

Original

Andrea Pinilla-Rello¹
Rafael Huarte-Lacunza^{1,2}
Arantxa Magallón-
Martínez¹
Lucía Cazorla-Poderoso¹
Olga Pereira-Blanco¹
María Pérez-Moreno¹
Itziar Larrodé-Leciñena¹
Rosa María Martínez-
Álvarez^{2,3}
Ana Isabel López-Calleja⁴

Estudio de utilización en práctica clínica real de ceftolozano/tazobactam frente a aminoglucósidos y/o colistina en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

²PROA Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

³Servicio de Medicina Interna, Área Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁴Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Article history

Received: 6 January 2021; Revision Requested: 1 April 2021; Revision Received: 19 April 2021; Accepted: 4 June 2021; Published: 22 June 2021

RESUMEN

Introducción. Se necesitan datos comparativos en "vida real" sobre efectividad y seguridad de ceftolozano/tazobactam (C/T) frente otros regímenes (aminoglucósidos/colistina/combinación) en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) multirresistente (MDR) y extremadamente resistente (XDR) para establecer posicionamientos.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo de pacientes con confirmación microbiológica de PA MDR y XDR desde julio de 2016 a diciembre de 2018 en un hospital terciario. Variables: edad, sexo, comorbilidades, factores de riesgo de multirresistencia, variables relacionadas con infección, foco de infección, microorganismo y tipo de muestra, tratamiento antibiótico, curación clínica, curación microbiológica, recurrencia, mortalidad en ingreso y 30 días post-alta. Pacientes clasificados según tratamiento antibiótico recibido, C/T o aminoglucósidos/colistina/combinación.

Resultados. 405 pacientes con infección por PA MDR y XDR (73,1% hombres, edad media 63 ± 15 años). 87,1% PA XDR y 12,9% MDR. Todos los pacientes recibieron C/T como tratamiento dirigido y en el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación fueron el 73,5%. El grupo C/T presenta factores de peor pronóstico: shock séptico (30,0%) y sondaje (90,0%) ($p < 0,05$). Sin diferencias estadísticamente significativas en curación microbiológica ($p = 0,412$), recurrencia ($p = 0,880$) y curación clínica ($p = 0,566$). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en el ingreso ($p = 0,352$) ni a los 30 días del alta ($p = 0,231$). El 17,2% de los pacientes con aminoglucósidos/colistina/combinación presentaron lesión renal aguda según criterios RIFLE (4,3% con C/T).

Conclusiones. Los datos obtenidos plantean que no ha

habido diferencias de efectividad (curación clínica ni microbiológica) a favor de C/T, si bien, en el periodo estudiado se utilizó en la mayoría de los casos en pacientes multitratados y con peor pronóstico. Se necesitarían estudios aleatorizados y prospectivos para establecer un posicionamiento adecuado.

Palabras clave: ceftolozano/tazobactam, colistina, aminoglucósidos, *Pseudomonas aeruginosa*, efectividad-seguridad

Utilization study in real clinical practice of ceftolozane/tazobactam vs aminoglycosides and/or colistin in the treatment of multiresistant or extremely resistant *Pseudomonas aeruginosa*

ABSTRACT

Introduction. Comparative "real life" data on the effectiveness and safety of ceftolozane/tazobactam (C/T) versus other regimens (aminoglycosides/colistin/combinational), in the treatment of multi-resistant (MDR) and extremely resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* (PA), are needed to establish positions.

Material and methods. Observational, retrospective study of patients with microbiological confirmation of MDR and XDR PA from July 2016 up to December 2018 in a tertiary hospital. Variables: age, sex, comorbidities, risk factors for multidrug resistance, variables related to infection, source of infection, microorganism and type of sample, antibiotic treatment, clinical cure, microbiological cure, recurrence, mortality on admission and 30 days post-discharge. Patients were classified according to received antibiotic treatment, C/T or aminoglycosides/colistin/combinational

Results. A total of 405 patients with PA MDR and XDR infection (73.1% men, mean age 63 ± 15 years) were studied. An 87.1% of PA XDR and a 12.9% MDR were observed. All patients received C/T as targeted therapy and in the amino-

Correspondencia
Andrea Pinilla Rello
Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica 1-3, 50009, Zaragoza, España
E-mail: anpire.1993@gmail.com

glycosides/colistin/combination group were 73.5%. Patients in the C/T group present worse prognostic factors: septic shock (30.0%) and catheterization (90.0%) ($p < 0.05$). There were not statistically significant differences in microbiological cure ($p = 0.412$), recurrence ($p = 0.880$) and clinical cure ($p = 0.566$). There were not statistically significant differences in mortality at admission ($p = 0.352$) or at 30 days after discharge ($p = 0.231$). A 17.2% of the patients with aminoglycosides/colistin/combination had acute kidney injury according to RIFLE criteria and 4.3% with C/T.

Conclusions. The data obtained suggest that there have been no differences in effectiveness (clinical or microbiological cure) in favour of C/T, although, in the period studied, it was used in most cases in multitreated patients with a worse prognosis. Randomized and prospective studies would be needed to establish an adequate positioning.

Keywords: ceftolozane/tazobactam, colistin, aminoglycosides, *Pseudomonas aeruginosa*, effectiveness-safety

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por microorganismos multirresistentes son un problema grave, no solo por su virulencia, sino también por la limitación en el número de agentes a los que dichos microorganismos son susceptibles.

Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) multirresistentes (MDR: aislados resistentes a al menos un agente antipseudomónico en 3 clases de antibióticos diferentes [1] o extremadamente resistentes (XDR: aislados resistentes a al menos un agente antipseudomónico en todas las categorías antimicrobianas excepto 2 o menos [1]) son una de las principales causas de infecciones nosocomiales, a menudo graves y severas [2], y se consideran un problema de salud pública [3] por la emergencia de cepas resistentes.

Ceftolozano/tazobactam (C/T) es un nuevo β -lactámico antipseudomónico con una excelente actividad *in vitro* contra PA MDR y XDR, compuesto por una nueva cefalosporina, ceftolozano, con perfil antipseudomónico específico asociada a un inhibidor de β -lactamasas ya conocido, tazobactam [4].

En nuestra Comunidad Autónoma, el Comité de Evaluación para la inclusión de nuevos medicamentos, estableció un posicionamiento que incluía C/T como tratamiento dirigido de infecciones por PA multirresistente, cuando existiese sensibilidad limitada o fueran resistentes a otros β -lactámicos y la situación clínica limitase o desaconsejase el uso de otras alternativas (colistina y aminoglucósidos) ya que presentan mayor toxicidad o limitaciones para alcanzar el criterio más eficiente desde el punto de vista farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) en el foco de infección.

Dentro de este contexto y aplicando criterios de eficiencia debido al mayor coste de C/T, y por política antibiótica, se restringió su uso a las situaciones descritas, confiando el tratamiento inicial cuando no hay datos de sensibilidad a otros β -lactámicos, a colistina y/o aminoglucósidos, a pesar de su perfil de toxicidad a nivel renal. Se utiliza C/T en pacientes

con falta de respuesta o toxicidad al tratamiento alternativo o cuando las otras alternativas no se pueden utilizar por alteraciones de la función renal.

Existen todavía pocos datos sobre los resultados de C/T en el tratamiento de infecciones por PA MDR y XDR fuera de ensayos clínicos, con datos de grupos pequeños y con análisis no comparativos. En un estudio multicéntrico recientemente publicado [5], se observó que el inicio precoz de C/T tras la recogida de cultivos, se asociaba con una disminución de la mortalidad, mayores tasas de respuesta clínica y tasas de curación microbiológica.

Las guías actuales de tratamiento antimicrobiano [6] están a favor de iniciar con agentes de amplio espectro y posterior desescalado pero, el mayor coste de los nuevos antimicrobianos, y el deseo de preservarlos como agentes de reserva para tratar microorganismos MDR/XDR, puede llevar a alterar ese concepto y aplicar el escalado, partiendo de otras alternativas.

Los Programas de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) tienen que manejarse en una complicada balanza entre el uso temprano de nuevos agentes, en determinados pacientes que pueden beneficiarse especialmente de ellos, y por otro lado afrontar las consecuencias económicas (mayor coste) y microbiológicas (riesgo de resistencias a las últimas alternativas) de una posible sobreutilización.

Entre los comparadores de C/T, destaca colistina, con estrecho margen terapéutico siendo la nefrotoxicidad y neurotoxicidad los principales efectos limitantes de dosis. Existen estudios no comparativos que refieren que colistina tiene un perfil de eficacia aceptable en el tratamiento de infecciones por gramnegativos MDR [7,8] pero se han publicado datos con menores tasas de éxito cuando se compara con otras alternativas, por la escasez de datos PK/PD que puedan guiar su dosificación en la práctica clínica [9]. En los últimos años, se han modificado sustancialmente las dosis propuestas para alcanzar niveles adecuados, y ese aumento de dosis, supone mayores efectos adversos.

En este contexto, el objetivo del estudio es comparar la efectividad y seguridad de C/T frente a otros regímenes (aminoglucósidos/colistina/combinación) en el tratamiento de infecciones por PA MDR y XDR en un hospital de tercer nivel con una elevada incidencia de aislados por estas cepas, con el fin de buscar evidencias en la práctica clínica habitual para ponderar su reserva por política antibiótica o priorizar su uso en aislados MDR/XDR ya de inicio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multidisciplinar, observacional, retrospectivo que incluyó a todos los pacientes con confirmación microbiológica de infección por PA MDR y XDR, desde julio 2016 hasta diciembre 2018 en un hospital terciario.

Las variables recogidas fueron: edad, género, comorbilidades, *índice de comorbilidad de Charlson* [10], servicio médico responsable del paciente, origen de la infección, foco de infección, microorganismo aislado y muestra en la que se aísla.

Se clasificaron a los pacientes según el tratamiento antibiótico recibido, C/T o aminoglucósidos/colistina/combinación. En base a esto, no se incluyeron en el análisis realizado según tratamiento aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico al no presentar clínica para dicha infección y aquellos en los que no había datos en su historia clínica sobre el tratamiento recibido. Los pacientes que recibieron otro tratamiento para la cobertura de PA MDR y XDR, tampoco se incluyeron.

Se recogieron factores de riesgo de multiresistencia (tratamiento antibiótico el año previo, ingreso el año previo), presencia de sepsis/shock séptico (según consenso internacional [11]), bacteriemia, ventilación mecánica y/o sonda. En aquellos pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en los que se dispuso del dato, se recogió la puntuación en la Escala Apache para evaluar la probabilidad de muerte en el episodio de ingreso.

En cuanto al tratamiento antibiótico se recogieron las siguientes variables: antibióticos prescritos, tratamiento en monoterapia o combinado (uso de un agente antipseudomónico adicional durante más de 48h), tipo de tratamiento (empírico o dirigido) y días de tratamiento. En los pacientes que recibieron C/T se recogió la dosis recibida y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de C/T testada en el antibiograma de la muestra microbiológica de PA MDR o XDR responsable de la infección.

Para valorar el perfil de toxicidad renal, se aplicaron los criterios RIFLE [12,13] y si el antibiótico se ajustó a función renal según ficha técnica. Para aplicar los criterios RIFLE se recogió la creatinina y la filtración glomerular pre y post-tratamiento antibiótico.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se recogió curación microbiológica al finalizar el tratamiento, recurrencia de la infección y curación clínica.

En todos los pacientes se recogió mortalidad durante el ingreso y a los 30 días del alta, duración de la estancia hospitalaria e infección por *Clostridioides difficile*.

La curación clínica se definió como resolución de signos y/o síntomas de infección sin necesidad de modificar (escalar) el tratamiento por fallo o toxicidad.

La curación microbiológica fue definida por el aislamiento de muestras repetidas con cultivo negativo tras el inicio del tratamiento. Se presupondrá en los casos en los que no haya cultivos repetidos pero el paciente presente curación clínica tras el tratamiento.

En cuanto a la recurrencia, hace referencia al aislamiento de PA XDR o MDR en un nuevo cultivo microbiológico en los 6 meses posteriores al alta del ingreso.

La aparición de resistencias durante el tratamiento de PA MDR o XDR en los pacientes con recurrencia o ausencia de curación microbiológica se estudió en los pacientes tratados con C/T.

La identificación bacteriana se realizó mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper™, Bruker-Daltonics) y la sensibilidad antibiótica mediante sistema automatizado MicroScanWalkAway (Beckman®). *Los resultados*

se interpretaron siguiendo los criterios en vigor del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Los antibióticos estudiados fueron ceftazidima, cefepima, C/T, piperacilina-tazobactam, aztreonam, imipenem, meropenem, ciprofloxacino, levofloxacino, gentamicina, tobramicina, amikacina y colistina. La categorización del nivel de resistencia de los aislados se realizó siguiendo la propuesta de Magiorakos et al 2012 [1]: multiresistente (MDR) resistencia a 3 o más clases de antibióticos, o extremadamente resistente (XDR) resistencia a todas menos 1 o 2 clases de antibióticos.

La identificación de los pacientes con infección por PA MDR y XDR, los datos de sensibilidad antimicrobiana y el tipo de muestra en la que se aisló el microorganismo se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Microbiología. La información relativa al tratamiento prescrito se obtuvo del programa de gestión farmacoterapéutica del Servicio de Farmacia en aquellas unidades donde esté implantado y de la Historia Clínica (HC) en el resto. Para la obtención del resto de variables se consultó la HC.

Las variables se recogieron en Microsoft Excel® y el análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. En las variables cualitativas se detallan porcentajes y se realizó la prueba Chi-Cuadrado o Test exacto de Fisher. En las variables cuantitativas se detallan medidas de tendencia central, se estudió si las variables siguen o no distribución normal (Test de Kolmogorov-Smirnov) y se realizó el test T-Student o U-Mann Whitney según normalidad.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (referencia PI19/236).

RESULTADOS

Se incluyeron 405 pacientes con confirmación microbiológica de infección por PA MDR y XDR.

El servicio de ingreso más habitual fue medicina interna, incluido infecciosos, con 95 pacientes (23,5%) seguido de UCI (52; 12,8%), neumología (44; 10,9%), hematología (31; 7,7%) y nefrología (25; 6,2%).

A pesar de que 52 pacientes (12,8%) ingresaron a cargo de UCI en primera instancia, fueron 152 pacientes (37,5%) los que necesitaron ingreso en UCI durante su estancia hospitalaria. En 24 pacientes se registró la escala APACHE con una mediana de 16 (2-29).

Las características demográficas, comorbilidades y el foco de infección de los pacientes (n=405) se detallan en la tabla 1 destacando que hay pacientes que presentaban más de un foco de infección, aumentando el tamaño muestral (n=446).

En cuanto a los pacientes con colonización (n=39), 17 pacientes (43,6%) no recibieron tratamiento antibiótico ya que se decidió no tratar al paciente al no presentar clínica de infección.

En conjunto, hubo 807 aislamientos de PA en los pacientes incluidos en el estudio (n=405). En la tabla 2 se detalla el tipo de cepa de PA y en qué tipo de muestra se aislaron.

| Tabla 1 | | Características demográficas, comorbilidades y foco de infección | |
|---------------------------------------|--|---|--|
| | | Media (Desviación Estándar) | |
| Edad | | 63 (15) | |
| | | n (%) | |
| Sexo (n = 405) | | | |
| Hombres | | 296 (73,1%) | |
| Mujeres | | 109 (26,9%) | |
| Raza (n = 405) | | | |
| Caucásica | | 394 (97,3%) | |
| Asiática | | 1 (0,2%) | |
| Africana | | 5 (1,2%) | |
| Latinoamericana | | 5 (1,2%) | |
| Comorbilidades (n = 405) | | | |
| Infarto Agudo de Miocardio | | 45 (11,1%) | |
| Insuficiencia Cardíaca Congestiva | | 81 (20,0%) | |
| Enfermedad Vascul ar Periférica | | 117 (28,9%) | |
| Accidente cerebrovascular | | 49 (12,1%) | |
| Demencia | | 24 (5,9%) | |
| Enfermedad pulmonar | | 149 (36,8%) | |
| Enfermedad del tejido conectivo | | 32 (7,9%) | |
| Enfermedad ulcerosa | | 57 (14,1%) | |
| Insuficiencia hepática leve | | 15 (3,7%) | |
| Insuficiencia hepática moderada/grave | | 10 (2,5%) | |
| Diabetes | | 101 (24,9%) | |
| Diabetes con lesión orgánica | | 12 (3,0%) | |
| Hemiplejía | | 34 (8,4%) | |
| Insuficiencia renal leve | | 67 (16,5%) | |
| Insuficiencia renal grave | | 62 (15,3%) | |
| Trasplante de órgano sólido | | 36 (8,9%) | |
| Leucemia/Mieloma múltiple | | 26 (6,4%) | |
| Linfomas | | 14 (3,5%) | |
| Neoplasia | | 98 (24,2%) | |
| Metástasis | | 16 (4,0%) | |
| Virus Inmunodeficiencia Humana | | 11 (2,7%) | |
| Foco de infección (n=446) | | | |
| Respiratorio | | 184 (41,1%) | |
| Urinario | | 118 (26,3%) | |
| Herida quirúrgica | | 29 (6,5%) | |
| Úlcera | | 26 (5,8%) | |
| Abdominal | | 20 (4,5%) | |
| Sangre | | 15 (3,3%) | |
| Otro foco | | 11 (2,5%) | |
| Sin foco | | 3 (0,7%) | |
| Colonización | | 39 (8,7%) | |

De los 405 pacientes iniciales, 103 pacientes no fueron incluidos en el análisis realizado a continuación sobre el tratamiento antibiótico recibido (n=302), por los siguientes motivos: 57 pacientes no recibieron tratamiento antibiótico para la infección por PA a pesar de aislar microorganismo en cultivo ya que no presentaban clínica de dicha infección, 27 no se pudieron incluir en el análisis por no haber datos en su historia clínica sobre el tratamiento antibiótico recibido y el resto recibieron otro tratamiento para la cobertura de PA MDR o XDR (otro antipseudomónico).

El tratamiento antibiótico recibido por los pacientes (n=302), C/T (n=46) o aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), detallando si recibieron monoterapia o terapia combinada se expone en la tabla 3.

Todos los pacientes incluidos en el grupo C/T (n=46), lo recibieron como tratamiento dirigido (100,0%). En el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), 187 (73,0%) pacientes los recibieron como tratamiento dirigido.

Según el grupo de tratamiento, en la tabla 4 se detallan las comorbilidades, el foco de infección y el tipo de PA responsable de la infección.

En la tabla 5 se detalla la comparación de la respuesta al tratamiento según el tratamiento antibiótico recibido. También se incluyen otras variables relacionadas con la infección y los factores previos de multirresistencia.

La CMI de los pacientes tratados con C/T (n=46) fue en el 65,2% de los pacientes de 2mg/L, en el 21,7% de 4 mg/L, en el 10,9% 1mg/L y en el 2,2% 8 mg/L. Destacar que 6 pacientes (6/46, 13,0%) desarrollaron resistencia a C/T con CMI >256 mg/L.

La dosis de los pacientes que recibieron C/T (n=46) fue 1 g cada 8h en el 54,3% de los pacientes, 2 g cada 8h en el 26,1% (infecciones respiratorias) y en el 19,6% fue necesario ajustar la dosis según función renal.

En los pacientes del grupo aminoglucósidos/colistina/combinación, se obtuvieron datos sobre función renal en 227 pacientes, siendo el 17,2% de estos los que presentaron lesión renal aguda según criterios RIFLE. En cambio, en el grupo C/T (n=46), solo el 4,3% de los pacientes presentaron lesión renal aguda (p=0,029)

La sensibilidad antibiótica de PA MDR y XDR según los criterios EUCAST se expone en la tabla 6

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el foco de infección principal fue el respiratorio (41,1%) seguido del urinario (26,3%), resultado que coincide con el estudio de Diaz-Cañestro et al [14] y Haidar et al [15].

Respecto al tipo de resistencia de PA, destacar que 87,1% de los aislamientos fueron XDR y 12,9% MDR, resultado comparable con el estudio de Xipell et al [16] (79,0% de PA XDR y 17,0% MDR). En relación a la epidemiología local de PA MDR/XDR, en nuestro hospital aproximadamente el 45% de los aislados de PA

| Tabla 2 | |
|--|-------------|
| Número de microorganismos aislados y tipo de muestra en el que se aislaron. | |
| Microorganismo aislado (n=807) | n (%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR | 104 (12,9%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR | 703 (87,1%) |
| Muestras aisladas (n=807) | n (%) |
| Orina | 240 (29,7%) |
| Aspirado | 180 (22,3%) |
| Espujo | 142 (17,6%) |
| Herida quirúrgica | 80 (9,9%) |
| Sangre | 57 (7,1%) |
| Úlcera | 26 (3,2%) |
| Otras muestras ^a | 82 (10,2%) |

^aOtras muestras con un % individual inferior al 3%

| Tabla 3 | |
|--|-------------|
| Tratamiento antibiótico recibido para la infección por <i>P. aeruginosa</i> | |
| TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO RECIBIDO (n=302) | n (%) |
| Ceftolozano/tazobactam | n = 46 |
| Monoterapia | 22 (47,8%) |
| Terapia combinada | 24 (52,2%) |
| Amikacina | 4 (16,7%) |
| Colistina | 16 (66,7%) |
| Amikacina + colistina | 2 (8,3%) |
| Tobramicina | 1 (4,8%) |
| Gentamicina + tobramicina | 1 (4,8%) |
| Aminoglucósidos/colistina/combinación | n = 256 |
| Aminoglucósidos o colistina o ambos | 141 (55,1%) |
| Terapia combinada con otros antipseudomónicos | 115 (44,9%) |
| Aztreonam | 31 (27,0%) |
| Cefepima | 8 (7,0%) |
| Ceftazidima | 7 (6,1%) |
| Ceftazidima + Imipenem | 1 (0,9%) |
| Ciprofloxacino | 8 (7,0%) |
| Fosfomicina | 1 (0,9%) |
| Imipenem | 3 (2,6%) |
| Levofloxacino | 2 (1,7%) |
| Meropenem | 30 (26,1%) |
| Meropenem + ciprofloxacino | 1 (0,9%) |
| Piperacilina/tazobactam | 23 (20,0%) |

XDR pertenecen al clon de alto riesgo ST175, con un 15% de aislados productores de carbapenemasa tipo VIM-20, situación similar a la descrita en el resto del territorio nacional [17].

En cuanto al tratamiento antibiótico, tanto en el grupo de pacientes que recibieron C/T como los que recibieron aminoglucósidos/colistina/combinación, la distribución de pacientes con monoterapia o terapia combinada fue muy similar. En el grupo de C/T (n=46), el 47,8% lo recibieron en monoterapia y el 52,2% combinado con otro antipseudomónico, concretamente, el 66,7% de estos recibieron colistina, 16,7% amikacina y 8,3% la combinación de amikacina y colistina. Los pacientes que recibieron aminoglucósidos/colistina/combinación (n=256), en el 44,9% de los casos se combinó con otro antipseudomónico diferente a aminoglucósidos/colistina, entre ellos, destaca el uso de aztreonam (27,0%), meropenem (26,1%) y piperacilina/tazobactam (20,0%). En el estudio de Pogue et al [18], la distribución de pacientes con monoterapia y terapia combinada es diferente (C/T en combinación 15,0% y aminoglucósidos/colistina en combinación 72,0%). En ese estudio, de los pacientes que recibieron aminoglucósidos/colistina en combinación con otro tratamiento, el 50,0% de los mismos lo combinaron con meropenem, porcentaje superior a nuestro estudio (26,1%). Destacar que el 80,0% de los pacientes con C/T combinado, recibieron aminoglucósidos y colistina, resultado similar al obtenido en nuestro estudio donde más del 80% de los pacientes recibieron esta combinación. Esto también se observó en el estudio de Díaz-Cañestro et al [14], en el que el 63,8% de los pacientes recibieron C/T en combinación siendo el 45,9% de los mismos los que recibieron colistina, 21,6% amikacina y 18,9% tobramicina.

Respecto a otros factores relacionados con la infección, hay que destacar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la presencia de shock séptico (C/T 26,1%, aminoglucósidos/colistina/combinación 14,8%, $p=0,017$) durante su ingreso y la necesidad de sondaje (C/T 87,0%, aminoglucósidos/colistina/combinación 64,1%, $p=0,001$) pero no se observaron diferencias en el ingreso en UCI (C/T 60,9%, aminoglucósidos/colistina/combinación 49,2%, $p=0,230$) y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (C/T 60,9%, aminoglucósidos/colistina/combinación 47,7%, $p=0,160$). En conjunto, observamos que los pacientes tratados con C/T presentaron un mayor porcentaje de factores de mal pronóstico pudiendo afectar negativamente a su evolución. En el estudio de Haidar et al [15], explican que varios factores podían haber mitigado la respuesta de sus pacientes a C/T, entre ellos la ventilación mecánica invasiva. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación clínica ($p=0,412$). En el grupo de C/T, nuestra tasa de curación clínica fue del 67,4%, resultado similar al obtenido en el estudio de Díaz-Cañestro et al [14] con una tasa de 63% y ligeramente inferior al de otros estudios como el de Haidar et al [15] con un 71,0% y el de Xipell et al [16] con un 88,0%, aunque estos dos estudios tenían una cohorte de pacientes más reducida con 21 y 24 pacientes respectivamente.

En cuanto al estudio de Pogue et al [18], hay que destacar que, los 15 pacientes de C/T que fueron tratados en combinación, lo hicieron con agentes para los que el aislado de PA era

| Tabla 4 | | | |
|--|------------------------------------|---|------------|
| Características demográficas, comorbilidades, foco de infección y microorganismo aislado según el tratamiento antibiótico recibido. | | | |
| n (%) | Ceftolozano/ tazobactam n=46 | Aminoglucósido/colistina/ combinación n=256 | Valor de P |
| Hombres | 40 (87,0%) | 189 (73,8%) | 0,139 |
| Mujeres | 6 (13,0%) | 67 (26,2%) | 0,139 |
| Comorbilidades | | | |
| IAM | 7 (15,2%) | 27 (10,5%) | 0,592 |
| ICC | 7 (15,2%) | 53 (20,7%) | 0,396 |
| EVP | 10 (21,7%) | 74 (28,9%) | 0,021 |
| ACV | 3 (6,5%) | 27 (10,5%) | 0,396 |
| Demencia | 0 (0,0%) | 10 (3,9%) | 0,369 |
| Enfermedad pulmonar | 11 (23,9%) | 94 (36,7%) | 0,075 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 6 (13,0%) | 18 (7,0%) | 0,109 |
| Enfermedad ulcerosa | 10 (21,7%) | 30 (11,7%) | 0,020 |
| Insuficiencia hepática leve | 1 (2,2%) | 6 (2,3%) | 1,000 |
| Insuficiencia hepática moderada/grave | 1 (2,2%) | 2 (0,8%) | 0,350 |
| Diabetes | 13 (28,3%) | 58 (22,7%) | 0,789 |
| Diabetes con lesión orgánica | 2 (4,3%) | 3 (1,2%) | 0,134 |
| Hemiplejia | 1 (2,2%) | 21 (8,2%) | 0,330 |
| Insuficiencia renal leve | 8 (17,4%) | 42 (16,4%) | 0,937 |
| Insuficiencia renal grave | 12 (26,1%) | 25 (9,8%) | 0,113 |
| Trasplante de órgano sólido | 5 (10,9%) | 13 (5,1%) | 0,075 |
| Leucemia/Mieloma múltiple | 2 (4,3%) | 22 (8,6%) | 0,753 |
| Linfomas | 0 (0,0%) | 15 (5,9%) | 0,234 |
| Neoplasia | 10 (21,7%) | 38 (14,7%) | 0,781 |
| Metástasis | 2 (4,3%) | 5 (2,0%) | 1,000 |
| Virus Inmunodeficiencia Humana | 2 (4,3%) | 7 (2,7%) | 0,343 |
| Foco de infección | | | |
| Respiratorio | 24 (52,2%) | 159 (61,6%) | 0,092 |
| Abdominal | 1 (2,2%) | 3 (1,2%) | 0,438 |
| Urinario | 12 (26,1%) | 48 (18,6%) | 0,203 |
| Sin foco | 0 (0,0%) | 2 (0,8%) | 1,000 |
| Otro foco | 7 (15,2%) | 32 (12,4%) | 0,363 |
| Colonización | 2 (4,3%) | 14 (5,4%) | 1,000 |
| Microorganismo aislado | | | |
| PA XDR | 43 (93,5%) | 226 (87,6%) | 0,595 |
| PA MDR | 3 (6,5%) | 32 (12,4%) | 0,595 |

PA: *P. aeruginosa*; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; EVP: Enfermedad vascular periférica; ACV: Accidente cerebrovascular; XDR: Extremadamente resistente; MDR: Multirresistente

| Tabla 5 | | | |
|---|------------------------------------|---|------------|
| Comparación de variables relacionadas con la infección, resultados clínicos del tratamiento antibiótico recibido y factores de multiresistencia. | | | |
| n (%) | Ceftolozano/ tazobactam n=46 | Aminoglucósido/colistina/ combinación n=256 | Valor de P |
| Ingresos en el año previo | 28 (60,9%) | 174 (68,0%) | 0,876 |
| Traslado de otro hospital | 12 (26,1%) | 46 (18,0%) | 0,085 |
| Paciente institucionalizado | 1 (2,2%) | 1 (0,4%) | 0,581 |
| Bacteriemia | 21 (45,7%) | 86 (33,6%) | 0,165 |
| Sepsis | 7 (15,2%) | 46 (18,0%) | 0,080 |
| Shock Séptico | 12 (26,1%) | 38 (14,8%) | 0,017 |
| VMI | 28 (60,9%) | 122 (47,7%) | 0,160 |
| Sondaje (SV, SNG o ambos) | 40 (87,0%) | 164 (64,1%) | 0,001 |
| Ingreso en UCI | 28 (60,9%) | 126 (49,2%) | 0,230 |
| Infección por Clostridioides | 3 (6,5%) | 4 (1,6%) | ND |
| Politrauma | 2 (4,3%) | 9 (3,5%) | 1,000 |
| Curación microbiológica | 31 (67,4%) | 174 (68,0%) | 0,412 |
| Recurrencia | 9 (19,6%) | 58 (22,7%) | 0,880 |
| Curación clínica | 31 (67,4%) | 174 (68,0%) | 0,566 |
| Mortalidad en el ingreso | 15 (32,6%) | 68 (26,6%) | 0,352 |
| Mortalidad 30 días al alta | 1 (2,2%) | 15 (5,9%) | 0,231 |
| Media (DE) | | | |
| Filtrado glomerular basal | 78,0 (37,9) | 76,8 (32,3) | 0,841 |
| Índice de Charlson | 4,2 (2,5) | 4,7 (2,5) | 0,275 |
| Días de ingreso | 60,5 (44,3) | 61,6 (43,6) | 0,867 |
| Días en UCI | 64,2 (45,9) | 45,8 (28,4) | 0,320 |
| Días ingreso-inicio tratamiento ^a | 43,3 (30,7) | 38,9 (31,3) | 0,151 |
| Duración tratamiento | 17,4 (9,6) | 14,3 (10,6) | 0,001 |

^aSe detalla en qué día del ingreso se prescribe el tratamiento antibiótico; ND=No disponible; VMI: Ventilación mecánica invasiva; SV: Sonda vesical; SNG: Sonda nasogástrica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; DE: Desviación estándar

sensible, mientras que en el grupo de aminoglucósidos/colistina/combinación, en el 67% de los casos de combinación, había sensibilidad intermedia o era resistente in vitro. Este aspecto hay que tenerlo en cuenta ya que, cuando analizan las tasas de curación, en el grupo de C/T son similares en monoterapia y en combinación (80 y 81%, respectivamente), mientras que en el grupo de aminoglucósidos/colistina/combinación no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre usarlos en monoterapia (67%), combinarlos con un agente activo (42%), con sensibilidad intermedia (65%) o inactivo porque era resistente in vitro (71%). Los autores lo justifican por el bajo número de pacientes, porque el estudio no estaba diseñado para establecer diferencias entre el uso de aminoglucósidos/colistina en monoterapia o combinados con otros agentes, ya que la combinación a veces solo suponía añadir terapias inhaladas

y detallan que independientemente del dato de efectividad, el análisis de seguridad seguiría siendo el mismo. Es importante considerar que tampoco realizaron un análisis de los regímenes de dosificación de colistina y aminoglucósidos argumentando la gran variabilidad en la práctica habitual. En nuestro estudio, todos los pacientes eran sensibles al tratamiento antibiótico recibido y en ningún caso se prescribió un tratamiento que se considerase resistente según el antibiograma.

Es posible que la diferencia en tasas de curación en nuestro estudio, pueda justificarse por el inicio tardío de C/T con respecto al resto de alternativas de tratamiento, a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,151$). La media de días desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento de C/T fue de 43,3 días (30,7) mientras que para el grupo aminoglucósidos/colistina/combinación fue 38,9 (31,3) siendo

Tabla 6 | Porcentajes sensibilidad antibiótica de *P. aeruginosa* MDR y XDR según los criterios EUCAST en vigor (2016–2018)

| Antibiótico | <i>P. aeruginosa</i> MDR N=104 % sensibilidad | <i>P. aeruginosa</i> XDR N= 703 % sensibilidad |
|-------------------------------------|---|--|
| Amikacina | 76 | 59 |
| Cefepima | 65 | 4,5 |
| Ceftazidima | 66 | 4 |
| Ceftolozano/tazobactam ^a | 100 | 83 |
| Ciprofloxacino | 47,5 | 5,3 |
| Colistina | 97 | 96 |
| Gentamicina | 55 | 13 |
| Imipenem | 9,7 | 8,6 |
| Levofloxacino | 28 | 2 |
| Meropenem | 5,8 | 3,3 |
| Piperacilina/tazobactam | 70 | 5,3 |
| Tobramicina | 72 | 29 |

^aCeftolozano-tazobactam fue estudiado en 16 aislados MDR y 198 aislados XDR.

la diferencia de medias de 4,4 días. Esto está relacionado con el posicionamiento autonómico de C/T y con la política antibiótica de reservarlo como tratamiento dirigido ante la confirmación de resultados microbiológicos. Quedaría pendiente de evaluar si los pacientes con antecedentes de aislados multirresistentes podrían beneficiarse de un inicio más temprano de C/T, mejorando su perfil de efectividad y seguridad con respecto a otras alternativas disponibles.

En cuanto a la seguridad, se evaluó el daño renal agudo aplicando criterios RIFLE y se observó en el 17,2% de los pacientes con aminoglucósidos/colistina/combinación, resultado inferior al de Pogue et al [18] con un 34,0%. En el grupo de C/T fue necesario ajustar la dosis por insuficiencia renal en el análisis basal en el 19,6% de los pacientes y sólo en el 4,3% fue por daño renal agudo tras el tratamiento, porcentaje inferior al obtenido por Pogue et al [18] con un 6%. En nuestro estudio la diferencia de daño renal agudo entre C/T y aminoglucósidos/colistina/combinación, 4,3% y 17,2% respectivamente, fue estadísticamente significativa ($p=0,029$).

En cuanto a la mortalidad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la mortalidad durante el ingreso (32,6% C/T, 26,6% aminoglucósidos/colistina/combinación, $p=0,352$) ni en la mortalidad a los 30 días tras el alta hospitalaria (2,2%, 5,9%, respectivamente; $p=0,231$). Hay que destacar que se trata de un estudio con un grupo de pacientes muy complejo con características que contribuyen a la mortalidad intrahospitalaria (bacteriemia, shock séptico, necesidad de ventilación mecánica invasiva y/o sondaje) y con un porcentaje elevado de pacientes ingresados en UCI. Por lo tanto, es difícil establecer cuál es el impacto del tratamiento antibiótico reci-

bido en la mortalidad intrahospitalaria, tal y como sucede en el estudio de Pogue et al [18].

El estudio está limitado por su característica retrospectiva y, por lo tanto, de su debilidad para poder determinar si las características asociadas con los resultados que se obtengan puedan tener una relación de causalidad o ser meramente circunstanciales.

Sin embargo, el hecho de que refleje la práctica de uso habitual y el uso de comparadores habituales le confieren fortalezas que podrían servir como base para futuros estudios multicéntricos y de carácter prospectivo que podrían plantear cambios en los posicionamientos terapéuticos que se aplican actualmente, ya que los artículos publicados hasta el momento se centran en general en la descripción de resultados con una sola de las opciones de tratamiento.

Existe cierta controversia entre preservar al máximo los nuevos antibióticos, reservándolos a situaciones sin otras alternativas, o utilizarlos como primera opción ante aislados multirresistentes pensando en un mejor perfil de eficacia y seguridad frente a otras alternativas. Los datos obtenidos plantean que no ha habido diferencias de efectividad (curación clínica ni microbiológica) a favor de C/T, si bien, en el periodo estudiado se utilizó en la mayoría de los casos en pacientes multitratados y con peor pronóstico o como última opción terapéutica por cuestiones de eficacia/toxicidad. Se necesitarían estudios aleatorizados y prospectivos para establecer un posicionamiento adecuado que garantice la mejor opción de tratamiento para cada paciente, preservando en lo posible los escasos recursos de tratamiento que van comercializándose.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
- Bassetti M, Castaldo N, Cattelan A, Mussini C, Righi E, Tascini C, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of serious *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicentre nationwide clinical experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):408–415. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.001
- 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 Española Quimioter.* 2011;24(4):223–232. PMID: 22173194
- Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuk A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/Tazobactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination with Activity Against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs.* 2014;74(1):31–51. doi: 10.1007/s40265-013-0168-2
- Gallagher JC, Satlin MJ, Elabur A, Saraiya N, McCreary EK, Molnar E, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: A Multicenter Study. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(11). doi: 10.1093/ofid/ofy280
- Mensa J, Gatell J, García-Sánchez J, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 2019. 941 p.
- Sorlí L, Luque S, Segura C, Campillo N, Montero M, Esteve E, et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):11. doi: 10.1186/s12879-016-2117-7
- Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):14. doi: 10.1186/2110-5820-1-14
- Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowders M, Goldberg E, Singer P, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(5):1019–1027. doi: 10.1093/jac/dkq069
- Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer.* 2004;4(1):94. doi: 10.1186/1471-2407-4-94
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- Carrillo Esper R, Castro Padilla JF. Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;23(4):241–244.
- Williams L-M. Criterios RIFLE para la lesión renal aguda. *Nursing (Lond).* 2015;32(2):22–7.
- Díaz-Cañestro M, Periañez L, Mulet X, Martín-Pena ML, Fraile-Ribot PA, Ayestarán I, et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(11):2191–2200. doi: 10.1007/s10096-018-3361-0
- Haidar G, Philips NJ, Shields RK, Snyder D, Cheng S, Potoski BA, et al. Ceftolozane-Tazobactam for the Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections: Clinical Effectiveness and Evolution of Resistance. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):110–120. doi: 10.1093/cid/cix182
- Xipell M, Paredes S, Fresco L, Bodro M, Marco F, Martínez JA, et al. Clinical experience with ceftolozane/tazobactam in patients with serious infections due to resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:165–170. doi: 10.1016/j.jgar.2018.01.010
- Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(7):1825–35. doi: 10.1093/jac/dkz147
- Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2020;71(2):304–310. doi: 10.1093/cid/ciz816