolerability of NXL104 in normal subjects and patients with varying degrees of renal insufficiency [abstract P1598]. Vienna, Austria; 2010.
48. Richards DM BR. Ceftazidime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs.* 1985;29:105–61.
49. GL D. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis.* 2003;36:42–50.
50. Bowker KE, Noel AR MA. 51st Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. In: Pharmacodynamics of NXL104 plus either ceftaroline or ceftazidime against an AmpC producing *Enterobacter* spp [abstract A2-556]. Chicago, IL; 2011.
51. Crandon JL, Schuck VJ, Banevicius MA et al. Comparative in vitro and in vivo efficacies of human simulated doses of ceftazidime and ceftazidime-avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6137–46.
52. Carmeli Y, Armstrong J, Laud P et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE):

a randomized, pathogen-directed. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:661–73.

53. Release A press. AstraZeneca's antibiotic Zavicefta met primary endpoints in Phase III trial for treatment of hospital-acquired pneumonia [Internet]. 2016. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2016/AstraZenecas-antibiotic-Zavicefta-met-primary-endpoints-in-Phase-III-trial-for-treatment-of-hospital-acquired-pneumonia-21072016.html>.
54. Agency EM. European public assessment report (EPAR): Zavicefta (ceftazidime/avibactam) [Internet]. 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004027/WC500210237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004027/WC500210237.pdf).
55. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: recapture, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis.* 2016;63(6):754–62.
56. Vazquez JA, González Patzán LD et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1921–31.
57. Mazuski JE, Gasink L, Armstrong J 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. Lucasti C, Popescu I, Ramesh MK, Lipka J SC. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1183–92.
59. Das S, Armstrong J, Mathews D, Li J ET. Randomized, placebo-controlled study to assess the impact on QT/QTc interval of suprathreshold doses of ceftazidime-avibactam or ceftaroline fosamil-avibactam. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:331–40.
60. Das S, Li J, Armstrong J, Learoyd M ET. Randomized pharmacokinetic and drug-drug

interaction studies of ceftazidime, avibactam, and metronidazole in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect.* 2015;3:e00172.

61. Vishwanathan K1, Mair S, Gupta A et al. Assessment of the mass balance recovery and metabolite profile of avibactam in humans and in vitro drug-drug interaction potential. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:932–42.
62. Bradley JS, Broadhurst H, Cheng K, Mendez M, Newell P, Prchlik M, Stone GG, Talley AK, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K, Zuzova A GA. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam plus metronidazole in the treatment of children  $\geq 3$  months to  $< 18$  years with complicated intra-abdominal infection: results from a phase 2, randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(8):816–24.
63. Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, Cheng K, Huang LM, MasCasullo V, Newell P, Stone GG, Tawadrous M, Wajsbrot D, Yates K GA. Safety and Efficacy of Ceftazidime-Avibactam in the treatment of children  $\geq 3$  months to  $< 18$  years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):920–8.
64. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, Song J, Taylor D, Laud PJ, Stone GG CJ. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):285–95.
65. Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, Song J, Laud PJ, Stone GG CJ. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(5):579–88.
66. Che H, Wang R, Wang J CY. Ceftazidime/avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):809–13.
67. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, Gu ZC, Zhang C, Gao Y CM. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(4):443–50.

68. Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D et al. Cefepine vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:639–44.
69. Pharmaceuticals C. US prescribing information [Internet]. Zerbaxa. 2013 [cited 2021 Jun 25]. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/206829lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206829lbl.pdf).
70. Li J, Zhou D, Das S et al. PK/PD target attainment analyses and assessment of dose adjustments for renal insufficiency for ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in patients with complicated intra-abdominal infection (cIAI), complicated urinary tract infection (cUTI) or nosocomial pneumon. In: PK/PD target attainment analyses and assessment of dose adjustments for renal insufficiency for ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in patients with complicated intra-abdominal infection (cIAI), complicated urinary tract infection (cUTI) or nosocomial pneumon. Orlando: American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting and Exposition; 2015.
71. AstraZeneca. Summary of product characteristics: Zavicefta. [Internet]. Summary of product characteristics: Zavicefta. 2016 [cited 2021 Jun 25]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/%0AEPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004027/WC500210234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/%0AEPAR_-_Product_Information/human/004027/WC500210234.pdf).
72. Allergan. AVYCAZ (ceftazidime-avibactam) for injection, for intravenous use: prescribing information [Internet]. AVYCAZ (ceftazidime-avibactam) for injection, for intravenous use: prescribing information. 2014. Available from: [http://pi.actavis.com/%0Adata\\_stream.asp?product\\_group=1957&p=pi&language=E](http://pi.actavis.com/%0Adata_stream.asp?product_group=1957&p=pi&language=E)

## ANEXOS



Anexo A. Presupuesto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Investigadores principales	\$2'000.000	\$2'000.000
Asesores	\$4'000.000	\$4'000.000
Equipos	\$3'000.000	\$3'000.000
Materiales	\$50.000	\$50.000
Viajes	\$0	\$0
Salidas de campo	\$0	\$0
Servicios técnicos	\$0	\$0
Capacitación	\$0	\$0
Bibliografía	\$100.000	\$100.000
Publicaciones y patentes	\$0	\$0
TOTAL	\$9'150.000	\$9'150.000

Anexo B. Cronograma

Actividades	Semanas																								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Realización Protocolo de Investigación	■	■	■	■	■																				
Sometimiento del protocolo al comité técnico científico y de ética						■																			
Piloto de formatos de recolección de información							■	■																	
Recolección de información									■	■	■														
Tabulación de los datos												■	■	■	■										
Análisis de los datos															■	■	■								
Redacción de informe final																		■	■						
Entrega de primer borrador de artículo																				■	■				
Entrega Artículo final																								■	■