

## CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

María Natalia Ugalde Solera <sup>1</sup> Fiorella María Mora Salazar <sup>2</sup>

1 y 2 Estudiantes de farmacia de la Universidad de Ciencias Médicas. San José Costa Rica

Contactos: naug96@hotmail.com fio.mosa01@gmail.com

### RESUMEN

Ceftazidima-avibactam es una combinación administrada por vía intravenosa, la cual posee actividad contra patógenos resistentes gram negativos como lo son por ejemplo las *Pseudomonas aeruginosas* y las enterobacterias resistentes a carbapenem. Esta combinación está aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas urinarias, infecciones intraabdominales, entre otras. Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que junto al avibactam, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa no  $\beta$ -lactámico, mejora significativamente su actividad en contra de los patógenos mencionados. La ceftazidima-avibactam tiene una excelente actividad in vivo e in vitro, posee buenas características farmacológicas, relacionadas con su farmacocinética y farmacodinamia, además de que tiene un buen espectro, pocos efectos adversos graves y excelente eficacia, seguridad y tolerabilidad.

**Palabras clave:** ceftazidima-avibactam, resistencia, gram negativo, mecanismo de acción

### ABSTRACT

Ceftazidime-avibactam is a combination administered intravenously, which has activity against gram-negative resistant pathogens such as, for example, *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria resistant to carbapenem. This combination is approved for the treatment of complicated urinary infections, intra-abdominal infections, among others. Ceftazidime is a third-generation cephalosporin that together with avibactam, an inhibitor of  $\beta$ -lactamase non- $\beta$ -lactam, significantly improves its activity against the mentioned pathogens. Ceftazidime-avibactam has excellent activity in vivo and in vitro, has good pharmacological characteristics, related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics, and also has a good spectrum, few serious adverse effects and excellent efficacy, safety and tolerability.

**Keywords:** ceftazidime-avibactam, resistance, gram negative, mechanism of action

#### Cómo citar:

Ugalde Solera, M., & Mora Salazar, F. (2021). Ceftazidima-Avibactam. *Revista Ciencia Y Salud*, 5(1), Pág. 27-36.

Recibido: 14/oct/2020

Aceptado: 5/feb/2021

Publicado: 15/feb/2021



## INTRODUCCIÓN

El incremento en la resistencia por parte de los patógenos bacterianos gram negativos ha causado una gran preocupación por parte de los profesionales de salud alrededor del mundo; y con esto el interés de buscar soluciones a este gran problema (Shirley, 2018).

Entre los factores que han contribuido al desarrollo de este problema se encuentran el uso y el desecho inadecuado de los antibióticos, el control deficiente de gran cantidad de infecciones por una prescripción errónea de antibióticos y la migración de las personas, que aumenta constantemente, provocando que sea más fácil la propagación de estos patógenos resistentes a antibióticos (Carmeli, et al., 2016).

Dentro de las amenazas más preocupantes con respecto a la resistencia a los antibióticos se tiene, enterobacterias resistentes a carbapenem, como las expresadas por la *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos y resistencias por la producción de  $\beta$ -lactamasas por parte de las enterobacterias, causando la limitación en la acción por parte de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y con esto complicaciones en el tratamiento de infecciones (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Shields, et. al., 2017).

Las cefalosporinas son agentes antibacterianos importantes en el tratamiento de una gran variedad de patógenos debido a su actividad de amplio espectro, sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables; y su seguridad y eficacia comprobadas (Legacé-Wiens, et. al., 2014; Sharma, et. al., 2016).

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que ha demostrado tener un amplio espectro de actividad contra los cocos gram negativos y bacilos gram negativos; dentro de los cuales están las *Pseudomonas aeruginosa*, el cual es un patógeno de gran importancia (Carmeli et. al., 2016).

Por otro lado, el avibactam es un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa no  $\beta$ -lactámico que tiene un amplio espectro de actividad, con una actividad aún mayor que otros inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014).

El avibactam tiene actividad contra las lactamasas clase A que incluye  $\beta$ -lactamasas de espectro amplio y estrecho y algunas carbapenemasas y clase C, que incluye cefalosporinas de amplio espectro; también se le conoce que tiene cierta actividad contra algunas enzimas de clase D según la clasificación de Ambler (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Legacé-Wiens, et al., 2014; Krapp, et al., 2017).

La combinación de ceftazidima-avibactam posee una potente actividad contra los patógenos resistentes gram negativos. Estudios *in vitro* han demostrados aumentos significativos de la potencia de esta combinación en comparación con la ceftazidima sola [8]. La ceftazidima-avibactam está indicada para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas, infecciones intraabdominales, entre otras infecciones por patógenos gram negativos con opciones de tratamiento limitados en adultos (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014; Shields, et. al., 2016).

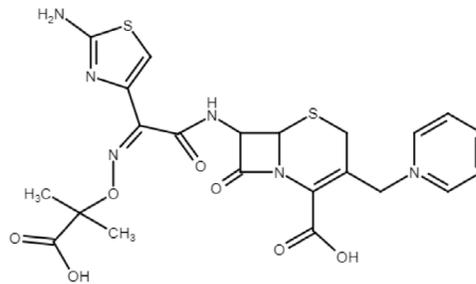
## ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM

Primeramente, en cuanto a la ceftazidima, esta posee en una de sus cadenas laterales un 2-aminotiazol (figura 1), generando un sustrato pobre para las  $\beta$ -lactamasas como TEM y OXA, en contraste, impactando de manera positiva provoca un aumento en la afinidad de unión por la proteína de unión a la penicilina (PBP)-3 de los microorganismos gram negativos (Zasowski et al., 2015).

Además, la ceftazidima es una cefalosporina semisintética que posee un ácido dimetil acético (figura 1), el cual es el responsable de una mayor potencia contra *Pseudomonas aeruginosa*, además, produce una po-

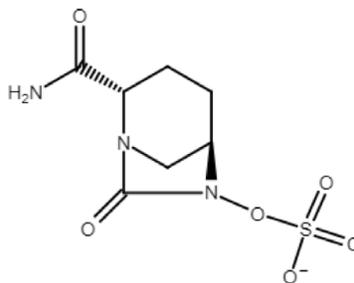
tencia moderada contra enterobacterias, no obstante, genera una potencia disminuida en microorganismos gram positivos (Zasowski et al., 2015; Sims et al., 2017).

Por otro lado, la molécula posee en otra de sus cadenas laterales un ácido propilcarboxi (figura 1) produciendo un aumento en la afinidad por el PBP correspondiente a la *Pseudomonas aeruginosa* aunque, disminuye la inducción de algunas  $\beta$ -lactamasas clase A y B (Zasowski, et. al., 2015).



**Figura 1.** Estructura química de la ceftazidima. Lagacé-Wiens P, Walkty A y Karlowsky J (2014).

Asimismo, el avibactam por su parte está diseñado alrededor de un diazabicyclo octano (figura 2), el centro de este bicyclo ha sido planteado para que posea una estructura similar a la de los  $\beta$ -lactámicos, al mismo tiempo, incorporar un estado de transición más rígido y sitios adicionales para enlaces de hidrógeno con residuos del sitio activo de las  $\beta$ -lactamasas (Zasowski, et. al., 2015; Sims, et. al., 2017).



**Figura 2.** Estructura química del avibactam. Lagacé-Wiens P et al (2014).

## MECANISMO DE ACCIÓN

Al ser la ceftazidima un agente antimicrobiano  $\beta$ -lactámico, su mecanismo de acción se basa en ejercer su efecto antibacteriano cuando se une a las proteínas de unión de la penicilina, por sus siglas PBP. Esta unión produce la inhibición de la reticulación del peptidoglicano durante la síntesis de la pared celular, promoviendo la lisis de las células bacterianas y posteriormente su muerte (Shirley, 2018; Legacé-Wiens, et. al., 2014).

En cuanto al avibactam como se mencionó anteriormente es un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa no  $\beta$ -lactámico. Este medicamento actúa mediante la acilación covalente del residuo de serina en el sitio activo de la  $\beta$ -lactamasa. Contribuye principalmente al proteger a la ceftazidima de la degradación por parte de serina  $\beta$ -lactamasas (Shirley, 2018; Hidalgo, et al., 2016; Legacé-Wiens, et. al., 2014; Calbo, et al., 2017).

Es un proceso lentamente reversible que abarca una desacilación, sin darse hidrólisis y liberándose el avi-

bactam intacto, restableciendo por completo su actividad, siendo diferente a otros inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas donde si se da una descomposición a causa de la hidrólisis (Shirley, 2018; Legacé-Wiens et al., 2014).

Las  $\beta$ -lactamasas se clasifican en cuatro grupos que se extienden desde la clase A hasta la clase D, de acuerdo con el avibactam, este fármaco inhibe las enzimas clase A que se encuentran generalmente en Enterobacteriaceae, clase C entre la que cabe destacar AmpC y finalmente, algunas de la clase D como OXA-48 (Legacé-Wiens et al., 2014).

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Dentro de las características farmacológicas se indica que ceftazidima-avibactam está disponible para administrar por vía intravenosa. La potencia de este medicamento es de 2,5 g, específicamente 2 g de ceftazidima y 0,5 g de avibactam, con un régimen de cada 8 horas en una infusión intravenosa de una duración de 2 horas. Los componentes de este tratamiento están formulados en una proporción 4:1, donde contiene 2000 mg de ceftazidima y 500 mg de avibactam (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Dosis de Avycaz Cef-tazidima / avibactam (Rx), 2020).

En cuanto a la farmacodinámica según estudios in vitro, ceftazidima-avibactam se debe administrar en una infusión continua como se mencionó anteriormente, ya que el período en el que no se administre avibactam en combinación con ceftazidima, puede permitir el crecimiento bacteriano, debido a que avibactam ejerce una cobertura sobre la ceftazidima (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de ceftazidima-avibactam no muestra ninguna alteración. Además, las concentraciones plasmáticas máximas de ceftazidima-avibactam aumentan directamente proporcional en relación con la dosis administrada (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Legacé-Wiens et al., 2014; Canut et al., 2017).

Esta combinación se une muy poco a proteínas plasmáticas, con una unión menor al 10% y además no sufre metabolismo a nivel hepático. En cuanto a la excreción, es mayoritariamente renal, la ceftazidima es excretada principalmente por filtración glomerular con un aclaramiento renal de 115 mL/min en lo que respecta a la ceftazidima y el avibactam se elimina principalmente a través de la orina con el aclaramiento de 158 mL/min (Shirley, 2018; Hidalgo et al., 2016; Calbo et al., 2017; Dosis de Avycaz Cef-tazidima / avibactam (Rx), 2020; Canut et al., 2017).

Es por esta razón que la farmacocinética de este tratamiento se ve afectada por la insuficiencia renal grave y se requieren reajustes de dosis en pacientes con  $\text{CLCR} \leq 50$  mL/min (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

A lo que respecta la vida media del medicamento en pacientes que no presentan insuficiencia renal es de 2,76 horas para ceftazidima y 2,71 en el caso de avibactam (Hidalgo et al., 2016).

La dosis intravenosa recomendada para pacientes con  $\text{CLCR} \geq 51$  mL/min y con  $\text{CLCR} \leq 50$  mL/min es de 2g/0,5g para un  $\text{CLCR} \geq 51$  mL/min y cuando el  $\text{CLCR} \leq 50$  mL/min, si está entre 31-50 es de 1g/0,25g, entre 16-30 es de 0,75g/0,1875g y cuando es entre 6-15 la dosis es de 0,75g/0,1875g (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

## **ESPECTRO**

En el año 2015 el antibiótico ceftazidima avibactam fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de complicaciones del tracto urinario incluyendo pielonefritis e infecciones intraabdominales, particularmente en el caso de la última patología se utiliza en combinación con metronidazol, posteriormente, el uso del mismo ha sido estudiado mediante la actividad in vitro en un gran número de microorganismos y adicionalmente, se investigó para el tratamiento de infecciones nosocomiales

(Shirley, 2018; Legacé-Wiens et al. 2014; Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Mehta et al., 2018; Livermore et al., 2015).

Por este motivo, se estudió específicamente por neumonía adquirida en el hospital (NAH), además de neumonía asociada al ventilador (NAV) demostrando mediante los resultados del estudio que esta terapia es efectiva para el tratamiento de ambos eventos (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Mehta et al., 2018; Olarte-Luis et al., 2018).

Por otro parte, este antibiótico fue evaluado mediante otro estudio contra la bacteria *Escherichia coli*, en la cual el resultado fue que la ceftazidima avibactam disminuye la concentración mínima inhibitoria (MIC) en 94.1 y 80.0 (Tuon et al., 2018).

Además, posee una excelente actividad contra  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido entre las que se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*, asimismo, *Enterobacteriaceae* productoras de AmpC, incluidas cepas que producen ambas enzimas. También es utilizado para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* que poseen resistencia a otros fármacos incluida la ceftazidima (Tuon et al., 2018; Sader et al., 2018; King et al., 2017).

La ceftazidima posee una baja actividad contra *Enterobacteriaceae* productora de KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemasa*), por esta razón, se combina con el avibactam para que recobre su potente actividad probada in vitro contra los microorganismos mencionados, ya que, existe una escasez de alternativas eficaces (Shields et al., 2016).

No obstante, en países como China, la susceptibilidad ha ido en disminución con respecto a *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC causada por la alta hidrólisis de la ceftazidima y la deficiencia de la porina OmpK35, la cual es una de la porinas principales de la *Klebsiella pneumoniae* que causa resistencia bacteriana (Tuon et al., 2018).

Por el contrario, la actividad de esta combinación de antibióticos contra *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, y *Neisseria spp.* es bastante alta, sin embargo, no es mayor que cuando se utiliza solamente la ceftazidima, de igual manera, la actividad contra *Acinetobacter baumannii* no fue superior al compararla únicamente con la ceftazidima, esto por la presencia de OXA  $\beta$ -lactamasas, las cuales no son inhibidas por el avibactam (Legacé-Wiens et al., 2014).

## SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

Esta combinación de antibióticos es tolerada de la mejor manera y posee un perfil de seguridad bastante similar a la ceftazidima sin el avibactam. Esto se explica por la falta de interacciones farmacocinéticas entre la ceftazidima y el avibactam, a pesar de que posee cierto riesgo de alterar el intervalo QT del electrocardiograma (Zasowski et al., 2015).

Al igual que cualquier otro medicamento, se presentan efectos adversos entre los que cabe destacar estreñimiento, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos, insomnio, hipertensión, entre otros. Del mismo modo, los efectos adversos más severos que se podrían observar son diarrea, falla renal aguda, elevados niveles de enzimas hepáticas, sin embargo, según lo publicado de la fase II de los estudios clínicos, ningún paciente tratado con este fármaco presentaba diarrea asociada a *Clostridium difficile* (Legacé-Wiens et al., 2014; Zasowski et al., 2015; Falcone et al., 2016).

Asimismo, es importante mencionar que el uso de la ceftazidima-avibactam posee algunas contraindicaciones, las cuales son hipersensibilidad al avibactam, ceftazidima o cualquier otra cefalosporina, además, se deben utilizar con precaución en pacientes que posean antecedentes de reacciones alérgicas a cefalosporinas, penicilinas o carbapenémicos porque pueden causar reacciones anafilácticas o reacciones en piel (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020).

Estos efectos adversos mencionados también se podrían ver relacionados por la combinación de la ceftazidima avibactam junto con metronidazol, por otro lado, es de suma importancia conocer que por los estudios que se han realizado respecto a la ceftazidima se tome en cuenta la toxicidad neurológica, principalmente en pacientes con una función renal disminuida (Zasowski et al., 2015; Falcone et al., 2016).

Del mismo modo, en embarazo y lactancia, este medicamento no presenta teratogenicidad en ratas ni conejos, aunque, no siempre ocurre de la misma forma en humanos, por lo tanto, este fármaco solo debe ser utilizado en embarazadas cuando sea estrictamente necesario, ya que es categoría B, por otra parte, una pequeña parte de la ceftazidima se excreta en la leche materna (Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx), 2020; Liscio et al., 2015).

## **MECANISMO DE RESISTENCIA**

El mecanismo de resistencia más común es la presencia o adquisición de una  $\beta$ -lactamasa que no se ve afectada por el avibactam. Todas las  $\beta$ -lactamasas clase B no se ven afectadas por el avibactam, así como la mayoría de las enzimas OXA (Legacé-Wiens et al., 2014).

La diseminación de esas enzimas en los plásmidos presentes en Enterobacteriaceae son la principal amenaza para el uso de este antibiótico (Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otro lado, los microorganismos gram negativos pueden ser resistentes a las cefalosporinas por mecanismos distintos a las  $\beta$ -lactamasas como reducción de la permeabilidad por alteraciones en la porina. Estos mecanismos no son afectados por el avibactam, y organismos resistentes a las  $\beta$ -lactamas por estos mecanismos permanecen resistentes a pesar de la adición del avibactam (Legacé-Wiens et al., 2014).

## **POTENCIAL DE RESISTENCIA**

Según estudios realizados con respecto al potencial de resistencia hacia ceftazidima avibactam por parte de patógenos, la frecuencia de esta resistencia varía dependiendo de la composición genética del aislado bacteriano que se esté analizando. En varios estudios se observó que las frecuencias son realmente bajas, comparadas con las frecuencias de los aislados de ceftazidima sola (Das et al., 2019).

De igual manera, ha surgido la posibilidad de que se produzca resistencia a la ceftazidima avibactam por la generación de una nueva variante en bacterias resistentes a carbapenem encontrada en distintos pacientes. Aunque la frecuencia de esta mutación es relativamente baja, existe el riesgo y la preocupación de que surja un aislado resistente a esta combinación de fármacos, debido a la gran cantidad de bacterias expuestas al tratamiento (Shirley, 2018; Das et al., 2019).

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

En cuanto a los estudios in vitro, el programa de vigilancia global de la Red Internacional para el Monitoreo de la Resistencia a los Antibióticos realizó un estudio donde se recolectaron aislamientos de pacientes con infecciones urinarias, intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio inferior y del torrente sanguíneo y estos fueron probados a susceptibilidad de ceftazidima-avibactam (Shirley, 2018; Levasseur et al., 2012).

Los resultados mostrados expresan que la combinación de ceftazidima-avibactam demuestra una excelente actividad in vitro en contra de Enterobacteriaceae donde un 99.5% de los aislamientos recolectados fueron susceptibles y también se encontró susceptibilidad en contra Pseudomonas aeruginosas donde fue un 92.0%. Además, se demostró que la ceftazidima-avibactam tiene una mejor actividad in vitro contra las enterobacterias resistentes a carbapenem (Shirley, 2018; Krapp et al., 2017; Yu et al., 2018).

También se mostró que en la administración de ceftazidima-avibactam cuando se dosifica en combinación, se da un efecto protector por parte del avibactam hacia la ceftazidima lo que conlleva a que no se dé la degradación de esta cuando se administra sola, como fue mencionado anteriormente (Crandron et al., 2012).

Además de que la adición de avibactam a ceftazidima mejora su actividad in vitro contra Enterobacteriaceae y *Pseudomonas aeruginosa* (Legacé-Wiens et al., 2014).

Por otra parte, su actividad in vivo ha sido demostrada mediante diferentes estudios en animales como ratones. Se ha visto que las dosis de ceftazidima-avibactam dan una eficacia predecible con muerte bacteriana, lo que concluye en una disminución notable de la densidad bacteriana (Shirley, 2018; Crandron et al., 2012).

Estos estudios fueron realizados en ratones inmunocompetentes y neutropénicos, donde se observaron disminuciones en infecciones de muslo y pulmón causadas por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacteriaceae. Por lo que después de un período de tratamiento de 24 horas no se observaron colonias bacterianas, lo que indica que no hubo desarrollo de resistencia por parte de los patógenos (Shirley, 2018; Crandron et al., 2012).

Por otro lado, se publicó el estudio RECAPTURE en el año 2016 en el que participaron 1033 personas, este consistía en una comparación entre la Ceftazidima-avibactam 2 g TID contra el doripenem 500 mg TID con una duración del tratamiento entre 5-14 días en pacientes con infección del tracto urinario complicada o pielonefritis aguda (Wagenlehner et al., 2017).

Los resultados expuestos en dicho estudio revelaron que la tasa de curación clínica de la ceftazidima-avibactam fue de 71,2% superior al doripenem en un 6,7% y en cuanto a la tasa de erradicación bacteriana la ceftazidima/avibactam presentó un 77,4% contra un 71,0% del doripenem (Wagenlehner et al., 2017).

En esta misma línea, el siguiente estudio se realizó en Estados Unidos, el cual englobó 60 pacientes con una edad mayor a 18 años, que poseían una infección con Enterobacteriaceae resistente a carbapenems, la mayor parte de las infecciones fueron causadas por el microorganismo *Klebsiella pneumoniae* (King et al., 2017).

Al momento de recibir la terapia con ceftazidima-avibactam hubo un alto grado de enfermedad aguda, 59% de los pacientes en la UCI, 38% requirió ventilación mecánica y 21% de vasopresores. Además, 40% poseían una enfermedad renal y 25% había recibido un trasplante de órganos. Por otro lado, la mayoría de los pacientes estudiados presentaban bacteremia. Sin embargo, se analizó en 36 pacientes la susceptibilidad del fármaco de los cuales 35 fueron susceptibles (King et al., 2017).

En cuanto a los resultados del estudio, la mortalidad en general fue de un 32% y se evidenció en mayor manera en pacientes con neumonía y pacientes que se encontraban en la UCI (King et al., 2017).

Por lo contrario, de los pacientes que fueron susceptibles al fármaco, 51% presentó una cura microbiológica, 34% tuvo éxito clínico y 34%, es decir, 12 pacientes murieron en el hospital (King et al., 2017).

Asimismo, se ajustó la dosis de la ceftazidima-avibactam en 33 pacientes, de los cuales 58% tuvo éxito clínico, 55% se reportó con cura microbiológica y 42% de los pacientes perdió la vida en el hospital (King et al., 2017).

## CONCLUSIONES

La combinación intravenosa de la ceftazidima-avibactam lleva en el mercado aproximadamente cuatro años y es un fármaco que ha demostrado mediante estudios clínicos in-vitro e in-vivo ser un antibiótico altamente efectivo y seguro y una de las razones es porque no posee efectos adversos severos, de esta for-

ma, su uso está destinado a tratar gran cantidad de patógenos bacterianos principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacteriaceae*.

Al ser un antibiótico relativamente nuevo se debe racionalizar su uso, es decir, utilizarse solamente para las patologías para las cuales son efectivos y a las dosis específicas, así de esta manera, se evitará la resistencia a los mismos.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica, en especial a la Cátedra de Farmacología, por impulsar y motivar a los estudiantes de farmacia a poner en práctica la investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calbo, E., & Salavert, M. (2017). Utilización de ceftazidima/avibactam en el hospital. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica*, 35(2), 42-47. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-utilizacion-ceftazidima-avibactam-el-hospital-cuando-X0213005X17618027>
2. Canut, A., & Cobo, J. (2017). Farmacocinética y farmacodinamia de ceftazidima/avibactam. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(2), 15-18. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-farmacocinetica-farmacodinamia-ceftazidima-avibactam-X0213005X17618035>
3. Carmeli, Y., Amstrong, J., Laud, P., Newell, P., Wardman A & Stone, G. (2016). Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections. *The Lancet Infection Diseases*, 16, 661-673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4)
4. Crandon, J. L., Schuck, V. J., Banevicius, M. A., Beaudoin, M.-E., Nichols, W. W., Tanudra, M. A., & Nicolau, D. P. (2012). Comparativeln VitroandIn VivoEfficacies of Human Simulated Doses of Ceftazidime and Ceftazidime-Avibactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(12), 6137-6146. <https://doi.org/10.1128/aac.00851-12>
5. Das, S., Li, J., Riccobene, T., Carrothers, T., Newell, P., Melnick, D., Stone, G. G., & Nichols, W. W. (2019). Dose Selection and Validation for Ceftazidime-Avibactam in Adults with Complicated Intra-abdominal Infections, Complicated Urinary Tract Infections, and Nosocomial Pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 63(4), 2187-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02187-18>
6. Dosis de Avycaz Ceftazidima / avibactam (Rx). (2020). Medscape. <https://reference.medscape.com/drug/avycaz-ceftazidime-avibactam-999985>
7. Falcone, M., & Paterson, D. (2016). Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(10), 2713-2722. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw239>
8. Hidalgo, J., Vinluan, C., & Antony, N. (2016). Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/non-beta-lactam betalactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 2379-2386. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S110946>
9. King, M., Heil, E., Kuriakose, S., Bias, T., Huang, V., El-Beyrouy, C., McCoy, D., Hiles, J., Richards, L., Gardner, J., Harrington, N., Biason, K., & Gallagher, J. C. (2017). Multicenter Study of Outcomes with Cef-

tazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(7), 449-17. <https://doi.org/10.1128/aac.00449-17>

10. Krapp, F., Grant, J., Sutton, S., Ozer, E., & Barr, V. (2017). Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. *International Journal of Antimicrobial Agents.*, 49, 770-773. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.018>

11. Lagacé-Wiens, P., Walkty, A., & Karlowsky, J. (2014). Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Core Evidence*, 9, 13-25. <https://doi.org/10.2147/CE.S40698>

12. Levasseur, P., Girard, A.-M., Claudon, M., Goossens, H., Black, M. T., Coleman, K., & Miossec, C. (2012). In Vitro Antibacterial Activity of the Ceftazidime-Avibactam (NXL104) Combination against *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(3), 1606-1608. <https://doi.org/10.1128/aac.06064-11>

13. Liscio, J. L., Mahoney, M. V., & Hirsch, E. B. (2015). Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46(3), 266-271. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003>

14. Livermore, D. M., Warner, M., Jamrozy, D., Mushtaq, S., Nichols, W. W., & Woodford, N. (2015). In vitro selection of ceftazidime-avibactam resistance in enterobacteriaceae with kpc-3 carbapenemase. *Antimicrob Agents Chemother*, 59(9), 5324-5330. <https://doi.org/10.1128/AAC.00678-15>

15. Mehta, M., & Uhlemann, A. C. (2018). Beware of broad-spectrum generalizations: ceftazidime-avibactam compared to meropenem for the treatment of gram-negative pneumonia. *J Emerg Crit Care Med*, 2(5), 45. <https://doi.org/10.21037/jeccm.2018.05.02>

16. Olarte-Luis, T., Cáceres-Galíndez, D., & Cortés, J. A. (2018). Nuevas cefalosporinas. *Revista chilena de infectología*, 35(5), 465-475. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000500465>

17. Sader, H. S., Huband, M. D., Duncan, L. R., & Flamm, R. K. (2018). Ceftazidime-Avibactam Antimicrobial Activity and Spectrum When Tested Against Gram-negative Organisms From Pediatric Patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(6), 549-554. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001859>

18. Sharma, S., Park, T., & Moy, S. (2016). Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/B-Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clinical Therapeutics*, 38, 3. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.01.018>

19. Shields, R. K., Chen, L., Cheng, S., Chavda, K. D., Press, E. G., Snyder, A., Pandey, R., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., Nguyen, M. H., & Clancy, C. J. (2016). Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(3), 2097-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02097-16>

20. Shields, R., Nguyen, H., Press, E., Chen, L., Potoski, B., Marini, R., Doi, Y., & Clancy, C. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61, 1-7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>

21. Shields, R., Potoski, V., Haidar, G., Hao, B., Doi, Y., Chen, L., Ellen G, P., Clancy, C., & Nguyen, M. (2016). Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients

Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 1615-1618. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw636>

22. Shirley, M. (2019). Ceftazidime- Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs.*, 78, 675-692. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x>

23. Sims, S. V., Neuner, E. A., & Bonomo, R. A. (2017). Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor. *Clinical Pharmacist*, 9(5), En línea. <https://doi.org/10.1211/cp.2017.20202413>

24. Tuon, F. F., Rocha, J. L., & Formigoni-Pinto, M. R. (2018). Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review. *Infection*, 46(2), 165-181. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1096-y>

25. Wagenlehner, F. M., Sobel, J. D., Newell, P., Armstrong, J., Huang, X., Stone, G. G., Yates, K., & Gasink, L. B. (2016). Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases*, 63(6), 754-762. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw378>

26. Yu, F., Lv, J., Niu, S., Du, H., Tang, Y.-W., Bonomo, R. A., Kreiswirth, B. N., & Chen, L. (2018). In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Carbapenem-Resistant and Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), 1031-18. <https://doi.org/10.1128/aac.01031-18>

27. Zasowski, E. J., Rybak, J. M., & Rybak, M. J. (2015). The  $\beta$ -lactams strike back: ceftazidime-avibactam. *Pharmacotherapy*, 35(8), 755-770. <https://doi.org/10.1002/phar.1622>