

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-328/V1/07012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Aztreonam/ Avibactam (Emblaveo®) en el tratamiento de la infección intraabdominal complicada (IIAc), la neumonía adquirida en el hospital (NAH), la infección del tracto urinario complicada (ITUc) y el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

Índice

Introducción	1
Aztreonam/avibactam (Emblaveo®)	4
Farmacología	6
Eficacia	7
Estudio REVISIT (C3601002)	7
Estudio ASSEMBLE (C3601009)	10
Estudio de soporte REJUVENATE (C3601001)	13
Seguridad	13
Discusión	15
Conclusión	18
Glosario	20
Grupo de expertos	21
Anexo	22
Referencias	23

Introducción

La resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública en continuo crecimiento que supone una grave amenaza a nivel mundial con importantes consecuencias sociales y económicas(1). Múltiples factores pueden contribuir a la aparición y propagación de la resistencia a los antibióticos, entre los que se encuentran la prescripción y uso inadecuado de los mismos, el uso extensivo veterinario y en agricultura, el envejecimiento de la población, el aumento del número de individuos inmunocomprometidos, el aumento de los movimientos migratorios desde países que tienen niveles más altos de patógenos resistentes a los antibióticos, y un número insuficiente de nuevos antibióticos en desarrollo(2-4).



La investigación de nuevos medicamentos para tratar las infecciones por microorganismos multirresistentes supone un reto que actualmente no cubre la rápida evolución de las resistencias bacterianas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en 2017 una guía para fomentar el descubrimiento, la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos(2), dónde recoge una lista de patógenos divididos en tres grupos según su prioridad (crítica, alta y media). Los patógenos de prioridad crítica plantean la mayor amenaza a la salud pública debido a las opciones limitadas de tratamiento, la alta carga de la enfermedad en cuanto a la morbilidad, su alta transmisibilidad y el aumento de las resistencias bacterianas en determinadas poblaciones o áreas geográficas. Desde su publicación, 12 nuevos antibióticos han podido ser desarrollados y aprobados a nivel mundial(3). En su actualización de 2024, la OMS recoge como bacterias con prioridad crítica a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems, *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, a las enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación y a las enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE), destacando en estos dos últimos grupos principalmente a *Escherichia coli* y a *Klebsiella pneumoniae*(4).

A nivel europeo, los resultados presentados en el último informe de resistencias indican un incremento en todo el continente, prestando especial atención al aumento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems y *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación, con un gradiente de aumento de oeste a este y de norte a sur de Europa (5). El aumento de la morbilidad asociada impacta en la calidad de vida de los pacientes y la mortalidad asociada al tratamiento de bacterias multirresistentes es elevada(6,7). Un estudio publicado recientemente estima los datos de mortalidad debido a las resistencias antimicrobianas en el año 2019 en 1,27 millones de muertes a nivel mundial. Las seis principales bacterias identificadas en este estudio fueron *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *A. baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* a las que se les atribuye la mayor parte de estos fallecimientos(8). Diversos estudios estiman que, al ritmo actual, en el año 2050 podría haber entre 8 y 10 millones de muertes anualmente asociadas a esta causa(9,10). En España, datos de un estudio reciente de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica procedentes de 130 hospitales, estimaron que en el año 2023 fallecieron aproximadamente 150.000 personas por infecciones causadas por microorganismos multirresistentes. (11).

Entre los diferentes mecanismos de resistencia que las bacterias producen se encuentran la disminución de la penetración del antibiótico a través de las membranas celulares, la activación de bombas de expulsión, la adaptación de la diana celular, las mutaciones de resistencia por mecanismos adaptativos o de transferencia genética, y la inactivación del antibiótico mediante enzimas(12,13). De todos ellos, la resistencia específica a carbapenems se basa, principalmente, en la producción de enzimas carbapenemasas. Estas enzimas se clasifican en betalactamasas de clase A, entre las que destacan las KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas); de clase B o metalobetalactamasas (MBL), entre las que predominan las IMP (imipenemasas), las VIM (*Verona integron-encoded metallobeta lactamase*) y las NDM (*New-Delhi metallobeta lactamase*); y de clase D, entre las que destaca OXA-48 (oxacilinasas), de acuerdo a la clasificación de Ambler. Las MBL, especialmente las NDM, son las que suponen un mayor reto, ya que pueden co-expresar otras betalactamasas o mecanismos de resistencia ocasionando mayor dificultad de tratamiento y elevada mortalidad.(13–17).

Las CRE están involucradas en diversos tipos de infecciones graves a nivel hospitalario entre las que destacan bacteriemias, infecciones del tracto respiratorio entre las que se incluyen neumonía asociada a cuidados hospitalarios (NAH) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), infecciones intraabdominales complicadas (IIAc) e infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc). Estas bacterias están habitualmente relacionadas con brotes en centros sanitarios y suponen una carga significativa a nivel global, especialmente por su prevalencia generalizada y sus opciones limitadas de tratamiento debido a las resistencias antibióticas asociadas.

La NAH es un proceso inflamatorio pulmonar de origen infeccioso, ausente en el momento del ingreso hospitalario, y que se desarrolla tras más de 48 horas después de haber ingresado(18). Se denomina NAV al subgrupo de NAH que ocurre en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva, que llegan a representar más del 80% de las neumonías

adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (UCIs)(19). Tanto la NAH como la NAV constituyen un problema importante, tanto por su elevada morbilidad y mortalidad, como por la sobrecarga que provocan en el consumo de recursos sanitarios, especialmente las causadas por microorganismos multirresistentes. La patogénesis de la NAH es multifactorial, aunque el mecanismo más frecuente consiste en la microaspiración de microorganismos que colonizan la orofaringe o el tracto gastrointestinal superior(20). El origen de los microorganismos causales de la colonización e infección puede ser exógeno (aerosoles infectados, nebulizadores contaminados, tubuladuras de ventiladores, equipos de anestesia, broncoscopios e indumentaria del personal sanitario) o endógeno cuando proviene de la microbiota bacteriana habitual del enfermo (primaria) o de la sustituida por microorganismos hospitalarios (secundaria: senos paranasales, tracto gastrointestinal, diseminación hematógena). Un mecanismo patogénico relevante en pacientes con tubo endotraqueal (TE) es la formación de biocapas microbianas, compuestas por agregados bacterianos, que aparece dentro del TE y protegen a los microorganismos de la acción de los antibióticos y de las defensas del paciente. La NAV coincide en su patogénesis con varios elementos: TE, probabilidad elevada de aspiración, comorbilidades y disminución de las defensas. El diagnóstico etiológico se suele obtener en un 60% de los casos de NAV y en un 40% de NAH. Según datos del último estudio nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales en servicios de medicina intensiva, los microorganismos identificados con mayor frecuencia responsables de NAV fueron *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *E. coli*. Entre los diferentes mecanismos de resistencia que estos patógenos pueden expresar destacan las enzimas de tipo betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas. (18–22).

Las infecciones intraabdominales constituyen un amplio y diverso grupo de procesos infecciosos intra y retroperitoneales que incluyen infecciones no complicadas, limitadas al órgano o tejido de origen (apendicitis, diverticulitis, colecistitis...), y complicadas (IIAc), cuando la infección se extiende y afecta al peritoneo desencadenando cuadros generales o localizados, como las peritonitis difusas o los abscesos intraabdominales (23). La mayoría de IIAc se producen por perforación o inflamación de la pared intestinal, a partir de la microbiota gastrointestinal y por tanto son infecciones polimicrobianas y mixtas, con predominio de bacterias anaerobias. El diagnóstico microbiológico es esencial para conocer su etiología y analizar la sensibilidad antimicrobiana, en especial en pacientes con riesgo de infección por bacterias multirresistentes o levaduras (principalmente *Candida* spp). En términos generales, las IIAc representan la segunda causa más común de morbilidad y mortalidad después de la neumonía en las UCIs y siguen siendo responsables del 20% de los casos de sepsis en el paciente crítico(24–27). El manejo adecuado y eficaz de las IIAc requiere la combinación del diagnóstico clínico y microbiológico temprano, y del tratamiento quirúrgico y antimicrobiano adecuado. Su pronóstico está claramente influenciado por la rapidez en la instauración de un tratamiento antimicrobiano eficaz(28). Los microorganismos aislados más frecuentemente son *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., además de bacilos Gram-negativos no fermentadores como *P. aeruginosa* y anaerobios como *Bacteroides fragilis*. Los antibióticos más usados para tratar este tipo de infecciones son las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en combinación con metronidazol, las betalactámicas asociadas con un inhibidor de betalactamasa (BL/BLI) y los carbapenems. El incremento de la resistencia a estos antibióticos hace difícil el tratamiento adecuado de estas infecciones(28).

Las ITUc constituyen un grupo heterogéneo de infecciones sistémicas, con o sin síntomas localizados, que se pueden originar en cualquier localización del tracto urinario y ocurrir en cualquier sexo, en los que están presentes factores de riesgo que predisponen a un curso clínico grave o al fracaso del tratamiento, especialmente aquellas asociadas a uropatógenos multirresistentes(29,30). La pielonefritis es un tipo de ITU que involucra el parénquima de uno o de los dos riñones y la pelvis y que puede ocurrir en presencia o no de una anomalía estructural, orgánica o funcional. Las pielonefritis se clasifican como ITU no complicadas en el caso de ocurrir en mujeres no embarazadas, premenopáusicas y sin comorbilidades o anomalías urológicas relevantes conocidas; o como ITUc, especialmente si existe un componente obstructivo, que puede desencadenar rápidamente en una infección más grave, incluyendo una sepsis(30). El espectro de bacterias que causan ITUc es amplio, siendo *E. coli* el principal microorganismo causal. Las infecciones por especies

de los géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* y *Providencia*, así como por enterococos, estafilococos y *Candida* spp, son relativamente menos comunes(31). Las ITUc son una causa frecuente de hospitalización y de complicaciones asociadas a la asistencia sanitaria. La resistencia a los antibióticos complica cada vez más el tratamiento de estas infecciones. La rapidez en la aparición y diseminación de resistencias a diversos antimicrobianos de elección en la ITUc ha sido particularmente importante en el caso de las enterobacterias, lo que desde el punto de vista clínico tiene una gran repercusión, dado que estos microorganismos son causa frecuente de distintos tipos de infecciones, tanto a nivel comunitario como nosocomial. Así, la diseminación de resistencias a penicilinas, BL/BLI, cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos y, en los últimos años, a carbapenems suponen un problema de orden mundial(32).

En general, las opciones de tratamiento disponibles y la elección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de las infecciones por bacterias Gram-negativas multirresistentes dependen de la localización de la infección y de la situación epidemiológica del centro hospitalario. Los antibióticos betalactámicos son los principales medicamentos para estas indicaciones por su contrastada efectividad, seguridad y amplia experiencia de uso. En los últimos años, se han aprobado combinaciones de BL/BLI para el tratamiento de bacterias portadoras de carbapenemasas como ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam o imipenem/cilastatina/relebactam. Ninguna de estas combinaciones es efectiva contra las MBL y existe una necesidad de disponer de nuevos inhibidores eficaces contra estas carbapenemasas (33). El incremento en el número de patógenos que expresan MBL hace que no se puedan tratar de manera adecuada y que sólo se disponga de opciones más limitadas de tratamiento como colistina, aminoglucósidos, tetraciclinas, fosfomicina o cefiderocol, o en casos excepcionales con terapia combinada con carbapenems. Estas opciones no están exentas de nuevos fenómenos de resistencias bacterianas, potencial toxicidad o falta de actividad sobre algunos patógenos. De modo alternativo y hasta la reciente aprobación de aztreonam/avibactam(34), la combinación de ceftazidima/avibactam con aztreonam ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de infecciones por enterobacterias portadoras de MBL y forma parte del régimen de tratamiento de elección en las últimas recomendaciones de práctica clínica(35,36).

Aztreonam/avibactam (Emblaveo®)

Emblaveo®(37) es un medicamento que combina aztreonam (ATM) 1,5g con avibactam (AVI) 0,5g. ATM/AVI ha sido autorizado para el tratamiento de la infección intraabdominal complicada (IIAc), la neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) y la infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis. ATM/AVI también ha sido autorizado para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos Gram-negativos aerobios en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas.

Se presenta como vial con un contenido de polvo liofilizado blanco o ligeramente amarillento para concentrado para solución para perfusión. La dosis recomendada de ATM/AVI por vía intravenosa (IV) en adultos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) estimado >50 ml/min es una dosis de carga inicial de 2 g/0,67 g con un tiempo de perfusión de 3 horas, seguida de dosis de mantenimiento de 1,5 g/0,5 g cada 6 horas, con un tiempo de perfusión de 3 horas, que comienzan a las 3 horas de la finalización de la dosis de carga. En la tabla 1 se recoge el régimen posológico y la duración del tratamiento en función de la indicación.

Tabla 1. Dosis intravenosa recomendada por tipo de infección en pacientes adultos con un CrCl > 50 ml/min^a

Tipo de infección	Dosis de Aztreonam/Avibactam		Tiempo de perfusión	Intervalo de dosis	Duración del tratamiento
	Carga	Mantenimiento			
IIAc ^b	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g	3 horas	Cada 6 horas	5-10 días
NAH, incluyendo NAV	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g			7-14 días
ITUc, incluyendo pielonefritis	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g			5-10 días
Infecciones debidas a microorganismos Gram-negativos aerobios en pacientes con opciones terapéuticas limitadas	2 g/0,67 g	1,5 g/0,5 g			A determinar en función del lugar de la infección. El tratamiento puede prolongarse hasta un máximo de 14 días.

IIAc: infección intraabdominal complicada; ITUc: Infección complicada del tracto urinario; NAH/NAV: Neumonía asociada a cuidados hospitalarios/Neumonía asociada a la ventilación;

^a Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault.

^b Para utilizarse en combinación con metronidazol cuando se conozca o sospeche la presencia de patógenos anaerobios que puedan contribuir al proceso infeccioso.

En pacientes que presenten una función renal alterada (CrCl ≤ 50 ml/min), se recomienda efectuar un ajuste de dosis acorde a la tabla 2. No se dispone de datos suficientes para recomendar el ajuste de dosis en pacientes sometidos a una terapia de reemplazo renal distinta de la hemodiálisis (p. ej., diálisis peritoneal). Los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal continua (CRRT, por sus siglas en inglés) necesitan una dosis más alta que los que reciben hemodiálisis y el ajuste de dosis debe guiarse por el aclaramiento de la CRRT.

Tabla 2. Dosis recomendadas en pacientes con un CrCl estimado ≤ 50 ml/min

CrCl estimado (ml/min) ^a	Dosis de Aztreonam/Avibactam ^b		Tiempo de perfusión	Intervalo de dosis
	Carga	Mantenimiento		
> 30 a ≤ 50	2 g/0,67 g	0,75 g/0,25 g	3 horas	cada 6 horas
> 15 a ≤ 30	1,35 g/0,45 g	0,675 g/0,225 g		cada 8 horas
≤ 15 mL/min, en hemodiálisis intermitente ^{c,d}	1 g/0,33 g	0,675 g/0,225 g		cada 12 horas

^a Calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault

^b Las recomendaciones posológicas se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticas

^c ATM y AVI se eliminan mediante hemodiálisis. Durante los días de hemodiálisis, ATM/AVI se debe administrar tras la finalización de la hemodiálisis.

^d ATM/AVI no se debe utilizar en pacientes con un CrCl ≤ 15 ml/min a menos que se haya iniciado la hemodiálisis u otro tipo de terapia de reemplazo renal continua.

Farmacología

Farmacodinamia

ATM inhibe la síntesis de peptidoglicano de la pared celular bacteriana mediante la unión a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs por sus siglas en inglés), lo que conduce a la lisis y muerte de la célula bacteriana. AVI es un inhibidor de betalactamasas no betalactámico, que actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima, que es estable a la hidrólisis.

ATM es generalmente estable a la hidrólisis por las enzimas de clase B (MBL). AVI inhibe muchas de las enzimas que inactivan ATM, incluyendo las betalactamasas de la clase A y C de Ambler y algunas enzimas de clase D, incluyendo las BLEE, las carbapenemasas KPC y OXA-48, y las enzimas AmpC. AVI no inhibe las enzimas de clase B y muchas enzimas de clase D.

Resistencia

Los mecanismos de resistencia bacteriana que pueden afectar potencialmente a ATM/AVI incluyen las enzimas betalactamasas refractarias a la inhibición por AVI y capaces de hidrolizar ATM, las PBPs mutadas o adquiridas, la disminución de la permeabilidad de la membrana externa y la expulsión activa de cualquiera de los dos componentes.

Sensibilidad

Los puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) establecidos por el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing” (EUCAST) para ATM/AVI son:

Tabla 3. Puntos de corte para ATM/AVI según EUCAST

Organismos	Sensible (S ≤)	Resistente (R >)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 4 mg/L	> 4 mg/L

Los estudios in vitro han demostrado que, en ausencia de mecanismos de resistencia adquiridos, ATM/AVI es eficaz contra los siguientes microorganismos Gram-negativos aerobios: *Citrobacter freundii* complex, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Raoultella ornithinolytica*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

ATM/AVI no es eficaz contra *Acinetobacter* spp., microorganismos Gram-positivos ni microorganismos anaerobios.

Farmacocinética

La media geométrica (CV%) de la concentración plasmática máxima en estado estacionario de ATM y AVI (C_{máx,ee}) y el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo en un intervalo de 24 horas (AUC_{24,ee}), medidas en 127 pacientes con función renal normal tras múltiples perfusiones de 3 horas de 1,5g/0,5g ATM/AVI administradas cada 6 horas, fueron 54,2 mg/l (40,8) y 11,0 mg/l (44,9), respectivamente, y 833 mg*h/l (45,8) y 161 mg*h/l (47,5), respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos de ATM y AVI tras la administración combinada de dosis únicas y múltiples de ATM/AVI fueron similares a cuando ATM o AVI se administraron en monoterapia. ATM/AVI presenta una farmacocinética lineal en el rango de dosis estudiado (entre 1,5 g y 2 g de ATM; entre 0,375 g y 0,600 g de AVI). No se apreció acumulación tras la administración de dosis múltiples en adultos sanos con función renal normal.

La unión a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución de ATM y AVI es aproximadamente del 38% y 8%, respectivamente, y de 20 L y 24 L, respectivamente. ATM atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. La

penetración de ATM en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar (LRE) no se ha estudiado clínicamente; se ha comunicado una relación media entre la concentración en secreciones bronquiales y la concentración en suero del 21% al 60% en pacientes intubados entre 2 y 8 horas tras la administración de una dosis única intravenosa de ATM de 2 g. AVI penetra en el LRE bronquial humano con concentraciones en torno al 30% de las del plasma, y un perfil de concentración-tiempo similar entre LRE y plasma. La penetración de ATM en la barrera hematoencefálica intacta es limitada y aumenta cuando las meninges están inflamadas.

ATM no se metaboliza ampliamente y aproximadamente el 10% de la dosis se excreta en forma del metabolito principal, farmacológicamente inactivo, formado al abrirse el anillo betalactámico por hidrólisis. Aproximadamente el 12% y el 0,25% de ATM y AVI, respectivamente, se excreta en heces. No se detectó ningún metabolismo de AVI, siendo el fármaco inalterado el principal componente recuperado en plasma y orina tras la administración de [14C]-AVI. Las semividas terminales de ATM y AVI son aproximadamente de 2 a 3 horas tras la administración intravenosa.

La eliminación de ATM y AVI está disminuida en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado la farmacocinética de avibactam en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que aztreonam y avibactam no parecen tener un metabolismo hepático significativo, no se prevé que el aclaramiento sistémico de cualquiera de los dos principios activos se vea alterado significativamente por la insuficiencia hepática. En los pacientes de edad avanzada, el aclaramiento plasmático se reduce y la semivida de eliminación de ATM y AVI está aumentada. No se ha evaluado la farmacocinética de ATM/AVI en los pacientes pediátricos. La farmacocinética de ATM/AVI no se ve afectada significativamente por el sexo, la raza o el peso.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK-PD)(34,37)

Se ha demostrado que la actividad antimicrobiana de ATM y de AVI frente a patógenos específicos se correlaciona con el porcentaje de tiempo con una concentración libre de ATM por encima de la CMI en el intervalo de dosis ($60\%fT >CMI$) y de AVI por encima de una concentración umbral ($50\%fT >CT$ de 2,5 mg/L).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ATM y AVI tienen un bajo potencial de interacciones farmacológicas. ATM no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450; AVI, in vitro, no mostró inhibición significativa ni inducción de estas enzimas. Ambos son sustratos de los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3. No se recomienda administrar de manera concomitante probenecid, un inhibidor potente de OAT, porque puede alterar la eliminación cuando se administra de forma concomitante.

Eficacia

La eficacia de ATM/AVI se basa, en parte, en la experiencia previa de ATM en monoterapia y de AVI cuando se usa en combinación con ceftazidima, en los análisis PK/PD y en el programa de desarrollo clínico de ATM/AVI, que incluyó seis estudios clínicos (tres estudios fase I, un estudio fase II y dos estudios fase III)(34). Los estudios clínicos de principal relevancia para las indicaciones aprobadas son los dos estudios de fase III, REVISIT (C3601002)(38) y ASSEMBLE (C3601009), y el estudio de fase II, REJUVENATE (C3601001)(39).

Estudio REVISIT (C3601002)

Estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto con evaluador central ciego, de grupos paralelos y comparativo para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de aztreonam/avibactam con o sin metronidazol (ATM/AVI \pm MTZ) frente a meropenem con o sin colistina (MERO \pm COL) para el tratamiento de infecciones graves debidas a bacterias gramnegativas, incluidas bacterias multirresistentes productoras de MBL, en adultos hospitalizados con IIAc o NAH/NAV(34,38).

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de NAH/NAV o sospecha diagnóstica de IIAc. Para el diagnóstico de NAH/NAV el inicio de los síntomas debía ser >48 h desde el ingreso o <7 días de un alta tras un ingreso hospitalario de más de tres días; existir un infiltrado pulmonar nuevo o un empeoramiento en la radiografía de tórax o tomografía computarizada obtenida dentro de las 48 horas previas; y existir, al menos, una de las siguientes condiciones: fiebre (temperatura $\geq 38^\circ\text{C}$), hipotermia (temperatura $\leq 35^\circ\text{C}$), leucocitosis (≥ 10.000 células/ mm^3), leucopenia (≤ 4.500 células/ mm^3) o 15% neutrófilos inmaduros (bandas) en el frotis de sangre periférica. En cuanto al diagnóstico de IIAc, se debía realizar de manera preoperatoria (basado en criterios clínicos con confirmación de infección en el momento de la intervención quirúrgica dentro de las 24 horas de la aleatorización), intraoperatoria, o postoperatoriamente (con confirmación visual de presencia de pus dentro de la cavidad abdominal de una infección intraabdominal asociada con peritonitis).

Se excluyeron pacientes con puntuación en la escala *Acute Physiology And Chronic Health Disease Classification System II* (APACHE II) > 30 ; con una infección concurrente en otro foco que pudiera interferir con la evaluación de la respuesta; y que hubieran recibido durante >24 horas cualquier antibiótico dentro de las 48 horas previas a la aleatorización. Como excepciones a este criterio, no se excluyeron los pacientes que hubieran hecho un fracaso de un tratamiento antibiótico (administrado >48 horas) evidenciado por un empeoramiento documentado de la infección o la falta de mejoría, ni los pacientes con IIAc que hubieran recibido durante <24 horas cualquier antibiótico sistémico dentro de las 48 horas previas, ya que a estos pacientes se les permitía recibir una dosis de antibiótico dentro de las 6 horas posteriores al procedimiento quirúrgico.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir por vía intravenosa ATM/AVI (con MTZ en caso de IIAc) o MERO (con o sin COL). ATM/AVI se administró como una dosis de carga de 500/167 mg en 30 minutos seguida, inmediatamente después, de dosis de mantenimiento de 1500/500 mg perfundidas durante 3 horas y administradas cada 6 horas. En caso de presentar una IIAc, los pacientes también recibían 500 mg de MTZ administrado durante 1 hora cada 8 horas. MERO se administró a una dosis de 1.000 mg en 30 minutos y cada 8 horas. Se permitió aumentar la dosis de MERO a 2.000 mg administrado durante 3 horas cada 8 horas en caso de sospecha de microorganismo resistente a MERO; y añadir COL al tratamiento mediante una dosis de carga de 9 millones de UI en 30-60 minutos, seguida 12 horas después de una dosis de mantenimiento diaria de 3 millones de UI cada 8 horas o 4,5 millones de UI cada 12 horas. Se realizaron ajustes de dosis por insuficiencia renal y se permitió añadir aminoglucósidos en caso de sospechar infección por *Pseudomonas aeruginosa*, o añadir vancomicina, linezolid o daptomicina para la cobertura de grampositivos, todo ello a criterio del investigador. Se estableció una duración del tratamiento de 5-14 días para los pacientes con IIAc y de 7-14 días para los pacientes con NAH/NAV. En la tabla 4, se recogen las diferentes poblaciones analizadas en el estudio.

Tabla 4. Poblaciones analizadas en el estudio REVISIT (C3601002).

Intención de tratar (ITT)	Todos los pacientes aleatorizados y analizados según el tratamiento al que habían sido asignados, independientemente de si habían recibido el fármaco del estudio.
Clínicamente evaluable (CE)	Todos los pacientes que cumplen con la definición de ITT y, además, con la definición de criterios de enfermedad para el diagnóstico de IIAc, NAH/NAV, y no tienen desviaciones importantes de protocolo.
Microbiológica por ITT (Micro-ITT)	Todos los pacientes que cumplen con la definición de ITT y que tenían, al menos, un patógeno Gram-negativo adecuado en un cultivo inicial o previo a la inclusión. Se excluyó a los pacientes con patógenos inherentemente resistentes como <i>Acinetobacter</i> spp. y Gram-positivos.
Microbiológicamente Evaluable (ME)	Todos los pacientes que cumplen con la definición de micro-ITT y CE y, además, tenían al menos un patógeno Gram-negativo.

Las variables co-primarias fueron la proporción de pacientes con curación clínica en la visita de curación (TOC, por sus siglas en inglés) a los 28 días, evaluada en la población ITT y la población CE por un comité independiente. Se definió



curación clínica como una mejoría de los signos y síntomas basales de modo que después del tratamiento asignado no se necesitara tratamiento antimicrobiano adicional para la infección índice (IIAc o NAH/NAV). Además, para los participantes con IIAc, no tenían que necesitar ningún drenaje no planificado ni intervención quirúrgica desde el procedimiento inicial. La curación clínica fue determinada por un comité independiente. Las variables secundarias fueron la proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC en la población micro-ITT y ME; la proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC en función del tipo de infección en la población ITT y CE; la proporción de pacientes con una respuesta microbiológica favorable en la visita TOC en la población micro-ITT y ME; la proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC que tenían patógenos positivos para MBL en la población micro-ITT y ME; y la proporción de pacientes que murieron a los 28 días de la aleatorización en la población ITT.

Se planificó la inclusión de 300 pacientes, que fue modificado en dos enmiendas al protocolo hasta los 425 pacientes para garantizar un número suficiente de pacientes en el grupo de tratamiento con aztreonam-avibactam. La aleatorización se estratificó según el tipo de infección (IIAc o NAH/NAV). Los pacientes con NAH debían estratificarse según el estado de ventilación mecánica (sí o no) y los pacientes con IIAc según la categoría de puntuación APACHE II (≤ 10 o > 10). A nivel estadístico, se trata de un estudio de carácter descriptivo, no estaba ajustado por multiplicidad y no hay imputación de datos faltantes.

Se incluyeron un total de 422 pacientes (población ITT; 282 ATM/AVI \pm MTZ y 140 MERO \pm COL), de los cuales 10 no recibieron ninguno de los fármacos y 364 (86%) completaron el estudio. La población CE, micro-ITT y ME fue de 318 (75,4%), 271 (64,2%) y 228 (54,0%) pacientes, respectivamente.

La población ITT tenía características basales similares y bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Los pacientes tenían una mediana de 57 años (rango 18 a 87), un 67% eran < 65 años, un 68% hombres, en su mayoría de raza caucásica (54%) o asiática (42%). Un 13% tenía insuficiencia renal con CrCl entre 15 y 50 ml/min; y un 14% presentaban aclaramiento renal aumentado (CrCl > 150 ml/min). El 25% de los pacientes habían recibido previamente una terapia antimicrobiana sin éxito. La mediana de la puntuación en la escala APACHE II era de 9 puntos (rango 0 a 30) y un 60% presentaban APACHE II ≤ 10 . El 26% (110 pacientes) presentaban NAH, de los cuales el 46% tenían NAV. El 46% de las infecciones eran debidas a un único microorganismo y un 27% eran polimicrobianas; en el resto de casos no se aisló ningún microorganismo basal. En ambos casos, los aislamientos fueron principalmente enterobacterias Gram-negativas aerobias, principalmente *E. coli* en IIAc y *K. pneumoniae* en NAH/NAV. Se aislaron un total de 471 patógenos, de los cuales se analizó la sensibilidad a ATM en 297, mostrando una sensibilidad de 76% (categoría sensible e intermedia, según criterios EUCAST). En los casos de MERO y COL, se analizaron 380 y 299 patógenos, respectivamente, mostrando una sensibilidad de 92% y 91%, respectivamente. Todas las enterobacterias en el cultivo basal mostraron una CMI ≤ 8 mg/l y la CMI₉₀ fue de 0,25 mg/l.

En la tabla 5, se recogen los principales resultados de eficacia. Se observaron resultados numéricamente similares en la respuesta clínica entre los brazos de tratamiento en las poblaciones de análisis ITT y CE. En ambas poblaciones la diferencia en la tasa de curación fue del 2,7%. En las poblaciones micro-ITT y ME, las tasas de curación clínica en TOC son numéricamente similares entre los grupos de tratamiento en las respectivas poblaciones y consistentes con los resultados obtenidos en la variable principal (ITT y CE). La proporción de pacientes con una respuesta microbiológica favorable en la visita TOC en la población ME fue de 78,5 % para ATM-AVI y del 75,9 % para MERO \pm COL, con una diferencia entre tratamientos de 2,6% (IC del 95%: -14,0% a 21,6%). La proporción de participantes con patógenos positivos para MBL fue de 10 pacientes en la población micro-ITT, 7 en el grupo ATM-AVI y 3 pacientes en el grupo MERO \pm COL, de los cuales 2 en cada grupo obtuvo curación clínica. La evaluación de este resultado en la población ME fue 4 y 1 pacientes, respectivamente, con dos curas en el grupo ATM-AVI. La tasa de mortalidad por todas las causas a los 28 días fue de 4,3% (12/282) para ATM-AVI y de 7,1% (10/140) para MERO \pm COL. Las tasas de mortalidad fueron más bajas para ATM-AVI frente a MERO \pm COL y para los pacientes con IIAc (1,9% frente a 2,9%) en comparación con los que tenían NAH/NAV (10,8% frente a 19,4%).

Tabla 5. Resultados de las variables principales y secundarias en el estudio REVISIT (C3601002) en los brazos de aztreonam/avibactam con o sin metronidazol y de meropenem con o sin colistina.

Variable evaluada	ATM/AVI ± MTZ*	MERO ± COL	RAR (IC95%) **
<i>Variable co-primaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC a los 28 días (ITT)	193/282 (68,4%)	92/140 (65,7%)	2,7% (-11,4% a 17,8%)
<i>Por tipo de infección:</i> - IIAC -NAH/NAV	- IIAC: 159/208 (76,4%) - NAH/NAV: 34/74 (45,9%)	- IIAC: 77/104 (74,0%) - NAH/NAV: 15/36 (41,7%)	2,4% (-12,4% a 19,1%) 4,3% (-25,6% a 32,2%)
<i>Variable co-primaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC a los 28 días (CE)	164/213 (77,0%)	78/105 (74,3%)	2,7% (-11,9% a 19,2%)
<i>Por tipo de infección:</i> - IIAC -NAH/NAV	- IIAC: 143/168 (85,1%) - NAH/NAV: 21/45 (46,7%)	- IIAC: 66/83 (79,5%) - NAH/NAV: 12/22 (54,5%)	5,6% (-8,9% a 23,1%) -7,9% (-42,8% a 29,4%)
<i>Variable secundaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC (Micro-ITT)	128/169 (75,7%) IIAC: 111/133 (83,5%) NAH/NAV: 17/36 (47,2%)	68/92 (73,9%) IIAC: 9/19 (80,8%) NAH/NAV: 34/74 (47,4%)	

ATM/AVI: aztreonam/avibactam; CE: clínicamente evaluable; COL: colistina; IIAC: infección intraabdominal complicada; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; ITT: intención de tratar; Micro-ITT: microbiológica por intención de tratar MERO: meropenem; MTZ: metronidazol; NAH/NAV: neumonía asociada a cuidados hospitalarios/neumonía asociada a la ventilación; RAR: reducción absoluta del riesgo; TOC: prueba de curación.

* MTZ sólo administrado a pacientes con IIAC

** El Intervalo de confianza bilateral del 95% para la diferencia observada en las tasas de curación se calculó utilizando el método propuesto para diseños no estratificados por Miettinen y Nurminen.

Estudio ASSEMBLE (C3601009)

Estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto con evaluador central ciego, de grupos paralelos y comparativo para determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de aztreonam/avibactam con o sin metronidazol (ATM/AVI ± MTZ) frente a la mejor terapia disponible (BAT, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de pacientes adultos con IIAC, NAH/NAV, infección complicada del tracto urinario (ITUc), o bacteriemias producidas por bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos que producen MBL(34).

Se incluyeron pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico confirmado de una infección bacteriana grave debido a una IIAC, NAH/NAV, ITUc, o bacteriemia. La infección debía ser causada por una bacteria Gram-negativa productora de MBL (enterobacteria o *Stenotrophomonas maltophilia* con una sensibilidad para imipenem o MERO ≥4 mg/L). En el caso de pacientes con infección polimicrobiana, se incluyeron en el estudio si el microorganismo patógeno era sensible a ATM/AVI y no requería tratamiento específico adicional. Para el diagnóstico de IIAC, la muestra se tenía que obtener durante una cirugía abdominal <7 días previos. En el caso de la NAH/NAV, el inicio de los síntomas debía ser >48h del ingreso o <7 días de un alta tras un ingreso hospitalario de más de tres días; existir un infiltrado pulmonar nuevo o un

empeoramiento en la radiografía de tórax o tomografía computarizada obtenida dentro de las 48 horas previas; y existir, al menos, una de las siguientes condiciones: fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia (temperatura $\leq 35^{\circ}\text{C}$), leucocitosis (≥ 10.000 células/ mm^3), leucopenia (≤ 4.500 células/ mm^3) o 15% de neutrófilos inmaduros (bandas) en el frotis de sangre periférica. El diagnóstico de ITUc se basó en un cultivo positivo < 7 días que contuviera $\geq 10^5$ UFC/ml de un Gram-negativo productor de MBL y no sensible a carbapenem, piuria (≥ 10 leucocitos por campo) o pielonefritis aguda. Finalmente, para el diagnóstico de bacteriemia, se debía confirmar una infección primaria y, al menos, uno de los siguientes: escalofríos, fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), leucocitosis (≥ 10.000 células/ mm^3) o desviación hacia la izquierda ($> 15\%$ de polimorfonucleares inmaduros).

Se excluyeron pacientes con alergia grave como anafilaxia, angioedema, broncoespasmo e hipersensibilidad a cualquier antibacteriano sistémico permitido por protocolo; pacientes con una infección concurrente que necesitara antibióticos sistémicos diferentes a los permitidos y que pudiera interferir con la evaluación de la respuesta; pacientes con $\text{CrCl} \leq 15$ ml/min o con sospecha de requerimientos de diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración durante el estudio; mujeres embarazadas, en lactancia o pacientes que no quisieran utilizar un método anticonceptivo de alta eficacia durante el estudio y hasta 7 días después de la última infusión. Se excluyeron pacientes con ITUc por obstrucción del tracto urinario, abscesos o prostatitis; en el caso de bacteriemia pacientes con válvula cardíaca protésica, injerto endovascular o que tuvieran una infección crónica que requiriera antibióticos (osteomielitis, infección protésica, endocarditis infecciosa o artritis séptica).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir por vía intravenosa ATM/AVI (con MTZ en caso de IIAc) o BAT. ATM/AVI se administró como una dosis de carga de 30 minutos de 500/167 mg seguida inmediatamente después de dosis de mantenimiento de 1500/500 mg perfundidas durante 3 horas y administradas cada 6 horas. En caso de presentar una IIAc, los pacientes también recibían 500 mg de MTZ administrado durante 1 hora cada 8 horas. La BAT podía ser monoterapia o combinación y se determinó según la epidemiología local a criterio del investigador principal. Se realizaron ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Las poblaciones analizadas fueron similares a las descritas en la Tabla 4, teniendo en cuenta que para la población CE se añadió a la definición que cumplieran con el diagnóstico de ITUc y bacteriemias.

La variable primaria fue la proporción de pacientes con curación clínica en la visita de curación (TOC) a los 28 días evaluada en la población micro-ITT. Se definió curación clínica como una mejoría de los signos y síntomas basales de modo que después del tratamiento asignada no se requiriera tratamiento antimicrobiano adicional para la infección índice (IIAc, ITUc, NAH/NAV o bacteriemia). Las variables secundarias fueron la proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC en la población ME; la proporción de pacientes con curación clínica en las 24 horas posteriores a la visita de final de tratamiento el día 14 (EOT) en las poblaciones micro-ITT y ME; la proporción de pacientes con una respuesta microbiológica favorable en la visita EOT y TOC en la población micro-ITT y ME; la proporción de pacientes que murieron a los 28 días de la aleatorización en la población ITT y micro-ITT.

Se planificó la inclusión de 60 pacientes (40 ATM/AVI y 20 BAT). La aleatorización se estratificó según el tipo de infección (IIAc, ITUc, NAH/NAV o bacteriemia), teniendo en cuenta que el total de ITUc no podía ser superior al 75% de la población.

Se incluyeron un total de 15 pacientes debido a dificultades en el reclutamiento (población ITT y micro-ITT; 12 ATM/AVI \pm MTZ y 3 BAT), de los cuales un paciente no recibió ninguno de los fármacos. La población ME fue de 10 de pacientes (66,7%), al no cumplir algún criterio de inclusión o no recibir tratamiento > 48 horas.

La población global tenía una mediana de 62 años (rango 31 a 83), un 67% eran < 65 años, un 60% hombres, en su mayoría de raza caucásica (47%) o asiática (47%). Un 13% tenía insuficiencia renal (CrCl entre 15 y 50 ml/min); y un 27% presentaban $\text{CrCl} > 150$ ml/min. El 67% de los pacientes habían recibido previamente una terapia antimicrobiana sin éxito. La mediana de la puntuación en la escala APACHE II era de 13 puntos (rango 0 a 25) y un 60% presentaban APACHE II > 10 . El 33% (5 pacientes) presentaban bacteriemia, el 27% (4 pacientes) presentaban ITUc, el 27% NAH (4 pacientes, 3 de

ellos NAV) y el 13% IIAC (2 pacientes). El 60% de las infecciones eran debidas a un único microorganismo. La población tenía características diferenciadas entre grupos de tratamiento en cuanto al sexo, raza o tipo de infección. El grupo de ATM/AVI frente al grupo BAT tenía mayor número de hombres (67% frente a 33%, respectivamente) y de pacientes asiáticos (50% frente a 33%, respectivamente). En cuanto al tipo de infección, en el grupo ATM/AVI hubo 2 IIAC, 3 NAH/NAV, 3 ITUc y 4 bacteriemias frente a ninguna IIAC, 1 NAH/NAV, 1 ITUc y 1 bacteriemia en el grupo BAT. En el grupo BAT, no se especificó los antibióticos utilizados.

Se aislaron y analizaron un total de 21 patógenos, de los cuales 20 eran Gram-negativos aerobios (15 enterobacterias y 5 no enterobacterias). Se analizó la resistencia a ATM o MERO en 17 de ellos mostrando una resistencia del 94% y 100%, acorde a criterios EUCAST. Todos los aislamientos expresaban carbapenemasas, de los cuales el 90% de los casos eran MBL, siendo en su mayoría (72%) del tipo NDM.

En la tabla 6, se recogen los principales resultados de eficacia. Debido al tamaño reducido de la muestra, no se calcularon las diferencias entre grupos. En la población micro-ITT, la proporción de pacientes con una respuesta microbiológica favorable para ATM/AVI en la visita EOT y TOC fue de 9/11 (81,8%) y de 6/10 (60,0%), respectivamente, y de 0/1 (0,0%) en ambos casos para BAT. Los resultados en la población ME siguieron la misma tendencia, siendo para ATM/AVI de 6/9 (66,7%) tanto en EOT, como en TOC y de 0/1 en ambos tiempos para BAT. La mortalidad a 28 días fue de 8,3% (1/12 pacientes) para ATM/AVI±MTZ y de 33,3% (1/3) para BAT.

Tabla 6. Resultados de las variables principales y secundarias en el estudio ASSEMBLE (C3601009) en los brazos de aztreonam/avibactam (ATM/AVI) con o sin metronidazol y de mejor terapia disponible (BAT).

Variable evaluada	ATM/AVI ± MTZ *	BAT
<i>Variable primaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC a los 28 días (Micro-ITT)	5/12 (41,7%)	0/3 (0,0%)
<i>Por tipo de infección:</i>	- IIAC: 0/2 (0,0%) - NAH/NAV: 0/3 (0,0%) - ITUc: 2/3 (66,7%) - Bacteriemia: 3/4 (75,0%)	- IIAC: 0/0 (0,0%) - NAH/NAV: 0/1 (0,0%) - ITUc: 0/1 (0,0%) - Bacteriemia: 0/1 (0,0%)
<i>Variable secundaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica en la visita TOC a los 28 días (ME)	5/9 (55,6%)	0/1 (0,0%)
<i>Variable secundaria:</i> Proporción de pacientes con curación clínica después de 24h de EOT: - Micro-ITT - ME	- Micro-ITT: 7/12 (58,3%) - ME: 6/9 (66,7%)	- Micro-ITT: 0/3 (0,0%) - ME: 0/1 (0,0%)

ATM/AVI: aztreonam/avibactam; BAT: mejor terapia disponible; EOT: final de tratamiento; IIAC: infección intraabdominal complicada; ITUc: infección complicada del tracto urinario; ME: microbiológicamente evaluable; Micro-ITT: microbiológica por intención de tratar; MTZ: metronidazol; NAH/NAV: neumonía asociada a cuidados hospitalarios/Neumonía asociada a la ventilación; TOC: prueba de curación.

*MTZ sólo administrado a pacientes con IIAC

Estudio de soporte REJUVENATE (C3601001)

Estudio de fase IIa, prospectivo, multicéntrico, abierto, no comparativo, de confirmación de dosis para determinar la farmacocinética (PK) y la seguridad y tolerabilidad de ATM/AVI \pm MTZ para el tratamiento de IIAC en adultos hospitalizados(34,39).

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de una IIAC diagnosticada preoperatoriamente y que fueran a ser intervenidos en las siguientes 24 horas, intraoperatoriamente o en las 24h posteriores a la intervención quirúrgica. Se permitió incluir pacientes que hubieran fracasado a un tratamiento previo para una IIAC en los casos en que requirieran una nueva intervención quirúrgica o en los que el microorganismo aislado mostrara resistencias al tratamiento administrado.

Se planificó la inclusión de 40 pacientes, estableciendo un mínimo de 30 pacientes. Se definieron dos cohortes en función de la dosis de AVI. En la cohorte de dosis bajas de AVI (cohorte Low-AVI), los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (CrCl >50 ml/min) recibieron una infusión intravenosa de 500 mg de ATM más 137 mg de AVI durante 30 minutos como dosis de carga, seguida de infusiones de mantenimiento de 1500 mg de ATM más 410 mg de AVI perfundidas en 3 horas cada 6 horas. En la cohorte de dosis altas de AVI (cohorte High-AVI), los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (CrCl >50 ml/min) recibieron una infusión intravenosa de 500 mg de ATM más 167 mg de AVI durante 30 minutos como dosis de carga, seguida de infusiones de mantenimiento de 1500 mg de ATM más 500 mg de AVI perfundidas en 3 horas cada 6 horas. Ambas cohortes recibieron el tratamiento durante un mínimo de 5 días y hasta un máximo de 14 días. En los casos de insuficiencia renal con CrCl entre 30 y 50 ml/min, la dosis de mantenimiento de ATM/AVI se redujo a la mitad (750/250 mg). Todos los participantes también recibieron una infusión intravenosa de 500 mg de MTZ durante 1 hora, cada 8 horas después de la primera infusión de mantenimiento de ATM/AVI y durante el resto del tratamiento.

Como evaluación de eficacia, se determinó la curación clínica en la visita EOT, TOC y en la visita de seguimiento tardía (20 a 24 días después de la última administración de tratamiento) en la población por ITT modificada (ITTm), que incluyó todos los pacientes asignados al tratamiento y que recibieron al menos una dosis. Otros objetivos específicos fueron la evaluación del perfil farmacocinético de la combinación y de la seguridad.

Se incluyeron 40 pacientes, de los cuales 34 formaron parte de la población ITTm (16 Low-AVI y 18 High-AVI), con una edad media de 51,2 años, 77% hombres, 88% caucásicos. En global, la tasa de curación clínica en EOT, TOC y en la visita de seguimiento tardía fue de 23/34 (67,6%), 20/34 (58,8%) y 20/34 (58,8%) pacientes respectivamente. La curación clínica en EOT y en la visita de seguimiento tardía fue ligeramente superior para el grupo de High-AVI (72,2% y 61,1%, respectivamente) que para Low-AVI (62,5% y 56,3%, respectivamente).

Seguridad

Los datos de seguridad de la combinación de ATM/AVI proceden de 444 pacientes que constituyen la población de seguridad agrupada de los estudios de fase II y fase III, principalmente procedentes del estudio REVISIT (412 pacientes), de los cuales 305 pacientes fueron expuestos a ATM/AVI comparados con 139 pacientes no expuestos(34,38,39). La mediana de edad global fue de 57 años, con pacientes más envejecidos diagnosticados de NAH/NAV frente a IIAC (66 años frente a 53 años, respectivamente), un 68,7% eran hombres, la raza predominante era caucásica (55,9%) o asiática (39,6%). La duración media de exposición al tratamiento fue de 8,4 días en el grupo de tratamiento ATM-AVI \pm MTZ y de 8,9 días en el grupo de tratamiento de comparación, siendo para el 65,1% de ellos una duración entre 5 y 11 días.

La mayoría de los pacientes tenían diagnosticada una IIAC, por lo que también fueron expuestos a metronidazol (73,1 % en el grupo de tratamiento ATM-AVI \pm MTZ y 74,1 % en el grupo de tratamiento de comparación), acorde al protocolo de los estudios. Aproximadamente un 25% de participantes fueron diagnosticados de NAH/NAV en ambos grupos de tratamiento, mientras que el número de participantes con ITUc o bacteriemia fue muy reducido (3 y 5 pacientes,

respectivamente). Una gran parte de los pacientes habían recibido antibióticos sistémicos previos, así como otros medicamentos concomitantes. En el estudio REVISIT, el 27,3 % (75/275) de los participantes en el grupo de tratamiento ATM-AVI ± MTZ y el 20,4 % (28/137) de los participantes en el tratamiento MERO ± COL recibieron otros antibióticos sistémicos asociados, principalmente linezolid y vancomicina. En el estudio ASSEMBLE, 41,7% (5/12) de los participantes en el grupo de tratamiento ATM-AVI ± MTZ y ningún participante en el tratamiento BAT recibieron antibióticos sistémicos concomitantes.

El porcentaje total de pacientes con algún evento adverso (EA) y con EA graves fue similar en los pacientes expuestos a ATM/AVI y los no expuestos (66% y 21% frente a 64% y 19%, respectivamente). El porcentaje de EA relacionados con el tratamiento fue bajo en ambos grupos (<15%). El porcentaje de abandonos del ensayo clínico por EA fue ligeramente menor en el grupo de ATM/AVI frente al grupo comparador (7% frente a 9%, respectivamente). No fue posible especificar una relación causal de los abandonos de tratamientos.

Los principales EA que ocurrieron en el brazo ATM/AVI ± MTZ en más del 5% de la población fueron anemia (7%), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (6%), hipocalcemia (6%), diarrea (6%), elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) (5%) y pirexia (5%).

Eventos adversos graves

Un 20% de los pacientes tuvieron EA graves, siendo mayoritarios en los pacientes con NAH/NAV. Estos EA fueron absceso abdominal (1,4%), paro cardíaco, neumonía, sepsis, shock séptico e insuficiencia respiratoria (todos ellos reportados en un 1,1%).

Eventos adversos de especial interés

Como EA de especial interés se reportaron reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, alteraciones hepáticas y diarrea asociada a *Clostridioides difficile*.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de ATM/AVI respecto al grupo comparador, siendo reacciones generalizadas sin signos ni síntomas específicos. La elevación de enzimas hepáticas ocurrió de manera transitoria en un porcentaje ligeramente superior para el grupo ATM/AVI respecto al comparador (16,4% frente a 14,4%, respectivamente). No se incluyeron en el estudio pacientes que tuvieran daño hepático preestablecido y no ocurrió ningún evento de daño hepático inducido por fármacos (definido según la ley de Hy como un aumento de 3 veces la ALT y de 2 veces la bilirrubina total). La incidencia de diarrea por *C. difficile* fue baja durante el desarrollo clínico.

Muertes

Se reportaron un 7,2% de EA graves que conllevaron la muerte para ATM/AVI y un 8,6% en el grupo comparador.

Eventos adversos en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de la incidencia de EA en relación a la función renal estratificando los EA en función del aclaramiento de creatinina. La tasa de EA relacionados, graves y fatales, así como el abandono del estudio por EA, fue comparable entre los pacientes con función renal normal y aquellos con insuficiencia renal leve. No se incluyeron pacientes con CrCl ≤15 ml/min.

En ambos brazos de tratamiento la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue menores en la población ≤45 años (60,5%) y aumentó progresivamente con la edad, siendo máximos en el grupo de edad ≥75 años (79,2%). Se observó una incidencia similar entre pacientes de diferente sexo (hombre o mujer) y raza (caucásico o asiático). En cuanto al peso, la incidencia de eventos adversos fue menor para los pacientes con índice de masa corporal

<25 kg/m² y entre 25 y 30 kg/m², respecto al grupo de >30 kg/m². No hubo estudios clínicos que incluyeran mujeres durante el embarazo y/o la lactancia. No se notificó ningún caso de embarazo entre los participantes de los estudios.

Discusión

La evolución y aumento de las resistencias bacterianas sigue siendo una gran preocupación a nivel mundial, especialmente por la falta de antimicrobianos capaces de hacer frente de manera efectiva y segura a algunas de las infecciones graves que provocan(1,2,5,9). Dentro del arsenal terapéutico, los antibióticos betalactámicos son los fármacos de elección para el tratamiento de bacterias Gram-negativas en diversos tipos de infecciones(12,13,35,36). La producción de mecanismos de resistencia a los mismos en forma de betalactamasas de espectro extendido llevó a la aprobación de los carbapenems. En los últimos años, el uso extendido de estos fármacos ha provocado un aumento de las resistencias a estos tratamientos de amplio espectro, especialmente en las enterobacterias(15–17). La incorporación al arsenal terapéutico dentro de este grupo de fármacos de nuevas cefalosporinas, como cefiderocol, y de los nuevos BL/BLI, como ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam y imipenem/cilastatina/relebactam, ha aumentado el número de opciones de tratamiento disponibles para las bacterias con este tipo de resistencias. No obstante, los BL/BLI aprobados hasta la fecha no cubren el amplio espectro de carbapenemasas, en concreto no son eficaces contra bacterias productoras de MBL, por lo que existe una necesidad no cubierta para tratar las infecciones por bacterias productoras de este tipo de resistencias(33). La combinación de ATM/AVI ha sido autorizado para el tratamiento de la IIAc, la NAH, incluyendo NAV y la ITUc, incluyendo pielonefritis, así como para el tratamiento de infecciones con opciones terapéuticas limitadas (34,37).

Hasta la aprobación de ATM/AVI, algunas de las opciones de tratamiento para este tipo de infecciones han sido colistina, aminoglucósidos, tetraciclinas, fosfomicina o cefiderocol, o en casos excepcionales la terapia combinada con carbapenems(16,17,21,27,32,35,36,40). El tratamiento con colistina se ha limitado debido a su estrecho margen terapéutico, su potencial nefrotoxicidad y mortalidad asociada comparada con otros regímenes. Los aminoglucósidos se utilizan como adyuvantes con otro antibiótico efectivo contra MBL o en monoterapia en caso de ITUc, aunque no están exentos de resistencias bacterianas y se ha de prestar especial atención a la monitorización farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) de sus niveles plasmáticos (pico/valle) y a su perfil de seguridad, principalmente nefrotoxicidad. Las tetraciclinas, principalmente tigeciclina y eravaciclina, son una opción terapéutica contra las infecciones causadas por MBL en el tracto respiratorio (tigeciclina) y a nivel intraabdominal (tigeciclina y eravaciclina). Tras su administración, alcanzan concentraciones elevadas en los tejidos, mientras que la concentración en sangre es baja y en orina mínima, por lo que no se recomiendan para tratar las bacteriemias y las ITUc. Se ha observado un aumento de la mortalidad asociado al tratamiento con tigeciclina, que podría estar relacionada con una dosis insuficiente durante los ensayos clínicos. Fosfomicina podría ser una opción de tratamiento para ITUc, aunque su efectividad y uso es mayor para las infecciones no complicadas. Cefiderocol es una cefalosporina siderófora que se presenta como una opción terapéutica para el tratamiento de bacterias productoras de carbapenemasas de cualquier tipo, incluidas las MBL, aunque recientemente también se han observado resistencias al mismo. En casos concretos, la utilización de meropenem en combinación con otro antibiótico activo contra MBL ha resultado efectiva, especialmente si la bacteria identificada presenta una CMI ≤8mg/L y si se utiliza meropenem en perfusión extendida. Las extensas limitaciones de uso de estos fármacos, las nuevas resistencias adquiridas o la incertidumbre en cuanto al perfil de efectividad o seguridad hacen actualmente de ATM/AVI una nueva opción de tratamiento para el tratamiento de infecciones causadas por MBL.

El desarrollo clínico de ATM/AVI se ha basado en la eficacia y seguridad de ATM en monoterapia, en los datos farmacocinéticos de AVI usado en combinación con ceftazidima y durante el desarrollo clínico, y en los datos obtenidos principalmente de los ensayos fase III REVISIT(38) y ASSEMBLE(34).

El diseño de los estudios REVISIT y ASSEMBLE fue muy similar. Ambos fueron estudios multicéntricos, aleatorizados, abiertos y evaluados por un comité independiente ciego. El estudio REVISIT comparó ATM/AVI con o sin MTZ frente a MERO con o sin COL e incluyó pacientes con IIAc y NAH/NAV. El estudio ASSEMBLE comparó ATM/AVI con o sin MTZ frente a la mejor terapia disponible e incluyó pacientes con IIAc, NAH/NAV, ITUc y bacteriemia debido a bacterias productoras de MBL. A nivel microbiológico, se incluyeron mayormente enterobacterias con una sensibilidad alta a MERO y a COL (>90%) y con una sensibilidad menor a ATM en monoterapia (>75%). En el estudio REVISIT, se describe que todas las enterobacterias en el cultivo basal mostraban una CMI ≤ 8 mg/l y una CMI₉₀ de 0,25 mg/l. No se incluyó ningún paciente infectado o coinfectado con *Pseudomonas aeruginosa* para la cual la actividad de ATM/AVI se considera moderada.

La dosis de ATM en combinación con AVI utilizada en el diseño de ambos estudios fue la misma y es diferente e inferior a la recomendada actualmente para ATM en monoterapia (1.500 mg, en lugar de 2.000 mg), sin embargo, el tiempo de administración en perfusión es muy superior al utilizado en monoterapia (3 horas frente a 20-60 minutos), por lo que se considera que la pauta posológica como perfusión extendida está optimizada. En cuanto a los fármacos comparadores la dosificación de meropenem y colistina en los ensayos fue acorde a las últimas recomendaciones, y la elección por parte del investigador de la mejor terapia disponible se basó en la epidemiología local y prácticas establecidas en los centros, por lo que se considera adecuada. En el estudio REVISIT, se realizó una estimación del tamaño muestral inicial de 300 pacientes, que fue aumentado hasta 375 y 425 pacientes en dos enmiendas al protocolo, para asegurar una población global adecuada debido al bajo reclutamiento que estaba siendo notificado en el estudio ASSEMBLE, que reclutó menos pacientes que los que tenía previstos.

Eficacia(34,38,39)

El estudio REVISIT se diseñó con dos variables co-primarias relacionadas con la curación clínica en la visita TOC a los 28 días en las poblaciones ITT y CE. Como variables secundarias, se evaluó la curación clínica en ese tiempo en otras poblaciones como la micro-ITT, la ME, además de medir la mortalidad a 28 días. El análisis estadístico se realizó mediante comparación de las diferencias de proporciones entre brazos sin ajuste por multiplicidad ni evaluación de la superioridad o de la no inferioridad de una pauta sobre la otra. La población estudiada, las variables utilizadas, así como el plan estadístico se consideran aceptables y están en línea con las recomendaciones de la agencia europea del medicamento (EMA) para la evaluación de antimicrobianos (41).

La mayor parte de los pacientes incluidos completaron el estudio. La aleatorización se realizó de manera desigual en los grupos, manteniendo una proporción 2:1 que permaneció estable a pesar de las pérdidas producidas en las diferentes poblaciones de estudio debido a los cultivos basales negativos (población micro-ITT 64% y 75% CE). Las características basales entre grupos fueron muy similares. La mayoría de los pacientes eran hombres, de raza caucásica o asiática, con infección IIAc principalmente debida a una enterobacteria. Los patógenos aislados tenían una sensibilidad superior para la combinación MERO y COL (sensibilidad>90%) respecto a la obtenida para ATM en monoterapia (sensibilidad 76%). El brazo con MERO \pm COL tenía un mayor número de aislamientos Gram-negativos. Los resultados de curación clínica en las variables co-primarias fueron muy similares entre los dos brazos, obteniéndose pequeñas diferencias con intervalos de confianza solapados. Cabe destacar que las tasas de curación con ATM/AVI estratificadas por indicación fueron mayores en IIAc respecto a NAH/NAV y similares a las obtenidas con el comparador; no obstante, no se puede inferir una diferencia estadística ni concluir que la combinación sea mejor para un determinado tipo de infección ya que el diseño del estudio no permitió establecer la no inferioridad o superioridad de los brazos de tratamiento. Los resultados de las variables secundarias siguieron la misma tendencia que la variable principal. La respuesta microbiológica fue consistente con la respuesta de curación clínica.

El estudio ASSEMBLE tenía como variable principal la curación clínica a los 28 días en la población micro-ITT. Como resultados secundarios la curación clínica en las poblaciones micro-ITT, ME y mortalidad a los 28 días. Del mismo modo que para el estudio REVISIT, el plan estadístico se realizó mediante comparación sin ajuste por multiplicidad. Debido a

dificultades en el reclutamiento de pacientes, se incluyeron únicamente 15 pacientes de los 60 previstos, por lo que el estudio carecía de potencia estadística suficiente para realizar la comparación estadística entre brazos. Como consecuencia, los pacientes se aleatorizaron en una proporción final de 4:1, diferente a la proporción 2:1 que se había predefinido. La población ME consistió en 10 pacientes, 9 pacientes en el brazo ATM/AVI frente a 1 paciente para BAT. Debido al pequeño tamaño de la muestra, la población ITT tenía características diferenciadas entre grupos de tratamiento en cuanto al sexo, raza o tipo de infección. La mayoría de patógenos aislados fueron Gram-negativos aerobios productores de MBL (>95%). De los 12 pacientes en el brazo ATM/AVI, 5 pacientes con ITUc o bacteriemia alcanzaron la curación clínica y 2 obtuvieron un resultado indeterminado. Dos pacientes, uno de cada brazo de tratamiento, fallecieron dentro del periodo de 28 días; el paciente tratado con ATM/AVI murió debido a su enfermedad basal, mientras que el paciente con BAT murió por causas no relacionadas. Acorde al protocolo del estudio, la terapia antibiótica del brazo BAT podía ser monoterapia o terapia combinada acorde a la decisión del investigador basada en práctica clínica habitual y políticas antiinfecciosas locales. Cabe destacar que no se especificaron los antibióticos concretos utilizados. El pequeño tamaño de la muestra y la finalización prematura del estudio no permiten hacer comparaciones y sacar conclusiones firmes.

El estudio REJUVENATE evaluó dos dosis diferentes de la combinación ATM/AVI, una de ellas diferente a la utilizada en los estudios de fase III. Los resultados del estudio están en consonancia con los obtenidos en los estudios REVISIT y ASSEMBLE, y fueron de apoyo a la indicación, aportaron datos de PK/PD y sirvieron para establecer la pauta posológica final aprobada.

Seguridad(34,38,39)

La evaluación de la seguridad de la combinación procede de los datos individuales de ATM y AVI, y de agrupar los datos obtenidos en los estudios de fase II y III en 305 pacientes que recibieron ATM/AVI durante un tiempo de exposición inferior a 14 días (media 8,4 días) comparados con 139 pacientes que no recibieron la combinación. En los estudios de fase III REVISIT y ASSEMBLE, ATM se dosificó a una dosis menor a la aprobada actualmente para ATM en monoterapia y se administró en perfusión extendida de 3 horas, mientras que AVI se dosificó un 30% por encima de la dosificación aprobada para la combinación actualmente disponible con ceftazidima. Se sospecha que la mayoría de los eventos adversos resultantes de la combinación de ATM/AVI están relacionados con la administración de ATM, cuyo perfil de seguridad está bien establecido en la práctica clínica

Se considera razonable disponer de un único grupo de seguridad integrado, aunque debe tenerse en cuenta que el grupo "comparador" incorpora, en consecuencia, una mezcla heterogénea de varios antibióticos diferentes que impide una comparación exhaustiva entre los grupos. Además, durante el curso de los estudios clínicos se administró en todos los brazos una amplia variedad de antibióticos sistémicos y medicamentos no antibióticos, lo que dificulta atribuir relaciones de causalidad sobre los eventos adversos informados y otros eventos negativos a la combinación ATM/AVI. Además, los estudios fueron abiertos, por lo que la designación de EA relacionados con el tratamiento no fue ciega y debe interpretarse con precaución.

Dos tercios de los participantes que recibieron ATM/AVI ± MTZ informaron al menos de un EA, y uno de cada cinco pacientes informó de un EA grave. Los eventos adversos fueron más frecuentes y con mayor frecuencia de categoría grave o fatal en los pacientes diagnosticados con NAH/NAV. Los EA informados coincidieron con los perfiles de seguridad conocidos de los componentes individuales ATM y AVI, principalmente anemia, diarrea, elevación de transaminasas transitoria, hipocalemia y pirexia. La incidencia general de EA directamente relacionados con el tratamiento se consideró baja (<15%) y similar entre los grupos de tratamiento.

Con respecto a los eventos adversos de especial interés, las reacciones de hipersensibilidad son conocidas para el grupo de betalactámicos. Se han descrito reacciones cruzadas entre ATM y ceftazidima, ya que en su estructura química comparten un aminotiazol en la cadena lateral. Los aumentos en los niveles de transaminasas fueron comparables entre ATM/AVI ± MTZ y los grupos de comparación. Estos EA fueron transitorios, asintomáticos y autolimitados,

desaparecieron al suspender el fármaco y forman parte del perfil de seguridad ya conocido para ATM. Los datos de seguridad presentados no indican ningún problema de seguridad adicional en relación a la diarrea asociada a *C. difficile*, más allá de lo que ya es conocido y está establecido en la práctica clínica.

Ningún paciente desarrolló insuficiencia hepática y no se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática previa, sin embargo, no se espera un perfil de seguridad diferente o aumentado en base a un menor aclaramiento hepático. No se observó toxicidad a nivel renal durante el desarrollo clínico y no se espera que una exposición incrementada a AVI como consecuencia de la insuficiencia renal pueda producir una mayor tasa de EA. Los pacientes con enfermedad renal terminal (CrCL ≤ 15 ml/min) no se incluyeron en los ensayos clínicos ATM/AVI y su utilización está contraindicada en pacientes que no reciban diálisis. Cabe resaltar que, para no comprometer la eficacia de ATM, el régimen de dosis propuesto en estos pacientes se basa en simulaciones sobre la relación PK/PD; este hecho puede implicar un aumento en la exposición a AVI de hasta 4,4 veces respecto a los individuos con función renal normal, aunque no se espera que se asocie a un aumento de EA. No se prevén interacciones farmacológicas con la administración combinada de ATM y AVI. En general, el perfil de seguridad de ATM/AVI parece favorable y refleja lo que se sabe sobre los componentes individuales. El uso amplio y heterogéneo de antibióticos sistémicos y medicamentos no antibióticos durante el curso de los estudios clínicos confunde las comparaciones. A pesar de esto, los datos de seguridad fueron comparables entre ATM/AVI \pm MTZ y el comparador.

Conclusión

La combinación de aztreonam/avibactam (dosis de carga de 2 g/0,67 g, seguida de 1,5 g/0,5 g cada 6 horas) administrado por vía intravenosa, con un tiempo de perfusión de 3 horas, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas, la neumonía adquirida en el hospital, incluyendo la neumonía asociada a la ventilación mecánica, las infecciones complicadas del tracto urinario, incluyendo la pielonefritis, y la bacteriemia. Los datos clínicos y microbiológicos indican que la combinación puede tener utilidad frente a enterobacterias multirresistentes, incluyendo aquellas productoras de metalobetalactamasas. El programa de desarrollo clínico no fue diseñado para demostrar el espectro adicional de eficacia cuando se agrega avibactam a aztreonam, ya que no se midió formalmente la no inferioridad o superioridad, por lo que el análisis estadístico es meramente descriptivo. Aztreonam/avibactam ha demostrado tener una tasa de curación clínica que podría ser comparable a la obtenida por meropenem con o sin colistina en pacientes con infección intraabdominal complicada (en combinación con metronidazol) o neumonía adquirida en el hospital, incluida neumonía asociada a la ventilación mecánica. También ha demostrado una eficacia moderada, en un estudio con una muestra reducida de pacientes, frente a las infecciones complicadas del tracto urinario, incluidas las pielonefritis, y para bacteriemias producidas por enterobacterias que expresan metalobetalactamasas.

El perfil de seguridad de aztreonam/avibactam es tolerable y similar al conocido para los componentes en monoterapia, no obstante, la evaluación de la seguridad durante el desarrollo clínico presenta heterogeneidad en cuanto a los comparadores y a la relación causal en el contexto del tratamiento con múltiples fármacos. Los eventos adversos descritos en el grupo aztreonam/avibactam tienen una incidencia baja.

Aztreonam/avibactam no debería indicarse como tratamiento empírico de primera línea de infecciones causadas por organismos potencialmente sensibles, sino que se debe reservar para el tratamiento dirigido cuando se disponga de antibiograma y estudio de sensibilidad de pacientes con infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos que tienen opciones terapéuticas limitadas, o como una alternativa en el tratamiento de infecciones con alta sospecha o colonización previa de enterobacterias productoras de metalobetalactamasas. En caso de uso empírico, se deberá valorar la desescalada posterior en función de los resultados microbiológicos. En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de los programas de optimización de uso de antibióticos, es recomendable consultar con los especialistas para que asistan en el manejo terapéutico de este tipo de infecciones graves y que el uso de aztreonam/avibactam debe

ser objeto de monitorización y supervisión por parte de estos programas. La elección del tratamiento con aztreonam/avibactam deberá ser individualizada, considerando, entre otros, la gravedad de la infección y las características del paciente, así como los datos de eficacia y riesgo de toxicidad. Su actividad frente a enterobacterias productoras de metalobetalactamasas es buena, mientras que la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* es moderada y es nula frente a *Acinetobacter* spp., bacterias anaerobias y bacterias Gram-positivas.

En general, la evidencia disponible para aztreonam/avibactam junto a la experiencia de uso de los componentes por separado, lo posicionan como una opción terapéutica para el tratamiento dirigido de enterobacterias o microorganismos productores de metalobetalactamasas.



Glosario

ALT: Alanina Aminotransferasa

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Disease Classification System II

AST: Aspartato Aminotransferasa

ATM: Aztreonam

AVI: Avibactam

BAT: Mejor Terapia Disponible (del inglés, *Best Available Therapy*)

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

BL/BLI: Betalactámico/Inhibidor de Betalactamasa

CE: Clínicamente Evaluable (del inglés, *Clinically Evaluable*)

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CRE: Enterobacterias Resistentes a Carbapenems

CrCl: Aclaramiento de Creatinina (del inglés, *Creatinine Clearance*)

EOT: Final de Tratamiento (del inglés, *End of Treatment*)

EUCAST: Comité Europeo de Evaluación de la Sensibilidad Antimicrobiana

IIAc: Infección Intraabdominal Complicada

IMP: Imipenemasas

ITT: Intención de Tratar (del inglés, *Intention-To-Treat*)

KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapemasas

MBL: Metalobetalactamasas (*Metallo- β -lactamases*)

ME: Microbiológicamente Evaluable

Micro-ITT: Microbiológica por Intención de Tratar (del inglés, *Microbiological Intention-To-Treat*)

NAH: Neumonía Adquirida en el Hospital

NAV: Neumonía Asociada a Ventilación

NDM: New Delhi Metallo-Betalactamase

OMS: Organización Mundial de la Salud

OXA-48: Oxacilinasas-48

PBPs: Proteínas de Unión a Penicilinas (del inglés, *Penicillin Binding Proteins*)

PK-PD: Farmacocinética/Farmacodinámica (del inglés, *Pharmacokinetics-Pharmacodynamics*)

RAR: Reducción Absoluta del Riesgo

TOC: Prueba de Curación (del inglés, *Test of Cure*)

VIM: Verona Integron-Encoded Metallo-Betalactamase

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Ángel Marcos Fendián, Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, la Asociación española de urología (AEU), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Nacional de Asociaciones ALCER, el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones de tratamiento (37,42–45)

Nombre	Aztreonam/ Avibactam	Cefiderocol	Colistina	Eravaciclina	Tigeciclina
Presentación	1,5/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión	1 g polvo para concentrado para solución para perfusión	1 MUI y 2 MUI colistimetato de sodio vial polvo para solución inyectable y para perfusión	50 mg y 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	50 mg polvo para solución para perfusión
Posología	Dosis de carga: 2 g/0,67 g I.V. Dosis de mantenimiento: 1,5 g/0,5 g c/6h	2g I.V. c/8h	Dosis de carga: 9 MUI I.V. Dosis de mantenimiento: 4,5 MUI I.V. c/12h	1 mg/kg I.V. c/12h	Dosis de carga: 100 mg I.V. Dosis de mantenimiento: 50 mg I.V. c/12h
Indicación aprobada en FT	NAH/NAV, IIAC, ITUc, infecciones debidas a microorganismos Gram-negativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas	Infecciones debidas a microorganismos Gram-negativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas	Infecciones graves debidas a microorganismos Gram-negativos aerobios en adultos y niños con opciones terapéuticas limitadas	IIAC en adultos	IIAC en adultos y niños a partir de 8 años
Eventos adversos	Diarrea, anemia, hipocalemia, elevación de transaminasas y pirexia. Reacciones de hipersensibilidad	Náuseas, vómitos, diarrea, tos, reacciones de hipersensibilidad, alteración de la función hepática, diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> . Reacciones de hipersensibilidad	Neurotoxicidad nefrotoxicidad prurito, reacciones de hipersensibilidad, diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> . Reacciones de hipersensibilidad	Náuseas, vómitos, flebitis, tromboflebitis, diarrea, hipofrinogenemia. Reacciones de hipersensibilidad	Náuseas, vómitos, diarrea, fallo hepático, pancreatitis aguda, coagulopatía. Reacciones de hipersensibilidad
Conveniencia	Requiere ajuste en IR (ClCr<50ml/min) No requiere ajuste en IH	Requiere ajuste en IR (ClCr<60ml/min) No requiere ajuste en IH	Requiere ajuste en IR (ClCr<50ml/min) No requiere ajuste en IH	No requiere ajuste en IR No requiere ajuste en IH	No requiere ajuste en IR. Requiere ajuste en IH grave (50% dosis)
Otras características diferenciales	Activo: enterobacterias (BLEE, carbapenemasas), <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> . <i>P. aeruginosa</i> (actividad moderada) No activo: <i>Acinetobacter</i> spp. Microorganismos Gram-positivos, anaerobios	Activo: enterobacterias (BLEE, carbapenemasas), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. No activo: anaerobios y Gram-positivos	Activo: enterobacterias (ver excepciones más abajo), <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. No activo: <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> . Anaerobios Gram-negativos y aerobios Gram-positivos	Activo: enterobacterias, <i>Acinetobacter</i> spp., SARM y <i>Enterococcus</i> spp. No activo: <i>P.aeruginosa</i> Ajuste de dosis a 1,5 mg/kg con inductores CYP3A4	Activo: enterobacterias (ver excepciones más abajo), <i>Acinetobacter</i> spp., SARM y <i>Enterococcus</i> spp. No activo: <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Serratia</i> , <i>Morganella</i> . <i>P. aeruginosa</i>

ClCr: Aclaramiento de creatinina; IH: insuficiencia hepática; IIAC: infección intraabdominal complicada; IR: insuficiencia renal; ITUc: infección complicada del tracto urinario; I.V.: Intravenoso; MUI: Millones de Unidades Internacionales; NAH/NAV: neumonía asociada a cuidados hospitalarios/Neumonía asociada a la ventilación

Referencias

1. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M, et al. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1 de marzo de 2022;170:106103.
2. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12>
3. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrob Agents Chemother.* 15 de marzo de 2022;66(3):e01991-21.
4. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
5. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023: 2021 data. [Internet]. LU: Publications Office; 2023 [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/63495>
6. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de enero de 2006;42 Suppl 2:S82-89.
7. de Kraker MEA, Wolkewitz M, Davey PG, Koller W, Berger J, Nagler J, et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother.* febrero de 2011;66(2):398-407.
8. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet.* febrero de 2022;399(10325):629-55.
9. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. Government of the United Kingdom; 2016 may [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://apo.org.au/node/63983>
10. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet.* 28 de septiembre de 2024;404(10459):1199-226.
11. Cisneros JM et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in Spain: results from three nationwide prospective studies. *Lancet regional health europe 2024* (in press).
12. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 1 de enero de 2020;88(1):26-40.
13. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 26 de febrero de 2020;33(2):10.1128/cmr.00047-19.
14. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 16 de mayo de 1980;289(1036):321-31.
15. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X14701685>
16. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med.* 2015;277(5):501-12.
17. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. *Antibiotics.* 21 de enero de 2023;12(2):234.



18. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martin-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol. 1 de marzo de 2020;56:11-9.
19. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, et al. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit acquired by mechanically ventilated versus nonventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 15 de diciembre de 2010;182(12):1533-9.
20. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, Ruckly S, Reignier J, Marcotte G, et al. A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. Crit Care Med. marzo de 2019;47(3):345-52.
21. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J. septiembre de 2017;50(3):1700582.
22. Mercedes Catalán et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS 2023). 2023.
23. Pieracci FM, Barie PS. Intra-abdominal infections. Curr Opin Crit Care. agosto de 2007;13(4):440-9.
24. Bedirli A, Sakrak O, Sözüer EM, Kerek M, Güler I. Factors effecting the complications in the natural history of acute cholecystitis. Hepatogastroenterology. 2001;48(41):1275-8.
25. Lee JF, Leow CK, Lau WY. Appendicitis in the elderly. Aust N Z J Surg. agosto de 2000;70(8):593-6.
26. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis. N Engl J Med. 21 de mayo de 1998;338(21):1521-6.
27. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 de enero de 2010;50(2):133-64.
28. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum β -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter. diciembre de 2011;24(4):223-32.
29. Bonkat G, Wagenlehner F, Kranz J. Keep it Simple: A Proposal for a New Definition of Uncomplicated and Complicated Urinary Tract Infections from the EAU Urological Infections Guidelines Panel. Eur Urol. septiembre de 2024;86(3):195-7.
30. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. Eur Urol. julio de 2024;86(1):27-41.
31. Sobel JD, Kaye D. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8e (castellano). Vols. 2-Volume Set.
32. SEIMC 2013. Infección del tracto urinario [Internet]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
33. Mojica MF, Rossi MA, Vila AJ, Bonomo RA. The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat. Lancet Infect Dis. 1 de enero de 2022;22(1):e28-34.
34. CHMP, EMA. European Public Assessment Report: Emblaveo (aztreonam/avibactam). Procedure No. EMEA/H/C/006113/0000. 2024.
35. 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). Clin Microbiol Infect. 1 de abril de 2022;28(4):521-47.



36. 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. *Clin Infect Dis*. 18 de julio de 2023;ciad428.
37. AEMPS. Ficha técnica EMBLAVEO (aztreonam/avibactam) 1,5 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1241808001>
38. Carmeli Y, Cisneros JM, Paul M, Daikos GL, Wang M, Torre-Cisneros J, et al. Aztreonam-avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 7 de octubre de 2024;S1473-3099(24)00499-7.
39. 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. *J Antimicrob Chemother*. 1 de marzo de 2020;75(3):618-27.
40. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. 2010;
41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 19 de mayo de 2022;
42. AEMPS. Ficha técnica FETCROJA (cefiderocol) 1 g polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201434/FT_1201434.html#4.1
43. AEMPS. Ficha técnica TYGACIL (tigeciclina) 50 mg polvo para solución para perfusión [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06336001/FT_06336001.html#4.1
44. AEMPS. Ficha técnica XERAVA (eravaciclina) 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181312005/FT_1181312005.html
45. AEMPS. Ficha técnica COLISTIMETATO DE SODIO accord 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80899/FT_80899.html

