

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL

Dirección General de Vigilancia de la Salud

Dirección General de Desarrollo de Redes y Servicios de Salud

Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud

**GUÍA DE USO RACIONAL DE CEFTAZIDIMA - AVIBACTAM
EN EL CONTEXTO DEL PLAN NACIONAL CONTRA LA
RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

JUNIO

2024

EQUIPO TÉCNICO REDACTOR

Dirección General de Vigilancia de la Salud

Dra. Viviana de Egea

Coordinación del Comité Técnico Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos

Dra. Ada Brizuela

Q.F. Francisco Ovando

Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud

Dra. Irene Benítez

COLABORADORES

Dirección General de Vigilancia de la Salud

Dra. Viviana de Egea

Dra. Lorena Grau

Dr. Augusto Portillo

Dirección General de Gestión de Insumos Estratégicos en Salud

Dra. Patricia Luraschi

Dra. Irene Benítez

Programa Nacional de Prevención, Vigilancia y Control de Infecciones Hospitalarias

Q.F. Ana Laura Núñez

Dr. Adrián Coronel Martínez

Sociedad Paraguaya de Infectología

Dra. Desirée Almirón

Dra. Fátima Ovando

Dra. María José Sánchez

Dra. Amanda Guerrero

Índice

Introducción	3
Finalidad	5
Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
Ceftazidima-Avibactam (CAZ/AVI)	6
Consideraciones generales	6
Farmacocinética	6
Farmacodinamia	6
Espectro de acción	7
Indicaciones basadas en las recomendaciones del Comité Técnico Nacional contra la RAM	8
Presentación	8
Dosis y vía de Administración	8
Duración del tratamiento	8
Contraindicaciones	9
Incompatibilidad con otros medicamentos	9
Precauciones de conservación	9
Efectos colaterales	9
Diagnóstico y selección de Pacientes	10
Monitorización y ajuste del Tratamiento	10
Prevención de la resistencia	10
Educación y capacitación	10
Documentación y reporte	10
Revisión y actualización de la guía	11
Bibliografía	12
Anexos	13
Anexo 1. Perfil de resistencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> , de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.	13
Anexo 2. Perfil de resistencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.	14
Anexo 3. Perfil de resistencia de <i>Acinetobacter baumannii</i> , de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.	14
Anexo 4. Perfil de resistencia de <i>Enterobacter cloacae</i> , de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.	15
Anexo 5. Perfil de resistencia de <i>Escherichia coli</i> , de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.	15

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una amenaza creciente para la salud mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). El uso excesivo e inadecuado de antibióticos en humanos y animales contribuye a este problema.

Las infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a los antimicrobianos se asocian con un riesgo elevado de fracaso del tratamiento y de infecciones recurrentes. Esto se traduce en un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad, aumentando los días de estancia, la necesidad de múltiples estudios, reintervenciones, fármacos adicionales, los cuales finalmente conducen a un costo económico superior.

En Paraguay, se cuenta con un Plan Nacional contra la RAM, y un Comité Técnico Nacional, de carácter multisectorial con el enfoque UNA salud, y se desarrollan medidas destinadas a reducir el desarrollo y la propagación de la RAM. Esto incluye tomar medidas para preservar la eficacia continua de los antimicrobianos existentes, eliminando su uso inadecuado y limitando la propagación de infecciones. Las principales preocupaciones en los sectores de salud animal y agricultura son la medicación masiva de animales con antimicrobianos que son de importancia crítica para los humanos, como las cefalosporinas y fluoroquinolonas de tercera generación, y el uso a largo plazo de antimicrobianos de importancia médica en los piensos, como la colistina, tetraciclinas y macrólidos, para promover el crecimiento. En el sector humano es esencial prevenir infecciones, reducir la prescripción inadecuada de antimicrobianos, mejorar el saneamiento, la higiene y el control de las infecciones.

Así mismo, atendiendo al informe del Perfil de Resistencia a los Antimicrobianos que emite el Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP), último del año 2022, se reporta una importante proporción de microorganismos multirresistentes, con un importante predominio de organismos productores de carbapenemasas (OPC) tipo metalo-beta-lactamasa (MBL).

El uso prudente de Ceftazidima-Avibactam (CAZ/AVI), una combinación de antibiótico betalactámico/beta-lactamasa inhibidor, es esencial para asegurar su eficacia y minimizar la resistencia bacteriana. A continuación, se presenta una guía de uso prudente de Ceftazidima-Avibactam basado en guías internacionales y buenas prácticas.

Finalidad

La finalidad de esta guía de práctica clínica es garantizar el uso racional y adecuado de Ceftazidima-Avibactam, optimizando su efectividad terapéutica y minimizando el riesgo de desarrollar resistencia antimicrobiana en los pacientes hospitalizados. A través de su implementación, se busca mejorar los resultados clínicos en el manejo de infecciones graves causadas por microorganismos multirresistentes, contribuyendo a la seguridad del paciente y a la sostenibilidad de los tratamientos antimicrobianos en Paraguay.

Objetivo General

Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el uso seguro, efectivo y adecuado de Ceftazidima-Avibactam, asegurando su correcta indicación, dosificación y manejo clínico en pacientes que requieren tratamiento antimicrobiano específico para infecciones causadas por patógenos multirresistentes.

Objetivos Específicos

- Aplicar una guía de uso racional de Ceftazidima-Avibactam en la atención de salud humana.
- Preservar la eficacia de Ceftazidima/Avibactam haciendo un uso prudente y dirigido del mismo.
- Reducir el riesgo y la diseminación de la resistencia antimicrobiana.

Alcance

- Profesionales de la salud, prescriptores de antimicrobianos.

Ceftazidima-Avibactam (CAZ/AVI)

La Ceftazidima-Avibactam es una combinación de un antibiótico betalactámico (Ceftazidima) y un inhibidor de betalactamasa (Avibactam). La Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. El Avibactam protege a la Ceftazidima de la degradación por β -lactamasas, esta combinación de agentes es eficaz frente a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefalosporinas, las serina-carbapenemasas y algunas oxacilinasas, pero no contra las metalo- β -lactamasas.

Consideraciones generales

La combinación de Ceftazidima-Avibactam, es una estrategia farmacéutica para preservar la efectividad del β -lactámico, aumentando así su efectividad como agente de último recurso para infecciones producidas por agentes resistentes a otros agentes y a microorganismos que desarrollan resistencias en donde otros antimicrobianos ya no son efectivos. La disponibilidad de nuevos agentes antimicrobianos, ha descendido drásticamente conforme la resistencia ha ido en creces, por la cual es prioridad implementar estrategias de uso prudente de agentes efectivos como es la Ceftazidima, donde, en conjunto con Avibactam se convierten en un arma potente para la lucha contra infecciones que cursan con agentes multirresistentes. Sin embargo, para tratar infecciones que cursan con agentes portadores de carbapenemasas de tipo MBL, el tratamiento recomendado es la combinación de Ceftazidima - Avibactam - Aztreonam. Esta Guía, pretende finalmente reducir y retrasar la creciente problemática de salud pública de escala mundial, la resistencia a los antimicrobianos, especialmente en el ámbito hospitalario, en donde es imperiosa la necesidad de contar, tanto con agentes nuevos así como estrategias para afrontar este desafío.

Farmacocinética

- Absorción: Administrado por vía intravenosa, la absorción es completa.
- Distribución: Amplia distribución en tejidos y fluidos corporales, con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo.
- Metabolismo: Ceftazidima se elimina principalmente sin cambios; Avibactam se metaboliza mínimamente.
- Eliminación: Principalmente renal. La vida media de eliminación de Ceftazidima es de aproximadamente 2 horas y de Avibactam es de aproximadamente 2.7 horas.

Farmacodinamia

La Ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana al unirse a las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), inhibiendo el último paso de la síntesis de peptidoglicano, esencial para la estabilidad rígida de la pared bacteriana, promoviendo la lisis de la célula bacteriana.

El Avibactam inhibe una amplia gama de betalactamasas, incluyendo KPC, OXA-48, y BLEE, que normalmente inactivan Ceftazidima, mediante una unión covalente al sitio activo de la β -lactamasas, disminuyendo drásticamente la disponibilidad de la forma activa de la enzima para generar la hidrólisis, lo que aumenta la disponibilidad y disminuye la inactivación del β -lactámico

Espectro de acción:

Actividad eficaz frente a:

- Bacterias gramnegativas aerobias, incluidas Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*, tanto a las resistentes a la Ceftazidima, como a muchas resistentes a los carbapenémicos.
- Carbapenemasas: KPC y OXA-48.
- BLEE y betalactamasas de tipo AmpC.

Actividad variable sobre:

- *Streptococcus* spp.
- *Staphylococcus* spp.
- Bacterias anaerobias.

No activo frente a:

- Bacterias gramnegativas que producen MBL (inactivo frente a las carbapenemasas NDM, VIM e IMP, a menos que se prescriba conjuntamente con aztreonam)
- *Enterococcus* spp.
- *Acinetobacter* spp.

Datos sobre resistencias halladas en microorganismos de origen hospitalario*

Agente aislado	%R	%I
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62,2	2,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,7	6,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	60,2	15,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	47,3	3,7
<i>Escherichia coli</i>	24,9	5,0

%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia

*Datos obtenidos a partir del informe anual del perfil de resistencia a los antimicrobianos (RAM) año 2022 (ver Anexos).

Indicaciones basadas en las recomendaciones del Comité Técnico Nacional contra la RAM

Ceftazidima-Avibactam está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes adultos y pediátricos (de al menos 3 meses de edad), **con confirmación bacteriológica:**

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc)
- Infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc), incluyendo pielonefritis
- Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM)
- Ocasionadas por microorganismos multirresistentes, como aquellas causadas por Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa* productores de carbapenemasa (KPC) y oxacilinas (OXA-48).

Presentación

- Vial: Cada vial contiene 2 g de Ceftazidima y 0.5 g de Avibactam en polvo para reconstituir con suero fisiológico u otro diluyente adecuado (según las indicaciones del fabricante).

Dosis y Vía de Administración

- Dosis en adultos con función renal y hepática normal: 2.5 g (2 g de Ceftazidima y 0.5 g de Avibactam) cada 8 horas.
- Vía de administración: Infusión intravenosa (IV) durante 3 horas.
- En pacientes pediátricos, ajustar la dosis según el peso y la función renal.
 - 3 a < 6 meses: 40 mg/kg/dosis de Ceftazidima IV cada 8 horas, durante 3 horas.
 - 6 meses a < 18 años: 50 mg/kg/dosis de Ceftazidima IV cada 8 horas (máximo 2000 mg de Ceftazidima/dosis), infusión intravenosa durante 3 horas.
- Ajuste en Insuficiencia Renal:
 - Clearance de creatinina (CrCl) \geq 50 mL/min: 2.5 g cada 8 horas.
 - CrCl 31-50 mL/min: 1.25 g cada 8 horas.
 - CrCl 16-30 mL/min: 0.94 g cada 12 horas.
 - CrCl 6-15 mL/min: 0.94 g cada 24 horas.
 - Pacientes en hemodiálisis: 0.94 g cada 48 horas, administrado después de la diálisis.

Duración del tratamiento

Tipo de infección	Duración del tratamiento
Infección intraabdominal complicada (1,2)	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada Pielonefritis aguda (2)	5-10 días (3)
Neumonía adquirida en el hospital Neumonía asociada a ventilación mecánica	7-14 días
Infecciones debidas a bacterias gram-negativas (1,2)	Guiado por la gravedad de la infección, los patógenos y la evolución clínica y bacteriológica del paciente. (4)

1. Usar con metronidazol cuando se sospecha o se conoce la presencia de microorganismos anaerobios.
2. Usar con otros antibacterianos activos frente a microorganismos grampositivos cuando se sabe o sospecha que están contribuyendo a la infección.
3. La duración total del tratamiento puede incluir CAZ/AVI IV seguido de terapia oral.
4. Suspender a los 14 días y reevaluar antes de seguir el tratamiento con CAZ/AVI.

*Adaptado del Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ceftazidima/Avibactam. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Contraindicaciones

- Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas severas (por ejemplo, anafilaxia) a Ceftazidima, Avibactam, otras cefalosporinas, penicilinas, u otros antibióticos betalactámicos no deben recibir Ceftazidima-Avibactam debido al riesgo de reacciones alérgicas graves.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos pueden tener riesgo de reacción cruzada y deben ser evaluados cuidadosamente antes de la administración de Ceftazidima-Avibactam.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <15 mL/min) deben recibir un ajuste de dosis apropiado. El uso en estos pacientes sin el ajuste correcto puede llevar a acumulación y toxicidad.
- No debe mezclarse con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión intravenosa. La administración simultánea con otros agentes intravenosos debe evitarse a menos que la compatibilidad sea conocida.

Incompatibilidad con otros medicamentos

- No mezclar con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión intravenosa.
- Incompatibilidades conocidas: Aminoglucósidos (cuando se mezclan directamente rompen el anillo cefalosporínico, eliminando su actividad bactericida), diluyentes que contengan bicarbonato de sodio son menos estables.

Precauciones de conservación

- Viales sin reconstituir: Conservar en refrigerador (2 - 8°C).
- Solución reconstituida: Usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, puede almacenarse en refrigerador (2 - 8°C) hasta por 12 horas y a temperatura ambiente hasta por 4 horas.

Efectos colaterales

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$):
 - Náuseas.
 - Diarrea.
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$):
 - Vómitos.
 - Dolor abdominal.
 - Cefalea.
 - Erupción cutánea.
 - Reacciones en el sitio de infusión (dolor, inflamación).
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$):
 - Candidiasis oral.
 - Prurito.
 - Aumento de enzimas hepáticas.

- Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$):
 - Reacciones alérgicas severas (anafilaxia).
 - Neutropenia.
 - Convulsiones (especialmente en pacientes con insuficiencia renal).

Diagnóstico y Selección de Pacientes

- Confirmar la infección mediante cultivos microbiológicos y pruebas de sensibilidad.
- Priorizar el uso de Ceftazidima-Avibactam en infecciones graves causadas por bacterias multirresistentes (KPC y OXA 48) cuando no haya opciones terapéuticas alternativas.
- Considerar factores del paciente como alergias, función renal, y comorbilidades.

Monitorización y Ajuste del Tratamiento

- Monitorizar la respuesta clínica y microbiológica al tratamiento.
- Reevaluar el tratamiento basado en los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad, ajustando el régimen si es necesario.
- Evaluar periódicamente la función renal y ajustar la dosis en consecuencia.
- Vigilar los efectos adversos, incluyendo reacciones alérgicas y posibles toxicidades.

Prevención de la Resistencia

- Usar Ceftazidima-Avibactam solo cuando esté claramente indicado para evitar la selección de cepas resistentes.
- Implementar programas de optimización de antimicrobianos (PROA) en las instituciones de salud para guiar el uso adecuado de antibióticos.
- Fomentar la higiene de manos y otras medidas de control de infecciones para prevenir la diseminación de bacterias multirresistentes.

Educación y Capacitación

- Capacitar a los profesionales de la salud sobre las indicaciones, dosificación, y manejo de Ceftazidima-Avibactam.
- Informar a los pacientes sobre la importancia de completar el curso completo del tratamiento y los posibles efectos secundarios.

Documentación y Reporte

- Documentar detalladamente el uso de Ceftazidima-Avibactam en la historia clínica del paciente, incluyendo indicaciones, dosis, y resultados del tratamiento.
- Llenar correctamente la receta médica según Resolución SG 576/2018 y 608/2018. La farmacia interna realizará la entrega al servicio por reposición y con las recetas médicas expedidas para cada paciente (el pedido obedece a dar cumplimiento a las legislaciones vigentes, de forma a promover el uso racional de medicamentos SIGISTA Resolución SG 115/2021).
- Registrar en el SICIAP de forma obligatoria el uso de este fármaco según Resolución SG 559/2013 y 018/2019.

- Notificar toda sospecha de reacciones adversas a la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria de acuerdo a la Ley 1119/97 y sus actualizaciones. La notificación puede realizarse en línea al acceder al siguiente enlace https://www.mspbs.gov.py/dnvs/8_farmacovigilancia.html

Revisión y Actualización de la guía

- Revisar y actualizar esta guía periódicamente basándose en nuevas evidencias y guías internacionales.
- Incorporar retroalimentación de los profesionales de la salud y resultados de auditorías internas para mejorar continuamente el uso prudente del antibiótico.

Bibliografía

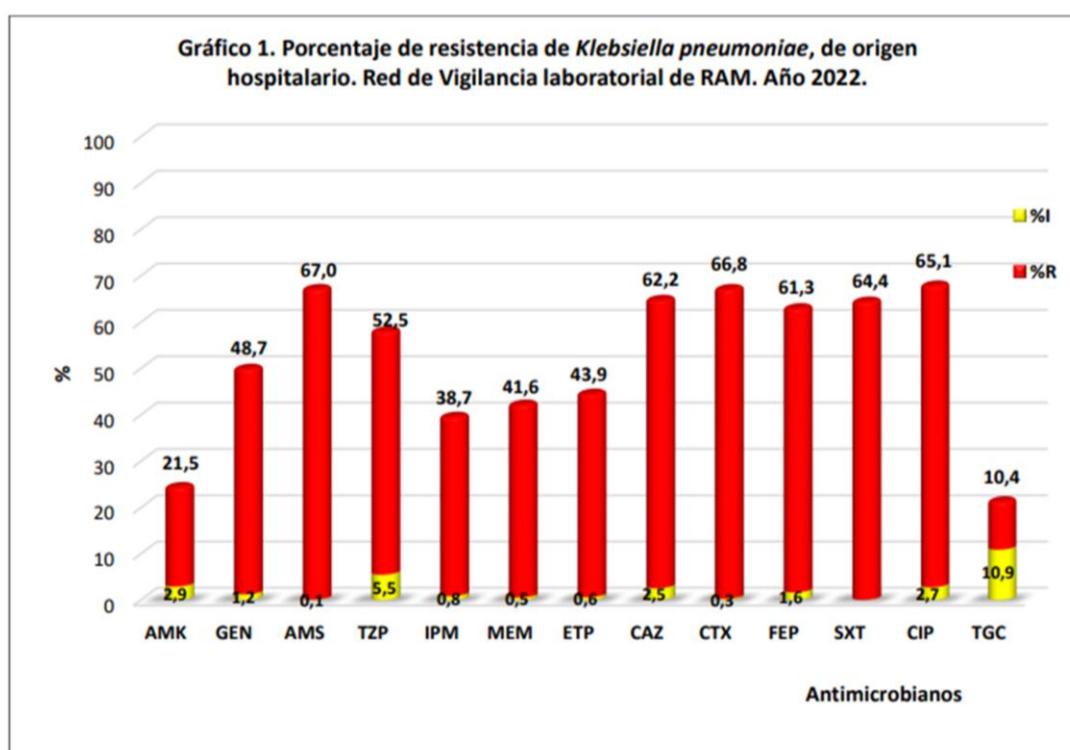
1. IDSA Guidelines: Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines on the management of antimicrobial agents.
2. ESCMID Guidelines: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines.
3. WHO Guidelines: World Health Organization (WHO) guidelines on the use of antibiotics and the prevention of antimicrobial resistance.
4. Guía de Práctica Clínica: Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment of Infections by ESBL, AmpC, and Carbapenemase-Producing Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa, and Acinetobacter baumannii.
5. European Medicines Agency (EMA): Summary of Product Characteristics (SPC) for Ceftazidima-Avibactam.
6. World Health Organization (WHO): Model List of Essential Medicines and Guidelines for the Use of Antibiotics. 2023
7. Farmacología y Terapéutica: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition.
8. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections.
9. Zasowski EJ, Rybak JM, Rybak MJ. The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy*. agosto de 2015;35(8):755-70.
10. Zhao J, Pu D, Li Z, Zhang Y, Liu X, Zhuo X, et al. Loss and gain of ceftazidime-Avibactam susceptibility in a non-carbapenemase-producing K1-ST23 hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Virulence*. 15(1):2348251.
11. WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-EML-2022.02-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Anexos

Los siguientes gráficos corresponden al Informe Anual del Perfil de Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) del año 2022, el mismo fue elaborado por el Laboratorio Central de Salud Pública a través del análisis del conglomerado de datos del perfil de RAM de los microorganismos aislados durante al año 2022, por los laboratorios de Bacteriología que integran la Red de Vigilancia Laboratorial de la RAM - Paraguay.

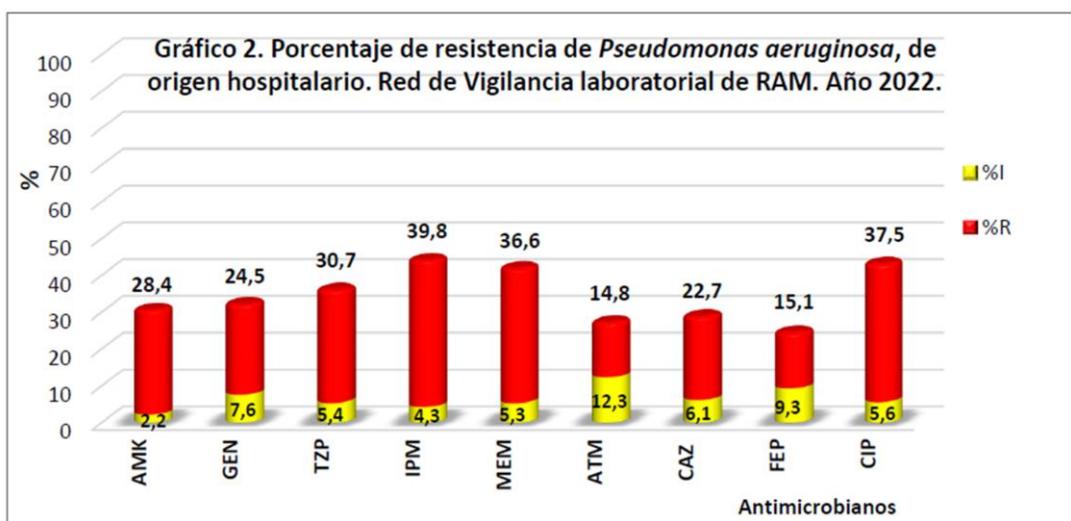
Se describen el porcentaje de resistencia (%R) y el porcentaje de resistencia intermedia (%I) para los siguientes microorganismos: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*.

Anexo 1. Perfil de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*, de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.



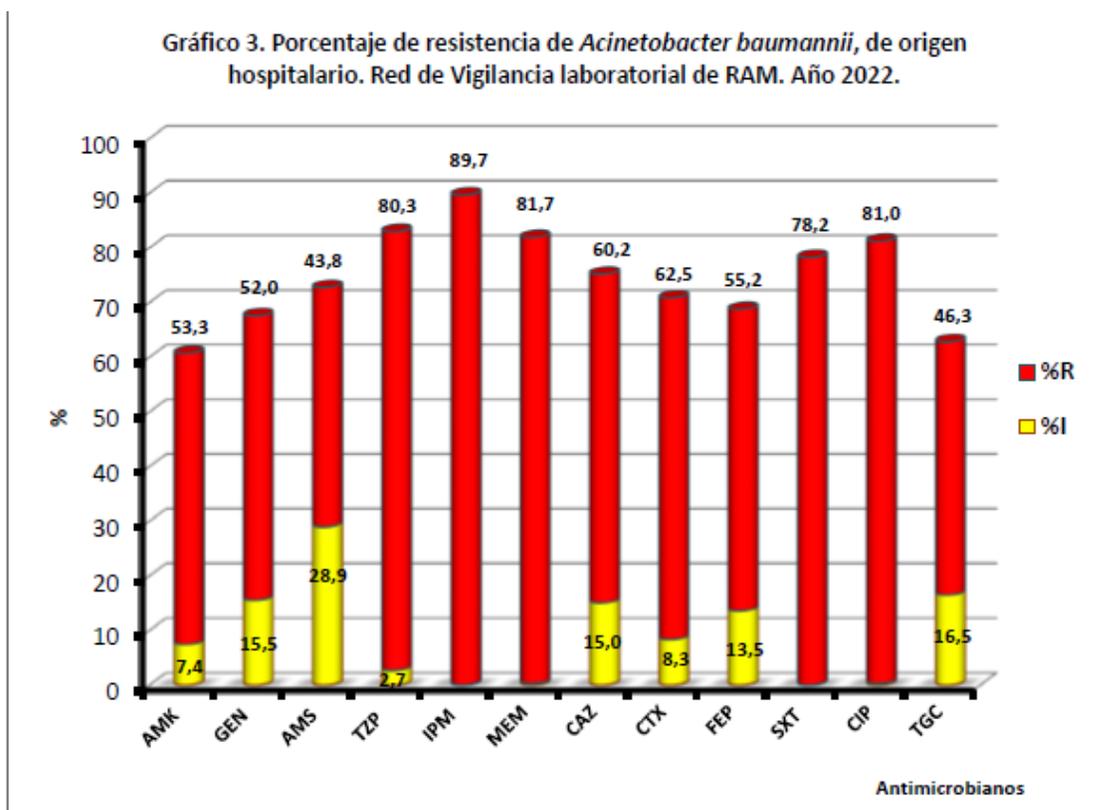
%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; AMK: amicacina; GEN: gentamicina; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; AMS: ampicilina/sulbactam; TZP: Piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; ETP: ertapenem; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; STX: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacina; TGC: tigeciclina.

Anexo 2. Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.



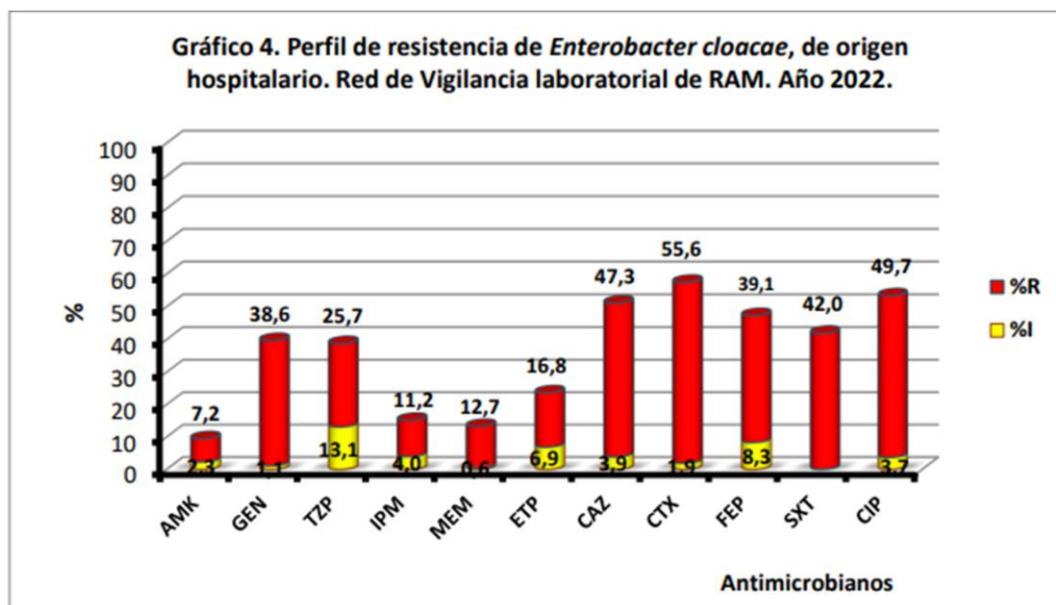
%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; AMK: amicacina; GEN: gentamicina; TZP: Piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepima; CIP: ciprofloxacina.

Anexo 3. Perfil de resistencia de *Acinetobacter baumannii*, de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.



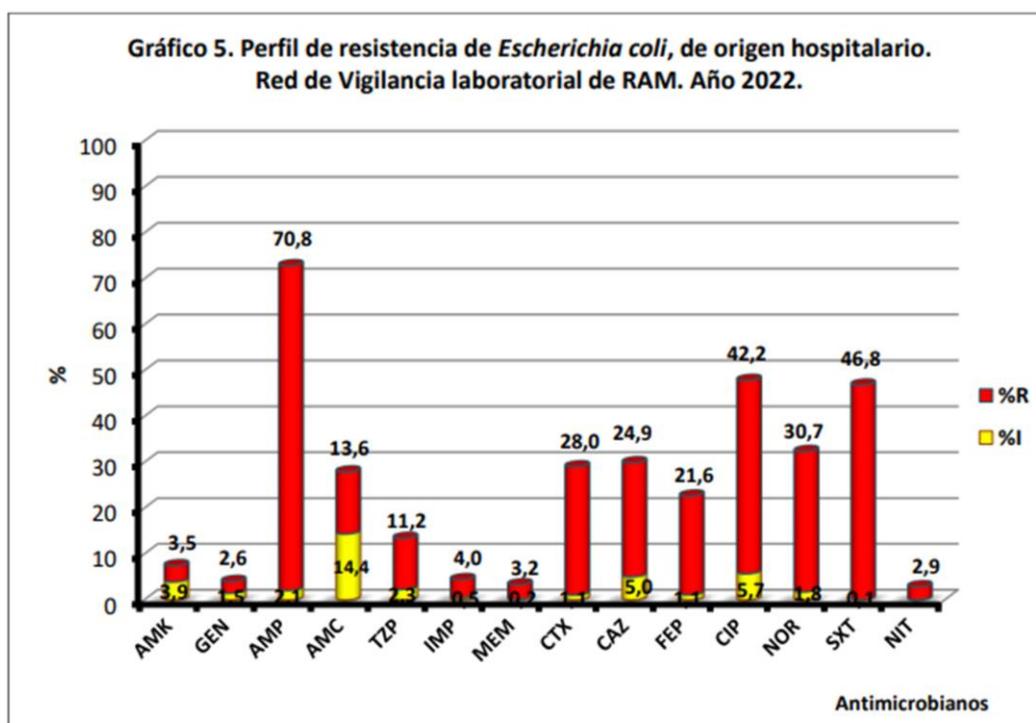
%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; AMK: amicacina; GEN: gentamicina; AMS: ampicilina/sulbactam; TZP: Piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacina; TGC: tigeciclina.

Anexo 4. Perfil de resistencia de *Enterobacter cloacae*, de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.



%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; AMK: amicacina; GEN: gentamicina; TZP: Piperacilina/tazobactam; IPM: imipenem; MEM: meropenem; ETP: ertapenem; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacina.

Anexo 5. Perfil de resistencia de *Escherichia coli*, de origen hospitalario. Red de vigilancia laboratorial RAM. Año 2022.



%R: porcentaje de resistencia; %I: porcentaje de resistencia intermedia; AMK: amicacina; GEN: gentamicina; AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina/ácido clavulánico; TZP: Piperacilina/tazobactam; IMP: imipenem; MEM: meropenem; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; FEP: cefepima; CIP: ciprofloxacina; NOR: norfloxacina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; NIT: nitrofurantoína.