



Original

Influencia de la infección por SARS-CoV-2 en el uso de ceftazidima-avibactam en el paciente crítico

Fátima Mayo Oliveira*, José Manuel Caro Teller, María Dolores Canales Siguero, Sara Ortiz Pérez, María del Carmen Jiménez León y José Miguel Ferrari Piquero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2024

Aceptado el 28 de octubre de 2024

On-line el xxxx

Palabras clave:

Ceftazidima-avibactam

SARS-CoV-2

Medicina intensiva

Colonización

Inicio empírico

R E S U M E N

Objetivo: analizar posibles cambios en la política antibiótica de ceftazidima-avibactam durante la pandemia por SARS-CoV-2 en una unidad de medicina intensiva, determinar la mortalidad de los pacientes a los 28 días del inicio del antimicrobiano y describir los microorganismos que más frecuentemente colonizan a los pacientes críticos.

Material y métodos: estudio observacional, unicéntrico y de cohortes que incluyó a pacientes en tratamiento con ceftazidima-avibactam en medicina intensiva entre marzo de 2020 y septiembre de 2021. Se recogieron variables demográficas (edad, sexo), microbiológicas (colonización, microorganismos aislados en hemocultivos), farmacoterapéuticas (duración de tratamiento con ceftazidima-avibactam, antimicrobianos empleados en sinergia con ceftazidima-avibactam) y clínicas (mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades). Como comorbilidades asociadas, se identificaron cuántos de los pacientes incluidos en el estudio presentaron diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u obesidad.

Resultados: se incluyeron 89 pacientes, siendo el 85,39% hombres. Presentaron infección por SARS-CoV-2 49 pacientes. La mediana de estancia en la UCI fue de 46 días (RIQ = 58–27) en infectados por SARS-CoV-2 y de 34 días (RIQ = 51–24) en pacientes no infectados. Los pacientes estuvieron en tratamiento con ceftazidima-avibactam durante una mediana de 8 días (RIQ = 13–4), siendo de 7 días (RIQ = 11–2) en pacientes COVID-19 positivos y de 11 días (RIQ = 14–6) en los negativos ($p > 0,05$). El 41,57% ($n = 37$) de los pacientes había comenzado el tratamiento con ceftazidima-avibactam de forma empírica. El porcentaje de inicios empíricos en pacientes infectados por SARS-CoV-2 fue del 43% y en los pacientes no infectados del 40%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el inicio de forma empírica según el estado de diagnóstico de SARS-CoV-2 ($p > 0,05$). El 43,8% ($n = 39$) de los pacientes estaba colonizado por alguna bacteria multirresistente (BMR). Con respecto a los microorganismos que presentaban los pacientes colonizados, el más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae*, presente en el 66,6% de los pacientes ($n = 26$ pacientes). La mortalidad global fue del 41,6%, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los infectados y los no infectados por SARS-CoV-2 (42,9 y 40%, respectivamente; $p > 0,05$).

Conclusión: la pandemia por SARS-CoV-2 no conllevó un cambio en los criterios de utilización de ceftazidima-avibactam en el paciente crítico.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Influence of SARS-CoV-2 infection on the use of ceftazidime-avibactam in the critical patient

A B S T R A C T

Objective: The objective of the study was to analyse possible changes in antibiotic policy with ceftazidime-avibactam during the SARS-CoV-2 pandemic in an Intensive Care Unit (ICU) to determine patient mortality 28 days after initiation of antimicrobial therapy and to describe the microorganisms that most frequently colonise critically ill patients.

Keywords:

Ceftazidime-avibactam

SARS-CoV-2

Intensive Care Unit

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fatimamayo13@gmail.com (F. Mayo Oliveira).

Colonisation
Empirical beginning

Material and method: Observational, single-centre, cohort study that included patients on treatment with ceftazidime-avibactam in ICU between March 2020 and September 2021. Demographic (age, sex), microbiological (colonisation, microorganisms isolated in blood cultures), pharmacotherapeutic (duration of treatment with ceftazidime-avibactam, antimicrobials used in synergy with ceftazidime-avibactam) and clinical (mortality, length of hospital stay and comorbidities) variables were collected. As associated comorbidities, we identified how many of the patients included in the study had diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or obesity.

Results: Eighty-nine patients were included, 85.39% of whom were male. Forty-nine patients were infected with Sars-CoV-2. Median ICU stay was 46 days (RIQ = 58–27) in SARS-CoV-2 infected and 34 days (RIQ = 51–24) in non-infected patients. Patients were on ceftazidime-avibactam treatment for a median of 8 days (RIQ = 13–4), being 7 days (RIQ = 11–2) in COVID-19 positive patients and 11 days (RIQ = 14–6) in COVID-19 negative patients ($p > 0.05$). Empirical treatment with ceftazidime-avibactam was started empirically in 41.57% ($n = 37$) of the patients. The percentage of empiric initiations in SARS-CoV-2 infected patients was 43% and in non-infected patients 40%, with no statistically significant difference between empiric initiation according to SARS-CoV-2 diagnostic status ($p > 0.05$). A total of 43.8% ($n = 39$) of the patients were colonised by a multidrug-resistant (MDR) bacterium. Regarding on the microorganisms that colonised patients had, the most frequent was *Klebsiella pneumoniae*, present in 66.6% of patients ($n = 26$ patients). Overall mortality was 41.6%, with no statistically significant differences between SARS-CoV-2 infected and non-infected patients (42.9% and 40%, respectively; $p > 0.05$).

Conclusion: The SARS-CoV-2 pandemic did not lead to a change in the criteria for the use of ceftazidime-avibactam in the critically ill patient.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La resistencia antibiótica conlleva gran morbilidad y, por ello, actualmente puede considerarse una amenaza mundial para la salud¹. En parte, se debe al uso inadecuado y excesivo que se hace de los antibióticos². En un artículo publicado recientemente, los autores estimaron que en 2019 4.950.000 muertes se asociaron a la resistencia antibiótica³.

Los antibióticos betalactámicos y carbapenémicos son efectivos para combatir infecciones por bacterias gramnegativas, aunque su efectividad se ha visto reducida debido a distintos mecanismos de resistencia de los microorganismos, tales como bombas de eflujo, producción de betalactamasas o modificaciones en la diana⁴. Esto ha llevado al desarrollo y la comercialización de nuevos antibióticos que puedan evadir estos mecanismos y sean eficaces frente a los microorganismos.

Ceftazidima-avibactam es una combinación de 2 principios activos que evade uno de los mecanismos de resistencia que presentan los microorganismos a las cefalosporinas⁵. Ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación de amplio espectro con gran actividad frente a bacilos gramnegativos aerobios, pero puede ser inactivado por cefamicinas (AmpC), por carbapenemasas y por betalactamasas de espectro extendido (BLEE)⁶. Avibactam presenta una estructura de diazabiciclooctano, que se une de forma covalente y reversiblemente a betalactamasas⁵. Ceftazidima-avibactam es un antibiótico autorizado en España desde 2016, con restricción de financiación para infecciones muy graves producidas por cepas bacterianas resistentes a carbapenémicos cuando no existe alternativa terapéutica. En el caso de que se emplee como tratamiento empírico, la financiación se restringe a situaciones en las que el paciente está colonizado por *Klebsiella*, productora de KPC o OXA-48⁷.

El uso empírico de ceftazidima-avibactam podría estar justificado en ciertas situaciones, como en pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes o en pacientes críticos con alto riesgo de presentar una infección por microorganismos multirresistentes. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en India se describió que el antibiótico ceftazidima-avibactam fue empleado en bastantes ocasiones de manera empírica en pacientes críticos en los que se sospechaba de infecciones nosocomiales⁸.

La sobrecarga asistencial durante las primeras olas de la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 y la gravedad de los pacientes generaron un incremento en el consumo global de ciertos antimicrobianos en el entorno hospitalario⁹. Se ha reportado que los

antibióticos más frecuentemente prescritos durante la primera ola de la pandemia fueron las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación¹⁰. Además, después de los años de pandemia, la resistencia antimicrobiana a antibióticos ha aumentado¹¹.

La mayor parte de los inicios de tratamiento antimicrobiano en unidades de medicina intensiva (UMI) suele ser empírico, teniendo en cuenta comorbilidades del paciente, lugar donde se produce la infección y la severidad clínica del paciente¹².

Por ello, el objetivo del presente estudio fue comparar el patrón de uso de ceftazidima-avibactam en una UMI durante la época pandémica.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico y de cohortes en un hospital de clase 5 según la clasificación Clúster de hospitales. Se incluyeron todos los pacientes que estuvieron ingresados en la UMI y que recibieron tratamiento con ceftazidima-avibactam en el periodo comprendido entre marzo de 2020 y septiembre de 2021. Una de las cohortes incluyó a los pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2 (confirmado mediante la detección de ARN del virus SARS-CoV-2 por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real [RT-PCR] o confirmado mediante la detección de anticuerpos IgM y IgG) y la otra cohorte incluyó a los pacientes sin diagnóstico de SARS-CoV-2. Los datos se obtuvieron a través de la historia clínica electrónica integrada con la prescripción electrónica asistida.

El objetivo primario fue comparar el patrón de uso de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección por SARS-CoV-2 frente a pacientes no infectados durante la pandemia en una UMI. Entre los objetivos secundarios del estudio se encontraron determinar la mortalidad de los pacientes a los 28 días del inicio del antimicrobiano y describir los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes críticos.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo), microbiológicas (colonización, microorganismos aislados en hemocultivos), farmacoterapéuticas (duración de tratamiento con ceftazidima-avibactam, antimicrobianos empleados en sinergia con ceftazidima-avibactam) y clínicas (mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades). Como comorbilidades asociadas se identificaron cuántos de los pacientes incluidos en el estudio presentaron diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) u obesidad.

Tabla 1
Características de los pacientes a estudio

	Cohorte de infectados por SARS-CoV-2 (n = 49)	Cohorte control (n = 40)	Total
Comorbilidades			
Edad media(rango)	56 (64-50)	50 (63-33)	
Sexo	45 varones (91,9%)	31 varones (77,5%)	89
DM	10 (20,41%)	4 (10,0%)	14
ERC	2 (4,08%)	4 (10,0%)	6
EPOC	–	3 (7,5%)	3
Obesidad ^a	17 (34,7%)	1 (2,5%)	18

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².

Se definió bacteriemia como la presencia de bacterias en uno o más hemocultivos. La sepsis se definió, desde el año 2016, como «una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta exagerada del paciente a la infección, con una disfunción orgánica identificada basándose en el aumento de al menos 2 puntos en la escala que evalúa el fallo orgánico secuencial (escala SOFA)»¹³.

Para el análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo y un análisis inferencial. En el primer tipo de análisis, los resultados se expresaron a través de la media, la desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (RIQ). En el segundo análisis, la comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student. Las diferencias entre esas variables fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del medicamento del centro, con código interno 24/010.

Resultados

Se incluyeron 89 pacientes, de los cuales el 85,40% fueron hombres. El 55% ($n = 49$) presentaron infección por SARS-CoV-2. En la [tabla 1](#) se describen las principales características de los pacientes de ambas cohortes.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 45 días (RIQ = 66–33) y la mediana de estancia en UMI, de 40 días (RIQ = 54–25), siendo esta última de 46 días (RIQ = 58–27) en infectados por SARS-CoV-2 y de 34 días (RIQ = 51–24) en pacientes no infectados. Los pacientes estuvieron en tratamiento con ceftazidima-avibactam durante una mediana de 8 días (RIQ = 13–4), siendo de 7 días (RIQ = 11–2) en pacientes COVID-19 positivos y de 11 días (RIQ = 14–6) en los negativos ($p > 0,05$).

El 41,57% ($n = 37$) de los pacientes había comenzado el tratamiento con ceftazidima-avibactam de forma empírica. El porcentaje de inicios empíricos en pacientes infectados por SARS-CoV-2 fue del 43% y en los pacientes no infectados del 40%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre el inicio de forma empírica según el estado de diagnóstico de SARS-CoV-2 ($p > 0,05$).

El 43,8% ($n = 39$) de los pacientes estaba colonizado por alguna bacteria multiresistente (BMR). De estos, el 51,3% ($n = 20$) presentaba infección por SARS-CoV-2 y entre ambos grupos (COVID-19 positivos y negativos) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Con respecto a los microorganismos que presentaban los pacientes colonizados, el más frecuente fue *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), presente en 26 pacientes (66,6%). De ellos, 19 eran cepas productoras de VIM.

En la [figura 1](#) se describen todos los microorganismos responsables de la colonización de los pacientes.

Al 52,8% ($n = 47$) se les prescribió aztreonam conjuntamente por su efecto sinérgico. De ellos, el 36,17% ($n = 17$), había iniciado tratamiento de forma empírica. En la [tabla 2](#) se muestran los porcentajes de pacientes con ceftazidima-avibactam y aztreonam en cada cohorte.

En el 10,1% ($n = 9$) de los pacientes se confirmó la presencia de bacteriemia. De ellos, el 88,88% ($n = 8$) presentaba diagnóstico de SARS-CoV-2, y en 4 de estos pacientes la bacteriemia fue causada por *K. pneumoniae*, en 3 por *Pseudomonas aeruginosa* y en uno por *Enterococcus faecium*. En el paciente que no era COVID-19 positivo la bacteria aislada fue *Enterobacter asburiae*.

La mortalidad global fue del 41,6%, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre los infectados y los no infectados por SARS-CoV-2 (42,9 y 40%, respectivamente; $p > 0,05$).

El 81% de los pacientes que fallecieron lo hicieron antes de 28 días tras el inicio de tratamiento con ceftazidima-avibactam. En la [tabla 3](#)

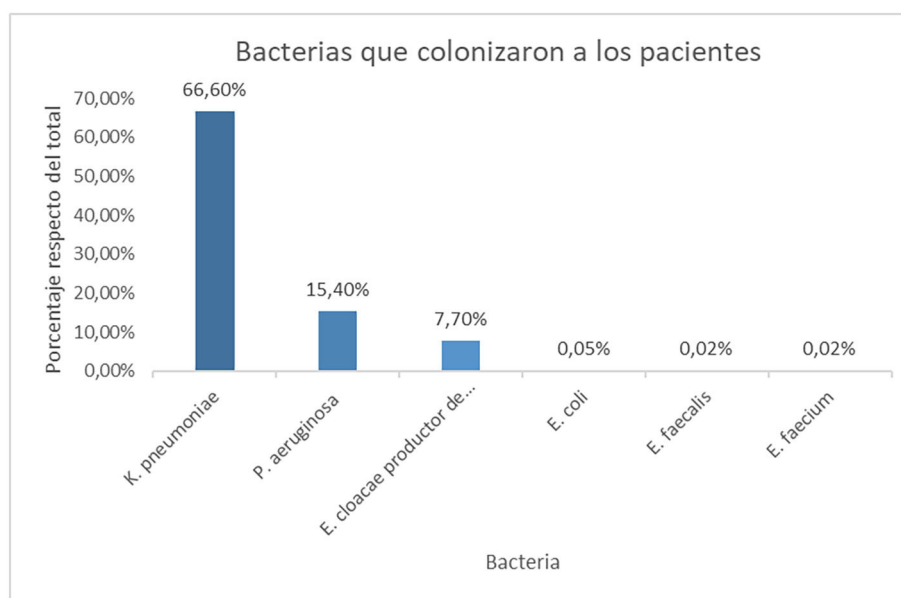


Figura 1. Bacterias responsables de la colonización de los pacientes.

Tabla 2

Pacientes en tratamiento con ceftazidima-avibactam y aztreonam en cada cohorte de pacientes

	Infectados por SARS- CoV-2 (n = 49) n (%)	Cohorte control (n = 40) n (%)	Total
Pacientes con ceftazidima- avibactam + aztreonam	24 (51,06)	23 (48,94)	47
Pacientes que iniciaron empíricamente ceftazidima- avibactam	21 (56,76)	16 (43,24)	37
Pacientes que iniciaron empíricamente ceftazidima- avibactam + aztreonam	9 (52,94)	8 (47,06)	17

se representa la mortalidad en función de las comorbilidades de los pacientes a estudio.

Discusión

En nuestro estudio observacional retrospectivo, que pretendía evaluar el uso de ceftazidima-avibactam en UMI en las primeras olas de la pandemia, no se ha observado un patrón de uso distinto en pacientes con infección por COVID-19 frente a los no infectados.

En otro trabajo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel español en pacientes con COVID-19, el 80% de los pacientes ingresados en UCI había recibido tratamiento empírico de amplio espectro¹⁴. No obstante, no se debería comparar este porcentaje con el obtenido en nuestro estudio, ya que el antibiótico que mayormente se utilizó de forma empírica en los pacientes incluidos en el trabajo de Nebreda-Mayoral T. et al., fue ceftriaxona y en nuestro trabajo únicamente evaluamos el uso empírico de ceftazidima-avibactam, determinándose que el 43% de los pacientes con SARS-CoV-2 había comenzado tratamiento con el mismo de forma empírica.

Si hay trabajos que evalúan el uso de ceftazidima-avibactam de forma empírica, como el llevado a cabo por Hernández-Terciado C. et al.¹⁵, que se realizó en un periodo anterior al nuestro (entre julio de 2018 y junio de 2019, antes, por tanto, de la pandemia). En él se describió que el 67% de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de ceftazidima-avibactam lo habían hecho de forma empírica. En nuestro estudio la prescripción empírica de este antibiótico se realizó en un 41,57% de los pacientes, incluyendo tanto a infectados como a no infectados de SARS-CoV-2. Aunque en el trabajo de Hernández-Terciado C. et al. no se clasifica la utilización de este antibiótico en función del servicio médico prescriptor, y en el nuestro solo evaluamos a pacientes ingresados en UMI, se puede describir que el porcentaje de inicio empírico con el mismo ya era elevado en un período prepandemia.

Con respecto a la edad, si comparamos nuestros resultados con los del estudio llevado a cabo por Docherty et al.¹⁶, que incluyó a pacientes COVID-19 positivos, la edad media de los pacientes en nuestro hospital fue inferior, ya que en este trabajo la edad media de los pacientes hospitalizados fue de 72 años. Sin embargo, si comparamos la edad media de nuestro estudio (53 años) con la del estudio de García-Vidal et al.¹⁷, estas son semejantes, ya que en él, la edad media de los pacientes incluidos en la revisión sistemática fue de 59 años.

En una revisión sistemática llevada a cabo por Rees EM et al.¹⁸, se estableció que la mediana de estancia en UMI de los pacientes COVID-19 positivos fue de 8 días en China y de 7 días en otros países. Esto difiere bastante con lo hallado en nuestro estudio, con una mediana de estancia en UMI de 46 días (RIQ = 58-27) en infectados por SARS-CoV-2.

Tabla 3

Mortalidad según comorbilidad de los pacientes

Comorbilidad	Número total de fallecidos, n (%)	Número de fallecidos que estaba infectado de COVID-19, n (%)
DM (n = 14)	9 (64,29)	6 (42,86)
ERC (n = 6)	3 (50)	-
EPOC (n = 3)	2 (66,67)	-
Obesidad (n = 18)	9 (50)	9 (50)

DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Con respecto a la mortalidad, en el análisis de subgrupos de Hulme KD et al.¹⁹, se observó que la obesidad se asocia a una mayor mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2, con independencia de la conexión a ventilación mecánica invasiva (VMI) o a presentar insuficiencia respiratoria. Esto concuerda con lo hallado en nuestro estudio, en el que se determinó que el 100% de los pacientes obesos fallecidos eran COVID-19 positivos. Lo mismo ocurrió con pacientes que presentaban DM, que en nuestro estudio el 66,6% de los pacientes fallecidos con esta enfermedad eran COVID-19 positivos. En el estudio de Lim S. et al.²⁰ se indicó que la hiperglucemia podría favorecer la replicación vírica, aumentando la morbilidad de los pacientes con SARS-CoV-2.

Si se evalúan las bacterias más frecuentemente aisladas en hemocultivos en nuestro estudio con las del estudio llevado a cabo por Aguilera-Calzadilla Y. et al.²¹, en ambos fueron mayormente gramnegativas. Esto concuerda con lo descrito en la revisión de Grau S. et al., en el que se indica que la mayoría de microorganismos aislados en unidades de críticos son los gramnegativos, correspondiendo al 67% de los microorganismos aislados en esa área²². La bacteria que fue aislada en mayor proporción en los pacientes con SARS-CoV-2 del estudio de Aguilera-Calzadilla Y. et al.²¹ fue *Escherichia coli*, seguida de *K. pneumoniae*, lo que varía con lo hallado por nosotros, que fue *K. pneumoniae* seguida de *P. aeruginosa*.

Como limitaciones de nuestro estudio se pueden encontrar que no hemos evaluado el uso de ceftazidima-avibactam durante un periodo sin pandemia y que no hemos diferenciado la infección secundaria asociada a COVID-19 y coinfección bacteriana en los pacientes COVID-19 positivos. En diversos estudios se destaca la diferencia entre infección secundaria asociada a COVID-19 o sobreinfección y coinfección bacteriana en los pacientes COVID-19 positivos, describiendo que la coinfección ocurría en las primeras 48 horas tras el ingreso hospitalario y la infección secundaria, tras esas 48 horas¹⁷. En nuestro estudio no se evaluó cuándo se aisló una bacteria BMR en el paciente, por lo que no podemos analizar la prevalencia de coinfección bacteriana y de infección secundaria asociada a COVID-19. Existen estudios en los que se evaluó el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI con neumonía asociada a ventilación mecánica, como es el caso del estudio de Burastero G.J. et al.²³; no obstante, no se encontró en la literatura ningún estudio que compare el patrón de uso de ceftazidima-avibactam en función de la infección por SARS-CoV-2.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio aporta experiencia de uso de ceftazidima-avibactam en la época pandémica de SARS-CoV-2. Dado que actualmente no existen muchos estudios publicados en España que describan cómo se estuvieron utilizando los antibióticos durante esa época, ni cuáles fueron los microorganismos que en mayor medida colonizaron a los pacientes, con este estudio se podría determinar si un antibiótico con restricción de uso presentó un mayor número de inicios empíricos o no durante esos años.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Fátima Mayo Oliveira: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Software, Supervision, Validation,

Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **José Manuel Caro Teller**: Methodology, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. **María Dolores Canales Siguero**: Conceptualization, Formal analysis, Investigation. **Sara Ortiz Pérez**: Funding acquisition, Software, Validation. **María del Carmen Jiménez León**: Formal analysis, Validation. **José Miguel Ferrari Piquero**: Investigation, Project administration, Resources, Visualization.

Bibliografía

1. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health*. 2017;10(4):369–78.
2. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022;11(1):1–23.
3. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):P629–55.
4. Wang Y, Wang J, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:18–27.
5. Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Clin Infect Dis*. 2016;63(2):234–41.
6. Oliver A, Castillo FJ. Espectro y actividad in vitro de ceftazidima/avibactam. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Supl 2):11–4.
7. Ministerio de Sanidad de España [Internet]. BIFIMED: Buscador de la Información Sobre la Situación de Financiación de los Medicamentos, 2024. [consultado 11 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=711654>.
8. Radha S, Warriar AR, Wilson A, Prakash S. Use of ceftazidime-avibactam in the treatment of clinical syndromes with limited treatment options: a retrospective study. *Cureus*. 2023;15(1), e33623.
9. Malik SS, Mundra S. Increasing consumption of antibiotics during the COVID-19 pandemic: implications for patient health and emerging anti-microbial resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(1):45.
10. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1622–9.
11. Wu HY, Chang PH, Chen KY, Lin IF, Hsieh WH, Tsai WL, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: incidence, diagnosis and treatment. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(6 Pt 1):985–92.
12. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, Ong DS, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015;19:319.
13. Huerta LE, Rice TW. Pathologic difference between sepsis and bloodstream infections. *J Lab Med*. 2019;3(4):654–63.
14. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed.)*. 2020;40(4):158–65.
15. Hernández-Terciado C, Calvo-Salvador M, Delgado-Téllez-de-Cepeda L, Ramos-Martínez A, Sánchez-Guerrero A. Utilización de antibióticos restringidos en la práctica clínica: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftarolina y dalbavancina. *Rev. OFIL*. 2022 [consultado 10 Ene 2014]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2022/02/ORG-Utilizacion-de-atb-restringidos.pdf>.
16. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;22(369), m1985.
17. García-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:83–8.
18. Rees EM, Nightingale ES, Jafari Y, Waterlow NR, Clifford S, Pearson CAB, et al. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. *BMC*. 2020;18(1):270.
19. Hulme KD, Noye EC, Short KR, Labzin LI. Dysregulated inflammation during obesity: driving disease severity in influenza virus and SARS-CoV-2 infections. *Front Immunol*. 2021;28(12), 770066.
20. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11–30.
21. Aguilera-Calzadilla Y, Díaz-Morales Y, Ortiz-Díaz L, González-Martínez OL, Lovelle-Enríquez O, Sánchez-Álvarez M. Infecciones bacterianas asociadas a la COVID-19 en pacientes de una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cuba Med Mil*. 2020;49(3), e0200793.
22. Grau S, De Antonio-Cuscó M, Ortonobes-Roig S, Los-Arcos I, Jiménez MJ, Soy D. Terapia antimicrobiana personalizada en pacientes críticos y en edad avanzada. *Farm Hosp*. 2021;45(Supl 1):S64–76.
23. Burastero GJ, Orlando G, Santoro A, Menozzi M, Franceschini E, Bedini A, et al. Ceftazidime/avibactam in ventilator-associated pneumonia due to difficult-to-treat non-fermenter gram-negative bacteria in COVID-19 patients: a case series and review of the literature. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1007.