







Tratamiento combinado con aztreonam y ceftazidima-avibactam en infecciones urinarias por *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa en trasplante renal con disfunción del injerto

Miguel Ángel Montiel-Alfonso^{1,2} , Jorge Catalino Avalos-Larroza¹ , Mauricio Dos-Santos-García¹ , Santiago Troche-Von-Glasenapp¹ , José García-Machado¹ , Iván de Jesús López-Coronel³ 

¹Servicio de Clínica Médica I, Departamento de Medicina Interna, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

²Dirección de Postgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Asunción, Paraguay

³Servicio de Medicina Familiar, Hospital Regional de Caacupé, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Caacupé, Paraguay

Recepción: 07-05-2025

Aceptación: 01-09-2025

*Correspondencia: Miguel Ángel Montiel-Alfonso. miganmontiel@gmail.com

Resumen

La creciente resistencia a los carbapenémicos representa un desafío sanitario global significativo y persistente que plantea un reto terapéutico importante, especialmente para pacientes con sistemas inmunológicos debilitados. Se presenta el caso de un paciente de 37 años, receptor de trasplante renal de donante vivo relacionado, que desarrolló infecciones urinarias recurrentes causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC). A pesar de varios esquemas antibióticos, las infecciones persistieron hasta que se inició un tratamiento con ceftazidima-avibactam y aztreonam, con el que se logró erradicar las infecciones urinarias recurrentes y mejorar la calidad de vida del paciente. Aunque las guías de la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* de 2022 recomiendan ceftazidima-avibactam como tratamiento de primera línea para infecciones por KPC¹, en nuestro paciente se empleó la combinación con aztreonam como estrategia de rescate tras el fracaso de la monoterapia. Esta decisión se basó en estudios *in vitro* que demostraron una sinergia frente a cepas persistentes de KPC², logrando erradicar las infecciones urinarias recurrentes y mejorar la calidad de vida del paciente. La detección temprana y precisa de los microorganismos productores de carbapenemasas, así como la necesidad de estrategias de control de infecciones y políticas sanitarias adaptadas a cada país, son fundamentales para prevenir la propagación de infecciones resistentes.

Palabras clave: *Klebsiella pneumoniae*. Aztreonam. Ceftazidima-avibactam. Carbapenemasa.

Introducción

La reciente aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas ha supuesto un auténtico reto terapéutico, ya que estas cepas son altamente resistentes a la mayoría de los antibióticos disponibles, incluidos β -lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos³. En los últimos años, han surgido brotes de *Klebsiella pneumoniae* en diversas partes del mundo, donde la bacteria muestra resistencia incluso a la colistina y, debido a la escasez de tratamientos efectivos, las tasas de mortalidad asociadas

son altas⁴. Esta multiresistencia ha desencadenado un problema de salud pública global y representa un reto importante, especialmente para pacientes con sistemas inmunológicos debilitados, como aquellos que han recibido un trasplante renal.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 37 años, monorroño derecho, receptor de un trasplante renal de donante vivo relacionado (madre) desde los 17 años, en tratamiento inmunosupresor con ci-

closporina (2,5 mg/kg cada 12 horas) y prednisona (1 mg/kg/día) debido a disfunción crónica del injerto.

En el contexto de inmunosupresión, presentó múltiples readmisiones hospitalarias por infecciones urinarias recurrentes: las tres primeras causadas por *K. pneumoniae* productora de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y, desde noviembre de 2022, por cepas productoras de carbapenemasa (KPC), con colonización rectal persistente confirmada. El urocultivo del último episodio mostró crecimiento significativo de KPC. El antibiograma reveló resistencia a meropenem (CMI: 16 μ g/mL), colistina (CMI: >2 μ g/mL) y tigeciclina (CMI: 1 μ g/mL), con sensibilidad intermedia a fosfomicina. Se observó sinergia *in vitro* entre ceftazidima-avibactam y aztreonam mediante dilución en caldo.

En marzo de 2023, el paciente desarrolló una infección pulmonar por *Aspergillus* (Figura 1), por lo que se inició tratamiento antifúngico con voriconazol 4 mg/kg cada 12 horas.

Se implementaron diversos regímenes antibióticos: amikacina y colistina; meropenem en dosis altas combinado con tigeciclina —aunque esta última no está aprobada para infecciones urinarias por su baja excreción renal—; y colistina como terapia de rescate. Cada esquema se administró durante más de dos semanas con monitorización estrecha de niveles séricos y ajuste de dosis para minimizar nefrotoxicidad.

Durante el seguimiento, los urocultivos se negativizaron transitoriamente, pero las infecciones recidivaron semanas después, motivando nuevos ingresos. En la última hospitalización, el paciente presentó exacerbación aguda de enfermedad renal crónica (ERC), con elevación marcada de urea y creatinina, acidosis

metabólica severa y sobrecarga hídrica clínica, requiriendo hemodiálisis de rescate.

El urocultivo reiteró crecimiento de KPC. El antibiograma mostró resistencia a meropenem (CMI: 16 μ g/mL), colistina (CMI: >2 μ g/mL) y amikacina (CMI: >32 μ g/mL), con sensibilidad intermedia a tigeciclina (CMI: 1 μ g/mL). La cepa se consideró multiresistente.

Ante la recurrencia y disfunción renal, se ajustaron las dosis de ceftazidima-avibactam y aztreonam según el filtrado glomerular estimado, administrándose ceftazidima-avibactam 2.000/500 mg cada 24 horas y aztreonam 75 mg cada 6 horas, conforme a recomendaciones para insuficiencia renal moderada a severa^{5,6}. Esta pauta buscó mantener niveles terapéuticos efectivos minimizando toxicidad.

Dada la historia de recaídas, se valoró tratamiento supresor prolongado con nitrofurantoína, fosfomicina y cotrimoxazol, según sensibilidad *in vitro*. Se descartó esta opción debido a la negativización sostenida de los urocultivos, la ausencia de nuevos episodios y el riesgo de resistencia.

Esta estrategia resultó efectiva para controlar la infección y prevenir recidivas, mejorando la calidad de vida del paciente.

Discusión

La resistencia a carbapenémicos es un desafío sanitario global persistente, que afecta principalmente a bacterias gramnegativas como *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Puede ser inherente o adquirida mediante genes que codifican enzimas carbapenemasas, ampliamente diseminados en Europa, Asia y Sudamérica, mientras en África subsahariana la vigilancia es limitada³.

Esto ha impulsado el desarrollo de nuevas combinaciones antibióticas, como ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI). Avibactam inhibe β -lactamasas, incluyendo BLEE, KPC y OXA-48, restaurando la actividad de ceftazidima frente a patógenos resistentes⁵.

En el trasplante renal, pese a los avances diagnósticos y terapéuticos, las infecciones siguen siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad⁵. La sepsis urinaria es frecuente, con prevalencia superior al 90% en series históricas⁶ y una incidencia entre el 5% y el 26% en estudios recientes⁷. Nuestro caso refleja esta realidad, con infecciones urinarias recurrentes que evolucionaron a shock séptico.

La etiología en estos pacientes es similar a la de la población general, predominando enterobacterias (más del 90% de los episodios)⁸. En nuestro paciente, inicialmente *K. pneumoniae* productor de BLEE, y posteriormente KPC.



Figura 1: Tomografía axial computarizada con múltiples nódulos y halo de vidrio esmerilado, sugestivos de aspergilosis invasiva.

Entre los factores predisponentes se incluyen la presencia de sondas vesicales prolongadas, catéteres uretrales, la profilaxis por fístulas urinarias y altas dosis de esteroides⁹. En nuestro caso, la inmunosupresión crónica, las múltiples hospitalizaciones, el uso de antibióticos de amplio espectro y la estancia en cuidados intensivos favorecieron el desarrollo de una infección multirresistente.

Las infecciones oportunistas, como aspergilosis invasiva, son menos frecuentes (0,2%), pero graves y con alta mortalidad⁶. El tratamiento recomendado es voriconazol o anfotericina lipídica, con terapia combinada en casos resistentes¹⁰. Nuestro paciente respondió favorablemente a voriconazol.

Aunque la monoterapia con ceftazidima-avibactam suele ser el tratamiento estándar para KPC, en este caso se eligió la combinación con aztreonam debido a mecanismos de resistencia adicionales, como β -lactamasas coexistentes o alteraciones en permeabilidad bacteriana, que generan resistencia extendida y persistencia^{1,2}.

Nuevos inhibidores de β -lactamasas, como ceftazidima-avibactam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam y cefiderocol, han demostrado mayor eficacia y menor toxicidad frente a agentes tradicionales como colistina y fosfomicina, que se reservan para rescate^{11,12}. Sin embargo, la limitada disponibilidad local condiciona su uso y obliga a recurrir a alternativas menos óptimas.

En Paraguay, incluyendo el Hospital Central del Instituto de Previsión Social (IPS), se ha documentado la circulación de KPC desde 2009. Su propagación se atribuye a movilidad del personal y a la variable adhesión a las medidas higiénicas¹³. Estudios en unidades de cuidados intensivos regionales reportan presencia de cepas productoras de carbapenemasas¹⁴. Las alertas epidemiológicas del Ministerio de Salud subrayan la importancia de vigilancia y control de infecciones¹⁵.

En el Hospital Central del IPS se han documentado casos en pacientes trasplantados y otros grupos vulnerables, con diferentes perfiles de resistencia y tratamientos variados¹⁵. Este caso destaca por la necesidad de combinar ceftazidima-avibactam y aztreonam ante una resistencia persistente, evidenciando la complejidad terapéutica y la necesidad de un abordaje personalizado.

El cribado exhaustivo pretrasplante, la vacunación y la profilaxis postrasplante pueden reducir el riesgo infeccioso. No obstante, el diagnóstico puede resultar difícil debido a la ausencia de síntomas clásicos, y el tratamiento puede ser complejo por las interacciones farmacológicas y la necesidad de mantener la inmunosupresión.

La respuesta a la resistencia antimicrobiana requiere una adhesión rigurosa a las medidas de control de infecciones y a las políticas sanitarias. La detección temprana y precisa en los laboratorios clínicos es clave para controlar infecciones por KPC. La identificación de pacientes infectados y portadores asintomáticos es crucial para prevenir su propagación. Finalmente, la automedicación y el uso excesivo de antibióticos agravan el problema, destacando la necesidad de campañas educativas internacionales.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de interés financieros, personales ni profesionales que puedan haber influido en la elaboración o publicación de este artículo.

Normas éticas

Se cumplieron íntegramente las normas éticas vigentes. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente y de sus familiares (padres) para la publicación del presente caso clínico.

Vinculación académica

Este trabajo no está vinculado a ningún programa de posgrado.

Contribución de autoría

Miguel Ángel Montiel Alfonso: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

Jorge Catalino Avalos Larroza: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

Mauricio Dos Santos García: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

Santiago Troche Von-Glasenapp: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

José García Machado: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

Iván de Jesús López Coronel: Conceptualización, Metodología, Investigación, Supervisión, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

1. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: management of infections due to Enterobacterales producing KPC. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1250–60. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/74/7/1250/6523222>
2. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical outcomes and in vitro synergy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):712–8.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de ceftazidima-avibactam [Internet]. Madrid: AEMPS; [consultado mayo 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71574/FT_71574.pdf
4. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2024. Geneva: WHO; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>
5. Infectious Diseases Society of America. Management of ceftazidime-avibactam dosing in renal impairment: evidence and recommendations. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1261–8.
6. Roberts JA, Sime FB, Peake SL, Pilcher DV, Lipman J. Population pharmacokinetics and dosage optimization of aztreonam in patients with renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(3):1234–43.
7. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, De Rosa FG, Spanu T, Bassetti M, et al. Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e3555–64.
8. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(6):775–88.
9. Lim JH, Cho JH, Lee JH, Park YJ, Jin S, Park GY, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1584-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.12.011>
10. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1–60.
11. Falagas ME, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Vardakas KZ. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(7):1170–5.
12. Bassetti M, Peghin M, Vena A. Treatment of infections due to MDR Gram-negative bacteria. *Front Med.* 2019;6:74.
13. Melgarejo Touchet NL, Martínez Mora MF, Brítez CM, Dunjo P, Kawabata A, Laconich M, et al. Caracterización fenotípica y genotípica de carbapenemasas producidas por patógenos bacterianos gramnegativos aislados en hospitales de Paraguay : (2022). *Rev. Nac. (Itauguá)* [Internet]. 7 de marzo de 2025 [citado 5 de noviembre de 2025];17(PC):e1700106. Disponible en: <https://www.revistadelnacional.com.py/index.php/inicio/article/view/246>
14. Silva JF, Oliveira AC, Santos R, Costa LM, Almeida M, Souza M. Resistência bacteriana a antibióticos na unidade de terapia intensiva: revisão integrativa. *Rev Enferm Contemp.* 2018;7(2):180–6. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/326856092>
15. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Alerta epidemiológica sobre enterobacterias multirresistentes en Paraguay. MSPBS; 2024.

Combined treatment with aztreonam and ceftazidime-avibactam in urinary tract infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in renal transplant with graft dysfunction

Abstract

The increasing resistance to carbapenems represents a significant and persistent global health challenge that poses a major therapeutic problem, especially for patients with weakened immune systems. We present the case of a 37-year-old patient, recipient of a related living-donor kidney transplant, who developed recurrent urinary tract infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC). Despite several antibiotic regimens, the infections persisted until treatment with ceftazidime-avibactam and aztreonam was initiated, successfully eradicating the recurrent urinary infections and improving the patient's quality of life. Although the 2022 guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommend ceftazidime-avibactam as the first-line treatment for KPC infections¹, in our patient, the combination with aztreonam was used as a rescue strategy after monotherapy failure. This decision was based on *in vitro* studies demonstrating synergy against persistent KPC strains², achieving eradication of recurrent urinary infections and clinical improvement. Early and accurate detection of carbapenemase-producing microorganisms, as well as the implementation of infection control strategies and health policies tailored to each country, are essential to prevent the spread of resistant infections.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemase. Aztreonam. Ceftazidime-avibactam.

Tratamento combinado com aztreonam e ceftazidima-avibactam em infecções urinárias por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase em transplante renal com disfunção do enxerto

Resumo

A crescente resistência aos carbapenêmicos representa um desafio sanitário global significativo e persistente, que impõe um importante desafio terapêutico, especialmente para pacientes com sistemas imunológicos debilitados. Apresenta-se o caso de um paciente de 37 anos, receptor de transplante renal de doador vivo relacionado, que desenvolveu infecções urinárias recorrentes causadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC). Apesar de vários esquemas antibióticos, as infecções persistiram até que foi iniciado um tratamento com ceftazidima-avibactam e aztreonam, com o qual se conseguiu erradicar as infecções urinárias recorrentes e melhorar a qualidade de vida do paciente. Embora as diretrizes da Infectious Diseases Society of America (IDSA) de 2022 recomendem ceftazidima-avibactam como tratamento de primeira linha para infecções por KPC¹, em nosso paciente utilizou-se a combinação com aztreonam como estratégia de resgate após o fracasso da monoterapia. Essa decisão baseou-se em estudos *in vitro* que demonstraram sinergia contra cepas persistentes de KPC², alcançando a erradicação das infecções urinárias recorrentes e a melhora clínica. A detecção precoce e precisa dos microrganismos produtores de carbapenemases, bem como a necessidade de estratégias de controle de infecções e políticas de saúde adaptadas a cada país, são fundamentais para prevenir a propagação de infecções resistentes.

Palavras-chave: *Klebsiella pneumoniae*. Carbapenemase. Aztreonam. Ceftazidima-avibactam.
