



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 011-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA CAUSADA POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS Y RESISTENTES A COLISTINA

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Mayo, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación - IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISORES CLINICOS

- Gabriel Vidal Domínguez - Médico especialista en Medicina Interna, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

APACHE II	<i>Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II.</i>
C-A	Ceftazidima-avibactam.
CRACKLE	<i>Consortium on Resistance Against Carbapenems in Klebsiella and other Enterobacteriaceae.</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
ERC	Enterobacteria resistente a carbapenémicos.
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GPC	Guía de práctica clínica.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
KpRC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.
NAVM	Neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica.
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
RS	Revisión sistemática.
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	10
A. ANTECEDENTES	10
B. ASPECTOS GENERALES	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	14
III. METODOLOGÍA	17
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	17
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	17
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	18
IV. RESULTADOS	19
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	23
i. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	23
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES	43
VII. RECOMENDACIONES	44
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
IX. ANEXOS	50
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	50
ANEXO N° 2. Formato de Solicitud/Autorización de Uso de Ceftazidima/Avibactam.	52
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	53

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La neumonía intrahospitalaria es la principal causa de muerte por infecciones adquiridas en el hospital. Aproximadamente, el 80 % de las neumonías intrahospitalarias corresponden a neumonías intrahospitalarias asociadas a ventilador mecánico (NAVM) con una mortalidad que puede llegar al 76 %, cuando la infección es causada por patógenos de alto riesgo. Actualmente, existen patógenos gram negativos extremadamente resistentes que producen betalactamasas capaces de hidrolizar antibióticos carbapenémicos llamados bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.
- Hasta la fecha, existen pocas alternativas para el tratamiento de NAVM causada por bacterias productoras de carbapenemasas. Como opciones de última línea, se tienen esquemas basados en colistina más carbapenémicos. En EsSalud, estos pacientes tienen a su disposición esta combinación como última línea de tratamiento; sin embargo, algunos pacientes presentan infecciones resistentes a estos antibióticos, por lo cual no disponen de una alternativa terapéutica para controlar la infección. Así, los especialistas de EsSalud sugieren el uso de ceftazidima-avibactam (C-A) para el tratamiento de la NAVM por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
- La ceftazidima es una cefalosporina que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, y el avibactam es un inhibidor de beta-lactamasa. Ambos son antibióticos cuya presentación en forma combinada ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes NAVM ocasionado por bacterias gram negativas.
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de C-A, en comparación con la mejor terapia de soporte (continuar con el mejor esquema antibiótico disponible), para el tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
- Luego de la búsqueda bibliográfica hasta marzo de 2021, no se identificaron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnología sanitaria, o ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondan a la pregunta PICO de interés. Por tal motivo, se optó por ampliar los criterios de búsqueda y selección considerando los términos relacionados a la intervención y agentes gram negativos resistentes a carbapenémicos para lo cual se realizó adicionalmente una búsqueda

en PubMed. Así, se incluyeron cuatro estudios observacionales comparativos publicados por Alraddadi et al., 2017, Shield et al., 2017, Van Duin et al., 2018 y Tsolaki et al., 2020. Cabe mencionar que, si bien estos estudios incluyen a pacientes con infecciones intrahospitalarias de diferentes órganos y sistemas, incluyen a pacientes con neumonía intrahospitalaria que recibieron C-A, lo cual nos permite tener información sobre su seguridad.

- Los cuatro estudios observacionales incluidos evaluaron el uso de C-A, en comparación con otros esquemas de antibióticos (entre ellos carbapenémicos y colistina), en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) (Alraddadi et al., 2019; Van Duin et al., 2018), pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KpRC) (Shields et al., 2017) y en pacientes con ERC que reciben ventilación mecánica (Tsolaki et al., 2020). Los estudios evaluaron mortalidad (todos los estudios), respuesta clínica (Alraddadi et al., Shield et al. y Tsolaki et al.), erradicación microbiológica (Tsolaki et al., 2017) y seguridad (Van Duin et al. y Shield et al.). Ninguno presentó resultados de calidad de vida.
- Sobre la mortalidad, los resultados presentados por los 4 estudios observacionales fueron discrepantes. Por una parte, encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días a favor de C-A (8 %) en comparación con colistina (33 %) (Van Duin et al.) y en la sobrevida a los 28 días para C-A (80.5 %) vs. otros tratamientos (61.1 %) (Tsolaki et al.). Sin embargo, los resultados de Alraddadi et al. y Shield et al. no mostraron diferencias entre C-A y otros tratamientos.
- Sobre la respuesta clínica, Alraddadi et al., Shield et al., y Tsolaki et al. coincidieron en que había diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A, en comparación con otros agentes antibióticos. Si bien cada estudio definió de manera diferente este desenlace: resolución de signos y síntomas (Tsolaki et al.), resolución de la fiebre y erradicación microbiológica (Alraddadi et al.), sobrevida a los 30 días, resolución de signos y síntomas de infección, cultivo negativo dentro de los 7 días de inicio de tratamiento y ausencia de infección recurrentes (Shield et al.), todos ellos coincidieron en sus resultados a favor de C-A. Por su parte, Tsolaki et al., encontró diferencias significativas a favor de C-A en términos de mejoría del puntaje de la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA). Sin embargo, este desenlace que no ha demostrado ser subrogado de otros desenlaces de interés clínico como la mortalidad.
- Con respecto a la erradicación microbiológica, el estudio de Tsolaki et al. encontró diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con cultivos

microbiológicos negativos a los gérmenes causantes de la infección a los 10 días de inicio del tratamiento a favor de C-A. Si bien los resultados de laboratorio son solo parte de la evaluación integral del paciente con NAVM, es una de las herramientas principales para valorar si el tratamiento fue eficaz en el control de la infección.

- En relación a la seguridad, los resultados presentados por Shield et al. y Van Duin et al. sugieren un mejor perfil de seguridad para C-A, en comparación con otros esquemas antibióticos. Shield et al. encontraron menor incidencia de daño renal a los 7 días y al final del tratamiento en aquellos que recibieron C-A, en comparación con esquemas que contienen colistina y carbapenémicos, en pacientes con bacteriemia causada por KpRC. Van Duin et al. encontraron menor proporción de insuficiencia renal para C-A, en comparación con colistina, en pacientes con infección por ERC (no se reportaron valores p). Por su parte, Tsolaki et al. no mostraron datos de eventos adversos (EA) en su publicación, pero señalaron que no encontraron diferencias entre los grupos en términos de pruebas de función hepática, renal y de coagulación. De esta forma, estos resultados sugieren que, el uso de C-A en las poblaciones evaluadas, tendría un perfil de seguridad por lo menos similar al de otros antibióticos carbapenémicos y colistina utilizados en la mejor terapia de soporte.
- De manera general los estudios observacionales incluidos presentan una serie de limitaciones relacionadas con la selección de participantes, la información recolectada, las características de los pacientes, falta de control de variables confusoras, entre otros. Además, algunos resultados discordantes entre los estudios podrían estar relacionados con bajo número de participantes y poder estadístico de los resultados. De esta manera, dada las limitaciones de los estudios observacionales y su diseño, no se podría determinar la eficacia de C-A, sin embargo, sus resultados pueden ser de utilidad para valorar la seguridad del medicamento.
- Es importante precisar que en la PICO planteada, la mejor terapia de soporte basada en continuar con carbapenémicos y colistina en pacientes con NAVM que son resistentes a estos medicamentos, podría representar un mayor riesgo para su seguridad. El uso prolongado carbapenémicos puede tener implicancias negativas a nivel hepático, renal, gastrointestinal o incluso neurológico. Por su parte, el uso de colistina, una de las últimas opciones para bacteria gram negativas multirresistentes, aumenta la incidencia de insuficiencia renal y la terapia de reemplazo renal en pacientes con NAVM. De esta forma el uso de carbapenémicos o colistina como

mejor tratamiento de soporte puede representar un riesgo para la seguridad del paciente sin el beneficio del control de la infección.

- Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de los principales objetivos estratégicos para afrontar la resistencia a antimicrobianos es el uso óptimo de antibióticos. Por ello, continuar con el uso prolongado de carbapenémicos, colistina u otros disponibles en pacientes con infecciones por bacterias que son resistentes a estos, podrían incrementar la resistencia a antibióticos dentro de la institución. El incremento de la resistencia bacteriana pone en riesgo la seguridad de otros pacientes hospitalizados que podrían adquirir infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes circulantes. Así, se podría prolongar la estancia hospitalaria, el incremento de los costos de atención y la probabilidad de muerte. Esta última se incrementa cuando se comparan las infecciones resistentes frente a las infecciones susceptibles en general (OR= 2.02, IC95%: 1.66-2.46, $p < 0.001$) o aún más, cuando se comparan infecciones resistentes a carbapenémicos frente a las infecciones susceptibles a carbapenémicos (OR=5,85; IC95%: 3.69-9.26). En tal sentido, el uso prolongado de carbapenémicos o colistina podría incrementar la resistencia bacteriana y tener implicancias mayores para otros pacientes hospitalizados y generar un incremento en la demanda de recursos institucionales.
- De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la NAVM es una enfermedad con alta mortalidad de la NAVM; ii) los pacientes con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, que pertenecen a EsSalud, no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la infección; por consiguiente, solo pueden recibir terapia de soporte (vacío terapéutico); iii) la mejor terapia de soporte consiste en continuar con los esquemas basados en carbapenémicos, colistina u otros disponibles en EsSalud; sin embargo, el uso prolongado de estos antibióticos no eficaces en pacientes con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, aumentaría el riesgo de desarrollar eventos adversos y resistencia bacteriana; iv) los estudios observacionales sugieren que C-A tienen un perfil de seguridad similar o mejor (en términos de daño renal) al de otros antibióticos como carbapenémicos y colistina. Por lo descrito, podemos concluir que C-A podría considerarse como una alternativa de tratamiento para el control de la infección en pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con neumonías intrahospitalarias asociadas a ventilador mecánico causada por bacterias gram

negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam (C-A) para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica (NAVIM) causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Así, el Dr. Oscar Malpartida Tabuchi, médico especialista en infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto C-A según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Población	Adultos con infección sistémica por enterobacterias resistentes a carbapenémicos con identificación tipo KPC.
Intervención	Ceftazidima-avibactam 2/0.5 g cada 8 horas
Comparador	Colistina
Desenlace	Mortalidad/ éxito clínico a 30 días

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en medicina interna, Dr. Gabriel Vidal Dominguez, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas* productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
Intervención	Ceftazidima 2 g - Avibactam 0.5 g cada 8 horas por vía intravenosa (IV).
Comparador	Mejor terapia de soporte**.

Desenlace	Respuesta clínica [¥] Respuesta microbiológica ^{¥¥} Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos
------------------	---

* *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

** Continuar con el mejor esquema antibiótico disponible (carbapenémicos, colistina u otros).

¥ Respuesta clínica: remisión completa del cuadro clínico infeccioso (destete de ventilación mecánica, control de la fiebre, mejora de la función pulmonar, mejora de los puntajes SOFA y APACHE II, entre los principales).

¥¥ Respuesta microbiológica: negativización del cultivo microbiológico.

B. ASPECTOS GENERALES

La neumonía intrahospitalaria o nosocomial es la principal causa de muerte por infección adquirida en el hospital a nivel mundial (Lyons & Kollef, 2018; Torres et al., 2017). La incidencia de neumonía intrahospitalaria es mayor en países en desarrollo, donde se reportan tasas de incidencia de aproximadamente 24.1 casos por cada 1000 días de ventilación mecánica (rango: 10 a 52.7 casos); siendo más altas a las descritas para países desarrollados, como Estados Unidos (5.4 casos por 1000 días de ventilación mecánica) (Rosenthal et al., 2006, 2008). Aproximadamente, el 80 % de los casos de neumonía intrahospitalaria corresponden a NAVM. Este tipo de neumonía intrahospitalaria se desarrolla a partir de las 48 horas posteriores a la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (Diaz et al., 2010).

La tasa de mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) con NAVM varía del 24 al 50 % y puede llegar al 76 % cuando la infección es causada por patógenos de alto riesgo (p. ej. bacterias gram negativas multirresistentes) (Chastre & Fagon, 2002). Algunos factores como la edad avanzada, la re-intubación, la ventilación mecánica prolongada, las complicaciones como la sepsis o shock séptico, el tratamiento antibiótico inadecuado, entre otros, han sido descritos como factores pronósticos de mortalidad en pacientes con NAVM (Luna et al., 2005). De esta forma, las infecciones sistémicas (sepsis) secundarias a la neumonía bacteriana además de incrementar la mortalidad suelen ser frecuentes (Liu et al., 2018; Stroo et al., 2018).

En el Perú, el reporte de vigilancia epidemiológica nacional del 2020 informa que la NAVM es una de las tres infecciones intrahospitalarias más frecuentemente notificadas. Este reporte describe las tasas de incidencia desde el 2005 hasta el primer semestre del 2020 y

las tasas de incidencia de NAVM del 2020 por establecimiento de salud. Si bien, a nivel nacional, la tasa de incidencia de NAVM en pacientes de la UCI adultos ha disminuido (24.09 casos por cada 1000 días de ventilación mecánica invasiva en el 2005 y 5.44 casos por cada 1000 días de ventilación mecánica invasiva en el 2020), se reporta un incremento de las tasas incidencia de NAVM en hospitales de nivel II y III en el primer semestre del 2020. Así, en Hospitales de EsSalud de nivel III como el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, se registran tasas de incidencia de NAVM de 7.48, 9.63, 13.18 y 21.35 casos por cada 1000 días de ventilación mecánica invasiva, respectivamente (Ministerio de Salud del Perú & Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, 2020).

A nivel mundial, los agentes bacterianos más frecuentemente reportados en la NAVM son los bacilos gram negativos (p. ej. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*) y los cocos gram positivos (p. ej. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*) (UpToDate [Internet], 2020a, p.). En el caso de los bacilos gram negativos, la resistencia a antibióticos se ha incrementado debido a la adquisición de genes de resistencia de otras bacterias o mediante mutación y selección. De este modo, existen patógenos gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con resistencia a varios agentes betalactámicos. En este contexto, los agentes carbapenémicos (p. ej. imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) son los fármacos de elección. No obstante, han surgido patógenos gram negativos extremadamente resistentes, los cuales también presentan resistencia a los carpenémicos debido a que producen betalactamasas capaces de hidrolizar a este tipo de antibiótico. A este tipo de microorganismos se les conoce como bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas (UpToDate [Internet], 2020b).

En el Perú, si bien no se conoce la prevalencia de neumonías o NAVM causadas por bacterias productoras de carbapenemasas, su presencia sí ha sido reportada. Un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud reportó que en hospitales de Lima y provincia se identificaron bacterias gram negativas que portan los genes de resistencia a carbapenémicos (tipo KPC y metalobetalactamasas) procedentes de aspirados bronquiales y fuentes de infección (Sacsquispe-Contreras & Bailón-Calderón, 2018, pp. 2013-2017). Por otro lado, una revisión sistemática de estudios observacionales publicada recientemente encontró que en los hospitales del Perú circulan todos los tipos bacterias productoras de carbapenemasas (clase A, B, C y D según la clasificación de Ambler) (Angles-Yanqui et al., 2020).

Para el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias por bacterias productoras de carbapenemasas, hasta la fecha existen pocas alternativas y ningún régimen de antibióticos

se ha definido claramente como superior a otros. En este contexto, se sugiere que el tratamiento de estos pacientes debe realizarse conjuntamente con expertos en el tratamiento de bacterias multirresistentes (UpToDate [Internet], 2021b, pp. 03-03-2021). Para las infecciones más graves (infecciones sistémicas), la elección del antibiótico dependerá del perfil de susceptibilidad del microorganismo aislado. El uso de colistina, una polimixina que altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, en esquemas combinados (con carbapenémicos, por ejemplo) es una de las últimas alternativas de tratamiento contra las bacterias gram negativas altamente resistentes. Cabe mencionar, que las polimixinas se utilizan raramente debido a su importante nefrotoxicidad y deben evitarse si se dispone de agentes alternativos con actividad adecuada contra los bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos (UpToDate [Internet], 2021b). Además, otra combinación disponible en el mercado peruano es C-A (DIGEMID [Internet], 2021), indicado para infecciones por bacterias gram negativas que causan NAVM e incluye a aquellos con resistencia a carbapenémicos (UpToDate [Internet], 2021a).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con NAVM e infecciones sistémicas secundarias a NAVM debida a bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas, tienen a su disposición la combinación de colistina y meropenem como última línea de tratamiento. No obstante, algunos pacientes con NAVM presentan infecciones por bacterias con resistencia a esta combinación de antibióticos. Así, estos pacientes no tienen otras alternativas de tratamientos antibióticos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud que permita controlar la infección. Estos pacientes recibirían solo terapia de soporte; la que consiste en continuar con la combinación de colistina y meropenem, entre otros antibióticos disponibles en la institución. Es ese sentido, los especialistas de EsSalud, al no disponer de otras alternativas, sugieren que el uso de C-A podría controlar estas infecciones (NAVM por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina), y reducir la mortalidad de los pacientes.

De este modo, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de C-A, en comparación con la mejor terapia de soporte (continuar con el mejor esquema antibiótico disponible), para el tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Ceftazidima – avibactam (Avycaz® o Zavicefta®)

La ceftazidima (una cefalosporina) y el avibactam (un inhibidor de beta-lactamasa) son antibióticos cuya presentación en forma combinada está disponible en el mercado peruano. La ceftazidima inhibe la síntesis de la pared celular de peptidoglicano bacteriano tras su unión a las proteínas de unión a penicilina; lo que conduce a la lisis celular bacteriana y su muerte. Esta cefalosporina de amplio espectro es activa contra muchas bacterias patógenas gram negativas y gram positivas. Por su parte, el avibactam, es un inhibidor de las enzimas β -lactamasas bacterianas de la clase A y clase B, que incluye β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas KPC y enzimas AmpC, que actúa mediante la formación de un conducto covalente con la enzima y que es estable a la hidrólisis (PLM [Internet], 2020).

Con respecto a sus propiedades farmacocinéticas, se describe que ceftazidima y avibactam se unen en baja medida a proteínas del suero. La vida media de ambos es de 2 horas y se excretan sin cambios por la orina. Aproximadamente 80-90 % de la dosis de ceftazidima y 97 % de la dosis de avibactam se excretan dentro de las siguientes 24 horas después de la administración. Ceftazidima no se metaboliza y no se han reportado metabolitos intermedios de avibactam (PLM [Internet], 2020).

La combinación C-A se comercializa bajo los nombres de Avycaz® por la empresa farmacéutica Allergan en Norteamérica y bajo el nombre de Zavicefta® por la empresa Pfizer para el resto del mundo. Aunque el uso de C-A ha sido aprobada para su comercialización en los EE. UU. por la Food and Drug Administration (FDA) desde febrero de 2015, recién en el 2018 recibió la autorización de comercialización para el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aerobios gram negativos con perfiles de susceptibilidad a esta combinación, en pacientes con neumonía bacteriana adquirida en el hospital y NAVM (FDA [Internet], 2020). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) también aprueba para comercialización en la comunidad europea, el uso de C-A para el tratamiento de neumonías intrahospitalarias incluyendo las NAVM que son ocasionadas por microorganismos aerobios gram negativos. Asimismo, para el tratamiento de bacteriemias asociadas o presuntamente asociadas a neumonías intrahospitalarias, en pacientes adultos y pediátricos de tres meses a más (EMA [Internet], 2020).

El tratamiento con C-A, según etiqueta de ambas agencias y considerando la capacidad de aclaramiento de creatinina de >50 ml/min, se administra en una dosis de 2 g/0.5 g de C-A a través de una infusión intravenosa, cada 8 horas, durante 7 a 14 días. En los casos de

pacientes pediátricos y pacientes con insuficiencia renal, la dosis y frecuencia de C-A se ajusta en función del peso y capacidad de aclaramiento de creatinina, respectivamente. (EMA [Internet], 2020; FDA [Internet], 2019).

En relación a los eventos adversos del uso de C-A, las etiquetas de ambas agencias señalan que las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % de los pacientes tratados) fueron: prueba de Coombs directo positivo, náuseas y diarrea (EMA [Internet], 2020; FDA [Internet], 2019). Adicionalmente, la etiqueta de la EMA describe que el test de Coombs directo positivo fue catalogado como un evento adverso muy frecuente, en tanto que la eosinofilia, trombocitosis, trombocitopenia, cefalea, mareos, diarreas, náuseas, dolor abdominal, vómitos, elevación de las enzimas hepáticas, urticaria, prurito, flebitis y/o trombosis en el lugar de la perfusión y fiebre, fueron catalogados como eventos adversos frecuentes (EMA [Internet], 2020).

En relación a las advertencias y precauciones, las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA indican evaluar las posibles reacciones de hipersensibilidad, diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, insuficiencia renal, nefrotoxicidad, seroconversión del test de antiglobulina directa (prueba de Coombs directa), riesgo potencial de anemia hemolítica y sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles (hongos, enterococos, entre otros). Asimismo, se debe tener precaución con las dietas altas en sodio debido al contenido de sodio del medicamento (la dosis máxima por día contiene el equivalente al 22 % de la ingesta diaria de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud). Por ello, se recomienda tener una dieta baja en sodio.

En el Perú, C-A cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Zavicefta®, descrito en la Tabla 3. C-A no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).

Tabla 3. Registro sanitario de ceftazidima-avibactam en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo (*)
Zavicefta®	EE07514	28/06/2024	Pfizer S.A.	GlaxoSmithKline manufacturing S.P.A.	Vial de 20 ml conteniendo 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam	S/ 325.36 (mínimo) S/ 627.76 (máximo)

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>).

Fecha de acceso: 15 de marzo de 2021.

Considerando las dosis recomendadas de C-A según la etiqueta aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones sistémicas secundarias a NAVM producido por microorganismos gram negativos, se estima que el costo de tratamiento por día (1 dosis cada 8 horas de C-A de 2 g/0.5 g) ascendería a S/ 976.08 (mínimo) y S/ 1,883.28 (máximo). En el caso de un tratamiento de 14 días (tiempo máximo recomendado) el costo estaría entre los S/ 13,665.12 y los S/ 26,365.92 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de C-A para el tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. La búsqueda se inició con la revisión de la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, DIGEMID y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en infectología, tales como: Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información sea específica, pero lo suficientemente sensible para obtener la evidencia científica que permita responder a la pregunta PICO, se elaboraron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados con la intervención y la población de interés. Se emplearon términos MeSH¹, así como términos generales de

¹ Término MeSH: Es el acrónimo de *Medical Subject Headings*, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

lenguaje libre, junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>).

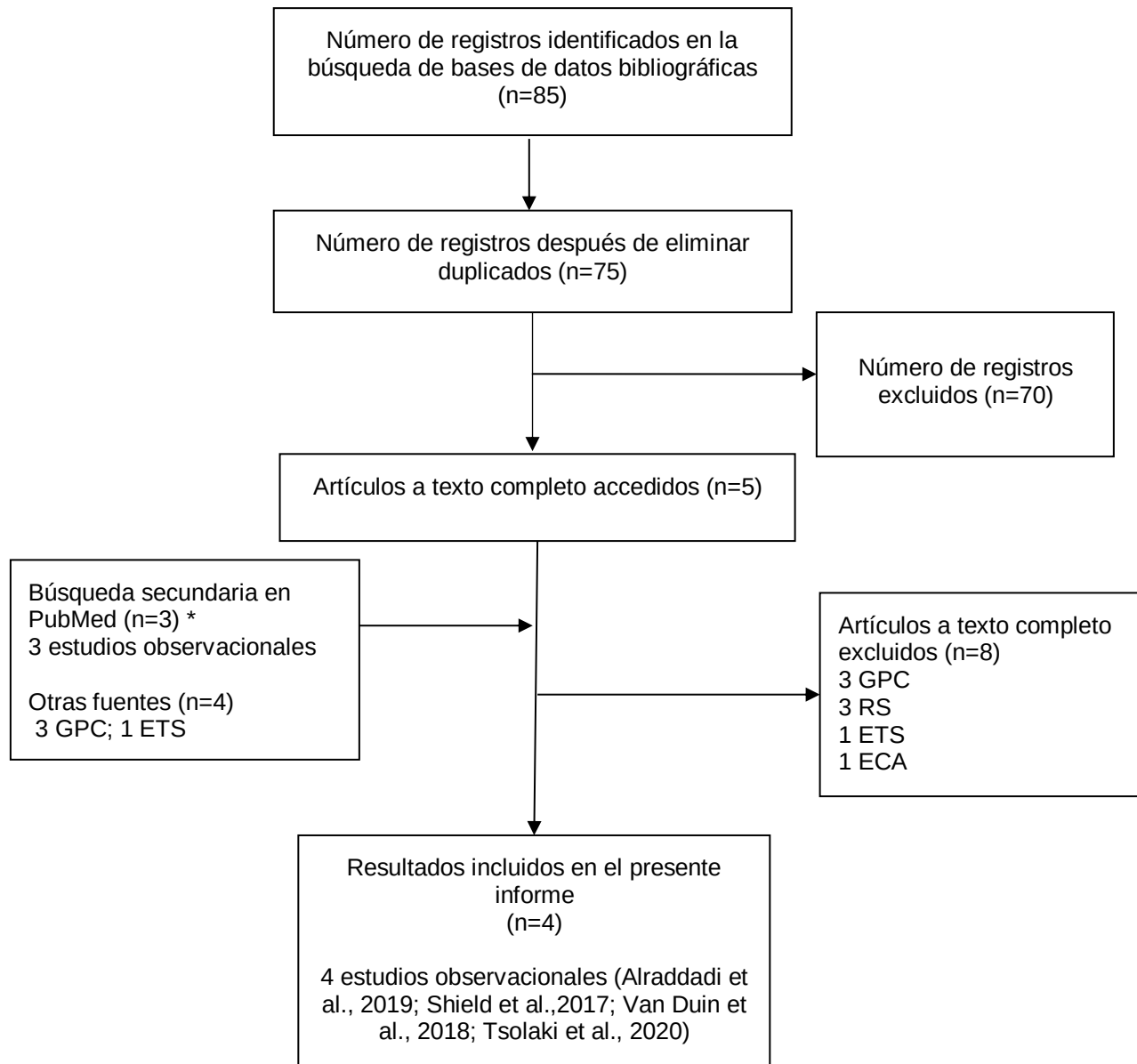
La selección de los estudios se llevó a cabo en una primera fase por dos evaluadores del Equipo Técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase por un único evaluador. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

Se incluyeron GPC cuyas recomendaciones estén basadas en un sistema de gradación de la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar. Para el caso de las GPC, se priorizaron aquellas publicadas a partir del 2018 debido a que a partir de este año se aprobó la comercialización de C-A para el tratamiento de pacientes con neumonía intrahospitalaria por parte de las agencias reguladoras como FDA o la EMA.

Es importante señalar que, al no identificar ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección; incluyendo ECA de fase II y estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Al no encontrar este tipo de estudios, nuevamente se ampliaron los criterios de elegibilidad para incluir a pacientes con neumonía y/o NAVM causada por microorganismos gram negativos resistentes a carbapenémicos. Para este fin, se realizó una búsqueda específica de estudios primarios en PubMed, centrada en la intervención y el tipo de microorganismo (bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas). Los estudios encontrados en esta última búsqueda fueron revisados y seleccionados por un solo evaluador. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en la Tabla 4 del Material suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



* Estos estudios observacionales se encontraron en una segunda búsqueda sistemática más específica realizada PubMed (n=329). Los términos utilizados se muestran en la Tabla 4 del material suplementario.

GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de C-A como tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. La presente sinopsis describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS con o sin meta análisis o metaanálisis en red y estudios primarios) que se obtuvieron de la búsqueda sistemática y la búsqueda adicional realizada en PubMed.

Guías de práctica clínica

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes guías fueron excluidas porque se centran en recomendar tratamientos empíricos, es decir sin confirmación etiológica, a pacientes con sospecha de neumonía o NAVM, lo cual no representa a la población de la pregunta PICO.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. “[NG173] *COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital*”. (NICE guideline, 2020)
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), 2019. “Guía de práctica clínica para el manejo de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador”. (Oyanguren Miranda, Martin et al., 2019)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019. “[NG139] *Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing*”. (NICE guideline, 2019)

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicación **NO** incluida en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS fue excluida porque evalúa el uso de C-A para una población de pacientes con infecciones intraabdominales e infecciones del tracto urinario, las cuales son infecciones distintas a la infección de interés de la pregunta PICO.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. “Antimicrobial prescribing: Ceftazidime/avibactam - Evidence review on ceftazidime/avibactam”. (NICE, 2017)

Revisiones sistemáticas

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente RS fue excluida porque evalúa a pacientes con infecciones intraabdominales y del tracto urinario, los cuales son distintos a la población de la pregunta PICO.

- Tuon et al., 2017. "Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review". (Tuon et al., 2018)

Las siguientes RS fueron excluidas porque los meta-análisis se realizaron sin hacer distinción de la fuente de infección (pulmonar, intraabdominal o urinaria). Los estudios incluidos en ambas RS fueron evaluados para valorar su posible inclusión en el presente dictamen.

- Sternbach et al., 2018. "Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis". (Sternbach et al., 2018)
- Fiore et al., 2020. "Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis". (Fiore et al., 2020)

Ensayos clínicos

Publicación **NO** incluida en la evaluación de la evidencia:

El siguiente ECA no fue incluido porque dentro de los criterios de selección del estudio se excluyeron a pacientes con neumonía intrahospitalaria causada por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos (población de interés del presente dictamen).

- Torres et al., 2018. "Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial". (Torres et al., 2018)

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes estudios identificados en la búsqueda adicional se incluyeron porque evalúan C-A en comparación con otros antibióticos en pacientes con infecciones intrahospitalaria entre las que se incluyen a las neumonías causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos.

- Alraddadi et al., 2017. “Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae”. (Alraddadi et al., 2019)
- Shield et al., 2017. “Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia”. (Shields et al., 2017)
- Van Duin et al., 2018. “Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”. (van Duin et al., 2018)
- Tsolaki et al., 2020. “Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients”. (Tsolaki et al., 2020)

Ensayos clínicos en curso o no publicados

Se encontró el registro de un ensayo clínico en curso. Este corresponde a un estudio retrospectivo (NCT04167228) que busca evaluar el impacto del tratamiento con C-A frente a una mejor terapia disponible sobre la mortalidad de pacientes con infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos. El estudio comenzó en febrero de 2019 y se registra como fecha estimada de finalización: junio de 2020. Actualmente (marzo de 2021) se encuentra en fase de reclutamiento, no se registran resultados en la página web de ClinicalTrial.gov o publicaciones referentes a este estudio.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Alraddadi et al., 2017. “Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae”. (Alraddadi et al., 2019)

Este es un estudio observacional retrospectivo comparativo, que evaluó el uso de C-A, comparado con otros agentes antimicrobianos, en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC). Se evaluaron a 38 pacientes que ingresaron al estudio de manera consecutiva desde enero de 2017 hasta agosto de 2018 en el Hospital y Centro de Investigación King Faisal Specialist, Jeddah, Arabia Saudita. Cabe destacar que, el 50 % de los pacientes incluidos tuvieron neumonía intrahospitalaria causada por ERC, sin embargo, no se especifica si esta neumonía estuvo asociada a ventilación mecánica. En este aspecto, este estudio fue incluido porque evalúa a pacientes con neumonía intrahospitalaria entre los que se incluye a la población de interés del presente dictamen (pacientes con NAVM).

Se incluyeron a pacientes adultos, de ambos sexos, con infección clínicamente establecida ocasionada por ERC y evidenciada por cultivos microbiológicos. Se excluyeron los casos en los que los cultivos de ERC probablemente representaban colonización. Dado que C-A estuvo disponible en el centro hospitalario a partir de diciembre de 2017 (según refieren los autores), los investigadores compararon aquellos que recibieron C-A (diciembre 2017 a agosto 2018) con aquellos que recibieron otros agentes (enero 2017 a noviembre 2017) para el tratamiento de infecciones por ERC. En relación a los desenlaces de interés para la pregunta PICO, se evaluó la remisión clínica (resolución de la fiebre y erradicación de la bacteria en cultivos posteriores) y mortalidad a los 30 días desde el inicio del tratamiento.

La recolección de datos a partir de los registros médicos se realizó por una sola persona (médico capacitado). La comparación de grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para proporciones. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 38 pacientes incluidos, 10 recibieron C-A; de los cuales 5/10 (50 %) tenían neumonía intrahospitalaria y 28 recibieron otros antibióticos; de los cuales 14/28 (50 %) tenían neumonía intrahospitalaria. De los 28 pacientes que recibieron otros antibióticos, 21 (75 %) recibieron colistina, 21 (75 %) recibieron carbapenémicos, 9 (32 %) recibieron tigeciclina, 8 (29 %) recibieron aminoglucósidos, 4 (14 %) recibieron quinolonas, 1 (3.6 %) recibió

trimetoprima/sulfametoxazol y 1 (3.6 %) recibió aztreonam. De todos ellos, 25 recibieron combinaciones de estos antibióticos.

Remisión clínica: no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.14$) entre los grupos de comparación C-A [8/10 (80 %)] vs otros agentes [15/28 (53.6 %)].

Mortalidad a los 30 días: no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.70$) entre los grupos C-A [5/10 (50 %)] vs. otros agentes [16/28 (57.1 %)].

Análisis crítico

Cabe resaltar que, una alta proporción (80 %) de las neumonías intrahospitalarias corresponden a aquellas asociadas a ventilación mecánica (Díaz et al., 2010). En ese sentido, aunque no se conoce la proporción de pacientes con NAVM incluida, es probable que, de los pacientes con neumonía evaluados en este estudio, un alto porcentaje corresponda a NAVM.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, presenta una serie de limitaciones; tales como: el pequeño tamaño de muestra, la baja representatividad, el riesgo de sesgo en la selección de participantes, la recolección de la información y la falta de control de las variables confusoras.

Con respecto al número de pacientes y la representatividad, el estudio incluyó un número pequeño de pacientes ($n=38$); de los cuales 10 recibieron C-A. Además, no se describió la estimación del tamaño de muestra. El pequeño tamaño de muestra genera baja precisión en las estimaciones y bajo poder estadístico para identificar diferencias en los desenlaces evaluados entre ambos grupos. Por otro lado, la muestra incluida puede no ser representativa de la población objetivo del estudio (pacientes con infección por ERC), considerando el pequeño tamaño de muestra, que estos proceden de un solo establecimiento (los niveles de resistencia bacteriana pueden variar entre servicios y establecimientos) y que el ingreso de los participantes al estudio fue de manera consecutiva.

En referencia a la selección de participantes y recolección de la información, al ser un estudio observacional y retrospectivo, los investigadores tienen los datos de la exposición y el desenlace al mismo tiempo, y existe el riesgo de seleccionar de forma sesgada a los participantes del estudio, lo cual se hace evidente con las diferencias reportadas en las características basales entre los grupos de comparación. Además, los investigadores señalaron que la revisión de la información la realizó una sola persona, es decir sin la verificación (doble entrada o control de calidad) de que la información recolectada sea la

correcta. Cabe resaltar, que la fuente de información como los registros médicos, pueden ser susceptibles de error, tener datos incompletos o carecer de información relevante. Todos estos aspectos podrían introducir sesgo de selección e información en el estudio.

Con respecto las características basales y factores confusores, los sujetos del estudio mostraron diferencias estadísticamente significativas en el antecedente de trasplante y tiempo de inicio de la terapia antibiótica. Estas variables son relevantes porque pueden influir en la gravedad de la infección y respuesta al tratamiento. Así, se reportó que el 50 % de pacientes del grupo C-A en comparación con el 17.9 % del grupo de otros antibióticos, había recibido algún trasplante ($p=0.009$). Además, la mediana de inicio de la terapia con C-A fue de 3.5 días (rango 1 a 8.75) mientras que la mediana de inicio de la terapia con otros antimicrobianos fue de 0 días (rango 0 a 1) ($p=0.05$). Cabe mencionar que se reportaron diferencias de más del 20 % entre los grupos para las variables: sexo (80 % vs. 57.1 %, de sujetos del sexo masculino para C-A y otros antimicrobianos respectivamente) y antecedente de neoplasias (50 % vs. 25 % para C-A y otros antimicrobianos respectivamente), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (posiblemente debido al pequeño tamaño de muestra). Estas diferencias en las características de los grupos evaluados y la falta de control de variables confusoras como antecedente de trasplante o el tiempo de inicio del tratamiento podrían afectar la validez de los resultados.

Por otra parte, los datos de los pacientes que recibieron C-A fueron recolectados de un periodo diferente al de los pacientes que recibieron otras terapias antibióticas. Si bien los investigadores explicaron sus razones (disponibilidad del medicamento C-A), la diferencia en el marco temporal de la inclusión de pacientes puede introducir sesgos de temporalidad que afecten los resultados del estudio. Por ejemplo, pudieron implementarse cambios en los protocolos de atención de los pacientes con infecciones intrahospitalarias entre ambos periodos, que impliquen mejores pronósticos para los pacientes que reciben uno u otro tratamiento antimicrobiano. Además, es probable que la prevalencia del patógeno, y su nivel de resistencia cambie con el tiempo. Por otro lado, pudieron darse cambios en los métodos diagnósticos, personal de salud y evaluación de desenlaces, distintos a los empleados históricamente que alteren la evaluación de estos desenlaces (sesgo de información).

De este modo, este estudio observacional retrospectivo no muestra diferencias entre el tratamiento con C-A vs. otros agentes como tratamiento para pacientes con infección intrahospitalarias ocasionadas por ERC; sin embargo, este tipo de estudio no permite determinar la eficacia de las intervenciones evaluadas puesto que su diseño no se permite establecer causalidad. Asimismo, dadas las limitaciones de este estudio, debemos tomar con cautela los resultados presentados.

Shield et al., 2017. “Ceftazidime-Avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia”. (Shields et al., 2017)

Este es un estudio observacional retrospectivo comparativo que evaluó el uso de C-A comparado con otras combinaciones de antibióticos: carbapenémico más aminoglucósido, carbapenémico más colistina u otros (incluida la monoterapia con aminoglucósidos o colistina) en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KpRC). Cabe mencionar que el 13 % de los pacientes incluidos tuvieron neumonía intrahospitalaria como causa de la bacteriemia; sin embargo, no se especifica en el artículo si esta neumonía estuvo asociada a ventilación mecánica. En tal sentido, este estudio fue considerado porque incluye a pacientes con neumonía intrahospitalaria, entre los que se incluiría a la población de interés del presente dictamen (pacientes con NAVM).

Se incluyeron a pacientes adultos con bacteriemia causada por KpRC del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (UPMC) entre enero de 2009 y febrero de 2017, que recibieron ≥ 3 días de tratamiento antibiótico. Solo se incluyó el primer episodio de bacteriemia causada por KpRC.

En relación a los desenlaces de interés para la pregunta PICO, se evaluó la sobrevida a los 30 días, sobrevida a los 90 días, éxito clínico y seguridad. El éxito clínico fue definido como un desenlace compuesto que incluye a la sobrevida a los 30 días, remisión de los signos y síntomas de la infección, la negativización de los hemocultivos dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento y la ausencia de infecciones recurrentes. Dentro de los desenlaces de seguridad, se evaluó la falla renal definida en base a los criterios de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) como un incremento de ≥ 0.3 mg/dL de creatinina sérica desde la línea base hasta las 48 horas de iniciado del tratamiento o como un incremento de 1.5 veces el nivel de creatinina sérica desde la línea base hasta los 7 días o final del tratamiento. Respecto al tiempo de tratamiento, el estudio describe un rango de 11 a 24 días de tratamiento con C-A, aunque no especifica el tiempo de tratamiento para los otros antibióticos. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher o chi-cuadrado para las variables categóricas.

Resultados

Se incluyeron a 109 pacientes con bacteriemia causada por KpRC, de los cuales 13 recibieron C-A, 25 recibieron carbapenémico + aminoglucósido, 30 recibieron carbapenémico + colistina y 41 recibieron otros agentes. Estos otros agentes incluyeron: monoterapia con carbapenémicos, aminoglucósidos, colistina, tigeciclina o ciprofloxacino; o como combinaciones de colistina + tigeciclina, + tigeciclina, aminoglucósido + cefepime,

aminoglucósido + colistina + aztreonam. De los 14/109 (13 %) de pacientes que tuvieron neumonía como causa de la bacteriemia 3 recibieron C-A, 2 recibieron carbapenémico + aminoglucósido, 6 recibieron carbapenémico + colistina y 3 recibieron otros antibióticos.

Sobrevida a los 30 días: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.37$) entre los grupos que recibieron C-A frente a otras combinaciones de antibióticos mencionados previamente. Así, se reportó que 12/13 (92 %), 17/25 (68 %), 21/30 (70 %) y 28/41 (68 %) de los pacientes en los grupos C-A, carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros, respectivamente, sobrevivieron a los 30 días. Del mismo modo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.10$) al comparar la proporción de pacientes que sobrevivieron a los 30 días del grupo que recibió C-A, 12/13 (92 %), vs. la proporción de pacientes que sobrevivieron a los 30 días de los que recibieron cualquiera de los otros tratamientos 66/96 (69 %).

Sobrevida a los 90 días: Se observaron diferencias entre los grupos evaluados en este desenlace ($p=0.04$). Así, se reportó que 12/13 (92 %), 14/25 (56 %), 19/30 (63 %) y 20/41 (49 %) de aquellos pacientes que recibieron C-A, carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros, respectivamente, sobrevivieron a los 90 días. Al comparar C-A vs. todos los otros tratamientos en conjunto, se reportó que 12/13 (92 %) del grupo C-A y 53/96 (55 %) de los que recibieron cualquiera de los otros tratamientos, sobrevivieron a los 90 días ($p=0.01$).

Éxito clínico: Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$) entre los grupos que recibieron C-A u otras combinaciones de antibióticos. Así, se reportó que 11/13 (85 %), 12/25 (48 %), 12/30 (40 %) y 15/41 (37 %) pacientes de los grupos C-A, carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros, respectivamente, tuvieron éxito clínico.

Seguridad: En las primeras 48 horas no se observó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de daño renal ($p=0.10$) entre los grupos, pero si mayor incidencia de daño renal en aquellos que recibieron otros esquemas antibióticos distintos a C-A a los 7 días posteriores de inicio del tratamiento ($p=0.02$) y al final del tratamiento antibiótico ($p=0.01$). De esta forma, el daño renal agudo a las 48 horas se reportó en 1/11 (9 %), 0/25 (0 %), 7/23 (30 %) y 4/33 (12 %) pacientes que recibieron C-A, carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros respectivamente. El daño renal agudo a los 7 días de inicio del tratamiento se reportó en 1/11 (9 %), 3/18 (17 %), 10/23 (43 %) y 4/33 (12 %) pacientes que recibieron carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros, respectivamente. Por último, el daño renal agudo al final del tratamiento se reportó en 2/11 (18 %), 8/18 (44 %), 13/23 (57 %) y 6/33 (18 %) pacientes que recibieron C-A, carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros, respectivamente.

Análisis crítico

Es importante señalar las limitaciones de este estudio relacionadas al tamaño muestral, la selección de participantes, la recolección de la información, el balance de las características basales y falta de control de variables confusoras.

En relación al tamaño muestral, los investigadores no describieron la estimación del tamaño de muestra; por lo tanto, se desconoce el poder estadístico para identificar diferencias clínicamente relevantes en los desenlaces evaluados entre ambos grupos. Así, la falta de significancia estadística de las diferencias observadas en la sobrevida a los 30 días entre los pacientes que recibieron C-A frente a los otros antibióticos, es posible que sea atribuible al pequeño tamaño de muestra y la falta de poder estadístico.

Un aspecto a tener en cuenta es la proporción de pacientes con NAVM que fueron evaluados por este estudio y que representan a la población de interés del presente dictamen. El 13 % de la población evaluada por este estudio correspondió a pacientes con neumonía intrahospitalaria como infección primaria, de los cuales no se especificó si se trataban de pacientes con NAVM (población de interés del presente dictamen preliminar). Es de notar que, el estudio se centró sólo en bacteriemias causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y se excluyeron a los pacientes con NAVM o bacteriemias secundarias a NAVM causadas por otras bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos (p. ej. *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*) que son algunos de los agentes bacterianos de interés dentro de la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Si bien este estudio incluye a pacientes con neumonía intrahospitalaria sin saber qué proporción corresponde a NAVM, podría incluir a la población de interés para el presente dictamen tomando en cuenta que un alto porcentaje (80 %) de las neumonías intrahospitalarias corresponden a aquellas asociadas a ventilación mecánica (Díaz et al., 2010).

Asimismo, existen otras limitaciones relacionadas a la selección de participantes y la recolección de la información que son importantes de señalar. Al ser un estudio retrospectivo, el investigador tiene la información de la exposición y el desenlace al mismo tiempo; por lo tanto, la selección de participantes podría verse sesgada (e.g. podría haber mayor proporción de participantes con desenlaces favorables en alguno de los dos grupos de comparación). Por otro lado, los autores no describen quienes, cuantos y como recolectaron la información si se verificó la información, que tipo de fuente de información utilizaron, etc. De esta forma, los aspectos señalados podrían introducir sesgo de información al estudio.

En cuanto a las características basales, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para las variables medidas (p. ej. edad, sexo, diabetes, enfermedad hepática crónica, enfermedad respiratoria crónica, inmunocompromiso, trasplante, severidad de enfermedad, entre otros); sin embargo, existen algunas otras variables que podrían modificar los resultados del estudio, por ejemplo, el tiempo desde la infección hasta el inicio del tratamiento o la proporción de pacientes en ventilación mecánica, las cuales no fueron consideradas. Es importante resaltar que debido a la naturaleza de este estudio (observacional retrospectivo) existe la posibilidad de que otras variables no medidas puedan hacer disimiles los grupos y ser factores de confusión que afecten las diferencias observadas.

De este modo, los resultados presentados por este estudio observacional retrospectivo, no muestran diferencias en la mortalidad a los 30 días, pero si en la mortalidad a los 90 días a favor de aquellos que recibieron C-A. Con respecto a la seguridad, los resultados presentados mostraron que el grupo que recibió C-A tuvo menor porcentaje de falla renal², a los 7 días y al final del tratamiento. Esto podría dar indicios de que el tratamiento con C-A tiene un perfil de seguridad más favorable, en comparación con otros agentes antibióticos. No obstante, este estudio tiene una serie de limitaciones (tamaño muestral, falta de representatividad, selección de participantes, recolección de la información, las características basales y falta de control de variables confusoras) y debido a su diseño no se podría establecer causalidad entre el tratamiento recibido y los desenlaces obtenidos. Los resultados obtenidos podrían ser de utilidad para describir la seguridad de C-A.

Van Duin et al., 2018. “Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae”. (van Duin et al., 2018)

Este estudio publicado por Van Duin et al. evaluó el tratamiento con C-A, en comparación con colistina, en pacientes con infección por ERC procedentes del estudio “*Consortium on Resistance Against Carbapenems in Klebsiella and other Enterobacteriaceae*” (CRACKLE) (Fouts D., 2021). Cabe destacar que el 22 % de los pacientes incluidos por Van Duin et al. tuvieron neumonía intrahospitalaria; sin embargo, no se especifica si esta neumonía estuvo relacionada a ventilación mecánica. En ese sentido, este estudio fue considerado porque incluye a pacientes con neumonía intrahospitalaria entre los que se incluiría a la población de interés del presente dictamen (pacientes con NAVM).

² Falla renal a las 48 horas se definió como un incremento de ≥ 0.3 -mg/dl de creatinina sérica desde la línea base hasta las 48 horas. Falla renal a los 7 días se definió como un incremento de 1.5 veces el nivel de creatinina sérica desde la línea base a los 7 días. Falla renal al final del tratamiento se definió como un incremento de 1.5 veces el nivel de creatinina sérica desde la línea base hasta el final del tratamiento.

El estudio CRACKLE (Fouts D., 2021) es un estudio observacional prospectivo que recopiló datos clínicos y microbiológicos de 18 hospitales que forman parte de 8 sistemas de atención médica de los Estados Unidos a una base centralizada y estandarizada. El estudio CRACKLE incluyó a todos los pacientes hospitalizados que tengan un cultivo positivo para ERC. Cabe mencionar que el estudio CRACKLE, desde el 24 de diciembre de 2011 hasta el 1 de enero de 2015, solo recopiló datos sobre pacientes con KpRC y desde el 1 de enero de 2015 en adelante, incluyó a todos los pacientes con alguna ERC.

Van Duin et al. seleccionaron (del estudio CRACKLE) a todos aquellos participantes que recibieron tratamiento con C-A o colistina (solo uno de ellos) entre el 24 de diciembre de 2011 al 1 de mayo de 2016. Excluyeron a los pacientes que recibieron colistina y C-A dentro de las 24 horas. Los autores definieron las infecciones en base a lo descrito en un artículo publicado previamente (van Duin et al., 2014). Esta publicación señala la utilización de criterios en función de la fuente de infección, por ejemplo, los criterios de la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* para pacientes con cultivos respiratorios positivos o de la *CDC National Healthcare Safety Network* para pacientes con cultivos positivos de orina o heridas quirúrgicas. En el caso de heridas medicas no quirúrgicas, se consideró infección solo si el médico tratante documentaba la infección en la historia clínica con evidencia de inflamación sistémica el día en que se documentó el cultivo positivo. De este modo excluyeron a los pacientes que no cumplían dichos criterios de infección.

Los autores indicaron que, para el desenlace de mortalidad a los 30 días consideraron al total de los pacientes evaluados y para el desenlace de seguridad evaluaron la incidencia de insuficiencia renal. Para la seguridad consideraron solo al 52.2 % de la población evaluada debido a que excluyeron a aquellos que desde el inicio del tratamiento ya tenían insuficiencia renal. La insuficiencia renal se definió como un nivel de creatinina sérica ≥ 2 mg / dl y/o el uso de terapia de reemplazo renal.

Para el análisis de los resultados, se utilizaron modelos de regresión para desenlaces ordinales, ajustando por variables confusoras; utilizando la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento (IPTW, por sus siglas en inglés). Las variables de ajuste por ponderación fueron: la puntuación Pitt³, el tipo de infección (infección del tracto urinario, infección sanguínea y otros) y el tener nivel de creatinina ≥ 2 mg/dL al momento del primer cultivo positivo. Los investigadores señalaron que con este ajuste buscaban equiparar las

³ La puntuación Pitt es calculado en base a la temperatura, el estado mental, la función circulatoria y la función respiratoria del paciente (Sanz Carabaña et al., 2006). Se utiliza como índice de gravedad de la enfermedad infecciosa aguda y varía de 0 a 14 puntos. La puntuación ≥ 4 se utiliza habitualmente como indicador de enfermedad crítica y mayor riesgo de muerte (Henderson et al., 2020). Van Duin et al. consideraron un puntaje Pitt de ≥ 4 como pacientes críticamente enfermos.

probabilidades de recibir C-A o colistina al momento de evaluar los desenlaces. Asimismo, evaluaron los resultados a través del “*desirability of outcome ranking*” (DOOR)⁴, para estimar la probabilidad de que un paciente tenga un mejor resultado (eficacia y seguridad) si recibe C-A frente a colistina. Esta estimación también fue ajustada por la IPTW. A continuación, se presentan los resultados de mortalidad a los 30 días, seguridad y estimación del DOOR. Cabe mencionar que, para efectos del presente dictamen, se tomaran en cuenta los resultados relevantes para la pregunta PICO de interés como son mortalidad a los 30 días y seguridad. No se tomará en consideración los resultados de la estimación del DOOR, dado que su estimación está basada en los desenlaces previamente mencionados.

Resultados

Se incluyeron a 137 pacientes del estudio CRACKLE con infección por ERC y que recibieron tratamiento con C-A (n=38) o colistina (n=99). Nueve de los 38 pacientes (24 %) que recibieron C-A y 21 de los 99 pacientes (21 %) que recibieron colistina tuvieron neumonía intrahospitalaria.

Mortalidad a los 30 días (n=137): Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de aquellos que recibieron C-A vs. colistina. Así, se reportó que la proporción de muertes fue 3/38 (8 %) vs. 33/99 (33 %) para los grupos C-A y colistina, respectivamente. El porcentaje de muertes, ajustado por IPTW, en cada grupo fue 9 % (IC95%: 3 - 20) y 32 % (IC95%: 23 - 41), respectivamente (p=0.001). Para el subgrupo de pacientes en el que se evaluó la seguridad, se reportó que la proporción de muertes a los 30 días fue 2/26 (8 %) vs. 12/46 (26 %), y ajustado por IPTW fue 9 % (IC95%: 3 - 24) vs. 25 % (IC95%: 13 - 38), para los grupos C-A vs. colistina, respectivamente.

Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI estimó el riesgo relativo (RR) de morir entre los que recibieron C-A, comparado con los que recibieron colistina. Así, el riesgo estimado de morir fue 76 % menor para aquellos que recibieron C-A, comparado con aquellos que recibieron colistina (RR= 0.24, IC95%: 0.08-0.73, p=0.0025)⁵.

Seguridad (n=72): De estos 72 sujetos, 26 pertenecieron al grupo de C-A y 46 al grupo de colistina. Se reportaron las incidencias de insuficiencia renal (sin ajustar y ajustadas por IPTW). Así, las incidencias no ajustadas de insuficiencia renal para los grupos C-A vs. colistina, respectivamente, fueron de 1/26 (4 %) vs. 6/46 (13 %), y las incidencias ajustadas por IPTW fueron 5 % (IC95%: 3-19) vs. 13 % (IC95%: 4-24), respectivamente.

⁴ La metodología DOOR establece un ranking de desenlaces que van del más al menos deseable para el paciente. Se basa en desenlaces relacionados a eficacia y seguridad.

⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 3 33 35 66*.

Estimación de DOOR: El uso de C-A ofrece mayor probabilidad de tener el mejor desenlace para eficacia (mortalidad) (0.64; IC95%: 0.57-0.71) y seguridad (insuficiencia renal) (0.62; IC95%: 0.52-0.72) en comparación con colistina.

Análisis crítico

Una de las limitaciones de este estudio es el riesgo de sesgo de selección. Los investigadores intentaron que los grupos de tratamiento fueran comparables a través del pareamiento por puntajes de propensión considerando el puntaje Pitt (basado en temperatura, presión arterial y estado mental), nivel de depuración de creatinina y tipo de infección. Sin embargo, los autores no consideraron otras variables como: Edad, comorbilidades (diabetes, problemas pulmonares, tabaquismo, neoplasias, etc.), número de antibióticos recibidos previamente, tiempo desde inicio de infección al inicio del tratamiento, entre otros, que pueden estar relacionadas con la gravedad de la infección y la respuesta al tratamiento. Además, los grupos que recibieron C-A y colistina mostraron diferencias en la edad ($p=0.03$), inmunosupresión ($p=0.04$), enfermedad crítica al momento del cultivo ($p=0.02$) y susceptibilidad a colistina ($p=0.04$), los cuales tendrían un efecto confusor en las asociaciones evaluadas. Además, al tratarse de un estudio observacional podrían existir otras variables confusoras no medidas. En este sentido, a pesar del ajuste por puntajes de propensión, las diferencias en las características basales entre los grupos evaluados, introducen riesgo de sesgo de selección.

Por otra parte, de los pacientes con neumonía intrahospitalaria incluidos en este estudio, una alta proporción podría tratarse de pacientes con NAVM. La proporción de pacientes con neumonía evaluados por este estudio fue de 22 %, de los cuales no se especificó qué proporción correspondió a NAVM (población de interés para el presente dictamen). Del mismo modo que en los estudios descritos previamente (estudios de Shield et al. y Alraddadi et al.), si bien este estudio incluye a pacientes con neumonía intrahospitalaria sin saber qué proporción corresponde a NAVM, podría incluir a la población de interés para el presente dictamen tomando en cuenta que aproximadamente el 80 % de las neumonías intrahospitalarias corresponden a aquellas asociadas a ventilación mecánica (Díaz et al., 2010).

De este modo, el presente estudio muestra resultados a favor de C-A en términos de un menor porcentaje de muertes a los 30 días y menor incidencia de insuficiencia renal en el grupo de pacientes que recibió C-A. No obstante, dada las limitaciones de este estudio (diferencias en las características basales) y debido a su diseño, no se podría establecer una relación causa-efecto entre el uso de C-A y los desenlaces evaluados. Sin embargo, estos resultados nos servirían de manera descriptiva para evaluar el perfil de seguridad de C-A.

Tsolaki et al., 2020. “Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients”. (Tsolaki et al., 2020)

Este es un estudio observacional retrospectivo comparativo, que evaluó el uso de C-A vs. otros agentes antibióticos como tratamiento de la infección por ERC en pacientes que reciben ventilación mecánica procedentes de las UCI del Hospital Universitario de Larissa y del Hospital General de Lamia, ubicados en el centro de Grecia. Es importante señalar que el 34 % de los pacientes incluidos tuvieron NAVM (población de interés del presente dictamen).

Se incluyeron a pacientes adultos que recibieron ventilación mecánica, con infección por ERC documentada, con puntuación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) de 3, con puntuación Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) de 20 y cuyos aislamientos microbiológicos fueron susceptibles a los antibióticos administrados. Los desenlaces de interés fueron mejora del puntaje SOFA, erradicación microbiológica, curación clínica, sobrevida a los 28 días y eventos adversos. En relación a la mejora del puntaje SOFA, se evaluó el cambio en la puntuación los días 4 y 10 con respecto al basal (Δ de SOFA), pero no se especificó qué valor del Δ de SOFA es considerado clínicamente relevante. La erradicación microbiológica se definió como aislamientos microbiológicos negativos antes del día 10 del inicio de la infección. Este desenlace se evaluó entre aquellos que estaban vivos al día 10 de inicio de la infección.

Resultados

Se incluyeron a 77 pacientes, de los cuales 41 recibieron C-A y 36 recibieron otros agentes antibióticos. Los otros agentes incluyeron colistina, aminoglucósidos y tigeciclina. De la población estudiada, 26/77 (34 %) tuvieron neumonía, el resto tuvieron otras fuentes de infección (abdominal, renal o del sistema nervioso central).

Mejora del puntaje SOFA: Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejora del puntaje SOFA en los días 4 ($p=0.006$) y 10 ($p=0.003$) a favor de aquellos que recibieron C-A comparado con otros antibióticos. Así, el Δ puntaje SOFA promedio en el día 4, con respecto al basal, fue: -1.80 ± 0.73 para el grupo que recibió C-A y $+0.84 \pm 0.50$ puntos para el grupo que recibió otros antibióticos. El Δ puntaje SOFA promedio en el día 10 con respecto al basal fue: -2.38 ± 0.89 para el grupo que recibió C-A y $+1.20 \pm 0.72$ para el grupo que recibió otros antibióticos.

Erradicación microbiológica: Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$) a favor de C-A en comparación con otros antibióticos. Así, 33/35 (94 %) de aquellos que

recibieron C-A y 21/31 (67.7 %) de los que recibieron otros antibióticos lograron un cultivo negativo dentro de los 10 días de iniciada la infección.

Curación clínica: Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.010$) a favor de C-A en comparación con otros antibióticos. De este modo, el 33/41 (80.5 %) del grupo que recibió C-A y 13/36 (52.8 %) del grupo que recibió otros antibióticos tuvieron curación clínica.

Sobrevida a los 28 días: Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.035$) a favor de C-A en comparación con otros antibióticos. Así, 33/41 (80.5 %) de grupo que recibió C-A y 22/36 (61.1 %) del grupo que recibió otros antibióticos sobrevivieron a los 28 días.

Eventos adversos: Los autores reportaron que no identificaron diferencias significativas en las pruebas de función hepática, renal y de coagulación entre los grupos. No obstante, no se mostraron los valores de incidencia de EA en la publicación. Respecto a la falla renal, solo indicaron que 2/41 (4.9 %) en el grupo C-A y 4/36 (11.1 %) en el grupo de comparación requirieron el inicio de la terapia de reemplazo renal continua sin especificar la causa de esta terapia, mientras que 8/41 (19.5 %) y 7/36 (19.4 %) en los grupos C-A y otros antibióticos, respectivamente, ya estaban recibiendo terapia de reemplazo renal continua.

Análisis crítico

En referencia a las limitaciones de este estudio debemos comentar aquellas relacionadas a la selección de los participantes, recolección de la información, las características basales y la falta de control de variables confusoras.

Al ser un estudio observacional retrospectivo se tienen los datos de exposición y desenlaces al mismo tiempo y esto puede afectar la selección de los participantes, es decir, incluir en mayor o menor medida a pacientes con desenlaces favorables para un grupo u otro. Por otra parte, los investigadores no describieron de qué manera se recolectaron los datos para el estudio, si los datos recolectados fueron verificados por un segundo investigador, el tipo de fuente de información utilizada, etc. Por ello, ambos aspectos podrían introducir sesgo de selección e información al estudio.

Respecto a las características basales y la falta de control de variables confusoras. Aunque las características basales como edad, sexo, puntaje APACHE II, shock y la puntuación Pitt, estuvieron balanceadas entre los grupos, se reportó una diferencia de más de 20 % en el porcentaje de pacientes que ingresaron por cirugía (41.5 % para el grupo que recibió C-A y 63.9 % para grupo que recibió otros antibióticos) y no se evaluaron otras variables como comorbilidades (diabetes, inmunodeficiencias, enfermedad respiratoria crónica, trasplante

de órganos, etc.), tiempo desde la infección al inicio del tratamiento, entre otras; las cuales pueden afectar la gravedad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. De esta forma, las diferencias en las características basales y la falta de control de variables confusoras pueden afectar las diferencias encontradas.

De este modo, el estudio de Tsolaki et al., muestra resultados a favor de la terapia con C-A en términos de mejora del puntaje SOFA, erradicación microbiológica, curación clínica y mortalidad en comparación con otros tratamientos antibióticos para el manejo de pacientes con infección por ERC que reciben ventilación mecánica procedentes de la UCI de dos establecimientos de salud. Sin embargo, dadas las limitaciones de este estudio (balance de características basales y falta de control de variables confusoras) y su diseño observacional retrospectivo, no se puede establecer una relación causal entre el tratamiento con C-A y los efectos observados. Sin embargo, estos resultados podrían ser de utilidad para evaluar de manera descriptiva el perfil de seguridad de C-A.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de C-A, en comparación con la mejor terapia de soporte (continuar con carbapenémicos, colistina u otros), para el tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Los desenlaces de interés fueron: Respuesta clínica, respuesta microbiológica, mortalidad, calidad de vida y eventos adversos.

Luego de realizar la búsqueda sistemática hasta enero del 2021 considerando los términos relacionados a la intervención y la población, no se identificó evidencia que permita responder a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. En función de los criterios de elegibilidad establecidos, no se identificaron GPC que emitan recomendaciones para pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, ni a pacientes con NAVM independientemente del nivel de resistencia del agente causal o ETS que evalúen la intervención de interés como tratamiento en pacientes con NAVM. Tampoco se identificaron RS de ECA que respondan a la pregunta PICO o publicaciones de ECA fase III, fase II o estudios observacionales comparativos que evaluaran C-A en la población de interés del presente dictamen. En tal sentido, se optó por ampliar los criterios de selección y realizar una búsqueda adicional en PubMed.

Tras ampliar los criterios de selección se identificaron 4 estudios observacionales comparativos. Considerando los términos relacionados a la intervención y agentes gram negativos resistentes a carbapenémicos, se realizó adicionalmente una búsqueda en PubMed. Se incluyeron cuatro estudios observacionales comparativos. Estos estudios evaluaron el uso de C-A en comparación con otros antibióticos (algunos considerados como comparadores dentro de la pregunta PICO) en pacientes con infecciones intrahospitalarias por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos de diferentes órganos y sistemas. Estas poblaciones de estudio incluirían a pacientes con neumonía intrahospitalaria, lo cual nos permite tener datos útiles para evaluar desenlaces de interés para la pregunta PICO.

Respecto a los cuatro estudios observacionales, estos estudios evaluaron C-A en comparación con otros antibióticos, entre los que se encontraron carbapenémicos y colistina (comparadores de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar), en pacientes con infecciones por ERC (Alraddadi et al., 2019; van Duin et al., 2018), pacientes con bacteriemia causada por KpRC (Shields et al., 2017) y en pacientes con ERC que reciben ventilación mecánica (Tsolaki et al., 2020). Los estudios evaluaron mortalidad

(todos los estudios), respuesta clínica (Alraddadi et al., Shield et al., y Tsolaki et al.), erradicación microbiológica (Tsolaki et al.) y seguridad (Van Duin et al. y Shield et al.), pero ninguno presentó resultados respecto a calidad de vida.

En relación a la mortalidad, los resultados presentados por los 4 estudios observacionales fueron discrepantes. Por una parte, Van Duin et al. y Tsolaki et al. mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días a favor de C-A (8 %) en comparación con colistina (33 %) (Van Duin et al.) y en la sobrevida a los 28 días para C-A (80.5 %) vs. otros tratamientos (61.1 %) (Tsolaki et al.). Sin embargo, los resultados presentados por Alraddadi et al. y Shield et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre C-A frente a otros tratamientos en la proporción de muertes a los 30 días de inicio del tratamiento. Cabe mencionar, que Shield et al. también evaluaron la mortalidad a los 90 días, encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A.

Las discrepancias en los resultados de mortalidad podrían deberse a las limitaciones de los estudios como el tamaño de muestra y poder estadístico, sesgos de selección, entre los principales. Por ejemplo, las tasas de mortalidad reportadas en el estudio de Shield et al. fueron similares a las reportadas en el estudio de Van Duin et al.; sin embargo, en el estudio de Shield et al. el resultado no fue estadísticamente significativo; mientras en que el estudio de Van Duin et al. sí lo fue. Es probable que los pequeños tamaños de muestra de los estudios de Shield et al. y Alraddadi et al. hayan afectado su capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados. Esta reducción del poder estadístico sería potenciada por los desbalances en las características basales entre los grupos de comparación; tales como comorbilidades, antecedente de trasplante, etc. Cabe precisar, que, debido a la naturaleza observacional de estos estudios, no se puede establecer una relación causal entre el uso de C-A y los desenlaces evaluados. Con todo ello, además de tratarse de estudios observacionales, no se puede determinar claramente si C-A ofrece o no un beneficio en términos de mortalidad puesto que no se puede atribuir los resultados obtenidos a las intervenciones evaluadas.

En relación a la respuesta clínica, los tres estudios que evaluaron la respuesta clínica en pacientes con infecciones por ERC (Alraddadi et al., 2019), pacientes con bacteriemia causada por KpRC (Shields et al., 2017) y pacientes con infección por ERC que reciben ventilación mecánica (Tsolaki et al., 2020), coincidieron en que habían diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A en comparación con otros agentes antibióticos. Cada uno de los estudios definió de manera diferente este desenlace, por ejemplo, Tsolaki et al. lo definieron como resolución de signos y síntomas, Alraddadi et al. lo definieron por resolución de la fiebre y erradicación microbiológica, en tanto que Shield et al., lo definieron como sobrevida a los 30 días, resolución de signos y síntomas de infección, cultivo negativo dentro de los 7 días de inicio de tratamiento y ausencia de

infección recurrentes. En este sentido, a pesar de las diferencias en la definición de este desenlace, todos ellos coincidieron en sus resultados a favor de C-A.

Respecto al desenlace de respuesta clínica, Tsolaki et al. evaluaron la puntuación SOFA y mostraron resultados a favor de C-A en comparación con otros antibióticos. Los puntajes SOFA en los días 4 y 10 con respecto al basal mejoraba significativamente para aquellos que recibieron C-A en comparación con aquellos que recibieron otros antibióticos, sin embargo, no definieron que valor del Δ de SOFA sería considerado clínicamente relevante. Cabe resaltar, que a la fecha el puntaje SOFA no ha sido validado como un desenlace subrogado de desenlaces relevantes como la mortalidad en la población de pacientes de la pregunta PICO de interés, por tal motivo estos resultados no permiten determinar cuál sería el beneficio de C-A.

Con respecto a la erradicación microbiológica, el estudio de Tsolaki et al. (Tsolaki et al., 2020) fue el único que evaluó este desenlace y mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A. Este estudio reportó que un mayor porcentaje de pacientes del grupo C-A, en comparación con aquellos que recibieron otros antibióticos, tuvieron cultivos microbiológicos negativos a los gérmenes causantes de la infección dentro de los 10 días desde el inicio de la infección. Si bien los resultados de laboratorio son solo parte de la evaluación integral del paciente con NAVM, es una de las herramientas principales para valorar si el tratamiento logró el control de la infección.

En relación a la seguridad, los resultados presentados por Shield et al. y Van Duin et al. (Shields et al., 2017; van Duin et al., 2018) sugieren una menor incidencia de daño renal para C-A en comparación con otros esquemas antibióticos en pacientes con bacteriemia causada por KpRC (Shields et al., 2017) y pacientes con infección por ERC (van Duin et al., 2018). Los resultados de Shield et al. mostraron similares proporciones de daño renal a las 48 horas entre C-A y el grupo control; pero menor proporción de daño renal a los 7 días y al final del tratamiento en aquellos que recibieron C-A en comparación con el grupo control (esquemas que contienen colistina y carbapenémicos). Por su parte, los resultados de Van Duin et al. mostraron una menor proporción de insuficiencia renal para C-A, en comparación con colistina, aunque no se reportaron valores de significancia estadística. Cabe mencionar que Tsolaki et al., aunque no mostraron resultados de EA en su publicación, señalaron que no encontraron diferencias entre los grupos en las pruebas de función hepática, renal y de coagulación.

Con respecto a los resultados de seguridad, un ECA de fase III doble ciego que evaluó C-A en comparación con meropenem en pacientes con neumonía intrahospitalaria incluyendo NAVM causada por bacteria gram negativas no resistentes a carbapenémicos (Torres et al., 2018), reportó similares porcentajes de EA serios relacionados a falla renal (0.7 % vs.

0.5 %), EA para todos los grados (75 % vs. 74 %) y EA serios (19 % vs. 13 %) entre los grupos C-A y meropenem. Es de notar que al comparar C-A con un solo antibiótico carbapenémico (ECA de Torres et al.), los EA son similares, y al comparar C-A con combinaciones de antibióticos carbapenémicos, colistina u otros (estudios observacionales de Shield et al y Van Duin et al.), el daño renal (incremento en la creatinina sérica) sería menor para C-A. De esta forma, estos resultados sugieren que C-A, en las poblaciones evaluadas, tendría un perfil de seguridad por lo menos similar al de otros antibióticos carbapenémicos y colistina utilizados en la mejor terapia de soporte.

Con lo descrito sobre los cuatro estudios observacionales incluidos, es importante indicar que tienen una serie de limitaciones relacionadas al diseño de estudio, tamaño de muestra, la comparabilidad de los grupos de tratamiento y el control de variables confusoras. Así, por ejemplo, es probable que el pequeño tamaño de muestra no haya permitido identificar diferencias entre los grupos evaluados en dos de los estudios observacionales (Alraddadi et al. y Shield et al.).

Respecto a la comparabilidad de los grupos de tratamiento, dos de los cuatro estudios observacionales mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, inmunosupresión (van Duin et al., 2018), antecedente de trasplante, tiempo de inicio del tratamiento, sexo, antecedente de neoplasia (Alraddadi et al., 2019) entre los grupos de comparación. En tanto que, los otros dos estudio mostraron un balance en las características basales entre los grupos (Shields et al., 2017; Tsolaki et al., 2020). Por otro lado, Alraddadi et al. recolectaron en diferentes periodos de tiempo los datos de los pacientes que recibieron C-A (diciembre 2017 a agosto 2018) y de los pacientes que recibieron otros antibióticos (enero 2017 a noviembre 2017). Esta diferencia en el marco temporal del reclutamiento puede afectar los resultados del estudio, debido a cambios en los protocolos de atención de los pacientes, cambios en la prevalencia del patógeno y su nivel de resistencia, cambios en los métodos diagnósticos, personal de salud y evaluación de desenlaces.

Sobre las variables confusoras, los estudios de Van Duin et al. 2018 y el de Alraddadi et al. mostraron diferencias en la edad, inmunosupresión, tiempo de inicio del tratamiento, antecedente de neoplasia, entre los grupos evaluados. La falta de control en estas variables puede generar confusión; influyendo en los resultados observados. Los otros dos estudios (Shields et al., 2017; Tsolaki et al., 2020), aunque mostraron cierto balance en las características basales, no incluyeron en el análisis a otras variables que pueden influir en la gravedad de la infección y respuesta al tratamiento como por ejemplo el tiempo de inicio del tratamiento y presencia de comorbilidades. En resumen, dada las limitaciones de estos estudios y por las características de su diseño, no se podría establecer una relación causa-

efecto entre el uso de C-A y los desenlaces evaluados. Sin embargo, estos resultados servirían de manera descriptiva para evaluar el perfil de seguridad de C-A.

Es relevante tomar en cuenta que la eficacia de los antibióticos incluye aspectos como el mecanismo de acción (principalmente cuando se tienen bacterias resistentes), la sensibilidad bacteriana y la concentración en los tejidos. El mecanismo de acción de C-A consiste en un efecto antibiótico (ceftazidima) y un efecto inhibidor de betalactamasas (avibactam) distinto al de los carbapenémicos o colistina; los cuales no pueden contrarrestar la actividad de las enzimas bacterianas responsables de la resistencia a los antibióticos. Por ello, C-A podría considerarse una alternativa de tratamiento para las infecciones por NAVM con resistencia a carbapenémicos y colistina. Tomando en cuenta la farmacocinética, la actividad antimicrobiana de C-A está en función de la capacidad de alcanzar la concentración adecuada para ejercer su mecanismo de acción (>8 mg / L para ceftazidima y >1 mg / L para avibactam) (Li et al., 2019; Sy et al., 2019). Así, se describe que la probabilidad de alcanzar estos objetivos es alta para pacientes con neumonías (99 %, IC95%: 98.1-100.0) (Li et al., 2019).

La mortalidad de los pacientes con NAVM puede llegar a 76 % (Chastre & Fagon, 2002), aunque se podría esperar una mayor mortalidad en pacientes con NAVM con resistencia carbapenémicos y colistina por no disponer de alternativas de tratamientos. En EsSalud, la última línea de tratamiento para los pacientes con NAVM resistente a carbapenémicos es brindar esquemas basados en carbapenémicos y colistina, a pesar de tener resistencia a estos medicamentos, porque no se tienen más opciones (vacío terapéutico). De este modo, los pacientes con infecciones bacterianas resistentes a estos antibióticos (carbapenémicos y colistina), no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la infección y se continúa su administración como terapia de soporte. En este sentido, en pacientes con NAVM con resistencia a múltiples fármacos que no tienen otras opciones terapéuticas, el empleo de C-A se convertiría en una alternativa de tratamiento.

En el contexto de EsSalud, la mejor terapia de soporte basada en carbapenémicos y colistina para pacientes con NAVM que son resistentes a estos medicamentos, podría representar un mayor riesgo de EA y contribuir al incremento de la resistencia bacteriana. El uso prolongado o inadecuado (en dosis o frecuencia) de antibióticos betalactámicos (entre ellos los carbapenémicos) puede tener implicancias negativas a nivel hepático, renal o gastrointestinal (Morales et al., 2021), o incluso a nivel neurológico (p. ej. imipenem, cefalosporinas) (Sutter et al., 2015).

Sobre la nefrotoxicidad, neurotoxicidad y otros EA por el uso de antibióticos betalactámicos (entre ellos carbapenémicos), un estudio reportó que en pacientes que recibieron tratamiento con betalactámicos y tuvieron nefrotoxicidad y neurotoxicidad presentaron

mayores niveles de betalactámicos en sangre en comparación con pacientes sin nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Así, en pacientes con nefrotoxicidad el promedio de la concentración mínima en mg/L de meropenem ($p=0.01$), piperacilina ($p<0.01$) fue mayor que aquellos sin nefrotoxicidad. Del mismo modo, en pacientes con neurotoxicidad el promedio de la concentración mínima de meropenem ($p=0.04$), piperacilina ($p<0.01$) fue mayor comparado con aquellos sin neurotoxicidad. (Imani et al., 2017). Por otra parte, la edad, la función renal y la función hepática podrían aumentar el riesgo de eventos adversos (Vardakas et al., 2018).

Sobre el perfil de seguridad de la colistina, que es una polimixina que interactúa con la membrana citoplasmática bacteriana cambiando su permeabilidad, es una de las últimas opciones para las infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes disponibles en la institución. Los estudios observacionales evaluados encontraron un perfil de seguridad relacionado a daño renal no favorable para un grupo de antibióticos (entre ellos colistina más carbapenémicos), frente a C-A, en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (Shields et al., 2017) y mayor proporción de pacientes con daño renal (creatinina sérica ≥ 2 mg / dl y/o el uso de terapia de reemplazo renal) en aquellos que recibieron colistina en comparación con C-A en pacientes con infección por ERC (van Duin et al., 2018). De esta forma, el uso de carbapenémicos o colistina como terapia de soporte para la población de interés del presente dictamen puede representar un riesgo para su seguridad sin el beneficio del control de la infección dada la resistencia a estos antibióticos.

Del mismo modo, el uso prolongado de estos antibióticos o cuando son usados en pacientes con infecciones bacterianas que son resistentes a ellos, podría contribuir al incremento de la resistencia bacteriana, con lo cual se incrementa la estancia hospitalaria, los costos médicos y la mortalidad. Al respecto, la OMS ha puesto en marcha el plan de acción mundial sobre resistencia a los antimicrobianos y considera que uno de los principales objetivos estratégicos para afrontar la resistencia a antimicrobianos es el uso óptimo de antibióticos, lo que implica brindarlo en dosis y tiempos necesarios (OMS [Internet], 2016). Asimismo, el mal cumplimiento de la prescripción y uso innecesario de antibióticos, incrementaría el riesgo de aparición de cepas más resistentes (Palacios-Baena et al., 2021). Por lo tanto, el uso prolongado de carbapenémicos y de colistina como mejor terapia de soporte para pacientes con NAVM resistentes a estos antibióticos podrían incrementar la resistencia bacteriana dentro de la institución y poner en riesgo a otros pacientes hospitalizados que podrían adquirir infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes circulantes (OMS [Internet], 2021).

Las infecciones intrahospitalarias por bacterias resistentes pueden prolongar la estancia hospitalaria e incrementar los costos de atención (Zhen et al., 2019). Estos costos pueden

incrementarse si el paciente tiene neumonía considerando que el número de días de hospitalización (32,8 días frente a 9,8 días; $p < 0,0001$) y el costo de las camas (\$ 631 frente a \$ 153; $p < 0,0001$) es mayor para aquellos pacientes con neumonía intrahospitalaria en comparación con aquellos sin neumonía intrahospitalaria (Çakir Edis et al., 2015); y que dicha carga económica puede incrementarse aún más si se trata de NAVM (Restrepo et al., 2010). Restrepo et al. describen que la mediana de la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos de 54 centros médicos de EE. UU. (18.5 días frente a 8.0 días; $p < 0.001$), la mediana de duración de la hospitalización (26.5 días frente a 14.0 días; $p < 0.001$) y la mediana de los costos hospitalarios (\$ 76.730 frente a \$ 41.250, $p = 0.001$) es mayor para aquellos con NAVM que para aquellos con neumonía intrahospitalaria (Restrepo et al., 2010).

Así también, las infecciones por bacteria resistentes incrementan la mortalidad. La probabilidad de morir se ve incrementada cuando se comparan las infecciones por *E. coli* multidrogoresistentes, en general, frente a las infecciones susceptibles (OR= 2.02, IC95%: 1.66-2.46, $p < 0.001$) (MacKinnon et al., 2020) y también cuando se comparan infecciones resistentes vs. susceptibles a carbapenémicos (OR=5.85; IC95%: 3.69-9.26;) (Avendano et al., 2020). En tal sentido, el uso prolongado de antibióticos como carbapenémicos o colistina en pacientes con resistencia a estos fármacos podría incrementar la resistencia bacteriana y tener implicancias mayores para los pacientes y la institución.

Por todo lo expuesto, considerando que: i) La NAVM es una enfermedad con alta mortalidad, ii) los pacientes con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, que pertenecen a EsSalud, no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la infección; por consiguiente, solo pueden recibir terapia de soporte (vacío terapéutico), iii) la mejor terapia de soporte consiste en continuar con los esquemas basados en carbapenémicos, colistina u otros disponibles en EsSalud; sin embargo, el uso prolongado de estos antibióticos no eficaces en pacientes con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, aumentaría el riesgo de desarrollar eventos adversos y resistencia bacteriana, iv) los estudios observacionales sugieren que C-A tienen un perfil de seguridad adecuado similar o mejor (en términos de daño renal) al de otros antibióticos como carbapenémicos y colistina; podemos concluir que C-A podría considerarse como una alternativa de tratamiento para el control de la infección en pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, C-A podría considerarse como una alternativa de tratamiento.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible en torno a la eficacia y seguridad de C-A en comparación la mejor terapia de soporte (continuar con carbapenémicos, colistina u otros), como tratamiento de pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
- No se identificaron GPC, ETS, RS o ECA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Tras ampliar los criterios de búsqueda y selección considerando los términos relacionados a la intervención y agentes gram negativos resistentes a carbapenémicos, se identificaron 4 estudios observacionales comparativos que incluían a la población de la pregunta PICO del presente dictamen.
- De los cuatro estudios incluidos, dos mostraron diferencia a favor de C-A en términos de mortalidad, tres reportaron respuesta clínica a favor de C-A y uno mostró mayor erradicación microbiológica a favor de C-A. Además, dos estudios que evaluaron seguridad estimaron que C-A tendría un mejor perfil de seguridad (menor daño renal) que otros antibióticos (entre ellos carbapenémicos y colistina).
- Debido al diseño y las limitaciones de estos estudios observacionales, no es posible establecer una relación causa-efecto entre el uso de C-A y los desenlaces evaluados. Sin embargo, sí nos ofrecen una descripción de la actividad antibacteriana y el perfil de seguridad de C-A.
- La NAVM es una enfermedad con alta mortalidad y los pacientes con NAVM por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, no cuentan con una alternativa de tratamiento (vacío terapéutico) en EsSalud.
- La mejor terapia de soporte (continuar con carbapenémicos, colistina u otros disponibles en EsSalud), aumentaría el riesgo de desarrollar eventos adversos y resistencia bacteriana. Dicha resistencia bacteriana pone en riesgo a otros pacientes hospitalizados de adquirir infecciones resistentes, además incrementaría la estancia hospitalaria, los costos de atención y la mortalidad.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de C-A en pacientes adultos con NAVM causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con C-A. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-016. Finalmente, se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto las reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alraddadi, B. M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A., & Wali, G. (2019). Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infectious Diseases*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4409-1>
- Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R., & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>
- Avendano, E. E., Raman, G., Chan, J., & McCann, E. (2020). Burden of carbapenem non-susceptible infections in high-risk patients: Systematic literature review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00858-8>
- Çakir Edis, E., Hatipoğlu, O. N., Yilmam, İ., & Süt, N. (2015). Economic burden of nosocomial pneumonia in non-intensive care clinics. *Tuberkuloz Ve Toraks*, 63(1), 8-12. <https://doi.org/10.5578/tt.8725>
- Chastre, J., & Fagon, J.-Y. (2002). Ventilator-associated pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(7), 867-903. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2105078>
- Diaz, E., Lorente, L., Valles, J., & Rello, J. (2010). Neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Medicina Intensiva*, 34(5), 318-324.
- DIGEMID [Internet]. (2021). *Registro de Productos Farmacéuticos: ZAVICEFTA 2 g + 0,5 g (R.S. EE07514)*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
- EMA [Internet]. (2020). *Ceftazidima-avibactam (Zavicefta). Ficha tecnica EMA. fecha de acceso 28 diciembre 2020*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_es.pdf
- EsSalud. (2021). *Petitorio Farmacologico de EsSalud*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html
- FDA [Internet]. (2019). *Ceftazidime and Avibactam (Avycaz). Etiqueta aprobada por la FDA*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s006lbl.pdf
- FDA [Internet]. (2020). *Drugs@FDA: Ceftazidime and Avibactam (Avycaz). Fecha de acceso 28 Diciembre 2020*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=206494>
- Fiore, M., Alfieri, A., Di Franco, S., Pace, M. C., Simeon, V., Ingoglia, G., & Cortegiani, A. (2020). Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics*, 9(7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070388>

Fouts D. (2021). *CRACKLE: Carbapenems in Klebsiella pneumoniae and Other Enterobacteriaceae*. J. Craig Venter Institute. /research/crackle-carbapenems-klebsiella-pneumoniae-and-other-enterobacteriaceae

Henderson, H., Luterbach, C. L., Cober, E., Richter, S. S., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Evans, S., Fowler, V. G., Bonomo, R. A., Harris, A., Napravnik, S., & Van Duin, D. (2020). The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Nonbacteremic Infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 70(9), 1826-1833. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz528>

Imani, S., Buscher, H., Marriott, D., Gentili, S., & Sandaradura, I. (2017). Too much of a good thing: A retrospective study of β -lactam concentration-toxicity relationships. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(10), 2891-2897. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx209>

Li, J., Lovern, M., Green, M. L., Chiu, J., Zhou, D., Comisar, C., Xiong, Y., Hing, J., MacPherson, M., Wright, J. G., Riccobene, T., Carrothers, T. J., & Das, S. (2019). Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups. *Clinical and Translational Science*, 12(2), 151-163. <https://doi.org/10.1111/cts.12585>

Liu, G. B., Cui, X. Q., Wang, Z. B., Wen, L., & Duan, H. L. (2018). Detection of serum procalcitonin and hypersensitive C-reactive protein in patients with pneumonia and sepsis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 32(5), 1165-1169.

Luna, C. M., Monteverde, A., Rodríguez, A., Apezteguia, C., Zabert, G., Ilutovich, S., Menga, G., Vasen, W., Díez, A. R., & Mera, J. (2005). Neumonía intrahospitalaria: Guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Archivos de Bronconeumología*, 41(8), 439-456. <https://doi.org/10.1157/13077956>

Lyons, P. G., & Kollef, M. H. (2018). Prevention of hospital-acquired pneumonia. *Current Opinion in Critical Care*, 24(5), 370-378. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000523>

MacKinnon, M. C., Sargeant, J. M., Pearl, D. L., Reid-Smith, R. J., Carson, C. A., Parmley, E. J., & McEwen, S. A. (2020). Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant *Escherichia coli* infections in humans: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 9(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00863-x>

Ministerio de Salud del Perú, & Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. (2020). *Situación epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS)- Enero-Junio 2020*. https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2020/04/SDSS-IAAS_Primer-semester-2020.pdf

MINSA. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA*. Lima, Perú.

Morales, P. A. H., Bastos, J. L. G., Londoño, L. M., Tamayo, A. H., Cárdenas, P. A. U., Ortiz, N. L. V., & Mejía, M. C. B. (2021). Reacciones adversas a betalactámicos: Una revisión de tema. *Medicina UPB*, 40(1), 55-64. <https://doi.org/10.18566/medupb.v40n1.a08>

NICE. (2017). *Antimicrobial prescribing: Ceftazidime/avibactam Evidence review on ceftazidime/avibactam*. <https://www.nice.org.uk/advice/es16/resources/evidence-review-pdf-4662945757>

NICE guideline. (2019, septiembre 16). NG 139: *Pneumonia (hospital-acquired): Antimicrobial prescribing*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139/resources/pneumonia-hospitalacquired-antimicrobial-prescribing-pdf-66141727749061>

NICE guideline. (2020). [NG173] *COVID-19 rapid guideline: Antibiotics for pneumonia in adults in hospital*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/initial-approach-to-antibiotic-treatment-choices#prescribing-tables-to-guide-decision-making-about-antibiotic-choice>

OMS [Internet]. (2016). OMS | *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. WHO; World Health Organization. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>

OMS [Internet]. (2021). *Resistencia a los antibióticos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibioticos>

Oyanguren Miranda, Martin, Hercilla Vásquez, Luis, & Paz Rojas Enrique. (2019). *Guía de práctica clínica para el manejo de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada a ventilador*. http://repositorio.essalud.gob.pe/jspui/bitstream/ESSALUD/76/2/Guia_NeumoniaH_Version_Extensa.pdf

Palacios-Baena, Z. R., Giannella, M., Manissero, D., Rodríguez-Baño, J., Viale, P., Lopes, S., Wilson, K., McCool, R., & Longshaw, C. (2021). Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: A systematic review. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(2), 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.016>

PLM [Internet]. (2020). *Ceftazidime-avibactam (ZAVICEFTA - PLM)*. Fecha de acceso 28 diciembre 2020. https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zavicefta_solucion/131/101/65403/146

Restrepo, M. I., Anzueto, A., Arroliga, A. C., Afessa, B., Atkinson, M. J., Ho, N. J., Schinner, R., Bracken, R. L., & Kollef, M. H. (2010). Economic burden of ventilator-associated pneumonia based on total resource utilization. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 31(5), 509-515. <https://doi.org/10.1086/651669>

Rosenthal, V. D., Maki, D. G., Mehta, A., Alvarez-Moreno, C., Leblebicioglu, H., Higuera, F., Cuellar, L. E., Madani, N., Mitrev, Z., Dueñas, L., Navoa-Ng, J. A., Garcell, H. G., Raka, L., Hidalgo, R. F., Medeiros, E. A., Kanj, S. S., Abubakar, S., Nercelles, P., Pratesi, R. D., & International Nosocomial Infection Control Consortium Members. (2008). International Nosocomial Infection Control Consortium report, data summary for 2002-2007, issued January 2008. *American Journal of Infection Control*, 36(9), 627-637. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.003>

Rosenthal, V. D., Maki, D. G., Salomao, R., Moreno, C. A., Mehta, Y., Higuera, F., Cuellar, L. E., Arikan, O. A., Abouqal, R., Leblebicioglu, H., & International Nosocomial Infection Control Consortium. (2006). Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. *Annals of Internal Medicine*, 145(8), 582-591. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00007>

Sacsaquispe-Contreras, R., & Bailón-Calderón, H. (2018). Identificación de genes de resistencia a carbapenémicos en enterobacterias de hospitales de Perú, 2013-2017. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(2), 259-264. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.352.3829>

Sanz Carabaña, P., Ramos Martínez, A., Asensio Vegas, A., García Navarro, M. J., & Linares Rufo, M. (2006). Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia adquirida en la comunidad. *Anales de Medicina Interna*, 23(2), 66-72.

Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Press, E. G., Potoski, B. A., Marini, R. V., Doi, Y., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2017). Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00883-17>

Sternbach, N., Leibovici Weissman, Y., Avni, T., & Yahav, D. (2018). Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2021-2029. <https://doi.org/10.1093/jac/dky124>

Stroo, I., Ding, C., Novak, A., Yang, J., Roelofs, J. J. T. H., Meijers, J. C. M., Revenko, A. S., van 't Veer, C., Zeerleder, S., Crosby, J. R., & van der Poll, T. (2018). Inhibition of the extrinsic or intrinsic coagulation pathway during pneumonia-derived sepsis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 315(5), L799-L809. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00014.2018>

Sutter, R., Rüegg, S., & Tschudin-Sutter, S. (2015). Seizures as adverse events of antibiotic drugs: A systematic review. *Neurology*, 85(15), 1332-1341. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002023>

Sy, S. K. B., Zhuang, L., Sy, S., & Derendorf, H. (2019). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime-Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for its Clinical Development. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(5), 545-564. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0705-y>

Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H., Kollef, M., Li Bassi, G., Luna, C. M., Martin-Loeches, I., Paiva, J. A., Read, R. C., Rigau, D., Timsit, J. F., Welte, T., & Wunderink, R. (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *The European Respiratory Journal*, 50(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>

Torres, A., Zhong, N., Pacht, J., Timsit, J.-F., Kollef, M., Chen, Z., Song, J., Taylor, D., Laud, P. J., Stone, G. G., & Chow, J. W. (2018). Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 18(3), 285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30747-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30747-8)

Tsolaki, V., Mantzarlis, K., Mpakalis, A., Malli, E., Tsimpoukas, F., Tsirogianni, A., Papagiannitsis, C., Zygoulis, P., Papadonta, M.-E., Petinaki, E., Makris, D., & Zakyntinos, E. (2020). Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19>

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

UpToDate [Internet]. (2020a). *Epidemiology, pathogenesis, microbiology, and diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults—UpToDate*. Fecha de acceso: 28 Diciembre del 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/epidemiology-pathogenesis-microbiology-and-diagnosis-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?sectionName=Pneumonia%20types&search=carbapenemasas%20kpc&topicRef=3122&anchor=H3&source=see_link#H6

UpToDate [Internet]. (2020b). *Gram-negative bacillary bacteremia in adults—UpToDate*. Fecha de acceso 28 diciembre 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/gram-negative-bacillary-bacteremia-in-adults?search=carbapenemasas%20kpc&source=search_result&selectedTitle=3~32&usage_type=default&display_rank=3#H16356979

UpToDate [Internet]. (2021a). *Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli—UpToDate*. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?search=carbapenemasas%20kpc&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1#H1155732076

UpToDate [Internet]. (2021b). *Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults*. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=neumonia%20asociada%20a%20ventilador%20&source=search_result&selectedTitle=1~132&usage_type=default&display_rank=1#H659121017

van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2018). Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(2), 163-171. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>

van Duin, D., Perez, F., Rudin, S. D., Cober, E., Hanrahan, J., Ziegler, J., Webber, R., Fox, J., Mason, P., Richter, S. S., Cline, M., Hall, G. S., Kaye, K. S., Jacobs, M. R., Kalayjian, R. C., Salata, R. A., Segre, J. A., Conlan, S., Evans, S., ... Bonomo, R. A. (2014). Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(7), 4035-4041. <https://doi.org/10.1128/AAC.02636-14>

Vardakas, K. Z., Kalimeris, G. D., Triarides, N. A., & Falagas, M. E. (2018). An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(5), 499-508. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1462334>

Zhen, X., Lundborg, C. S., Sun, X., Hu, X., & Dong, H. (2019). Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8, 137. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de ceftazidima (2.0 g) y avibactam (0.5 g) por infusión intravenosa, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica (NAVM) causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.
Grupo etario	18 años o más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Máximo 2 semanas (según indicación de uso en el inserto aprobado por DIGEMID).
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	Se deben cumplir con los siguientes 3 criterios: - Pacientes con diagnóstico de NAVM o que desarrollen sepsis secundaria a NAVM (confirmado a través de la historia clínica, exámenes radiográficos, entre otros). - La NAVM es causada por bacterias gram negativas** resistentes a carbapenémicos y colistina (Presentar en el expediente los resultados de laboratorio confirmando a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno y su perfil de susceptibilidad/resistencia). - Ausencia de contraindicación de uso de ceftazidima-avibactam según lo señalado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID€.

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[†] con el Anexo N° 07	Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante* (respuesta clínica [¥]), reporte laboratorio (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) y reporte reacciones adversas a ceftazidima-avibactam a través del informe del comité de farmacovigilancia de la institución.
Criterios para la suspensión del medicamento.	- Progresión de la infección^Φ o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de infectología o medicina interna o neumología o medicina intensiva.

[†] El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

** Bacterias gram negativas que causan NAVM para las que está indicado el uso de ceftazidima-avibactam según la etiqueta aprobada por DIGEMID: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

€ Contraindicaciones: (a) hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección, (b) hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano cefalosporínico y (c) hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro tipo de β -lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos).

¥ Respuesta clínica: remisión completa del cuadro clínico infeccioso (destete de ventilación mecánica, control de la fiebre, mejora de la función pulmonar, mejora de los puntajes SOFA y APACHE II, entre los principales).

Φ La progresión de la infección se define como el empeoramiento clínico del paciente luego de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

IMPORTANTE:

Al considerar la situación de emergencia en la que se encuentra el paciente, el médico especialista tratante para indicar y solicitar la prescripción del medicamento ceftazidima-avibactam, deberá completar el formato de solicitud/autorización de uso de ceftazidima-avibactam, en el que conste la evaluación médica realizada y el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N° 01 para lo cual se recomienda el empleo del formato descrito en el siguiente Anexo N° 02. así como el Formato de Conflicto de Interés de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Posteriormente, en el plazo máximo de hasta 72 horas útiles, ambos documentos deberán ser remitidos al Comité Farmacoterapéutico para regularizar el procedimiento de autorización. Los establecimientos de salud que tienen el nivel y la capacidad resolutoria para atender el contexto autorizado podrán realizar coordinaciones con sus Comités Farmacoterapéuticos con el objetivo de optimizar el flujo del procedimiento a seguir, pero sobre la base de lo establecido en el presente documento.

ANEXO N° 2. Formato de Solicitud/Autorización de Uso de Ceftazidima/Avibactam.

FORMATO DE SOLICITUD / AUTORIZACIÓN DEL USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN CASOS DE EMERGENCIA		
(Condiciones de uso)		
APELLIDOS DEL PACIENTE	NOMBRES DEL PACIENTE	PRODUCTO FARMACÉUTICO: CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM
		Cantidad solicitada en EMG:
N° HISTORIA CLÍNICA	FECHA DE PRESCRIPCIÓN	

Sobre el diagnóstico del paciente		
1. ¿La edad del paciente es ≥18 años?	☐ SÍ	☐ No
2. ¿El paciente tiene el diagnóstico de neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica (NAVM)?	☐ SÍ	☐ No
2.a. ¿El paciente cuenta con resultados radiológicos compatibles con neumonía?	☐ SÍ	☐ No
3. ¿El paciente tiene el diagnóstico de sepsis secundaria a NAVM?	☐ SÍ	☐ No
3.a. ¿El paciente tiene resultados hematológicos compatibles con neumonía y/o sepsis (p. ej. leucocitosis, entre otros)?	☐ SÍ	☐ No
3.b. ¿El puntaje SOFA del paciente incrementó en 2 o más puntos como consecuencia de la infección?	☐ SÍ	☐ No
Sobre el agente infeccioso		
4. ¿El cultivo microbiológico fue positivo para: <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Serratia marcescens</i> o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	☐ SÍ	☐ No
5. ¿La bacteria aislada es resistente a carbapenémicos y colistina?	☐ SÍ	☐ No
Sobre las contraindicaciones de ceftazidima/avibactam		
6. ¿El paciente presenta hipersensibilidad a los principios activos (ceftazidima o avibactam)?	☐ SÍ	☐ No
7. ¿El paciente tiene antecedente de hipersensibilidad grave (p.ej. reacción anafiláctica, reacción cutánea grave) a cualquier otro β-lactámico (p.ej. penicilinas, monobactámicos o carbapenémicos)?	☐ SÍ	☐ No
8. ¿El paciente tiene antecedente de hipersensibilidad a cualquier agente antibacteriano cefalosporínico?	☐ SÍ	☐ No
9. ¿La depuración de creatinina del paciente es ≤50 ml/min?	☐ SÍ	☐ No
10. ¿La paciente está gestando? (solo para las pacientes mujeres)	☐ SÍ	☐ No

* Todas las respuestas deben estar debidamente sustentadas en la historia clínica.

FIRMA Y SELLO
Nombre y apellidos completos del médico tratante:

FIRMA Y SELLO
Nombre y apellidos completos del jefe de servicio:

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Pneumonia, Ventilator-Associated[Mesh] OR Ventilator-Associated[tiab] OR In-Hospital[tiab] OR Hospital-Acquired[tiab] OR Nosocomial Pneumonia*[tiab])	112120
	#2	(Avibactam, Ceftazidime Drug Combination[Supplementary Concept] OR Avycaz[tiab] OR (Ceftazidime[Mesh] OR Ceftazidime[tiab] OR Fortaz[tiab] OR Fortum[tiab] OR Tazidime[tiab]) AND (Avibactam[Supplementary Concept] OR Avibactam[tiab]))	787
	#3	#1 AND #2	67

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees	321
	#2	(Ventilator NEAR/3 Associated):ti,ab,kw	1625
	#3	"In-Hospital":ti,ab,kw	11749
	#4	(Hospital NEAR/2 Acquired):ti,ab,kw	821
	#5	(Nosocomial NEAR/2 Pneumonia*):ti,ab,kw	472
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	14226
	#7	Avycaz:ti,ab,kw	0
	#8	MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees	483
	#9	Ceftazidime:ti,ab,kw	1063
	#10	Fortaz:ti,ab,kw	1
	#11	Fortum:ti,ab,kw	7
	#12	Tazidime:ti,ab,kw	0
	#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1063
	#14	Avibactam:ti,ab,kw	90
	#15	#14 AND #13	83
	#16	#6 AND #15	18

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Avycaz OR (MH Ceftazidime OR Ceftazidim* OR Fortaz OR Fortum OR Tazidime) AND (Avibactam) [Words]	0

Tabla 4. Búsqueda secundaria en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae[Mesh] OR Carbapenemase Resist*[tiab] OR Carbapenem Resist*[tiab] OR Carbapenemase-Produc*[tiab]) AND (Avibactam, Ceftazidime Drug Combination[Supplementary Concept] OR Avycaz[tiab] OR (Ceftazidime[Mesh] OR Ceftazidime[tiab] OR Fortaz[tiab] OR Fortum[tiab] OR Tazidime[tiab]) AND (Avibactam[Supplementary Concept] OR Avibactam[tiab]))	329