

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO DE AZTREONAM CON
CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM PARA INFECCIONES PROVOCADAS POR
Acinetobacter baumannii MULTIDROGORRESISTENTE, REVISIÓN NARRATIVA

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA

PRESENTADO POR
ISMENIA MARGARITA AMAYA JUÁREZ

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

OCTUBRE 2024
SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

HOSPITAL NACIONAL EL SALVADOR

LICENCIADA MAYRA ALEJANDRA BRACETY TORRES

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORA DE AREA EN SALUD PÚBLICA

LICENCIADA ROXANA MARÍA MIRANDA DE QUINTANILLA

ASESOR

DOCTOR CARLOS ALBERTO GALDÁMEZ

TUTORA

LICENCIADA THANIA GISSELLA BENÍTEZ LÓPEZ

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por ser mi fuente de sabiduría y fortaleza, por abrazarme en los momentos de debilidad, por guiarme en este camino académico hasta alcanzar la meta.

A mi padre por su amor incondicional, su trabajo y sacrificio cada día. A mi madre y a mi tía por sus palabras de apoyo siempre. A mi hermano mayor por creer en mí y motivarme a llegar hasta el final. A mi hermano menor que con sus ocurrencias fortaleció mis ganas de culminar la carrera.

A mis amigas por compartir cada momento dando palabras de ánimo, ese apoyo emocional que sin duda confortaron mis momentos más difíciles.

A todos los que de alguna manera formaron parte de esta etapa en mi vida, Gracias.

ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
ABREVIATURAS	
RESUMEN	
CAPÍTULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO II	
2.0 OBJETIVOS	12
CAPÍTULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	14
3.1 Datos clínicos de Aztreonam	14
3.2 Propiedades farmacológicas	16
3.3 Eficacia clínica y seguridad	16
3.4 Propiedades farmacocinéticas	16
3.5 Datos clínicos de ceftazidima-avibactam	17
3.6 Propiedades farmacológicas	18
3.7 Eficacia clínica y seguridad	19
3.8 Propiedades farmacocinéticas	19
3.9 Estructura de la revisión narrativa	21
3.9.1 Título	22
3.9.2 Resumen	22
3.9.3 Palabras claves	22
3.9.4 Introducción	22
3.9.5 Discusión	22
3.9.6 Figuras	22
3.9.7 Conclusiones	22

3.9.8 Referencias bibliográficas	22
CAPÍTULO IV	
4.0 REVISIÓN NARRATIVA	24
CAPÍTULO V	
5.0 CONCLUSIONES	42
CAPÍTULO VI	
6.0 RECOMENDACIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

ABREVIATURAS

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

ATM: Aztreonam

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

CAZ: Ceftazidima-aztreonam

CRE: Resistente a Carbapenémicos

CZA -ATM: Aztreonam- Ceftazidima- Avibactam

Dosis de carga: Es la dosis inicial con la que se permite alcanzar de forma rápida niveles terapéuticos del fármaco.

IDSA: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América

IIAc: Infección intraabdominal complicada

ITUc: Infección complicada del tracto urinario

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

MBL: Metalobetalactamasa

MDR: Multidrogorresistente

NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital

NAV: Neumonía Asociada a Ventilación mecánica

PBP: Proteínas de Unión a Penicilinas

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

NAH: Neumonía adquirida en hospital

NAV: Neumonía asociada a ventilación

NDM: Metalobetalactamasa de Nueva Delhi

TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo. Es una prueba que puede ayudar a determinar si ciertos síntomas son causados por el trastorno obsesivo compulsivo o por una afección de salud.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

RESUMEN

La revisión narrativa describe el uso del tratamiento combinado de aztreonam con ceftazidima–avibactam dado que en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional El Salvador se observa la prescripción para infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente. Con la finalidad de coleccionar información como propiedades farmacológicas de ambos medicamentos, causas de prescripción y perfil de seguridad de aztreonam y ceftazidima–avibactam, se indaga en estudios clínicos de la base de datos PubMed, retomando las instrucciones que sigue la revista ALERTA. Considerando la información consultada se determinó que la efectividad del medicamento aztreonam con ceftazidima más avibactam ha sido evidenciada en estudios clínicos para bacterias gran negativas que tienen multirresistencia, esto se debe al aprovechamiento de aztreonam contra los productores de metalobetalactamasas, ya que las metalobetalactamasas son capaces de hidrolizar todos los β -lactámicos, excepto el monobactam aztreonam; esta combinación de medicamentos sigue en estudios es por eso que los casos presentados en esta revisión no recomiendan una dosis fija que sea efectiva, ya que por precaución especial se debe tener en cuenta que se ajusta la dosis en casos donde la función renal este comprometida. Por ello es importante que el personal de salud se mantenga alerta sobre nuevos estudios que detallen la farmacocinética del uso combinado de la terapia, además de la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

Las Prácticas Profesionales Supervisadas es una modalidad de trabajo de grado que ofrece la Facultad de Química y Farmacia, para que los estudiantes se involucren de primera mano con un ambiente laboral y adquieran experiencia realizando procesos operativos como administrativos en instituciones afines a la profesión.

En el periodo de seis meses se realizó la Práctica Profesional Supervisada, específicamente en el área de Farmacia del Hospital Nacional El Salvador, donde se observó que en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos con frecuencia se prescribe el medicamento aztreonam con ceftazidima-avibactam, para el tratamiento de infecciones causadas por la bacteria *Acinetobacter baumannii*, en el año 2022 al 2023 cerca de 34 pacientes fueron diagnosticados y tratados con esta combinación.

La bacteria *Acinetobacter baumannii* es considerada un patógeno de gran importancia por poseer elevada tasa de mortalidad debido a las infecciones que provoca, por su fácil proliferación y la capacidad de resistencia. Según la Organización Panamericana de la Salud es la resistencia a los antimicrobianos la próxima pandemia mundial de manera que algunos infectólogos hacen pruebas empíricas de medicamentos combinados para combatir la multidrogorresistencia generada por las bacterias, abriendo paso a investigaciones con estudios clínicos para que el uso de estos sea aprobado.

En el presente trabajo como parte de la tercera etapa de las Prácticas Profesionales Supervisadas se da a conocer el producto final que para el caso se trata de un artículo de tipo revisión narrativa, con el título Efectividad del tratamiento combinado de aztreonam con ceftazidima-avibactam para infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, el formato del artículo sigue instrucciones dadas por la Revista ALERTA que es una revista científica de El Salvador y la revisión se fundamenta con artículos de estudios clínicos de la base de datos PubMed.

La revisión narrativa muestra los resultados de una búsqueda de información enfocada en la multirresistencia de la bacteria *Acinetobacter baumannii*, lugares en los que habita y la importancia que tiene como patógeno gramnegativo. Enfocado también en las propiedades farmacológicas de aztreonam, ceftazidima-avibactam, mecanismo de acción, la forma de administración y más datos clínicos. También se detalla la causa por la que se prescribe la terapia combinada y se caracteriza el perfil de seguridad.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Revisar la efectividad del tratamiento combinado de aztreonam con ceftazidima - avibactam para infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Describir las propiedades farmacológicas de aztreonam y ceftazidima - avibactam.

2.2.2 Identificar las causas por las cuales se prescribe la terapia combinada de aztreonam con ceftazidima - avibactam en infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente.

2.2.3 Relatar estudios clínicos que evidencien la efectividad del uso combinado de aztreonam y ceftazidima-avibactam.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO AZTREONAM

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, monobactámicos, código ATC: J01DF01.

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable en presentación de frasco vial con 1 gramo de aztreonam¹.

3.1 Datos clínicos

3.1.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones del tracto urinario: Incluyendo pielonefritis y cistitis (iniciales y recurrentes) y bacteriuria asintomática, incluidas las debidas a patógenos resistentes a los aminoglucósidos, cefalosporinas o penicilinas. Infecciones urogenitales o anorrectales agudas no complicadas debidas a cepas productoras o no de betalactamasa. Infecciones del tracto respiratorio inferior: Incluyen neumonía, bronquitis e infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística².

3.1.2 Posología y forma de administración

La dosis diaria de Aztreonam es de 1 a 8 g en dosis iguales. La dosis habitual es de 3 a 4 g al día. La dosis máxima recomendada es de 8 g al día. La dosis y la vía de administración deben determinarse en función de la susceptibilidad de los microorganismos causantes, la gravedad de la infección y el estado del paciente².

Dosis de carga. No aplica (si en ajuste renal)¹.

Se recomienda la vía intravenosa en pacientes que requieran dosis únicas superiores a 1 g, o aquellos con septicemia bacteriana, absceso parenquimatoso localizado (por ejemplo, absceso intraabdominal), peritonitis, meningitis u otras infecciones sistémicas graves o potencialmente mortales².

Pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal transitoria o persistente pueden producirse concentraciones séricas prolongadas de aztreonam. Por lo tanto, después de una dosis inicial

habitual, la dosis de aztreonam debe reducirse a la mitad en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado entre 10 y 30 ml/min/1,73 m².

Forma de administración

Aztreonam para inyección en viales de 1 g o 2 g.

Una vez añadido el diluyente, el contenido debe agitarse inmediata y enérgicamente. Los viales de Aztreonam reconstituido no están destinados a un uso en dosis múltiples y cualquier solución no utilizada de una dosis única debe desecharse. Dependiendo del tipo y la cantidad de diluyente, el pH varía de 4,5 a 7,5 y el color puede variar de incoloro a amarillo pajizo claro, que puede desarrollar un ligero tinte rosado al reposar; sin embargo, esto no afecta a la potencia².

3.1.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos.

Insuficiencia renal/hepática:

En pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática, se recomienda una cuidadosa observación clínica durante el tratamiento¹.

3.1.4 Advertencia y precauciones de empleo.

Reacciones alérgicas

Los antibióticos, al igual que otros fármacos, deben administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a compuestos estructuralmente relacionados. Si se produce una reacción alérgica, suspenda el medicamento e inicie tratamientos de apoyo según corresponda².

3.1.5 Interacción con otros medicamentos

La administración concomitante de probenecid o furosemida y aztreonam produce aumentos clínicamente insignificantes en los niveles séricos de aztreonam².

3.1.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

El aztreonam está contraindicado durante el embarazo ya que atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal².

3.1.7 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de este medicamento son, en general, leves y transitorias. Aproximadamente, entre el 5-10% de los pacientes puede experimentar algún tipo de reacción adversa, aunque sólo es necesario suspender el tratamiento en menos de un 2% de los pacientes¹.

3.1.8 Sobredosis

El uso de terapias que contienen betalactámicos, incluido aztreonam, puede causar encefalopatía (por ejemplo, confusión, alteración de la conciencia, epilepsia, trastornos del movimiento), particularmente en pacientes con insuficiencia renal y en asociación con sobredosis de betalactámicos².

3.2 Propiedades farmacológicas

3.2.1 Mecanismo de acción

Aztreonam es activo in vitro frente a un amplio espectro de patógenos aerobios gramnegativos incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*. La acción bactericida de aztreonam se produce por la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana debido a la alta afinidad de aztreonam por la proteína 3 ligadora de penicilina (PBP3)¹.

3.3 Eficacia clínica y seguridad

El aztreonam fue bien tolerado en una serie exhaustiva de estudios preclínicos de toxicidad y seguridad².

Los estudios toxicológicos genéticos realizados in vivo e in vitro con aztreonam en varios modelos estándar de laboratorio, no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico a nivel de genes o cromosomas¹.

3.4 Propiedades farmacocinéticas

Las infusiones intravenosas únicas de 30 minutos de 0,5 g, 1,0 g y 2,0 g en voluntarios sanos produjeron niveles séricos máximos de 54, 90 y 204 mg/L, y las inyecciones intravenosas únicas de 3 minutos de las mismas dosis produjeron niveles máximos de 58,

125 y 242 mg/L. Los niveles máximos de aztreonam se alcanzan aproximadamente una hora después de la administración intramuscular. Después de dosis únicas idénticas intramusculares o intravenosas, las concentraciones séricas son comparables al cabo de 1 hora (1,5 horas desde el inicio de la infusión intravenosa), con pendientes similares de concentraciones séricas a partir de entonces².

3.4.1 Distribución

La administración intramuscular o intravenosa de una dosis única de 500 mg o 1 g de Aztreonam, cada 8 horas durante siete días a voluntarios sanos no produjo acumulación aparente de aztreonam ni modificación de las características de disponibilidad. La unión a proteínas séricas alcanzó un promedio del 56%, independientemente de la dosis¹.

3.4.2 Eliminación

En sujetos sanos, el aztreonam se excreta en la orina aproximadamente por igual mediante secreción tubular activa y filtración glomerular. La excreción urinaria de una dosis parenteral única se completó prácticamente 12 horas después de la inyección³.

3.4.3 Precauciones especiales de conservación

Antes de abrir el vial: conservar en el embalaje original. No conservar a temperatura superior a 25 ° C¹.

FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

Grupo farmacoterapéutico: Antibacterianos de uso sistémico, otros antibacterianos betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación, código ATC: J01DD52¹.

ceftazidima- avibactam 2g/0,5g polvo para concentrado para solución para perfusión¹.

3.5 Datos clínicos

3.5.1 Indicaciones terapéuticas

Ceftazidima- avibactam está indicado en adultos y pacientes pediátricos de 3 meses de edad y mayores para el tratamiento de las siguientes infecciones.

Infección intraabdominal complicada (IIAc).

Infección complicada del tracto urinario (ITUc), incluyendo pielonefritis.

Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)¹.

3.5.2 Posología y forma de administración

Vía intravenosa. Ceftazidima- avibactam se administra mediante perfusión intravenosa durante 120 minutos en un volumen de perfusión adecuado².

Dosis de carga. No aplica¹.

Insuficiencia renal

Ceftazidima y avibactam se eliminan por vía renal, por lo que debe reducirse la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal¹.

3.5.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección.

Hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano de cefalosporina.

Hipersensibilidad grave (p. ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de agente antibacteriano β -lactámico (p. ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos)².

3.5.4 Advertencia y precauciones de empleo.

La ceftazidima y el avibactam se eliminan por vía renal, por lo que la dosis debe reducirse en función del grado de insuficiencia renal. En ocasiones, se han descrito secuelas neurológicas, como temblor, mioclonías, estado epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma, con ceftazidima cuando no se ha reducido la dosis en pacientes con insuficiencia renal².

3.5.5 Interacción con otros medicamentos

El tratamiento concomitante con dosis altas de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (p. ej. furosemida) puede afectar negativamente a la función renal².

3.5.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han estudiado los efectos de ceftazidima/avibactam sobre la fertilidad en humanos. Ceftazidima/avibactam sólo debe utilizarse en mujeres embarazadas cuando el beneficio potencial supera el posible riesgo. Ceftazidima se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades¹.

3.5.7 Reacciones adversas

En siete ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3, se incluyeron 2.024 adultos que fueron tratados con ceftazidima/avibactam. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ceftazidima/avibactam fueron test de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea. Las náuseas y la diarrea fueron generalmente de intensidad leve o moderada¹.

3.5.8 Sobredosis

La sobredosis con ceftazidima/avibactam puede producir secuelas neurológicas, incluyendo encefalopatía, convulsiones y coma por el componente ceftazidima.

Los niveles séricos de ceftazidima pueden reducirse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal. A lo largo de un período de hemodiálisis de 4 horas, se eliminó el 55% de la dosis de avibactam¹.

3.6 Propiedades farmacológicas

3.6.1 Propiedades farmacodinámicas

Existen datos in vitro sobre la eficacia de la ceftazidima contra una amplia variedad de otras bacterias, como *Acinetobacter baumannii* y *Neisseria gonorrhoeae*, pero no hay estudios clínicos claros que respalden el uso de ceftazidima para infecciones causadas por estas bacterias³.

3.6.2 Mecanismo de acción

La pared celular bacteriana, que se encuentra en la periferia de las bacterias grampositivas y dentro del periplasma de las bacterias gramnegativas, comprende un polímero

glucopeptídico sintetizado a través de la reticulación de glucanos a tallos peptídicos en sacáridos alternados, que se conoce comúnmente como peptidoglicano. La formación, el reciclado y la remodelación de la pared celular requieren numerosas enzimas, incluida una familia de enzimas con un carácter de sitio activo similar a pesar de funciones distintas y a veces superpuestas como carboxipeptidasas, endopeptidasas, transpeptidasas y transglicosilasas, conocidas como "proteínas de unión a penicilina" (PBP). La inhibición de una o más PBP esenciales da como resultado una alteración de la homeostasis de la pared celular y pérdida de la integridad celular³.

3.7 Eficacia clínica y seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción o genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ceftazidima ni con avibactam¹.

3.8 Propiedades farmacocinéticas

3.8.1 Distribución

La unión de ceftazidima y avibactam a proteínas humanas es aproximadamente del 10% y del 8%, respectivamente. Los volúmenes de distribución en el estado estacionario de ceftazidima y avibactam son de aproximadamente 17 L y 22 L respectivamente, en adultos sanos tras dosis múltiples de 2 g/0,5 g de ceftazidima/avibactam perfundidas durante 2 horas cada 8 horas. Tanto ceftazidima como avibactam penetran en el fluido de revestimiento epitelial bronquial humano en la misma cantidad, con concentraciones de aproximadamente el 30% de las concentraciones plasmáticas¹.

3.8.2 Eliminación

La semivida terminal ($t_{1/2}$) de ceftazidima y avibactam es de aproximadamente 2 h tras de la administración intravenosa. Ceftazidima se excreta inalterada en la orina mediante filtración glomerular; aproximadamente el 80-90% de la dosis se recupera en la orina dentro de las 24 h. Avibactam se excreta inalterado en la orina con un aclaramiento renal de aproximadamente 158 ml/min, lo que sugiere secreción tubular activa además de la

filtración glomerular. Aproximadamente el 97% de la dosis de avibactam se recupera en la orina, el 95% dentro de las primeras 12 h. Menos del 1% de ceftazidima se excreta por vía biliar y menos del 0,25% de avibactam se excreta en las heces¹.

3.8.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

El vial reconstituido debe utilizarse inmediatamente¹.

Las Directrices de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) en el año 2022 recomiendan para pacientes con infecciones graves causadas por CRE portadores de metalo- β -lactamasas y/o resistentes a nuevas monoterapias antibióticas, sugerimos terapia combinada de aztreonam y ceftazidima-avibactam⁴.

Según la guía de 2023 de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas sobre el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a los antimicrobianos. La terapia combinada se recomienda en dosis de: ceftazidima-avibactam: 2,5 g IV cada 8 h, infundido durante 3 h más aztreonam: 2 g IV cada 6–8 h (dosis cada 6 h preferida si es posible), infundido durante 3 h⁵.

3.9 Instrucciones de la revista ALERTA para la estructura de la revisión narrativa.

El texto debe tener un máximo de 3500 palabras y un mínimo de 2500 (sin incluir referencias bibliográficas, resumen y texto de figuras y tablas).

Según la Revista ALERTA la revisión narrativa debe tener los siguientes apartados⁶.

3.9.1 Título del artículo. Debe contener quince palabras a menos. No se permiten siglas ni abreviaturas

Título en inglés

3.9.2 Resumen. Un único párrafo de 200 palabras como máximo. El resumen debe ser una presentación objetiva del artículo. Debe tener el siguiente estilo de resúmenes no estructurado. Definir el problema en un contexto amplio. Señala el objetivo del estudio. Incluye las principales conclusiones o interpretaciones. No deben incluirse citas bibliográficas, siglas, ni abreviaturas.

- 3.9.3 Palabras claves. Se permite un máximo de 5 palabras claves, mínimo 3 palabras. Las palabras claves en español deben ser tomadas de los Descriptores de Ciencias de la Salud.
- 3.9.4 Introducción. La introducción debe contextualizar el problema que se ha identificado, su estado actual y su importancia. Debe citar las publicaciones más importantes. Finalmente, mencione brevemente el objetivo principal del manuscrito. La revista ALERTA verifica los manuscritos que recibe a través de diferentes herramientas y no acepta aquellos que contengan más del 5 % de coincidencia con otros textos.
- 3.9.5 Discusión. La discusión debe exponer de manera general la selección de la información y el análisis realizado. Debe facilitar la comprensión del problema, bajo una fundamentación teórica y expresar un análisis crítico de la evidencia científica existente o de reflexión por parte del autor.
- 3.9.6 Figuras. Solo si fuere necesario Máximo 3
- 3.9.7 Conclusión. Debe expresar de manera clara y breve, los principales hallazgos del estudio y el significado que este tiene para comprender el problema. Debe dar respuesta al objetivo del estudio.
- 3.9.8 Referencias bibliográficas.
- La revista ALERTA adopta el formato Vancouver para las referencias bibliográficas.
 - Serán máximo 50 y mínimo 30, y de antigüedad no mayor a 5 años.

CAPÍTULO IV

4.0 REVISIÓN NARRATIVA

Efectividad del tratamiento combinado de aztreonam con ceftazidima - avibactam para infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, revisión narrativa.

Resumen

El número limitado de opciones terapéuticas para tratar las infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* y el incremento de resistencia antimicrobiana representan un problema inminente del sistema de salud en el mundo. Haciendo combinaciones empíricas de antibióticos se busca tener opciones viables, para el caso de aztreonam con ceftazidima-avibactam se ha evidenciado efectividad en casos de multidrogorresistencia ya que por su parte el aztreonam tiene actividad contra patógenos productores de metalobetalactamasas y avibactam inhibidor de las beta-lactamasas no beta-lactámicos de amplio espectro. Aunque la combinación no está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos que es la agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos, se sigue en investigación a través de estudios clínicos en los que se ha alcanzado curación en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas y más datos que respaldan el uso de aztreonam-avibactam para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas. Hasta el momento la evidencia clínica concuerda con resultados del uso empírico y no se detectan eventos adversos graves por lo que el uso de la combinación aztreonam con ceftazidima-avibactam es una terapia prometedora para tratar infecciones provocadas por bacterias gramnegativas multidrogorresistentes.

Palabras claves: efectividad, betalactamasas, *Acinetobacter baumannii*.

Effectiveness of combination treatment of aztreonam with ceftazidime - avibactam for infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, narrative review.

Abstract

The limited number of therapeutic options to treat infections caused by *Acinetobacter baumannii* and the increase in antimicrobial resistance represent an imminent problem of the health system in the world. By making empirical combinations of antibiotics, we seek to have viable options. In the case of aztreonam with ceftazidime-avibactam, effectiveness has been demonstrated in cases of multidrug resistance since, for its part, aztreonam has activity against pathogens that produce metallo-beta-lactamases and avibactam is a beta-lactamase inhibitor. non-broad-spectrum beta-lactams. Although the combination is not approved, it continues to be investigated through clinical studies in which cure has been achieved in patients with complicated intra-abdominal infections and more data supports the use of aztreonam-avibactam for the treatment of serious infections caused by gram-negative bacteria. To date, the clinical evidence agrees with the results of empirical use and no adverse reactions have been detected, so the use of the combination aztreonam with ceftazidime-avibactam is a promising therapy for multidrug-resistant gram-negative bacteria.

Keywords: effectiveness, beta-lactamases, *Acinetobacter baumannii*.

Introducción

Las infecciones bacterianas causadas por patógenos gramnegativos multidrogorresistente (MDR), incluidas las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y resistentes a carbapenémicos (CRE), están aumentando en prevalencia y representan una grave amenaza para la salud pública¹. Debido a su capacidad de transmisión clonal y susceptibilidad a la resistencia a los medicamentos, *Acinetobacter baumannii* se convierte en un patógeno común causante de infecciones complicadas².

Durante mucho tiempo se consideró que *Acinetobacter baumannii* era un microorganismo de baja importancia clínica. Sin embargo, ha surgido como un patógeno nosocomial importante durante los últimos años debido a su capacidad para desarrollar y combinar mecanismos de resistencia contra múltiples antimicrobianos lo que, sumado a su capacidad para sobrevivir en ambientes inanimados, dificulta su tratamiento, seguimiento y control³.

La bacteria se puede diseminar a través del aire a distancias cortas mediante gotículas de saliva y a través de la descamación de la piel de pacientes que están colonizados², pero la higiene de las

manos es de suma importancia, porque la mayoría de los eventos de transmisión ocurren a través de las manos de los trabajadores de la salud⁴. La rapidez con la que se propaga ha preocupado al área de salud y ha permitido que se hagan estudios que demuestran que la combinación aztreonam con ceftazidima-avibactam tiene utilidad clínica para el tratamiento de la bacteriemia debida a resistencia a carbapenémicos y productores de metalobetalactamasas⁵.

Actualmente se está desarrollando una formulación de producto único de aztreonam-avibactam en estudios de Fase III para el tratamiento de infecciones graves (es decir, infecciones intraabdominales complicadas, neumonía nosocomial, incluida la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a un respirador, infecciones complicadas del tracto urinario o infecciones del torrente sanguíneo) causadas por bacterias gramnegativas productoras de metalo- β -lactamasa (MBL)⁶.

Las revisiones hechas en artículos de casos clínicos coinciden en que las infecciones bacterianas con cepas multidrogasresistentes son frecuentes en áreas de Unidad de Cuidados Intensivos, y es por lo que se buscan opciones en combinación de antibióticos como lo es aztreonam con ceftazidima - avibactam que, aunque actualmente la terapia sigue en estudio en esa combinación, hay evidencia de la efectividad y con el objetivo de darla a conocer se proporciona un conglomerado de información encontrada en bibliografía revisada.

Discusión de la temática

Patologías de *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii es un patógeno nosocomial asociado a una considerable mortalidad y resistencia a los antibióticos, personas con esta bacteria han tenido que usar hasta dos clases de antibióticos sin tener resultados efectivos⁷, el ingenio genético de este microorganismo va más allá, porque combina una alta impermeabilidad con plasticidad genética, según un estudio realizado a pacientes de diferentes países entre el 13 de abril del año 2013 y 15 de diciembre del 2015 también puede resistir a mecanismos como las β -lactamasas de espectro extendido debido a que esta bacteria produce cefalosporinasa⁸ y posee más mecanismos de defensa como: la producción de betalactamasas^{9,10}. Todo esto la hace una bacteria difícil de tratar.

Por tal motivo los pacientes con infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* necesitan que se fortalezca la cartera de medicamentos^{11,12} con opciones que batallen la multidrogasresistencia¹³,

porque además de ser una bacteria de fácil proliferación mediante gotículas de saliva y descamación de la piel de pacientes colonizados es la causante de por lo menos cinco infecciones: neumonía asociada al ventilador (NAV), infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones de piel y tejidos blandos, meningitis y septicemia⁷ y con mayor prevalencia en pacientes hospitalizados¹⁴ todas las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* se asocian con una tasa de mortalidad hospitalaria general que alcanza el 56%¹⁵.

Generalidades de la combinación aztreonam con ceftazidima-avibactam

En busca de una alternativa a casos de multirresistencia se evalúa el uso de ceftazidima-avibactam combinado con aztreonam para tratamiento de bacterias gramnegativas, entre ellas una de las más importantes es *Acinetobacter baumannii*¹⁶. Los datos preliminares de los estudios sugirieron la posible efectividad para neumonía asociada a ventilación ya que la infección es muy frecuente a nivel hospitalario, en este caso la bacteria puede ser alojada en el polímero del tubo endotraqueal y cavidad orofaríngea presentando características como inicio de esputo, fiebre y disminución de la cuenta leucocitaria.

Y la efectividad se explica porque el aztreonam es un antibiótico del grupo de los betalactámicos que se une a las proteínas de la superficie de las bacterias. Esto impide que las bacterias construyan sus paredes celulares, produciendo así la muerte de estas bacterias¹⁶. El avibactam, por su parte, bloquea la acción de muchas de las enzimas bacterianas denominadas betalactamasas. Estas enzimas permiten a las bacterias descomponer los antibióticos betalactámicos como el aztreonam, haciéndolas resistentes a la acción del antibiótico. Al bloquear estas enzimas, el avibactam restablece la actividad del aztreonam frente a las bacterias resistentes a este antibiótico¹⁷ y para darle cumplimiento al mecanismo; la forma de administrar la terapia es primeramente ceftazidima-avibactam y luego aztreonam ya que de este orden depende el éxito de la combinación.

Aunque se ha demostrado que ceftazidima-avibactam combinado con aztreonam es eficaz contra patógenos gramnegativos productores de metalobetalactamasas en estudios preclínicos y observacionales, aún se desconoce la dosis óptima¹⁷, para evitar este enigma clínico, los médicos han coadministrado aztreonam con ceftazidima-avibactam para tratar pacientes con infecciones gramnegativas productoras de metalobetalactamasas con éxito reportado.

Propiedades farmacológicas del aztreonam y ceftazidima – avibactam

Propiedades farmacodinámicas

El aztreonam tiene actividad contra patógenos productores de MBL, pero puede ser hidrolizado y vuelto inactivo por la mayoría de las enzimas β -lactamasas, las β -lactamasas son enzimas producidas por bacterias que inactivan los betalactámicos al hidrolizar el anillo beta-lactámico del antibiótico. Avibactam es un inhibidor de las β -lactamasas ver figura 1, pero no de metalobetalactamasas¹⁸.

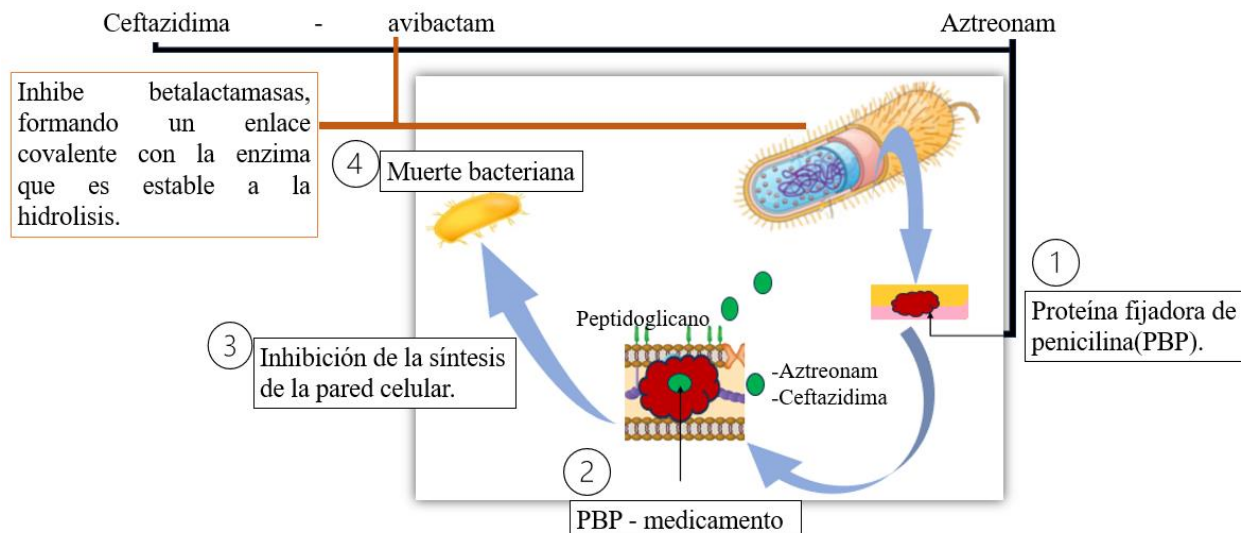


Figura N° 1. Mecanismo de acción de ceftazidima- avibactam con aztreonam.

Fuente: elaboración propia con base en artículo de revista.

Farmacocinética y seguridad de aztreonam-avibactam para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos hospitalizados: resultados del estudio REJUVENATE.

Propiedades farmacocinéticas

Entre 19 de mayo de 2016 y 26 de octubre de 2017, 34 adultos hospitalizados entre 18 y 90 años de Francia, Alemania y España en un estudio multicéntrico abierto de fase 2a de adultos con infecciones intraabdominales complicadas recibieron dosis secuenciales para un tratamiento de 5 a 14 días con aztreonam-avibactam con dosis de carga de 500/167 mg, 500mg de aztreonam y

167mg de avibactam (infusión de 30 min) y dosis de mantenimiento de 1500/500 mg (infusión de 3 h) cada 6 horas(h), en pacientes con aclaramiento de creatinina >50 ml/min la vida media es 1.8 - 2.2 h para avibactam y 2.3 – 2.8 para aztreonam, las concentraciones plasmáticas de aztreonam y avibactam antes de la dosis y a las 6 h fueron similares, el volumen aparente medio de distribución de aztreonam y avibactam en estado estacionario después de la cuarta administración en pacientes con esta infección fue modestamente superior a los valores medios informados en voluntarios sanos siendo que el aztreonam se elimina tanto por vía renal como extrarrenal el 70% y el 30% respectivamente, por el contrario el avibactam se elimina en un 97% por vía renal¹⁸.

Usos de aztreonam y ceftazidima – avibactam

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) es una infección del tracto respiratorio bajo que ocurre en asociación con la ventilación mecánica, y es una de las causas más comunes de infección nosocomial en la unidad de cuidado intensivo (UCI), la presencia de una opacidad en la radiología de tórax, secreciones traqueales purulentas y fiebre son condiciones imprescindibles para su diagnóstico. Para ayudar a la descontaminación por NAV se usa clorhexidina, pero la reducción de la infección solo se da con antibióticos efectivos, uno de los factores etiológicos más frecuente es *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente por lo mismo cuando ha existido tratamientos anteriores con antibióticos se sospecha de este patógeno y entonces es cuando se buscan opciones en combinación como aztreonam con ceftazidima-avibactam¹⁹.

Ceftazidima-avibactam más aztreonam podría ejercer un efecto independiente al actuar sobre el divisoma de las bacterias gramnegativas esto es porque ceftazidima-avibactam actúan inhibiendo la pared celular bacteriana al igual que lo hace el aztreonam¹⁹. La combinación de aztreonam con avibactam restaura la actividad de aztreonam contra bacterias que coproducen MBL proporcionando una opción de tratamiento bien tolerada y eficaz contra bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos^{20,21}.

Aztreonam (ATM) es un antibiótico antiguo que fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos y las autoridades reguladoras europeas en 1986. En el pasado se utilizó ampliamente para el tratamiento del tracto urinario, del tracto respiratorio inferior y del tracto urinario inferior. infecciones abdominales, así como septicemia, endometritis, celulitis pélvica e infecciones de la piel y de las estructuras de la piel debido a

organismos aeróbicos gramnegativos. Avibactam es un inhibidor de β -lactamasas no β -lactámico, disponible desde 2015 en combinación con ceftazidima (CAZ)⁶. Ceftazidima-avibactam también está aprobado en Europa con indicaciones similares a infección intraabdominal complicada, infecciones del tracto urinario incluida pielonefritis e infecciones debidas a organismos gramnegativos aeróbicos en pacientes adultos con opciones de tratamiento limitadas^{22,23}.

Eficacia clínica de aztreonam y ceftazidima – avibactam

El monobactámico aztreonam tiene un perfil de seguridad y eficacia bien establecido y está autorizado por la FDA para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas susceptibles⁹. A diferencia de ceftazidima-avibactam, la combinación de avibactam restaura la actividad y la eficacia de aztreonam contra patógenos productores de MBL a través de la inhibición de las serinas β -lactamasas, lo que lo convierte en una opción de tratamiento potencial única¹⁸.

Rejuvenate fue el primer estudio de aztreonam-avibactam en una población representativa de 40 pacientes con infecciones intraabdominales complicadas en España, con el objetivo de seleccionar el régimen de dosis para el programa de desarrollo de Fase 3 de aztreonam-avibactam. Se administró metronidazol junto con aztreonam-avibactam para proporcionar cobertura frente a organismos anaerobios. Los objetivos principales fueron investigar la farmacocinética y la seguridad de aztreonam-avibactam en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas¹⁸. En general, el aztreonam-avibactam fue bien tolerado y el patrón de efectos adversos notificados se asemeja al observado en el programa de desarrollo clínico de ceftazidima/avibactam¹⁸. En el estudio, aproximadamente el 60% de los pacientes con infecciones intraabdominales complicadas alcanzaron la curación clínica en la prueba de trastorno obsesivo compulsivo (TOC) que es una prueba que ayuda a determinar si ciertos síntomas son causados por un trastorno o por una afección de salud¹⁸.

Con un estudio que se realizó en Italia entre 2018 y 2019 para bacteriemia por metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM) donde se mostró que tiene una alta mortalidad. Se identificaron inicialmente 47 pacientes con infección del torrente sanguíneo causada por cepas productoras de

NDM en 9 hospitales de la zona noroeste. De ellos, 44 pacientes con infección del torrente sanguíneo confirmada causada por una cepa productora de NDM, mientras que 3 pacientes tenían una infección causada por cepas con un mecanismo diferente de resistencia a los carbapenémicos²⁴. Todas las cepas fueron resistentes in vitro a aztreonam, mientras que la susceptibilidad total se restableció cuando se utilizó la combinación aztreonam con avibactam. La eficacia de esta combinación depende de la actividad que el monobactam aztreonam normalmente tiene contra las metalobetalactamasas, pero no contra las betalactamasas de espectro extendido¹⁶, se utilizó ceftazidima-avibactam a dosis de 2,5 g cada 8 horas y aztreonam dosis de 2 g cada 8 horas en todos los casos (con ajuste de dosis según función renal)²⁵. En general, se observó una buena respuesta clínica de esta terapia combinada en dosis estándar, pero se necesitan más estudios farmacocinéticos para evaluar la dosis óptima de aztreonam y ceftazidima-avibactam en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo debido a cepas productoras de NDM²⁴. Con un total de 40 pacientes, la tasa de mortalidad fue significativamente menor comparada a otro grupo que usó diferente antibiótico, 19.2% y 44% respectivamente. Los resultados corroboran estudios microbiológicos previos que indican la actividad sinérgica in vitro de la combinación para el uso de productores de metalobetalactamasas²⁴.

En el hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires en un Estudio Prospectivo observacional, se incluyeron todos los adultos con infección por NDM tratados con ceftazidima-avibactam más aztreonam (octubre de 2020- mayo de 2021). Se realizó identificación de MBL por fenotípica y reacción de cadena de polimerasa específica para NDM. Se registraron características clínicas, microbiológicas, tratamiento y evolución a 30 días. Los focos de infección en estudio fueron: tres personas con problemas de tipo urinario, tres con problemas pulmonares, uno con problemas de piel y partes blandas, tuvieron bacteriemia tres personas. Todos realizaron tratamiento dirigido con ceftazidima-avibactam y aztreonam, tres de los pacientes fueron tratados además en combinación con amikacina. La mediana de duración del tratamiento fue 9 días (7-10), todos con resolución clínica, cura microbiológica y sin recurrencia de la infección. Ninguno presentó efectos adversos relacionados al tratamiento^{26,27}.

REVISIT fue un estudio de fase 3, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto, ciego para el evaluador central en adultos hospitalizados con infecciones intraepiteliales crónicas y neumonía

asociada a la ventilación mecánica. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 en un total de 282 a aztreonam-avibactam más metronidazol (MTZ) para dar cobertura a microorganismos anaerobios. La curación clínica en la visita de prueba de curación (TOC) en los conjuntos de análisis a tratar y clínicamente evaluables fueron los criterios de valoración de eficacia primarios. Las tasas de respuesta microbiológica favorables en TOC fueron del 75,7 % para aztreonam-avibactam más metronidazol. No hubo eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en el grupo aztreonam-avibactam, y fue eficaz en el tratamiento de pacientes con infecciones intraepiteliales crónicas y neumonía asociada a la ventilación mecánica. El aztreonam-avibactam fue generalmente bien tolerado²⁷. Según los resultados encontrados en estudios se puede decir que la coadministración de ceftazidima-avibactam con aztreonam no produce cambios clínicamente significativos en los perfiles farmacocinéticos de ceftazidima-avibactam, pero se asocia con una reducción de 16% en el aclaramiento total de aztreonam¹.

Estos datos respaldan el posible uso del aztreonam-avibactam para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas susceptibles^{28,29}.

Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales con aztreonam no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción ni afectaciones hepáticas¹⁶. Sin embargo, la evidencia publicada disponible también sostiene que independientemente del régimen ceftazidima-avibactam con aztreonam (CZA-ATM) administrado, las pruebas de función hepática deben medirse al inicio y a diario, especialmente en pacientes que reciben 4 días a más de tratamiento. Ya que se evidenció que puede estar relacionado con el aumento de alanina transaminasa¹⁶.

No hay datos o hay datos limitados relativos al uso de aztreonam o avibactam en mujeres embarazadas²⁰.

Perfil de seguridad

Según estudio clínico de farmacocinética publicado en el año 2022 y realizado en Europa en 48 pacientes voluntarios entre 18 y 45 años, el tratamiento combinado solo ha requerido una mayor

precaución en pacientes con daño hepático, por presentar aumento de alanina transaminasa que se restablece cuando se detiene la administración de medicamentos¹⁶.

En un estudio abierto de fase I con pacientes voluntarios, realizado en Estados Unidos del 2022 se evaluó la seguridad del uso combinado de aztreonam con ceftazidima-avibactam en sujetos sanos, para monitorear eventos adversos se hicieron exámenes de laboratorio clínico y evaluaciones físicas. Los eventos adversos fueron: disminución de la hemoglobina, bradicardia, el recuento de neutrófilos disminuyó, malestar o dolor abdominal, dolor de cabeza y protombina aumentada que fue el evento adverso con mayor gravedad. Todos los eventos adversos son dejados de percibir después del uso del tratamiento.

Los regímenes combinados ceftazidima-avibactam con aztreonam (CZA-ATM) sólo debe usarse en el tratamiento de pacientes cuando los beneficios percibidos superan los riesgos porque la combinación no está aprobada por la FDA¹.

Por otra parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emite una autorización de comercialización para un nuevo antibiótico que aún no ha sido aprobado por la FDA. Se trata de Emblaveo (aztreonam-avibactam), un medicamento indicado para el tratamiento de infecciones intraabdominales y urinarias complicadas, neumonía hospitalaria e infecciones causadas por ciertos tipos de bacterias gramnegativas en las que las opciones de tratamiento son limitadas^{30,31}.

La orientación de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) incluye un régimen de dosis sugerido para ceftazidima-avibactam 2,5 g más aztreonam 2 g en infusiones de 3 h cada 8 h o cada 6 h (si es posible, se prefiere la dosificación cada 6 h). Si bien es alentador que se hayan informado resultados positivos para ceftazidima-avibactam más aztreonam, la recomendación de IDSA no incluye una dosis de carga²⁴.

Conclusión

En los resultados clínicos de los estudios antes citados en esta revisión narrativa se evidencia el beneficio del uso de la terapia combinada de aztreonam con ceftazidima-avibactam; se reporta la actividad efectiva contra bacterias productoras de metalobetalactamasas, la curación aproximadamente del 60% según datos del estudio Rejuvenate en pacientes con infecciones

intraabdominales, la curación en personas con problemas de neumonía y de tejidos blandos¹⁸, con un orden de cumplimiento administrando primero ceftazidima-avibactam y luego aztreonam ya que de este orden depende el éxito de la terapia. Para el caso de neumonía asociada a ventilación mecánica el uso de un antiséptico como gluconato de clorhexidina es recomendado como ayudante de descontaminación¹⁹.

Se identifico que aún existen dudas de la dosis por administrar, y que si es o no requerida una dosis de carga, por lo tanto, se recomienda seguir realizando estudios que evalúen la dosis de administración²⁴ en una mayor cantidad de pacientes que sean representativos y que tengan condiciones más definidas para *Acinetobacter baumannii* es decir que sea controlado el uso en personas que presenten las infecciones provocadas por esta bacteria como: infecciones del tracto urinario, neumonía asociada a ventilación, infecciones de piel y tejidos blandos, meningitis y septicemia para poder cualificar el uso para la bacteria ya que es muy frecuente a nivel hospitalario y multirresistente⁷.

Los eventos adversos son catalogados como de persistencia breve ya que solo se manifiestan durante la administración del tratamiento. Pero se debe tener especial cuidado con el uso de ceftazidima-avibactam con aztreonam en pacientes con daño hepático ya que se evidencio elevación de valor de alanina transaminasa¹⁶ y el uso también con pacientes embarazadas ya que no ha sido estudiado a fondo.

Referencias bibliográficas

1. Lodise TP, O'Donnell JN, Rajá S, Guptill JT, Zaharoff S. Seguridad de ceftazidima-avibactam en combinación con Aztreonam (COMBINE) en un estudio abierto de fase I en pacientes saludables Voluntarios adultos. 2022; DOI: 10.1128/aac.00935-22
2. Retracted: The Investigation on Nosocomial Infection of *Acinetobacter baumannii* and the Clinical Analysis of Sequential Therapy of Cefoperazone/Sulbactam Sodium for Intracranial Infection. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 29 de noviembre de 2023; 2023:1-1. DOI: 10.1155/2023/9852075
3. Leal AL, Buitrago G, Sánchez-Pedraza R, Castillo-Londoño JS, Cortes-Luna JA, Álvarez-Moreno CA, et al. The emergence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Colombia: a time-series analysis, 2001-2007. Rev salud pública. agosto de 2011;13(4):691-702. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642011000400014
4. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. Intensive Care Med. diciembre de 2015;41(12):2057-75. DOI: 10.1007/s00134-015-4079-4
5. Khan A, Erickson SG, Pettaway C, Arias CA, Miller WR, Bhatti MM. Evaluation of Susceptibility Testing Methods for Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy on Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Organisms. Antimicrob Agents Chemother. 18 de octubre de 2021;65(11): e00846-21. DOI: 10.1128/AAC.00846-21
6. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. Antibiotics. 20 de agosto de 2021;10(8):1012. DOI: 10.3390/antibiotics10081012

7. Martínez-Hernández E, Sánchez-Velázquez LD, Rodríguez-Terán G. *Acinetobacter baumannii*, un patógeno emergente: estudio prospectivo en una unidad de terapia intensiva respiratoria. Scielo Analytics. 2020 disponible en https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S244889092016000300187
8. Stone GG, Bradford PA, Tawadrous M, Taylor D, Cadatal MJ, Chen Z, et al. In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Isolates from Respiratory and Blood Specimens from Patients with Nosocomial Pneumonia, Including Ventilator-Associated Pneumonia, in a Phase 3 Clinical Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 de Abril de 2020;64(5): e02356-19. DOI: 10.1128/AAC.02356-19
9. Rafailidis P, Panagopoulos P, Koutserimpas C, Samonis G. Current Therapeutic Approaches for Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antibiotics.* 15 de marzo de 2024;13(3):261.; <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030261>
10. Diomedi P A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente: Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev chil infectol* [Internet]. diciembre de 2005 22(4). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182005000600003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. Tedros Adhanom G. World Health Organization. Antimicrobial resistance. November 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
12. Miller AA, Moussa SH, McLeod SM. Characterization of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex isolates and microbiological outcome for patients treated with sulbactam-durlobactam in a phase 3 trial (ATTACK). Tamma PD, editor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2 de mayo de 2024;68(5): e01698-23. DOI: 10.1128/aac.01698-23

13. Dickstein Y, Lellouche J, Ben Dalak Amar M, Schwartz D, Nutman A, Daitch V, et al. Treatment Outcomes of Colistin- and Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: An Exploratory Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 16 de agosto de 2019;69(5):769-76. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy988>
14. Watkins RR, Du B, Isaacs R, Altarac D. Pathogen-Targeted Clinical Development to Address Unmet Medical Need: Design, Safety, and Efficacy of the ATTACK Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de mayo de 2023;76(Supplement_2): S210-4. DOI: 10.1093/cid/ciad097
15. Chen Y, Xu L, Wang J. Characteristics of a Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strain Causing Community-Acquired Pneumonia in a Young Healthy Women. *IDR*. diciembre de 2023; Volumen 16:7819-26. DOI: 10.2147/IDR.S439614
16. Lodise TP, O'Donnell JN, Balevic S, Liu X, Gu K, George J, et al. Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase 1, Open-Label Study of Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 de diciembre de 2022;66(12): e00936-22. DOI: 10.1128/aac.00936-22
17. Franzese RC, McFadyen L, Watson KJ, Riccobene T, Carrothers TJ, Vourvahis M, et al. Population Pharmacokinetic Modeling and Probability of Pharmacodynamic Target Attainment for Ceftazidime-Avibactam in Pediatric Patients Aged 3 Months and Older. *Clin Pharma and Therapeutics*. Marzo de 2022;111(3):635-45. DOI: 10.1002/cpt.2460
18. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, et al. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de Marzo de 2020;75(3):618-27 DOI: 10.1093/jac/dkz497

19. Montero MM, Domene Ochoa S, López-Causapé C, Luque S, Sorlí L, Campillo N, et al. Time-Kill Evaluation of Antibiotic Combinations Containing Ceftazidime-Avibactam against Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and Their Potential Role against Ceftazidime-Avibactam-Resistant Isolates. Lainhart W, editor. *Microbiol Spectr*. 3 de septiembre de 2021;9(1): e 00585-21. DOI <https://doi.org/10.1128/spectrum.0058521>
20. Pfizer. Phase 3 studies of Pfizer's novel antibiotic combination offer new treatment hope for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options. June 2023. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-studies-pfizers-novelantibiotic-combination-offer>.
21. Brian J. Werth, PharmD, University of Washington School of Pharmacy Revisado/Modificado Junio, 2022 Disponible en <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/infecciones/antibi%C3%B3ticos/aztreonam>
22. Rodríguez A, Moreno G, Bodi M, Martín-Loeches I. Antibióticos en desarrollo para bacilos gram negativos multirresistentes. *Medicina Intensiva*. noviembre de 2022;46(11):630-40. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.05.005>
23. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. January 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>.
24. Falcone M, Tiseo G, Antonelli A, Giordano C, Di Pilato V, Bertolucci P, et al. Clinical Features and Outcomes of Bloodstream Infections Caused by New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales During a Regional Outbreak. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 de febrero de 2020;7(2): ofaa011. DOI: 10.1093/ofid/ofaa011.
25. Martínez P, Mercado M, Máttar S. *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* productores de metalo- β -lactamasas en el principal hospital de Córdoba. 2016; disponible en: https://www.revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/227/247

26. D. Torres, F. Herrera, R Rojas, M Leone, Combinación de ceftazidima-avibactam y aztreonam para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de metalobetalactamasas tipo ndm: experiencia en un hospital universitario, SIDA e infectología, 2021, Disponible en: <https://infectologia.info/abstracts/combinacion-de-ceftazidima-avibactam-y-aztreonam-para-el-tratamiento-de-infecciones-por-enterobacterias-productoras-de-metalobetalactamasas-tipo-ndm-experiencia-en-un-hospital-universitario/>
27. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, Daikos GL, Wang M, Cisneros JT, et al. 2893 A. Efficacy and Safety of Aztreonam-Avibactam for the Treatment of Serious Infections Due to Gram-Negative Bacteria, Including Metallo- β -Lactamase-Producing Pathogens: Phase 3 REVISIT Study. Open Forum Infectious Diseases. 27 de noviembre de 2023;10(Supplement_2): ofad500.2476. DOI:10.1093/ofid/ofad500.2476
28. Emer Cooke. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 22 de marzo de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/nuevo-antibiotico-para-combatir-infecciones-causadas-por-bacterias-multirresistentes/>
29. Díaz Santos E, Mora Jiménez C, Del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Medicina Intensiva. septiembre de 2022;46(9):508-20. DOI: 10.1016/j.medin.2022.03.015
30. Jiménez- Rodríguez RM, Martín-Gutiérrez G, Jiménez-Jorge S, Rosso-Fernández CM, Tallón-Aguilar L, Roca-Oporto C, et al. Factors associated with recruitment success in the phase 2a study of aztreonam–avibactam development programme: a descriptive qualitative analysis among sites in Spain. BMJ Open. febrero de 2022;12(2): e051187. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051187

31. Das S, Riccobene T, Carrothers TJ, Wright JG, MacPherson M, Cristinacce A, et al. Dose selection for aztreonam-avibactam, including adjustments for renal impairment, for Phase II a and Phase III evaluation. *Eur J Clin Pharmacol*. Abril de 2024;80(4):529-43. DOI: 10.1007/s00228-023-03609-x

CAPÍTULO V

5.0 CONCLUSIONES

1. La efectividad de la combinación de aztreonam con ceftazidima - avibactam para tratar infecciones provocadas por *Acinetobacter baumannii* se debe al amplio espectro de acción de ambos antibióticos y al sinergismo que ocurre al combinarlo. Esta sinergia los convierte en el tratamiento de elección, observándose una mejora progresiva en los síntomas y la erradicación efectiva de la infección.
2. El principal motivo para la prescripción combinada de aztreonam con ceftazidima - avibactam es la elevada resistencia a los antibióticos que presenta *Acinetobacter baumannii*, lo que la convierte en una bacteria particularmente difícil de tratar. Actualmente, no existe un antibiótico específico que sea completamente efectivo contra las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii*, lo que resalta los estudios antes mencionados la importancia de utilizar la combinación terapéutica para combatir esta amenaza.
3. Los estudios clínicos revisados reafirman evidencia de la efectividad que tiene el uso de la terapia combinada, por lo que es fundamental para la aprobación del tratamiento por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

CAPÍTULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

1. A los profesionales de la salud a mantenerse actualizados en el desarrollo y aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) del uso de los medicamentos combinados aztreonam con ceftazidima-avibactam ya que según los estudios realizados hasta el momento se muestran resultados prometedores que vendrían a solucionar gran parte de la preocupación generada por las infecciones de patógenos multidrogorresistente como *Acinetobacter baumannii*.
2. Al personal de salud en general a mantener una constante practica de lavado y sanitización de manos siempre que fuere necesario ya que los estudios revisados muestran que la bacteria *Acinetobacter baumannii* es de fácil proliferación, pero principalmente es el personal de salud con sus manos quien más la prolifera a pacientes con estancia hospitalaria.
3. A los estudiantes que opten por la modalidad Práctica Profesional Supervisada como trabajo de grado, que sean constantes y comprometidos con la oportunidad de aprendizaje y experiencia del verdadero ambiente laboral, para la elaboración de un artículo narrativo recomendando antes de apropiarse del tema, la búsqueda de información suficiente.
4. A los estudiantes que opten por la modalidad Práctica Profesional Supervisada como trabajo de grado, en base a la limitante de tiempo que se tiene para la elaboración del producto final, tener una gama de temas de interés para agilizar la búsqueda de información en caso de no encontrar lo necesario sobre un tema específico, dado que para realizar una revisión narrativa la revista ALERTA especifica 30 bibliografías como mínimo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios: CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos. Aemps. es. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1161109001>
2. Compendio de medicamentos electrónicos (emc) Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=AZTREONAM>
3. DrugBank Plus. Aztreonam, ceftazidima. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00438>
4. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*. abril de 2022;28(4):521-47. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, Van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 18 de julio de 2023; ciad428. DOI: 10.1093/cid/ciad428
6. Berríos FAO, adm. Instrucciones a los autores. Gob.sv. Revista Electrónica; Disponible en: <https://alerta.salud.gob.sv/instrucciones-a-los-autores>