

Nuevos antibióticos para multirresistentes: fortalezas y debilidades

Ojo de Markov número **setenta y uno** - marzo 2018

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos constituye actualmente una grave amenaza para la salud. A escala mundial, se considera que 700.000 personas mueren cada año por infecciones resistentes a los antibióticos. Si no se hace nada, se prevé que causen anualmente millones de muertes; para 2050, la resistencia a los antimicrobianos podría convertirse en una causa de muerte más común que el cáncer.

El problema deriva del mal uso de los antibióticos en medicina, del abuso de ellos en veterinaria y de las malas condiciones de higiene en centros sanitarios o en la cadena alimentaria. Otro factor que influye es la falta de innovación en el sector. La investigación de medicamentos recae principalmente en las compañías farmacéuticas, las cuales buscan un retorno económico. Tal y como está planteado el sistema, la industria invierte, principalmente, en la investigación de aquello que le resulta más rentable (como los fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas); y los antibióticos, que son un tratamiento de corta duración, no son su prioridad. Además, debido al problema de la multirresistencia, los antibióticos nuevos deben reservarse solo para cuando no hay alternativas o estas han fracasado, lo cual reduce más aún su cuota de mercado.

Ante esta crisis global de falta de antimicrobianos, es urgente actuar de forma coordinada e idear fórmulas para incentivar la investigación a nivel mundial. En 2012, la Unión Europea, en el marco de la Iniciativa sobre Medicamentos Innovadores (IMI), puso en marcha la mayor asociación público-privada del mundo, el programa [New DrugsforBad Bugs \(ND4BB\)](#), dotado con un presupuesto global de unos 700 millones de euros. En él confluyen académicos, otros socios públicos y empresas farmacéuticas para impulsar la invención de nuevos antibióticos. En junio de 2017, la Comisión Europea adoptó el [nuevo plan de acción sobre resistencia a los antimicrobianos](#), siendo la investigación de nuevos antibióticos uno de sus pilares. Por otro lado, la OMS en su deseo de guiar y promover la investigación y desarrollo (I+D) de nuevos antibióticos, en febrero de 2017 publicó la [primera lista de «patógenos prioritarios»](#) resistentes a los antibióticos. En este listado se incluyen las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana. Considera como prioridad crítica: *Acinetobacterbaumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* por su resistencia a carbapenemes ([ver entrada en el Portal del Medicamento](#)).

En la actualidad, las infecciones causadas por enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes productoras de betalactamasas de espectro extendido o de carbapenemasas, constituyen un grave problema de salud. Las opciones terapéuticas eficaces frente a estos patógenos son muy limitadas. Recientemente han sido autorizados en España dos nuevos antibióticos, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, con perfiles de sensibilidad prometedores. El desarrollo de resistencias a estos nuevos antibióticos es una preocupación, por lo que algunos expertos consideran que lo más prudente es reservarlos para los casos complicados y pacientes de mayor riesgo ([Rodríguez-Baño, et al. 2018](#)).

A continuación, se resumen las características de estos nuevos antibióticos y se analizan sus ventajas y limitaciones de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos.

	Indicación	Posología*	Espectro de acción
Ceftolozano/ tazobactam	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección intrabdominal complicada ▪ Infección urinaria complicada y pielonefritis aguda 	1/0,5g cada 8h (IV)	<ul style="list-style-type: none"> - Enterobacterias - Bacilos Gram negativos no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i>; no incluye <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> o <i>Acinetobacter</i>) - Bacilos Gram negativos no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i>; no incluye <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> o <i>Acinetobacter</i>) - Algunas bacterias exigentes en sus requerimientos nutricionales - Ciertos estreptococos y excepcionalmente algunos anaerobios
Ceftazidima/ avibactam	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infección intrabdominal complicada ▪ Infección urinaria complicada y pielonefritis aguda ▪ Neumonía nosocomial, incluyendo la asociada a ventilación mecánica ▪ Infecciones por Gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas 	2/0,5g cada 8h (IV)	<ul style="list-style-type: none"> - Enterobacterias - Bacilos Gram negativos no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i>; no incluye <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> o <i>Acinetobacter</i>)

* En pacientes con insuficiencia renal ajustar la dosis según se indica en las fichas técnicas ([Zerbaxa®](#) y [Zavicefta®](#))

Betalactamasas inhibidas potencialmente por estos antibióticos

Betalactamasas	Ceftolozano/ tazobactam	Ceftazidima avibactam
Clase A, incluyendo BLEE (CTX-M, SHV y TEM)	✓	✓
Clase A, carbapenemasas (KPC)	✗	✓*
Clase B, metalobetalactamasas-carbapenemasas- (VIM, NDM,IMP)	✗	✗
Clase C cefalosporinas(AmpC)	✗	✓
Clase D, carbapenemasas oxacilinasas (OXA-48)	✗	✓
Clase D, carbapenemasas oxacilinasas (OXA-23, -24, -58,-143,-235)	✗	✗

* Ya se han descrito resistencias a ceftazidima/avibactam de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas KPC (Shields, et al. *AntimicrobAgentsChemother.* 2017 Mar; 61).

Ceftolozano/tazobactam

1. Infección intrabdominal complicada (IIAc)

Ceftolozano/tazobactam (1/0,5g cada 8h) asociado a metronidazol (500mg cada 8h) ha demostrado eficacia en términos de no inferioridad frente a meropenem (1 g cada 8h), tanto para la variable principal como para las secundarias (estudio ASPECT-clAI).

Limitaciones

La población incluida en el estudio contempla demasiados pacientes con foco primario de infección de apéndice (≈50%); la guía de la EMA recomienda un máximo de 30%. En general, los pacientes incluidos presentan poca gravedad (puntuaciones de APACHE bajas y mejoría con pocos días de tratamiento).

La eficacia no ha quedado demostrada en los siguientes subgrupos de pacientes: graves (APACHE>10), mayores de 65 años, con insuficiencia renal y con infección en una localización distinta al apéndice. En estos subgrupos la tasa de curación de ceftolozano/tazobactam fue inferior a la obtenida con meropenem.

2. Infección urinaria complicada (ITUc)

Ceftolozano/tazobactam (1/0,5g cada 8h) ha demostrado eficacia en términos de no inferioridad frente a levofloxacino (750 mg cada 24 h), principalmente en pacientes con pielonefritis (estudio ASPECT-cUTI).

Limitaciones

- Inadecuado comparador: según las pruebas de sensibilidad del estudio, un 30% de las bacterias gram negativas y un 57% de las gram positivas eran resistentes a levofloxacino, lo que introduce un claro sesgo en los resultados.
- La mayoría de los pacientes incluidos presentan pielonefritis (80%), lo que supone que la demostración de eficacia en otras ITUc se basa en tan solo 60 vs 66 pacientes por brazo. La EMA sugiere que ITUc y pielonefritis deben estudiarse por separado y, de no ser así, el porcentaje de pacientes con pielonefritis debe limitarse.
- En pacientes con ITUc y sensibles a levofloxacino la no inferioridad de ceftolozano/tazobactam no ha sido demostrada.
- Escaso número de infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, lo que limita las conclusiones de eficacia en estos microorganismos.
- En pacientes con insuficiencia renal grave, alteración frecuente en este tipo de infecciones, se desconoce la dosis adecuada y seguridad de este fármaco ya que fueron excluidos del ensayo.
- Baja representación de pacientes >65 años.

Bacteriemias

La experiencia de ceftolozano/tazobactam en pacientes con bacteriemia se reduce a un número pequeño de casos, por lo que los datos sobre su eficacia son limitados para extraer conclusiones.

Neumonía nosocomial

En esta indicación ceftolozano/tazobactam no está autorizado. Se está realizando un ensayo clínico fase III con dosis dobles a las utilizadas en las anteriores indicaciones, pero todavía no se conocen los resultados.

Seguridad

El perfil de seguridad de ceftolozano/tazobactam ha resultado aceptable y similar al de los comparadores en los diferentes ensayos clínicos.

Lugar en terapéutica

Ceftolozano/tazobactam (ZERBAXA®)

- Teniendo en cuenta las limitaciones descritas, de forma general se considera que en IIAC e ITUc es preferible usar otros antimicrobianos indicados en primera línea (cefalosporinas, betalactámicos asociados a inhibidores de las betalactamasas, carbapenemes, quinolonas y colistina).
- En las infecciones en las que se sospeche microorganismos productores de BLEE se valorará el uso de otras alternativas, especialmente en los pacientes más graves.
- En pacientes adultos en elevado riesgo de infección por bacterias gram-negativas multirresistentes y especialmente con mayor probabilidad de aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, enfocándose principalmente en los casos más complicados por la comorbilidad del paciente (ingresados en UCI, inmunodeprimidos, neutropénicos) o por la gravedad de la infección (sepsis urinaria, infección de orina relacionada con la sonda, peritonitis secundarias o terciarias).
- La elección del tratamiento en estas situaciones será individualizada según antibiograma, datos de eficacia y riesgo de toxicidad.

En rojo, criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud

Bibliografía consultada: Informe de evaluación de la EMA; Informe de posicionamiento terapéutico; estudio ASPECT-clAI; estudio CENIT; estudio ASPECT-cUTI; evaluación crítica (*Therapeutics and ClinicalRisk Management 2016*).

Ceftazidima/avibactam

1. Infección intrabdominal complicada

Ceftazidima/avibactam (2/0,5g cada 8 h) en combinación con metronidazol (500mg cada 8h) ha demostrado la no inferioridad frente a meropenem (1g cada 8h) -estudio RECLAIM I, II y III-. En pacientes más graves (APACHE II>10) las tasa de curación del grupo de ceftazidima/avibactam fue inferior a la obtenida con meropenem.

Limitaciones

- El porcentaje de infecciones debidas a perforación de apéndice supera el 30% recomendado por la EMA. La gravedad de las infecciones fue baja (APACHE<10 en el 80% de los casos).
- Pacientes con insuficiencia renal mostraron resultados inconsistentes. La tasa de curación en esta población fue inferior para ceftazidima/avibactam que para el comparador meropenem. Se ha postulado que podría deberse a infradosificación de ceftazidima/avibactam, por lo que la dosis recomendada en ficha técnica es más alta que la usada en los ensayos. Existe cierta incertidumbre sobre la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- La eficacia en pacientes graves (APACHE II>10) es inferior a la del comparador.
- No se pueden extraer conclusiones de eficacia para patógenos con resistencias producidas por carbapenemasas, ya que estas cepas apenas estuvieron representadas. La mayoría de patógenos resistentes a ceftazidima fueron productores de BLEE (en torno 80%).

2. Infección urinaria complicada

Ceftazidima/avibactam (2/0,5g cada 8 h) ha demostrado eficacia en términos de no inferioridad frente a doripenem (500mg cada 8h) (estudio RECAPTURE).

Limitaciones

- Inadecuado comparador para nuestro ámbito, doripenem fue retirado por razones de seguridad.
- Bajo número de pacientes con ITUc; la mayoría de pacientes incluidos presentan pielonefritis (72%).
- La prevalencia de infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE fue del 19%. Sobre otro tipo de resistencias no hay datos documentados.

3. Neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica

Ceftazidima/avibactam ha demostrado eficacia en términos de no inferioridad frente a meropenem (estudio REPROVE, [Lancet, dic 2017](#)).

Limitaciones

- No se pueden extraer conclusiones de eficacia para patógenos con resistencias producidas por carbapenemasas. Se consideró criterio de exclusión pacientes en los que el patógeno aislado al principio no fuera susceptible de responder a alguno de los brazos de tratamiento.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada y grave no se puede concluir eficacia. Tras el fracaso de curación obtenido en esta población en el estudio RECLAIM, en el que ceftazidima-avibactam fue administrado cada 12h, el protocolo del estudio REPROVE fue modificado. Los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave que inicialmente recibieron la dosis cada 12h fueron excluidos del análisis.
- No se ha comparado con regímenes de meropenem distintos a 1 g/8h, es decir infusiones prolongadas o continuas.

4. Infecciones causadas por gram negativos en pacientes con opciones limitadas

Esta indicación se apoya en los datos microbiológicos, ya que avibactam inhibe algunas carbapenemasas, BLEE y enzimas AmpC, por lo que es esperable que la combinación con ceftazidima sea de utilidad para el tratamiento de infecciones causadas por gram negativos que se encuentren dentro del espectro de actividad de ceftazidima. No se dispone de ensayos clínicos que apoyen esta indicación.

Bacteriemias

En todos los ensayos el número de pacientes incluidos con bacteriemia es muy reducido para extraer conclusiones.

Seguridad

En el estudio REPROVE la tasa de eventos adversos graves fue superior en el brazo de ceftazidima/avibactam a la obtenida con meropenem (19% vs 13%). En estos eventos adversos graves se incluyó muerte (no incluye la muerte por progresión), amenaza para la vida, prolongación de la estancia hospitalaria, etc.

Lugar en terapéutica

Ceftazidima/avibactam (ZAVICEFTA®)

- En las infecciones en las que se sospeche microorganismos productores de BLEE se valorará el uso de otras alternativas, especialmente en los pacientes más graves.
- En infecciones muy graves producidas por cepas resistentes a carbapenems (Carbapenemasas de clase A de Ambler, por ejemplo, carbapenemasas de *K. pneumoniae* [KPCs]) y Betalactamasas clase D de Ambler (OXA-carbapenemasas, incluyendo OXA-48) cuando no exista una alternativa terapéutica. En pautas de tratamiento empírico, la indicación de ceftazidima avibactam ha de limitarse a situaciones excepcionales de cuadro infeccioso grave en pacientes colonizados por *Klebsiella* productora de KPC o OXA-48. Con objeto de preservar la actividad de avibactam, resulta trascendente asegurar su indicación adecuada mediante los programas de política de antibióticos.
- Antes de usar ceftazidima/avibactam se valorarán otras alternativas de primera línea, como pueden ser las combinaciones sinérgicas de antibióticos (ej. colistimetato+tigeciclina; aminoglicósido+tigeciclina, etc.)
- La elección del antibiótico será individualizada según antibiograma. Hay que tener en cuenta que ya se han descrito cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas KPC resistentes a ceftazidima/avibactam.

En rojo, criterios de financiación del Sistema Nacional de Salud

Bibliografía consultada: Informe de evaluación de la EMA; Informe de posicionamiento terapéutico; estudio RECLAIM I, II y III; estudio RECAPTURE; estudio REPROVE.

Conclusiones

- El aumento de los microorganismos multirresistentes se ha convertido en un problema de salud pública
- Los nuevos antibióticos deben ser reservados y antes de utilizarlos valorar otras alternativas
- La estrategia terapéutica debe individualizarse de acuerdo con la sensibilidad antibiótica, la gravedad de la infección y las características del paciente. En este sentido, es recomendable consultar a los equipos PROA de cada centro para que asesoren sobre el manejo terapéutico de este tipo de infecciones tan complejas.

Autora: Belén Calabozo Freile

Revisores: Julio Valdueza Beneitez y Jorge Elízaga Corrales