



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 046-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM
NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS**



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**



SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Noviembre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



2. Roman Edén Galán Rodas - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

3. Elda Amaya Riveros – directora (e), 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. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Luis Alberto Carrillo Velásquez, médico especialista en medicina interna, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Felipe Roberto Apaza Huamán, médico especialista en medicina de emergencias y desastres, Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 046-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

APACHE II	Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II.
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.
EAU	<i>European Association of Urology.</i>
EC	Ensayo clínico.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
EEPRU	Unidad de Investigación de Políticas en Métodos Económicos de Evaluación en Intervenciones de Salud y Atención Social
ERC	Enterobacteria resistente a los carbapenémicos.
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GPC	Guía de práctica clínica.
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America.</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
IPTW	<i>Inverse Probability Treatment Weighting.</i>
IU	infección urinaria
IUc	Infecciones urinarias complicadas.
KpRC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenémicos.
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase.</i>
MINSA	Ministerio de Salud del Perú.
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.
RS	Revisión sistemática.
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	10
	A. ANTECEDENTES.....	10
	B. ASPECTOS GENERALES.....	11
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	13
III.	METODOLOGÍA.....	16
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	17
IV.	RESULTADOS.....	18
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	19
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
	i. Guías de práctica clínica.....	23
	ii. Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	28
	iii. Estudios observacionales.....	30
V.	DISCUSION.....	42
VI.	CONCLUSIONES.....	49
VII.	RECOMENDACIONES.....	51
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
IX.	ANEXO.....	59
X.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	60



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Las infecciones urinarias complicadas (IUc) son infecciones urinarias que ocurren en pacientes del sexo masculino, mujeres embarazadas, con catéteres urinarios permanentes, inmunocomprometidos, con enfermedades renales y/o con otras enfermedades concomitantes, con una anomalía del tracto urinario o causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos. Entre el 11 % y 65 % de las IUc son por bacterias resistentes a carbapenémicos y más del 90 % de la resistencia a carbapenémicos se explica por la producción de carbapenemasas. La tasa de mortalidad de las IUc aumenta de 8.7 % hasta el 30.6 % cuando la infección es causada por bacterias resistentes a carbapenémicos.
- El tratamiento óptimo de las IUc por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas es incierto; las opciones de antibióticos son limitadas y no se ha definido claramente que un régimen de antibióticos sea superior a otro. Entre estas opciones se encuentran las combinaciones de betalactámicos-inhibidores de betalactamasas o polimixinas. Las polimixinas (p. ej. colistina) son recomendadas cuando las otras alternativas no están disponibles o no pueden ser usadas, considerando su potencial efecto nefrotóxico.
- En EsSalud, los pacientes con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas tienen a su disposición el uso de colistina; sin embargo, los usuarios especialistas de la institución consideran que este tratamiento podría no ser adecuado debido al alto riesgo de nefrotoxicidad. Asimismo, sugieren que el uso de ceftazidima-avibactam (C-A) podría ser una mejor alternativa de tratamiento, debido a que su mecanismo de acción es específico contra bacterias productoras de carbapenemasas y su distinto perfil de seguridad.
- La ceftazidima es una cefalosporina que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, y el avibactam es un inhibidor de beta-lactamasa, con capacidad de inhibir carbapenemasas. 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 con IUc ocasionado por bacterias gram negativas.
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de C-A, en comparación con colistina, para el tratamiento de pacientes adultos con IUc causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.



- Luego de la búsqueda bibliográfica hasta mayo de 2022, no se identificaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA), ECA de fase II, ni estudios observacionales comparativos que respondan a la pregunta PICO de interés. Tomando en cuenta que más del 90 % de las infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (ERC) son por bacterias productoras de carbapenemasas, se optó por ampliar los criterios de selección a pacientes con IUc por ERC. Así, se incluyeron tres GPC desarrolladas por la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la British Society for Antimicrobial Chemotherapy/ Healthcare Infection Society / British Infection Association; una ETS desarrollada por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y cuatro estudios observacionales comparativos.
- Las tres GPC recomendaron el uso de C-A para pacientes con ERC, lo cual incluye a las infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas, basadas principalmente en estudios observacionales. Dos de las tres guías no mencionan a colistina como opción de tratamiento para estos pacientes. La tercera guía recomienda el uso de polimixinas (incluyendo a colistina) en pacientes con infecciones por bacterias multirresistente, pero no muestra la evidencia de sustento.
- La ETS de NICE recomendó el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gramnegativas, en comparación con la terapia basadas en colistina. El NICE resaltó que el tratamiento de estos pacientes es una necesidad medica insatisfecha y que aproximadamente 20 % de los pacientes no podrían recibir colistina incluso si no hubiese otra alternativa debido al riesgo de daño renal grave y potencialmente irreversible. Además, señaló que la evidencia disponible sobre C-A como tratamiento para carbapenemasas, especialmente de tipo OXA-48, era limitada. Así, el análisis de la eficacia, seguridad y costo-efectividad se sustentó principalmente en estudios observacionales e in vitro. Es importante tomar en cuenta que los resultados de costo-efectividad de NICE no pueden ser extrapolables al EsSalud por la diferencia en los contextos sanitarios.
- Los cuatro estudios observacionales publicados por Alraddadi et al., 2017, Shield et al., 2017, Van Duin et al., 2018 y Tsolaki et al., 2020, evaluaron C-A pacientes con infecciones por ERC, incluyendo IUc. La proporción de IUc estuvo entre el 3.9 % y el 30 % de las poblaciones de estudio. Respecto al antibiótico comparador, van Duin et al. compararon C-A frente a colistina y los otros tres estudios compararon C-A frente a otros antibióticos, entre los cuales colistina representaba entre el 40 % y el



86 % de los tratamientos utilizados en los grupos control. Si bien no se describió la proporción de pacientes cuyas infecciones fueron por bacterias productoras de carbapenemasas, se considera que las infecciones incluían este tipo de gérmenes tomando en cuenta que más del 90 % de las infecciones por ERC son debido a la producción de enzimas carbapenemasas.

- Los resultados en cuanto a la mortalidad presentados por Van Duin et al. y Tsolaki et al. mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A en la mortalidad a los 30 días, frente a colistina (8 % vs. 33 %) y en la sobrevivida a los 28 días frente a otros tratamientos (80.5 % vs. 61.1 %), respectivamente. Sin embargo, los resultados presentados por Alraddadi et al. y Shield et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre C-A y otros antibióticos. Respecto a la remisión clínica, los resultados fueron a favor de C-A en dos de los tres estudios que evaluaron este desenlace. Sobre la erradicación microbiológica, el estudio de Tsolaki et al. mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A frente a otros antibióticos, entre ellos colistina en un 86 % de pacientes del grupo control. Sobre la seguridad, resultados de Shield et al. y Van Duin et al. sugieren una menor incidencia de daño renal para C-A frente a colistina en pacientes con infección por ERC, y frente a otros antibióticos (donde el 40 % recibió colistina en monoterapia o en combinación) en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KpRC), respectivamente. Por su parte, Tsolaki et al., aunque no mostraron resultados de eventos adversos (EA), señalaron que no encontraron diferencias entre los grupos en las pruebas de función hepática, renal y de coagulación.
- 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 el 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 establecer causalidad entre el tratamiento recibido y los desenlaces evaluados. Sin embargo, los resultados obtenidos podrían ser de utilidad para describir la seguridad de C-A. Así, en términos generales, C-A muestra un perfil de seguridad adecuado, con una menor incidencia de EA nefrotóxicos frente a colistina.
- Es importante precisar que el tratamiento con colistina (comparador establecido en la PICO del presente dictamen) podría representar un mayor riesgo de nefrotoxicidad y con ello una mayor mortalidad para la población objetivo. La colistina actúa como agente tensioactivo que altera la permeabilidad de la



membrana celular bacteriana; por lo cual su mecanismo de acción no es específico para las bacterias productoras de carbapenemasas. Se ha reportado nefrotoxicidad entre 20 % y 68.5 % de los pacientes tratados con este antibiótico. Además, el uso de colistina, en comparación con los antibióticos carbapenémicos, tiene >3 veces el riesgo de nefrotoxicidad (OR=3.31; IC 95 %: 1.54 a 7.08). Pero, sobre todo, la nefrotoxicidad inducida por colistina está relacionada al aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes, incluyendo a los resistentes a los carbapenémicos (HR=1.74; IC 95 %: 1.06 a 2.86; p=0.028). Por lo tanto, el uso de colistina representa un riesgo para la seguridad de la población objetivo del presente dictamen; y con ello la necesidad de una alternativa antibiótica, más específica y con mejor perfil de seguridad que el tratamiento actual disponible.



- Así, considerando que: i) los pacientes adultos con IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas, recibirían colistina como opción de tratamiento; ii) la terapia con colistina es una terapia inespecífica para las bacterias productoras de carbapenemasas, que incrementa el riesgo de nefrotoxicidad lo cual, a su vez, incrementaría el riesgo de mortalidad para estos pacientes; iii) 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, incluyendo a colistina; iv) las tres GPC evaluadas recomendaron el uso de C-A en infecciones por ERC, las que en su mayoría (> 90 %) son por bacterias productoras de carbapenemasas, en tanto que dos de las tres guías no mencionan a colistina como opción de tratamiento para estos pacientes; v) la ETS recomienda el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gram negativas, en comparación con la terapia basadas en colistina, basándose en estudios observacionales e in vitro, resaltando que es una necesidad medica insatisfecha y que 20 % de los pacientes no podrían recibir colistina incluso si no hubiese otra alternativa debido a la nefrotoxicidad; y vi) existe plausibilidad biológica dado que el mecanismo de acción de C-A esta dirigido a contrarrestar el efecto de las carbapenemasas producidas por las enterobacterias gram negativas responsables de la infección en pacientes con IUc (población objetivo); podemos concluir que C-A podría considerarse como una alternativa de tratamiento para el control de la infección en pacientes adultos con IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen es de un año 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 para el tratamiento de pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. Así, el Dr. Felipe Apaza Huamán, médico especialista en medicina de emergencias y desastres del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo y el Dr. Luis Carrillo Velásquez, médico especialista en medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían a través del comité farmacoterapéutico del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico ceftazidima-avibactam no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo

Población	Pacientes adultos con infección urinaria complicada (ITUC) incluyendo pielonefritis, causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas
Intervención	Ceftazidima-avibactam 2.5 gr cada 8 horas EV por 14 días
Comparador	Colistina
Desenlace	Respuesta clínica: remisión del cuadro clínico infeccioso Respuesta microbiológica: negativización del cultivo Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos: injuria renal aguda

Tabla 2. Pregunta PICO inicial del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Pacientes con infección por <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa
Intervención	Tratamiento antibiótico con ceftazidima-avibactam
Comparador	Colistina
Desenlace	Curación clínica Mortalidad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos especialistas en medicina interna, Dr. Luis Carrillo Velásquez y Dr. Rodolfo Barreda de la Cruz, con el médico especialista en medicina de emergencias y desastres, Dr. Felipe Roberto Apaza Huamán, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. Las diferentes reuniones técnicas con los especialistas ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:



Tabla 3. Pregunta PICO validada con los especialistas

Población	Pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por enterobacterias gram negativas* productoras de carbapenemasas
Intervención	Ceftazidima 2 g/Avibactam 0.5 g cada 8 horas por vía intravenosa (IV)
Comparador	Colistina
Desenlace	Respuesta clínica* Respuesta microbiológica ** Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

* *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

* Respuesta clínica: Remisión completa del cuadro clínico infeccioso (control de la fiebre, resolución de los síntomas de la infección urinaria complicada, etc).

** Respuesta microbiológica: negativización del cultivo microbiológico



B. ASPECTOS GENERALES

La infección urinaria (IU) es una de las causas más frecuentes (aproximadamente 40 %) de infecciones en el ámbito hospitalario (Alvarez Villarraga et al., 2018). Las IU pueden clasificarse, según los factores de riesgo asociados, en IU no complicadas (IUnc) o IU complicadas (IUc) (Alvarez Villarraga et al., 2018). La European Association of Urology (EAU) define las IUc como IU que ocurren en asociación con una anomalía estructural o funcional del tracto urinario, en pacientes del sexo masculino, mujeres embarazadas, pacientes con catéteres urinarios permanentes, pacientes inmunocomprometidos o pacientes con enfermedades renales y/o con otras enfermedades concomitantes (p. ej. diabetes) (EAU, 2022). Actualmente, también se sugiere considerar las IU causadas por bacterias resistentes a múltiples fármacos como IUc (EAU, 2022; Sabih & Leslie, 2022; Tamma et al., 2022). La tasa de mortalidad de las IUc es de 8.7 % (Eliakim-Raz et al., 2019), sin embargo, para los pacientes con IUc causadas por microorganismos resistentes a los tratamientos antibióticos la mortalidad es relativamente mayor; reportándose una tasa de mortalidad hospitalaria de 12.3 % a 16.6 %, mortalidad después del alta de 19.4 % (a los

30 días) y 30.6 % (a los 90 días) en pacientes con IUc causadas por microorganismos resistentes a carbapenémicos (Wilke et al., 2022).

Las IU causadas por bacterias resistentes a carbapenémicos son consideradas infecciones extremadamente resistentes, cuya prevalencia varía a nivel mundial entre el 11 % y 65 % (Perera et al., 2022). El mecanismo de resistencia a los antibióticos carbapenémicos (ie. imipenem, meropenem, doripenem y ertapenem) se presenta en más del 90 %, debido a la producción de enzimas bacterianas que hidrolizan estos antibióticos, denominadas carbapenemasas (Jing et al., 2022; Perera et al., 2022). Más del 75 % de las bacterias que causan IU, son enterobacterias (Almalki & Varghese, 2020). Las bacterias productoras de carbapenemasas que causan IUc, son principalmente: enterobacterias gram negativas (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.* entre otras), u otras bacterias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) (Cruz-López et al., 2022; Quale John, 2022). En el Perú, se reportó que el 31.3 % de los aislamientos bacterianos procedentes de pacientes con IU son *Echerichia coli* productora de carbapenemasas (Velásquez et al., 2021). Las carbapenemasas confieren resistencia a un amplio espectro de sustratos de betalactámicos, incluidos los carbapenémicos, y se clasifican, según el sistema de clasificación molecular de Ambler, en A, B, C y D. Las del tipo A, C y D comparten un residuo de serina en el sitio activo, además, son las de mayor importancia clínica entre los patógenos nosocomiales de las que destacan las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* (KPC) y las enzimas de tipo OXA. Las carbapenemasas del tipo B requieren de zinc para su actividad y se denominan metalobetalactamasas.

En términos generales, el tratamiento de las IUc depende del tipo de microorganismo infectante, su perfil de susceptibilidad y las condiciones del paciente. La elección de la terapia antimicrobiana óptima debe considerar la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación y de factores específicos del huésped (como alergias). Asimismo, se deben realizar cultivos de orina y pruebas de susceptibilidad para brindar una terapia en función del uropatógeno aislado (EAU, 2022). Cuando el microorganismo causante de la infección es resistente a los carbapenémicos es ideal conocer el mecanismo de resistencia y solicitar el perfil de susceptibilidad a otros antibióticos nuevos y/o no incluidos en el antibiograma estándar, si estuvieran disponibles (Quale John, 2022). Si la infección es por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas el tratamiento óptimo es incierto, las opciones de antibióticos son limitadas y no se ha definido claramente que un régimen de antibióticos sea superior a otro. Entre las limitadas opciones de tratamientos se encuentran las combinaciones de betalactámicos-inhibidores de betalactamasas (p. ej. ceftazidima-avibactam), y cuando estos no puedan ser usados, se sugiere el uso de polimixinas (p. ej. colistina) (Quale John, 2022) considerando su potencial efecto nefrotóxico (Hawkey et al., 2018).



En EsSalud, actualmente, los pacientes con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas reciben colistina como alternativa de tratamiento. No obstante, la colistina al ser una polimixina no presenta un mecanismo de acción específico para las bacterias productoras de carbapenemasas. Adicionalmente, los especialistas refieren que ésta tendría un mayor riesgo de ocasionar daño renal que otras alternativas como la ceftazidima-avibactam (C-A). En ese sentido, dichos especialistas sugieren el uso de C-A como alternativa de tratamiento para la infección de estos pacientes, dado que uno de los componentes de este antibiótico compuesto, avibactam (inhibidor de beta-lactamasas), inhibe a las enzimas bacterianas carbapenemasas que confieren la resistencia antimicrobiana, y el otro componente, ceftazidima (betalactámico), tiene un efecto antibiótico contra las bacterias; con lo cual se podría controlar la infección y, finalmente, mejorar la sobrevida de los pacientes.



De este modo, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de C-A para el tratamiento de pacientes adultos con IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.



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], 2022). Con respecto a sus propiedades farmacocinéticas, la vida media de ambos antibióticos 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], 2022).

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. La C-A ha sido aprobado por la Food and Drug

Administration (FDA), desde febrero de 2015 (Drug.com, 2022), para el tratamiento de IUc, incluidas infecciones renales (pielonefritis) causada por los siguientes microorganismos gram negativos susceptibles: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter complejo freundii*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* (FDA, 2019). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) también aprobó la comercialización de C-A, desde el 2016, para el tratamiento IUc, incluyendo pielonefritis, causadas por bacterias gram negativas como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa* (EMA, 2022b).

El tratamiento con C-A para pacientes adultos, 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, 2022a; FDA, 2019).

En relación a los eventos adversos (EA) 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, 2022a; FDA, 2019). Adicionalmente, la etiqueta de la EMA describe que el test de Coombs directo positivo fue catalogado como un EA 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 EA frecuentes (EMA, 2022a).

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, el 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 4. El C-A no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-DETS-IETSI-2022
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
 COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Tabla 4. Registro sanitario de C-A en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Vigencia	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo (*)
Zavicefta®	EE07514	28/06/2024	Pfizer S.A.	ACS DOBFAR S.P.A.	Vial de 20 ml conteniendo 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam	S/ 444.797

(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 14 de junio de 2022.



Considerando las dosis recomendadas de C-A según la etiqueta aprobada por la DIGEMID para el tratamiento de pacientes adultos con IUc causadas 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/ 1,334.391. En el caso de un tratamiento de 10 días (tiempo máximo recomendado en la etiqueta de uso de la DIGEMID) el costo ascendería a S/ 13,343.91 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 IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Web of Science, 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), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en urología o infectología, tales como: la European Association of Urology (EAU), la American Urological Association (AUA), la Infectious Diseases Society of America (IDSA), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). 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 lenguaje libre, junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

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.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, Web of Science, The Cochrane Library y LILACS junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS



Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por incluir ECA de fase II y estudios observacionales comparativos. No obstante, al no identificar tampoco este tipo de estudios se amplió nuevamente los criterios de selección y se optó por incluir estudios que evaluaron una población más amplia, es decir pacientes con IUc por bacterias resistente a los carbapenémicos.



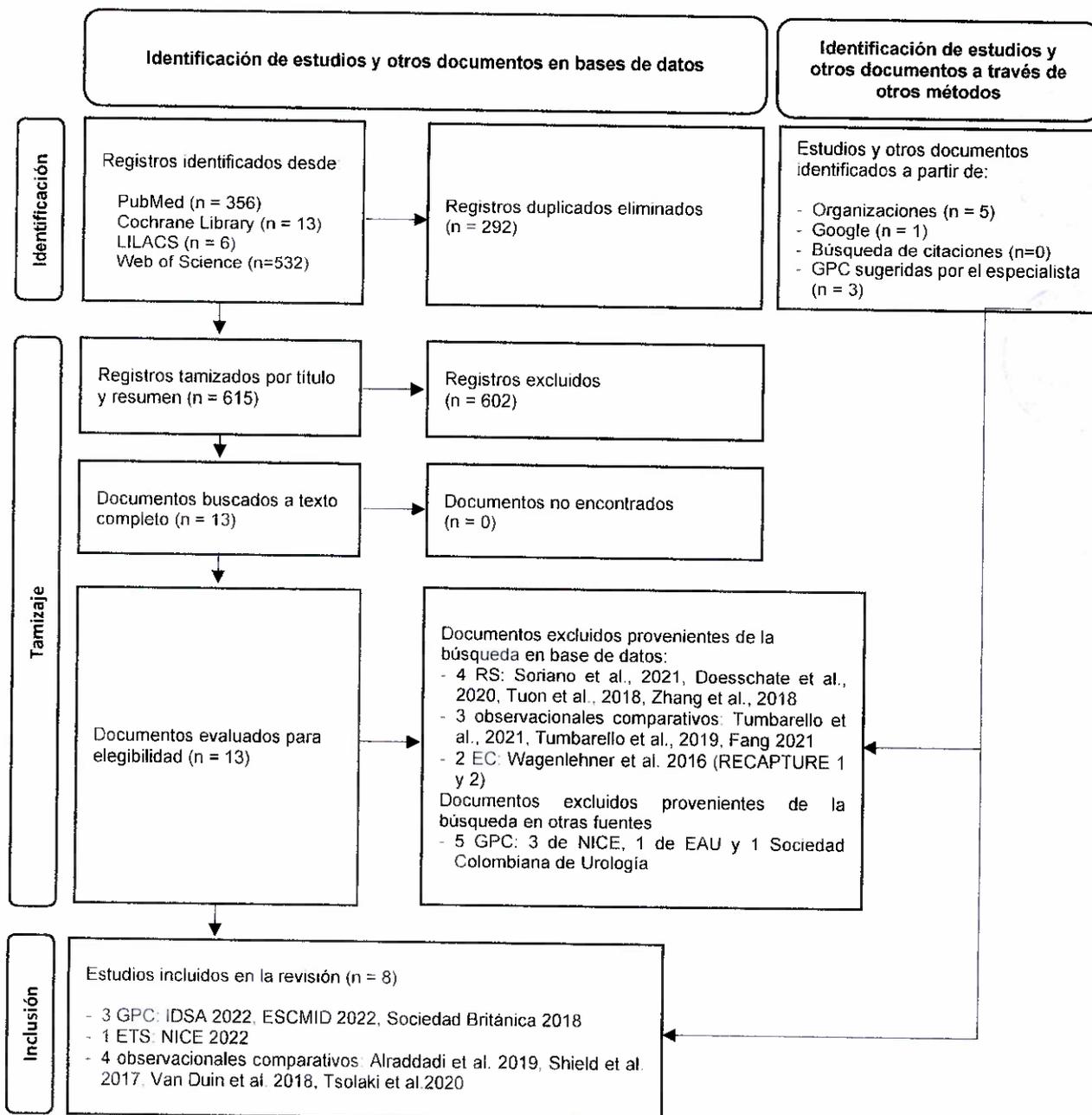
En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de urología o infectología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de C-A (año 2015) para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen.



La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó una revisión por títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios tomando en consideración los criterios de elegibilidad. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: ensayo clínico; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; NICE National Institute for Health and Care Excellence; EAU: European Association of Urology; IDSA: Infectious Diseases Society of America; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.

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 IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. La presente sinopsis describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad, que se obtuvieron de la búsqueda sistemática realizada.



Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). "ESCMID guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)". (Paul et al., 2022)
- Infectious Diseases Society of America (IDSA). "Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)". (Tamma et al., 2022)
- British Society for Antimicrobial Chemotherapy / Healthcare Infection Society / British Infection Association. "Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party". (Hawkey et al., 2018)



Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes guías fueron excluidas porque brindan recomendaciones de terapia empírica para la IU (es decir sin confirmación etiológica) o tratamientos para pacientes con IU por microorganismos en general, sin especificar infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas. En ese sentido, las guías no son específicas para la población objetivo: pacientes IUc causadas por bacterias productoras de carbapenemasas (población interés del presente dictamen).

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. "Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG111]". (NICE, 2018b)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. "Urinary tract infection (recurrent): antimicrobial prescribing NICE guideline [NG112]. (NICE, 2018b)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018. "Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG109]". (NICE, 2018a)
- Sociedad Colombiana de Urología, 2018. "Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto". (Alvarez Villarraga et al., 2018)
- European Association of Urology (EAU). "EAU Guidelines on Urological Infections". (EAU, 2022)



Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections. (NICE, 2022)

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- No se identificaron RS que respondieran a la pregunta PICO.

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

La siguiente RS fue excluida porque realiza una síntesis cualitativa de estudios observacionales comparativos y no comparativos que evalúan C-A u otros antibióticos en pacientes con infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos. Cabe mencionar que, de los estudios incluidos en esta RS, los estudios observacionales comparativos de interés para la pregunta PICO del presente dictamen fueron incluidos en la presente evaluación.

- Soriano et al., 2021. "Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review". (Soriano et al., 2021)

Las siguientes RS fueron excluidas porque ninguno de los estudios incluidos, que evalúan C-A, incluye pacientes con IU por bacterias productoras de carbapenemasas (población objetivo del presente dictamen).

- Doeschate et al., 2020. "Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: A systematic review of randomized controlled trials". (Doeschate et al., 2020)
- Tuon et al., 2018. "Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review". (Tuon et al., 2018)
- Zhang et al., 2018. "Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials". (Zhang et al., 2018)



Ensayos clínicos

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Wagenlehner et al., 2016. "Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program". (Wagenlehner et al., 2016)

Estos dos ensayos clínicos (RECAPTURE 1 y RECAPTURE 2) presentados en una misma publicación fueron excluidos porque evaluaron pacientes con IUc debido a enterobacterias susceptibles a carbapenémicos, lo cual difiere de la población objetivo (IUc causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, con lo cual hidrolizan a los carbapenémicos y las hacen resistentes a ellos).

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 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, Nguyen, 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)

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

El siguiente estudio observacional fue excluido porque, si bien incluye pacientes con IUc, intraabdominales y sistémicas que son causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, evalúa comparativamente C-A solo en pacientes con infecciones sistémicas.

- Tumbarello et al., 2019. "Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*" (Tumbarello et al., 2019)

Los siguientes estudios observacionales fueron excluidos porque evaluaron un comparador diferente al establecido en la pregunta PICO (colistina). Uno de los estudios evaluó C-A frente a C-A más otros antibióticos y el segundo estudio evaluó C-A frente a polimixina B.

- Tumbarello et al., 2021. "Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study". (Tumbarello et al., 2021)
- Fang et al., 2021. "Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Versus Polymyxin B and Risk Factors Affecting Clinical Outcomes in Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections a Retrospective Study". (Fang et al., 2021)

Ensayos clínicos en curso o no publicados

Se encontró el registro de un ensayo clínico fase 4 en curso (NCT04882085). Este estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, multicéntrico, evaluará la eficacia y seguridad de C-A frente a la mejor terapia disponible en el tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos en pacientes chinos, incluyendo IUc. El estudio comenzó el 26 de agosto de 2021 y se registra como fecha estimada de finalización: 30 de junio de 2024. Actualmente (junio de 2022) 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. Guías de práctica clínica

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).
“ESCMID guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)”.
(Paul et al., 2022)



Esta guía brinda recomendaciones para el tratamiento de pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (ERC), independientemente del sitio de infección. Si bien las recomendaciones de esta guía están dirigidas a una población más amplia a la población objetivo del presente dictamen, incluiría a aquellos con IUc (población objetivo) por bacterias productoras de carbapenemasas, tomando en cuenta además que la mayor parte de las infecciones resistentes a carbapenémicos son debido a bacterias que producen carbapenemasas.



Para la pregunta clínica N°2: ¿Cuál es el antibiótico de elección para ERC?, la guía recomienda lo siguiente:

Dentro de las dos opciones recomendadas se incluye a C-A como opción de tratamiento para pacientes con infecciones graves debido a ERC, si están activos in vitro (recomendación de uso condicional², evidencia de leve³ calidad).



Sobre esta primera recomendación, la evidencia de sustento consistió en cinco estudios observacionales (Alraddadi et al., 2019; Castón et al., 2017; Shields, Nguyen, et al., 2017; Tumbarello et al., 2019; van Duin et al., 2018). De los cuales tres fueron incluidos en la presente evaluación (Alraddadi et al., 2019; Shields, Nguyen, et al., 2017; van Duin et al., 2018). Sobre los otros dos estudios, uno evaluó pacientes hematológicos con bacteriemia (población diferente a la PICO de interés)(Castón et al., 2017) y el otro estudio no fue comparativo (Tumbarello et al., 2019). Sobre la actividad in vitro de C-A, la guía señala que C-A sería activa in vitro frente a las carbapenemasas, según la clasificación de Ambler, a las de clase A (KPC) y clase D (OXA-48) pero es inactiva frente a las bacterias productoras de metalobetalactamasas.

- Para pacientes con infecciones no graves debido a ERC se recomienda el uso de tigeciclina entre otros antibióticos (declaración de buenas prácticas). Para pacientes

² El riesgo y el beneficio están bien equilibrados, los pacientes en diferentes situaciones clínicas tomarían diferentes decisiones, o los beneficios están disponibles, pero no son seguros.

³ Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.

con IUc, sugerimos aminoglucósidos, incluida la plazomicina, sobre tigeciclina (recomendación de uso condicional, evidencia de baja calidad).

Sobre esta segunda recomendación, si bien es más específica para la población objetivo del presente dictamen (pacientes con IUc), tigeciclina se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; pero su uso no está aprobado para la población de interés del presente dictamen⁴. Asimismo, sobre la otra terapia antibiótica recomendada (plazomicina) se debe mencionar que no está actualmente disponible en el mercado peruano, dado que no cuenta con registro sanitario de DIGEMID.



Respecto a la calidad metodológica, se describen métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, los criterios para seleccionar la evidencia, la fuerza y limitaciones del cuerpo de la evidencia, los métodos utilizados para formular las recomendaciones y hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan. Sin embargo, no se describe que la guía haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación; esto reduce su calidad dada la falta de verificación de la información, evaluación de la viabilidad y aplicabilidad de la guía por parte de un grupo independiente. Por otro lado, respecto al conflicto de interés, se reporta que 7 de los 22 autores presentaron conflicto de interés con la empresa (Pfizer) comercializadora de C-A.



Infectious Diseases Society of America (IDSA). "Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)". (Tamma et al., 2022)

La presente GPC fue incluida como evidencia para la presente evaluación por ser considerada de referencia para los médicos especialistas de EsSalud. Esta guía brinda recomendaciones para el tratamiento para pacientes con IUc causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, lo que incluye a las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (población objetivo del presente dictamen).

Para la pregunta clínica N°2: ¿Cuáles son los antibióticos preferidos para el tratamiento de la pielonefritis y las IUc causadas por ERC?, la última parte del enunciado de la recomendación hace referencia a los pacientes con IUc por ERC. Así, describe: C-A, entre

⁴ El uso de tigeciclina está restringido a infecciones causadas por *Acinetobacter Baumannii* multirresistente, sin bacteriemia. Dado que *Acinetobacter Baumannii* no es una enterobacteria, y la población objetivo del presente dictamen se trata de pacientes con IUc causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas; el uso de tigeciclina no sería adecuado para esta población.

otros antibióticos, son opciones de tratamiento preferidas para la pielonefritis y las IUc causadas por ERC resistentes tanto a dos tipos de carbapenémicos.

La evidencia de respaldo para el uso de C-A consistió en tres ECA: RECAPTURE 1, RECAPTURE 2 (Wagenlehner et al 2016) y REPRISE (Carmeli et al., 2016). Estos ensayos clínicos evaluaron pacientes con infecciones (entre ellas IUc) causadas por microorganismos que no fueron resistentes a los carbapenémicos ni producen carbapenemasas.

La principal limitación de esta guía es que la evidencia de respaldo procede de pacientes con características distintas a la población a la que va dirigida dicha recomendación (la cual incluye a población objetivo del presente dictamen). Asimismo, la guía no presenta el nivel de evidencia o grado de recomendación de las recomendaciones planteadas, por lo cual no es posible conocer la relevancia y validez de dichas recomendaciones. Respecto a la calidad metodológica, además de lo mencionado, no se describe una búsqueda sistemática de la evidencia o que la guía haya sido revisada por expertos externos antes de su publicación. Estas dos limitaciones aumentarían el riesgo de sesgo en relación a la evidencia encontrada, seleccionada y evaluada. Asimismo, no se describe las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo para las recomendaciones o la relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan, todo ello disminuye la calidad de las recomendaciones. Finalmente, sobre el conflicto de interés, 1 de los 6 autores reporto conflictos de interés con la empresa comercializadora de C-A.

British Society for Antimicrobial Chemotherapy / Healthcare Infection Society / British Infection Association. "Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party". (Hawkey et al., 2018)

Esta guía presenta recomendaciones para pacientes con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas no metalobetalactamasas, independientemente del sitio de infección. Si bien es una población más amplia a la población objetivo, es decir incluye pacientes con otros sitios de infección, fue incluida porque brinda recomendaciones para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias que son similares a las de la población objetivo del presente dictamen.

Respecto al uso de C-A, la guía recomienda:

Recomendaciones:

- Evaluar el uso adicional de C-A solo o en combinación cuando los organismos productores de carbapenemasas no metalobetalactamasas causen

infección. *Klebsiella sp* productora de KPC-3 son vulnerables a mutaciones en el gen bla KPC-3 que causan resistencia (Clasificación: recomendación para investigación y posiblemente recomendación condicional para uso restringido a ensayos⁵).

- No use C-A para tratar infecciones con anaerobios o bacterias que producen metalobetalactamasas (Clasificación: Fuerte en contra⁶).



Evidencia:

- C-A tiene una eficacia similar a los carbapenémicos en la infección abdominal y la IUc; el tratamiento de la infección abdominal requiere de la combinación de C-A con metronidazol (Nivel de evidencia: 1+⁷).
- Aunque la experiencia clínica se limita a las bacterias gram negativas multirresistentes, en gran medida, resistente a la ceftazidima, como causantes de IUc, se esperaría que sea eficaz cuando las bacterias que causen infección sean gram negativas multirresistentes productoras de OXA-48 (Nivel de evidencia: 4⁸).
- La experiencia clínica frente a *Klebsiella sp* productora de carbapenemasas KPC es limitada, pero, lamentablemente, la eficacia es solo del 60 % y la resistencia surge en el 10 % de los pacientes tratados (Nivel de evidencia: 2+⁹).



Respecto al uso de polimixinas (lo cual incluye a colistina), la guía recomienda:

Recomendaciones:

- Reservar las polimixinas intravenosas para infecciones por cepas susceptibles (a colistina) multirresistentes y utilizarlas preferentemente en combinación con otros agentes (Calificación: recomendación condicional).
- Considere cuidadosamente el uso de regímenes de dosificación más altos en pacientes críticamente enfermos (Calificación: recomendación condicional).
- Vigile de cerca la función renal, especialmente en los ancianos, los que reciben altas dosis intravenosas durante períodos prolongados y los que reciben agentes

⁵ El equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables es muy equilibrado o incierto.

⁶ Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables.

⁷ Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ECA con bajo riesgo de sesgo.

⁸ Opinión experta. Legislación.

⁹ Estudios de casos y controles o de cohortes bien realizados con un riesgo bajo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal, o estudios controlados de antes y después con dos o más sitios de intervención y control.

nefrotóxicos concomitantes, por ejemplo, aminoglucósidos (Calificación: recomendación fuerte¹⁰).

Evidencia:

- La colistina es eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gram negativas, multirresistentes, con baja mortalidad, en dosis más altas que las usadas previamente, pero bien controladas (Nivel de evidencia: 3¹¹).
- El papel de las dosis de carga de colistina, el control de los niveles séricos y la terapia de combinación óptima no se han investigado adecuadamente (Nivel de evidencia: 4).
- La relación de la dosis de colistina y la nefrotoxicidad, y la rara neurotoxicidad y la encefalopatía, requieren investigación (Nivel de evidencia: 4).



Para pacientes con pielonefritis e IUc causadas por bacterias gram negativas multirresistentes la guía recomienda de manera general que: si hay, o ha habido, bacterias resistentes a los carbapenémicos, el tratamiento debe basarse en pruebas de susceptibilidad de aislamientos recientes o actuales (Calificación: Fuerte recomendación).



La principal limitación de esta guía es que no describe de manera explícita la relación entre cada una de las recomendaciones y las evidencias de sustento. Si bien se menciona la valoración de cada recomendación y cada enunciado de evidencia, no se indica que estudio(s) corresponden a la evidencia que sirvió para sustentar dichas recomendaciones. Por lo tanto, no es posible valorar si las recomendaciones brindadas son pertinentes para la población mencionada. Se debe mencionar que en otra sección de la guía, en la sección descriptiva de C-A, se hace referencia a diferentes tipos de estudios, tales como: estudios in vitro, series de casos, observacionales (Shields, Nguyen, et al., 2017) y ECA (Carmeli et al., 2016; Lucasti et al., 2013; Vazquez et al., 2012; Wagenlehner et al., 2016). Cabe resaltar que ninguno de estos ECA evaluó a la población objetivo del dictamen. Por otro lado, dado que no se señala la evidencia de respaldo, no se describe las fortalezas y limitaciones de la misma. Finalmente, respecto al conflicto de interés, 4 de los 7 autores reportaron tener conflictos con la empresa (Pfizer) comercializadora de C-A. Todo ello, disminuye la calidad de las recomendaciones aquí planteadas.

¹⁰ Las consecuencias deseables superan claramente a las consecuencias indeseables

¹¹ Estudios no analíticos (p. ej. estudios de antes y después no controlados, informes de casos, series de casos).

ii. Evaluación de Tecnologías Sanitarias

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections. (NICE, 2022)



Esta ETS desarrollada por NICE expone la evaluación de C-A en pacientes con infecciones graves causadas por bacterias gram negativas resistentes a medicamentos, como por ejemplo enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo OXA-48. Esta población incluiría a la población objetivo del presente dictamen (pacientes adultos con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas).



Tras la evaluación, NICE recomienda el uso C-A como una opción para tratar infecciones graves causadas por bacterias gram negativas resistentes a los medicamentos. Siguiendo el consejo de especialistas en microbiología o enfermedades infecciosas, NICE menciona que los clínicos deben ofrecer C-A solo si hay pocas opciones de tratamientos alternativos. Esto incluye, entre otros, infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo OXA-48, y solo si: a) la susceptibilidad microbiológica o las pruebas genéticas han confirmado que la infección es susceptible a ceftazidima-avibactam o b) existe una necesidad urgente de tratar una infección que se espera que sea susceptible a ceftazidima-avibactam y los resultados de las pruebas microbiológicas o genéticas aún no están disponibles, y cuando hay pocas opciones de tratamiento alternativas.



Respecto a la eficacia de C-A, NICE señala que la evidencia clínica disponible sobre C-A es limitada para generalizar los resultados a infecciones resistentes a múltiples fármacos causadas por enterobacterias productoras de OXA-48. NICE evaluó, además de la evidencia presentada por la empresa comercializadora de C-A (Pfizer), la revisión bibliográfica de la Unidad de Investigación de Políticas en Métodos Económicos de Evaluación en Intervenciones de Salud y Atención Social (EEPRU¹², por sus siglas en inglés). Los estudios identificados correspondieron a cuatro ECA que compararon C-A frente a meropenem en pacientes con neumonía intrahospitalaria (Carmeli et al., 2016), C-A frente a la mejor terapia de soporte en pacientes con IUc o infección intraabdominal (Torres et al., 2018), C-A frente a imipinem-cilastatin en pacientes con IUc (Vazquez et al., 2012) y C-A frente a doripenem en pacientes con IUc (Wagenlehner et al., 2016). NICE indicó que estos estudios evaluaban infecciones susceptibles a carbapenémicos; mientras que la evaluación de NICE se centra en el uso de ceftazidima-avibactam en infecciones

¹² EEPRU es un programa colaborativo de investigación entre las universidades de York y Sheffield, establecida en 2019. Su objetivo es proporcionar evidencia para ayudar al Departamento de Salud y Atención Social, los organismos independientes, el NHS y la atención social a hacer el mejor uso de los escasos recursos para maximizar los beneficios. (<https://eepru.sites.sheffield.ac.uk/>)

infecciones resistentes a múltiples antibióticos (lo cual incluye a los carbapenémicos). De esta forma, NICE considera que estos estudios no brindan información relevante para evaluar C-A en infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas (específicamente las de tipo OXA-48).

Asimismo, la EEPRU identificó seis estudios observacionales en pacientes con infecciones resistentes a los medicamentos productoras de carbapenemasas de tipo OXA-48 tratadas con C-A (Alraddadi et al., 2019; De la Calle et al., 2019; Katchanov et al., 2018; Lim et al., 2020; Sousa et al., 2018; Temkin et al., 2017), pero cinco de ellos fueron estudios de un solo brazo. NICE indicó que estos estudios observacionales tuvieron tamaños de muestra pequeños debido a la baja prevalencia de bacterias productoras de OXA-48 e incluyeron a personas con una amplia gama de características que probablemente habrían afectado su pronóstico y su respuesta al tratamiento (p. ej. comorbilidades, tiempo de infección, lugar de infección, entre otros). No obstante, fueron considerados por NICE dada la escasa evidencia disponible que evaluara C-A en las infecciones de tipo OXA-48. Cabe señalar que un estudio observacional que sí compara C-A frente a otros antibióticos en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (Alraddadi et al., 2019) ha sido incluido como parte del cuerpo de evidencia para la presente evaluación y se describirá más a detalle en la sección iv. estudios observacionales. Así, NICE concluyó que con los ensayos clínicos y los estudios observacionales disponibles la generalización de los resultados hacia el uso de C-A en infecciones resistentes a múltiples medicamentos causadas por enterobacterias productores de OXA-48 es limitada.

Dada la falta de ensayos clínicos generalizables o datos observacionales específicamente para enterobacterias productores de OXA-48 resistente a múltiples antibióticos, NICE consideró que el uso de datos de estudios de susceptibilidad in vitro como un subrogado de desenlaces clínicos era razonable, aunque indicó que los resultados son inciertos. Si bien NICE tomó en cuenta los resultados de estudios de susceptibilidad in vitro, también señaló que estos tienen la limitación de que no reflejarían los factores clínicos de un paciente que afectan la respuesta al tratamiento o si la penetración tisular del antimicrobiano difiere según el sitio de infección. No obstante, se menciona que los expertos clínicos explicaron que, en ausencia de evidencia alternativa y mejores estimaciones, el uso de la susceptibilidad como predictor de los resultados clínicos presentados por EEPRU fue razonable. NICE concluyó que la susceptibilidad era un sustituto razonable de los resultados clínicos, pero reconoció que introducía incertidumbre.

Sobre la costo-efectividad, NICE concluyó que el uso de C-A es costo efectivo para su sistema de Salud, considerando un acuerdo comercial de 3 años con la industria, en el que se daría un pago trimestral a la industria, que no depende del volumen de C-A suministrado al sistema de salud del Reino Unido, por un periodo de tres años con opción de extenderse



hasta por 10 años. Para el análisis de costo-efectividad NICE comparó C-A frente a la terapia basada en colistina o aminoglucósidos en pacientes susceptibles a estos antibióticos, y C-A frente a la terapia de rescate con múltiples fármacos¹³ en pacientes resistentes a terapias basadas en colistina o aminoglucósidos. Es importante mencionar que NICE resaltó dos aspectos importantes sobre los comparadores: i) para NICE fue apropiado considerar a las terapias basadas en colistina o en aminoglucósidos por separado porque están asociados con un riesgo de toxicidad renal, que es mayor con la colistina que con los aminoglucósidos. ii) aproximadamente al 20 % de los los pacientes con infección por bacterias gram negativas resistentes a múltiples fármacos, no se les ofrecería colistina o un aminoglucósido, incluso si no hubiera otro antimicrobiano efectivo disponible, esto debido a que tienen riesgo de daño renal grave y potencialmente irreversible.



Para la estimación de la costo-efectividad, NICE consideró los siguientes aspectos: i) resultados de estudios in vitro, ii) un horizonte temporal de 20 años, iii) el aumento de la resistencia a C-A en un 5 % durante 20 años y iv) que al 20 % de los pacientes no se les ofrecerían regímenes de tratamiento basados en colistina o aminoglucósidos. Tras el análisis, NICE señaló que existía un alto grado de incertidumbre en torno a esta estimación debido a las incertidumbres en los resultados del modelo y en la estimación de los beneficios no capturados; por ejemplo, actualmente la población que recibe C-A sería 2 o 3 veces mayor a lo estimado por EEPRU, o que se ha subestimado el beneficio de C-A porque no se consideró la resistencia a largo plazo de los antibióticos comparadores.



Finalmente, es relevante comentar que NICE consideró para su decisión el contexto clínico de la población evaluada. Así señaló que las infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes (entre ellas aquellas productoras de carbapenemasas, específicamente las de tipo OXA-48) reflejan una necesidad insatisfecha, además de representar una carga significativa para los pacientes y sus familias, aumentando la mortalidad de los pacientes con dichas infecciones.

iii. Estudios observacionales

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

Este estudio observacional retrospectivo comparativo, evaluó el uso de C-A frente a otros antibióticos, en pacientes con infecciones por enterobacterias resistentes a

¹³ Tratamiento con múltiples agentes que de forma aislada no se espera que sean efectivos, pero podría haber algún beneficio cuando se usa en combinación.

carbapenémicos (ERC). Se incluyeron a pacientes adultos, de ambos sexos, con infección clínicamente establecida ocasionada por ERC evidenciada por cultivos microbiológicos, que recibieron C-A (entre diciembre del 2017 a agosto 2018) u otros antibióticos (entre enero del 2017 a noviembre 2017), independientemente del sitio de infección. Cabe mencionar que el 30 % de los pacientes incluidos tuvieron IUc. Asimismo, si bien no se describe la proporción de pacientes con infección por ERC que producen carbapenemasas, este estudio fue incluido dado que más del 90 % de los casos de resistencia a los carbapenémicos es debido a la producción de carbapenemasas (Jing et al., 2022; Perera et al., 2022).

Los desenlaces de interés fueron 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

Se incluyeron 38 pacientes, de los cuales 10 recibieron C-A y 28 recibieron otros antibióticos. El 30 % (3/10) del grupo C-A y el 28.6 % (8/28) del grupo de otros antibióticos correspondieron a pacientes con IUc. Del grupo que recibieron otros antibióticos, el 75 % (21/28) recibieron colistina, el 75 % (21/28) recibieron carbapenémicos, el 32 % (9/28) recibieron tigeciclina, el 29 % (8/28) recibieron aminoglucósidos, el 14 % (4/28) recibieron quinolonas, el 3.6 % (1/28) recibieron trimetoprima/sulfametoxazol y el 3.6 % (1/28) recibieron aztreonam. De todos ellos, la mayoría (89 %) recibieron combinaciones de estos antibióticos.

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

Remisión clínica: no se presentó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.14$) entre C-A [8/10 (80 %)] vs. otros antibióticos [15/28 (53.6 %)] para este desenlace.

Análisis crítico

Además de las limitaciones inherentes al tipo de estudio observacional retrospectivo, las cuales limitan su validez para establecer causalidad, este estudio incluyó un tamaño de muestra pequeño ($n=38$), de los cuales 10 recibieron C-A. El pequeño tamaño de muestra genera baja precisión en las estimaciones y bajo poder estadístico para identificar diferencias. A ello se le suma que los pacientes proceden de un solo establecimiento (los mecanismos de resistencia bacteriana pueden variar entre servicios y establecimientos) y

que el ingreso de los participantes al estudio no fue de manera aleatoria; lo cual también disminuye la validez interna del estudio. Adicionalmente, tampoco se realizó un análisis que permitiera controlar por variables confusoras conocidas (el antecedente de trasplante y tiempo de inicio de la terapia antibiótica), presenta riesgo de sesgo en la selección de participantes, la recolección de la información y la falta de control de las variables confusoras; por lo cual su nivel de validez interna no permite establecer causalidad.

Por otro lado, es importante mencionar que si bien no se describe la proporción de pacientes cuya infección es resistente a los carbapenémicos debido a la producción de carbapenemasas (característica de la población objetivo), los resultados se consideran generalizables a la población objetivo del presente dictamen (pacientes con IUc por enterobacteria productoras de carbapenemasas), ya que más del 90 % de los casos de resistencia a los carbapenémicos es debido a la producción de carbapenemasas (Jing et al., 2022; Perera et al., 2022).

En referencia a la recolección de la información, 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, sesgo de selección 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, introducen sesgo de selección, 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 otros antibióticos. Si bien los investigadores explicaron que fue debido a la 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 antibiótico. Además, es probable que la prevalencia del patógeno, o sus mecanismos 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).



Finalmente, los resultados de este estudio observacional no muestran diferencias entre C-A y otros antibióticos, incluidos colistina, como tratamiento para pacientes con infección intrahospitalarias ocasionadas por ERC. No obstante, no se puede determinar la eficacia de las intervenciones evaluadas debido a que su diseño no permite establecer una relación de causalidad. Además, dadas las limitaciones de este estudio, debemos tomar con cautela los resultados reportados.



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



Este estudio observacional retrospectivo comparativo, evaluó C-A frente a combinaciones de antibióticos como: carbapenémico + aminoglucósido, carbapenémico + colistina, u otros antibióticos, incluyendo la monoterapia con aminoglucósidos o colistina, en pacientes con bacteriemia causada por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos (KpRC). Se debe mencionar que el 11.9 % de los pacientes incluidos tuvieron IU como infección primaria.

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. Los desenlaces de interés fueron 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. Respecto a la seguridad, se evaluó la falla renal definida 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, de los cuales 13 recibieron C-A y 96 recibieron combinaciones o monoterapias de otros antibióticos. Los otros antibióticos recibidos fueron carbapenémico + aminoglucósido (n=25), carbapenémico + colistina (n=30) u otros agentes (n=41). Dentro de estos otros agentes, se encontraba la monoterapia con colistina (n=4), además de la monoterapia con carbapenémicos (n=8), aminoglucósidos (n=11), tigeciclina (n=4) o ciprofloxacino (n=2); o las combinaciones de colistina + tigeciclina (n=3), aminoglucósido + tigeciclina (n=2), aminoglucósido + cefepime (n=1) y aminoglucósido + colistina + aztreonam (n=1). De esta forma, en el grupo control, solo 4 recibieron colistina en monoterapia (comparador de la pregunta PICO del presente dictamen).

Sobrevida a los 30 días: No se reportó diferencias estadísticamente significativas entre C-A (92 %, 12/13) frente a los que recibieron cualquiera de los antibióticos control (69 %, 66/96) (p=0.10). Cabe mencionar que aquellos que recibieron otras combinaciones de antibiótico (lo que incluye a la monoterapia de colistina) reportaron 68 % (28/41) de sobrevida a los 30 días.

Sobrevida a los 90 días: Se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre C-A (92 %, 12/13) y los antibióticos control (55 %, 53/96), p=0.01; o frente al grupo que recibió otros antibióticos, que incluye a la monoterapia de colistina (49 %, 20/41), p=0.008.

Éxito clínico: Se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre C-A (85 %, 11/13) y los otros antibióticos control (40.6 %, 39/96) (p=0.006); o frente a al grupo que recibió otros antibióticos, que incluye a la monoterapia de colistina (37 %, 15/41), p=0.004. Cabe mencionar que los investigadores señalan que los 5 pacientes con IU del grupo C-A, todos ellos fueron parte del aquellos que tuvieron éxito clínico y sobrevivieron a los 90 días.

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



Análisis crítico

Las limitaciones de este estudio están 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.



Sobre el tamaño de muestra, los autores 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 sobrevivencia a los 30 días entre los pacientes que recibieron C-A frente a los otros antibióticos, podría ser atribuible al pequeño tamaño de muestra y la falta de poder estadístico.



Si bien este estudio incluye a pacientes con IU, sin conocer qué proporción corresponde a infecciones por bacteria productoras de carbapenemasas, podría incluir a la población de interés para el presente dictamen tomando en cuenta que un alto porcentaje (más del 90 %) de las IU por bacterias resistentes a carbapenémicos son debido a la producción de enzimas carbapenemasas (Jing et al., 2022). Por otro lado, este estudio se centró sólo en bacteriemias causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, excluyendo a pacientes con bacteriemias secundarias a IU causadas por otras enterobacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos (o productoras de carbapenemasas) (p. ej. *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* o *Proteus mirabilis*) que son algunos de los agentes bacterianos de interés dentro de la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Por lo cual los resultados de este estudio podrían no ser generalizables a toda la población objetivo del dictamen.

Asimismo, existen otras limitaciones relacionadas a la selección de participantes y la recolección de la información que son importantes de señalar. Debido al diseño de estudio, el investigador tiene la información de la exposición y el desenlace al mismo tiempo; por lo tanto, la selección de participantes podría verse sesgada (p. ej. podría haber mayor proporción de participantes con desenlaces favorables en alguno de los dos grupos de comparación). Por otro lado, los autores no describen como se recolectó o si se verificó la

información, que tipo de fuente de información utilizaron, etc. De esta forma, existe riesgo de sesgo de información.

Por otro lado, se observó equilibrio en las características basales: 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 compromiso renal, las cuales no fueron consideradas en el diseño o en el análisis de los datos. Es importante resaltar que debido a la naturaleza de este estudio (observacional retrospectivo) existe la posibilidad de que los grupos no hayan estado balanceados con respecto a otras variables confusoras no medidas, lo cual podría resultar en asociaciones espurias.

Finalmente, los resultados de este estudio sugieren un efecto favorable en la mortalidad a los 90 días y un menor porcentaje de falla renal¹⁴, a los 7 días y al final del tratamiento, a favor de aquellos que recibieron C-A. Esto podría dar indicios de que el tratamiento con C-A tiene un perfil de seguridad más favorable, en comparación con otros agentes antibióticos, entre ellos colistina. Tomando en cuenta las limitaciones de este estudio (tamaño muestral, selección de participantes, recolección de la información, las características basales y falta de control de variables confusoras) y su diseño, no se podría establecer causalidad entre el tratamiento recibido y los desenlaces obtenidos. Sin embargo, los resultados presentados 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 evaluó 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 señalar que el 13.9 % de los pacientes incluidos tuvieron IU. El estudio CRACKLE (Fouts D., 2021) es un estudio observacional prospectivo que recopiló datos clínicos y microbiológicos de 18 hospitales de los Estados Unidos a una base centralizada y estandarizada. El estudio CRACKLE incluyó a todos los pacientes hospitalizados con 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.

¹⁴ 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.

Se incluyeron (del estudio CRACKLE) a todos los pacientes que recibieron tratamiento con C-A o colistina (solo uno de estos medicamentos, no ambos) entre el 24 de diciembre de 2011 al 1 de mayo de 2016. Se excluyeron a los pacientes que recibieron colistina y C-A dentro de las 24 horas. Los autores definieron las infecciones en base a 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.



Los desenlaces de interés fueron mortalidad a los 30 días y seguridad. 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 (incidencia de insuficiencia renal) 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 Pitt¹⁵, 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. Asimismo, evaluaron los resultados a través del “*desirability of outcome ranking*” (DOOR)¹⁶, para estimar la probabilidad de que un paciente tenga un mejor resultado (eficacia y seguridad) si recibe C-A frente a colistina. Para la presente evaluación se tomó en consideración los resultados de la estimación del DOOR, dado que su estimación está basada en los desenlaces previamente mencionados (mortalidad y seguridad).

Resultados

Se incluyeron a 137 pacientes con infección por ERC, de los cuales 38 recibieron C-A y 99 recibieron colistina. El 16 % (6/38) del grupo C-A y el 13 % (13/99) del grupo colistina, correspondieron a pacientes con IU.

Mortalidad a los 30 días (n=137): Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de aquellos que recibieron C-A (8 %, 3/38) vs. Colistina (33 %, 33/99). Así, el

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

porcentaje de muertes, ajustado por IPTW, en cada grupo fue 9 % (IC 95 %: 3 - 20) y 32 % (IC 95 %: 23 - 41), respectivamente ($p=0.001$).

Seguridad (n=72): De los 72 participantes evaluados para seguridad, 26 recibieron C-A y 46 recibieron 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 % (IC 95 %: 3-19) vs. 13 % (IC 95 %: 4-24), respectivamente.

DOOR: Los análisis DOOR indicaron que la probabilidad ajustada por IPTW de un mejor resultado con C-A que con colistina es del 64 % (IC 95 %: 53 % a 75 %).

Análisis critico

Dentro de las limitaciones de este estudio, está 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, otras infecciones, 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. Por lo tanto, 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, el estudio no especifica la proporción de pacientes cuya infección es resistente a los carbapenémicos debido a la producción de enzimas carbapenemasas; a pesar de esta limitación, la población de interés podría estar considerada tomando en cuenta que más del 90 % de las infección por ERC son debido a este mecanismo (Jing et al., 2022). Por otro lado, la proporción de pacientes con IU incluida en este estudio fue de 13.9 %, esta baja proporción podría afectar la generalización de los resultados.

Finalmente, si bien este 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 para aquellos que recibieron C-A, dada sus limitaciones (diferencias en las características basales) y debido a su diseño, no se podría establecer una relación causal entre el uso de



Erradicación microbiológica: Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.021$) a favor de C-A en comparación con otros antibióticos. Así, el 94 % (33/35) del grupo C-A y el 67.7 % (21/31) del grupo control lograron un cultivo negativo dentro de los 10 días de iniciada la infección.



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 C-A frente a otros antibióticos, entre ellos colistina. Para el día 4, el Δ puntaje SOFA promedio, con respecto al basal, fue: -1.80 ± 0.73 para el grupo que recibió C-A y $+0.84 \pm 0.50$ para el grupo que recibió otros antibióticos. Para el día 10, el Δ puntaje SOFA promedio, 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.



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



Análisis crítico

Este estudio presenta limitaciones relacionadas a la selección de los participantes y recolección de la información. 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. A ello se le suma el diseño de estudio (observacional retrospectivo), en el cual los investigadores disponen de 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 ello, ambos aspectos podrían introducir sesgo de información y selección al estudio.

Asimismo, presenta otras limitaciones relacionadas al balance en 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, infecciones concomitantes, trasplante de órganos, etc.), tiempo desde la infección al inicio del tratamiento, entre otras; las cuales pueden afectar la gravedad de

C-A y los desenlaces evaluados. Sin embargo, estos resultados son útiles, 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 estudio observacional retrospectivo comparativo, evaluó C-A frente a otros agentes antibióticos para el tratamiento de infecciones ocasionadas por ERC en pacientes con ventilación mecánica procedentes de dos hospitales de Grecia. Cabe resaltar que el 3.9 % de la población de estudio correspondieron a pacientes que presentaron IU como infección primaria (característica de población objetivo 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 EA. La mejora del puntaje SOFA se definió como 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 en 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. El 86 % (31/36) del grupo control recibieron colistina (comparador establecido en la pregunta PICO) en monoterapia o en combinación con otros antibióticos.

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

Curación clínica: Se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.010$) a favor de C-A frente a otros antibióticos. Así, el 80.5 % (33/41) del grupo C-A y el 52.8 % (13/36) del grupo control alcanzaron la curación clínica.

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.

Por otro lado, si bien este estudio muestra resultados a favor de la terapia con C-A en términos de menor mortalidad, erradicación microbiológica, curación clínica y mejora del puntaje SOFA, en comparación con otros tratamientos antibióticos (principalmente colistina, comparador establecido en a PICO del presente dictamen) para el manejo de pacientes con infección por ERC que reciben ventilación mecánica; 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 causa - efecto entre el tratamiento con C-A y los efectos observados. No obstante, estos resultados podrían ser de utilidad para evaluar de manera descriptiva el perfil de seguridad de C-A.



V. DISCUSION

El presente dictamen preliminar tuvo por objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de C-A para el tratamiento de pacientes adultos con IUc causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas (población objetivo). Los desenlaces de interés fueron: respuesta clínica, respuesta microbiológica, mortalidad, calidad de vida y EA.



Luego de realizar la búsqueda de evidencia científica hasta mayo del 2022 considerando los términos relacionados a la intervención y la población, no se identificó evidencia específica que permita responder a la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. Es decir, no se identificaron GPC, ETS, RS de ECA, ECA fase III, fase II o estudios observacionales comparativos que evaluaran C-A en la población de objetivo. En tal sentido, se optó por ampliar los criterios de selección, e incluir los estudios que sirvieron para la aprobación del uso de C-A en pacientes con IUc, por parte de las agencias regulatorias como la FDA y la EMA, y los estudios que evaluaron IUc por ERC. Se consideró la inclusión de infecciones por ERC, indistintamente si describían o no que el mecanismo de resistencia era debido a la producción de carbapenemasas (característica de la población objetivo), tomando en cuenta que más del 90 % de la resistencia a carbapenémicos es debido a la producción de carbapenemasas (Jing et al., 2022). En referencia a las GPC, se incluyeron dos GPC consideradas de referencia por los médicos especialistas de EsSalud y una GPC que presenta recomendaciones para pacientes con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas (indistintamente del sitio de infección). De este modo, se incluyeron tres GPC (Hawkey et al., 2018; Paul et al., 2022; Tamma et al., 2022), dos ECA denominados REPRISE 1 y REPRISE 2 (Wagenlehner et al., 2016) y cuatro estudios observacionales comparativos (Alraddadi et al., 2019; Shields, Nguyen, et al., 2017; Tsolaki et al., 2020; van Duin et al., 2018).



Sobre las GPC, todas recomendaron el uso de C-A como tratamiento para las infecciones por ERC. La guía de ESCMID (Paul et al., 2022) recomienda el uso de C-A para pacientes con infección por ERC, indistintamente del sitio de infección. Dado que la recomendación está dirigida a una población más amplia (IUc y otras fuentes de infección), la guía de ESCMID incluyó estudios que evaluaron IUc (incluidos en la presente evaluación) y estudios que evalúan pacientes con infección sistémica. Por su parte, la guía de la IDSA (Tamma et al., 2022) recomienda C-A en pacientes con IUc causadas por ERC, lo cual incluiría a los pacientes con infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (población objetivo), sin embargo, la guía basa dicha recomendación en evidencia que evalúa una población diferente, es decir pacientes con IUc causadas por bacterias susceptibles a carbapenémicos. En ese sentido, dicha recomendación podría no ser extrapolable a la población objetivo del presente dictamen. Por otro lado, la guía de la British Society for

Antimicrobial Chemotherapy (Hawkey et al., 2018), recomienda C-A en pacientes con infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas, no metalobetalactamasas. Aunque no especifica que las infecciones sean por enterobacterias gram negativas, la recomendación incluiría también a este tipo de gérmenes, lo cual es una característica de la población objetivo. No obstante, la guía no presenta la evidencia que sustente dicha recomendación, lo cual no permite conocer si la recomendación establecida es aplicable o no a la población objetivo del presente dictamen.

Por otro lado, las guía de ESCMID y la IDSA no mencionan a colistina como opción de tratamiento para estos mismos pacientes. Por su parte la guía de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy recomienda el uso de polimixinas (incluida colistina) para una población más amplia (pacientes con infecciones multirresistentes) que abarca a pacientes con varios sitios de infección y por bacterias con diversos mecanismos de resistencias, y que podrían ser o no resistentes a carbapenémicos. Además, no describe la evidencia de respaldo por lo cual no podríamos conocer si dicha recomendación es extrapolable a la población objetivo del presente dictamen.

En relación con la ETS, el NICE recomendó el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gram negativas, lo cual incluye, pero no se limita a, infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48, y solo si: la susceptibilidad microbiológica o las pruebas genéticas han confirmado que la infección es sensible a C-A o existe una necesidad urgente de tratar una infección que se espera que sea sensible a C-A y los resultados de las pruebas microbiológicas o genéticas aún no están disponibles, y hay pocas opciones de tratamiento alternativas (NICE, 2022). El NICE indicó que la evidencia para esta recomendación derivó principalmente de estudios observacionales retrospectivos que incluyen pacientes con tipos mixtos de infecciones, con fuentes heterogéneas y diversos grados de gravedad clínica (Alraddadi et al., 2019; De la Calle et al., 2019; Katchanov et al., 2018; Lim et al., 2020; Sousa et al., 2018; Temkin et al., 2017). Y que si bien se identificaron ECA que evaluaron C-A, estos no se realizaron en las poblaciones de interés para esta evaluación y ofrecieron datos limitados sobre la carbapenemasas tipo OXA-48 (el mecanismo de resistencia de interés para la evaluación de NICE). Asimismo, NICE consideró que la susceptibilidad in vitro era un indicador razonable de los resultados clínicos, pero que con cierto nivel de incertidumbre. Esto debido a que los datos in vitro no tendrían en cuenta los factores clínicos que afectan la respuesta al tratamiento (p. ej. la penetración de tejidos antimicrobianos según los sitios de infección); sin embargo, en ausencia de evidencia alternativa y mejores estimaciones, el uso de la susceptibilidad como predictor de los resultados clínicos en el modelo de evaluación era razonable.



Asimismo, el NICE comparó C-A frente a las terapias antibióticas disponibles, principalmente combinaciones de dos o tres agentes, entre ellos los esquemas basados en colistina (NICE, 2022). NICE consideró que los pacientes podrían recibir varios tipos de combinaciones de antibióticos, y estableció dos grupos: aquellos susceptibles o no susceptibles a la terapia basada en colistina o a la terapia basada en aminoglucósidos. NICE estableció como apropiado considerar a la colistina y los aminoglucósidos por separado de otros antimicrobianos indicando que estos se asocian con un mayor riesgo de toxicidad renal, que es mayor con colistina que con aminoglucósidos. Los expertos clínicos de NICE también explicaron que a una proporción de pacientes (aproximadamente 20 %) con riesgo de daño renal grave y potencialmente irreversible no se les ofrecería colistina o aminoglucósidos en la práctica, incluso si no se dispusiera de otros antimicrobianos efectivos. Tomando en cuenta estos aspectos, NICE consideró que la aprobación de uso de C-A sería costo-efectivo para el sistema de salud inglés.



Por otro lado, los estudios pivotes de C-A (RECAPTURE 1 y RECAPTURE 2) evaluaron una población de pacientes distinta a la población objetivo por lo cual no brinda evidencia específica que permita responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Los ECA RECAPTURE 1 y RECAPTURE 2 (Wagenlehner et al., 2016) son estudios de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de C-A frente a doripenem, para el tratamiento de IUc causadas por bacterias gram negativas susceptibles a carbapenémicos. Siendo la población objetivo pacientes con IUc causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, es decir resistentes a los carbapenémicos, la población evaluada por estos dos estudios fue distinta a la población de la pregunta PICO del presente dictamen. Por lo tanto, no brindan evidencia que permita responder de manera específica a la pregunta PICO; sin embargo, se debe precisar que los resultados mostraron que el perfil de seguridad de C-A fue similar al de doripenem (carbapenémico). Así, para los pacientes que no pueden recibir carbapenémicos, el uso de C-A podría ser una opción de tratamiento; lo cual es relevante dado que uno de los motivos por el que un paciente con IUc no podría recibir carbapenémicos sería que la infección es resistente a ellos. Y en esa medida, las IUc causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas podrían ser consideradas como poblaciones en las que C-A sería una opción de tratamiento.

En referencia a los estudios observacionales, estos cuatro estudios evaluaron pacientes con infecciones causadas por ERC, las cuales incluyeron pacientes con IUc. La proporción de pacientes con IUc estuvo entre el 3.9 % y el 30 %. Respecto al germen infectante, es importante mencionar que si bien no se describió la proporción de pacientes cuyas infecciones fueron por bacterias productoras de carbapenemasas, se considera que las infecciones incluían este tipo de gérmenes, considerando que más del 90 % de las infecciones por ERC son debido a la producción de enzimas carbapenemasas (Jing et al., 2022). Respecto al antibiótico comparador, el estudio de van Duin et al. comparó C-A frente

a colistina (van Duin et al., 2018), los otros tres estudios evaluaron C-A frente a varios antibióticos, entre los cuales colistina representaba el tratamiento utilizado, en monoterapia o en combinación, entre el 40 % y el 86 % de los grupos controles (Alraddadi et al., 2019; Shields, Nguyen, et al., 2017; Tsolaki et al., 2020).



Los resultados de estos estudios fueron discrepantes en cuanto a la mortalidad, por un lado, Van Duin et al. y Tsolaki et al. mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de C-A (8 %), en comparación con colistina (33 %), en la mortalidad a los 30 días, (Van Duin et al.), y a favor de C-A (80.5 %) frente a otros tratamientos (61.1 %), en la sobrevivencia a los 28 días (Tsolaki et al.). Sin embargo, los resultados presentados por Alraddadi et al. y Shield et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre C-A y otros antibióticos en la proporción de muertes a los 30 días de inicio del tratamiento.



Asimismo, los resultados respecto a la remisión clínica fueron a favor de C-A en dos de los tres estudios que evaluaron este desenlace (Shields, Nguyen, et al., 2017; Tsolaki et al., 2020). En contraste, el tercer estudio (Alraddadi et al., 2019) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre C-A y otros antibióticos, a pesar de que tener resultados similares y definir de similar manera este desenlace con respecto al estudio de Shields et al. 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. Así, reportó un mayor porcentaje de pacientes con cultivos microbiológicos negativos a los gérmenes causantes de la infección dentro de los 10 días desde el inicio de la infección para el grupo C-A frente a otros antibióticos, entre ellos colistina en un 86 % de pacientes del grupo control.

Con respecto a la seguridad, los resultados presentados por Shield et al. y Van Duin et al. (Shields, Nguyen, et al., 2017; van Duin et al., 2018) sugieren una menor incidencia de daño renal para C-A en comparación con colistina para pacientes con infección por ERC (van Duin et al., 2018) y en comparación con otros antibióticos en pacientes con bacteriemia causada por KpRC (Shields, Nguyen, et al., 2017). 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. Por su parte, los resultados de Shield et al. mostraron similares proporciones de daño renal a las 48 horas entre C-A y el grupo control; pero en 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 (donde el 40 % recibió colistina en monoterapia o en combinación). Cabe mencionar que Tsolaki et al., aunque no mostraron resultados de EA, señalaron que no encontraron diferencias entre los grupos en las pruebas de función hepática, renal y de coagulación. De este modo, los resultados de estos estudios muestran que C-A tienen un perfil de seguridad similar o mejor (en términos de nefrotoxicidad) que el de la colistina.

Es relevante indicar que los cuatro estudios observacionales presentan una serie de limitaciones inherentes al diseño del estudio. Además, del pequeño tamaño de muestra, la comparabilidad de los grupos de tratamiento, el control de variables confusoras y la generalización de los resultados. Así, por ejemplo, es probable que el pequeño tamaño de muestra no haya permitido identificar diferencias en la mortalidad o en la remisión clínica entre los grupos evaluados en dos de los estudios observacionales (Alraddadi et al. y Shield et al.). 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 que en el estudio de Van Duin et al. sí lo fue. De manera similar para el desenlace de remisión clínica entre los resultados Alraddadi et al. y Shield et al. como se mencionó anteriormente. A esta reducción del poder estadístico, por el reducido tamaño de muestra, se le suma los desbalances en las características basales entre los grupos de comparación; tales como comorbilidades, antecedente de trasplante, etc. descritos a continuación.

Sobre 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 estudios mostraron un balance en las características basales evaluadas entre los grupos (Shields, Nguyen, et al., 2017; Tsolaki et al., 2020). Por otra parte, 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.

Con respecto al control de 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, Nguyen, 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 en 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 causal 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 en una población de pacientes con infección por ERC, que incluye a la población objetivo. Así, en términos generales C-A muestra un perfil de seguridad adecuado, con una menor incidencia de EA nefrotóxicos frente a colistina.

Por otro lado, 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 inhibitor de betalactamasas (avibactam) distinto al de la colistina; la cual no puede contrarrestar la actividad de las enzimas carbapenemasas responsables de la resistencia a los antibióticos. Por ello, C-A podría considerarse una alternativa de tratamiento para las IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. 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 IUc (98.5 %; IC 95 %: 97.5 a 99.4) (Li et al., 2019).

El uso de colistina, comparador establecido en la pregunta PICO, incrementa el riesgo de EA relacionados a falla renal, lo cual incrementaría la mortalidad del paciente. En EsSalud, los pacientes adultos con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas recibirían colistina como alternativa de tratamiento. Es importante considerar dos aspectos en el tratamiento con colistina para estos pacientes. Primero que el mecanismo de acción de colistina no es específico para las bacterias productoras de carbapenemasas, sino que funciona como un agente tensioactivo que altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana produciendo muerte celular (MacLaren & Spelman, 2022). Segundo, que el uso de colistina representa riesgo de toxicidad renal, reportándose nefrotoxicidad entre el 20 % y 68.5 % de los pacientes tratados con este antibiótico (Arrayasillapatorn et al., 2021; Hartzell et al., 2009; Kubin et al., 2012; Pogue et al., 2011; Shields, Anand, et al., 2017). Además, el uso de colistina, en comparación con los antibióticos carbapenémicos, tiene >3 veces el riesgo de nefrotoxicidad (OR=3.31; IC 95 %: 1.54 a 7.08) en pacientes con infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram negativas, incluyendo IUc (Paul et al., 2010). Pero sobre todo es que la nefrotoxicidad inducida por colistina está relacionada al aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas multirresistentes, incluyendo a los resistentes a los carbapenémicos (HR=1.74; IC 95 %: 1.06 a 2.86; $p=0.028$) (Arrayasillapatorn et al., 2021). Por lo cual, los médicos especialistas señalan que, si bien la colistina podría brindarse como una alternativa de tratamiento, representa un riesgo para la seguridad del paciente con IUc. A todo esto, se le suma que el riesgo de nefrotoxicidad podría ser mayor en los pacientes con factores de riesgo como insuficiencia renal preexistente, la edad



avanzada, el uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, entre otros factores (MacLaren & Spelman, 2022), que también pueden estar presentes en pacientes con IUc. Por lo tanto, el uso de colistina representa un riesgo para la seguridad de la población objetivo del presente dictamen; y por ello existe la necesidad de evaluar una alternativa antibiótica, más específica y con mejor perfil de seguridad que el tratamiento actual disponible. Aproximadamente el 20 % de las los pacientes con infección por bacterias gram negativas resistentes a múltiples fármacos, no se les ofrecería colistina o un aminoglucósido, incluso si no hubiera otro antimicrobiano efectivo disponible, esto debido a que tienen riesgo de daño renal grave y potencialmente irreversible.



Por todo lo expuesto, considerando que: i) los pacientes adultos con IUc causada^s por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas, recibirían colistina como opción de tratamiento; ii) la terapia con colistina es una terapia inespecífica para las bacterias productoras de carbapenemasas, con un riesgo más elevado de nefrotoxicidad que otros antibióticos (aproximadamente al 20 % de pacientes no se les ofrecería colistina, incluso si no hubiera otro antimicrobiano efectivo disponible, debido al riesgo de daño renal grave y potencialmente irreversible); iii) los estudios observacionales sugieren que C-A tienen un perfil de seguridad similar o mejor (en términos de daño renal) al de otros antibióticos, incluyendo a colistina; iv) las tres GPC evaluadas recomendaron el uso de C-A en infecciones por ERC, las que en su mayoría (> 90 %) son por bacterias productoras de carbapenemasas, en tanto que dos de las tres guías no mencionan a colistina como opción de tratamiento para estos pacientes; v) la ETS recomienda el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gram negativas, en comparación con la terapia basadas en colistina, basándose en estudios observacionales e in vitro, resaltando que es una necesidad medica insatisfecha y que 20 % de los pacientes no podrían recibir colistina incluso si no hubiese otra alternativa debido a la nefrotoxicidad y vi) existe plausibilidad biológica dado que el mecanismo de acción de C-A esta dirigido a contrarrestar el efecto de las carbapenemasas producidas por las enterobacterias gram negativas responsables de la infección en pacientes con IUc (población objetivo); podemos concluir que C-A podría considerarse como una alternativa^s de tratamiento para el control de la infección en pacientes adultos con IUc causada^s por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.



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 con colistina como tratamiento de pacientes adultos con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.
- No se identificaron ETS, RS o ECA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Tras ampliar los criterios de selección, se identificaron tres GPC, una ETS y cuatro estudios observacionales comparativos.
- Las tres GPC recomiendan el uso de C-A para pacientes con ERC, lo cual incluye a las infecciones por bacterias productoras de carbapenemasas. Dos de las tres guías no mencionan a colistina como opción de tratamiento para estos pacientes. La tercera guía recomienda el uso de polimixinas (incluyendo a colistina) en pacientes con infecciones por bacterias multirresistente, pero no muestra la evidencia de sustento.
- La ETS recomienda el uso de C-A como tratamiento de infecciones graves resistentes a medicamentos causadas por bacterias gram negativas, en comparación con la terapia basadas en colistina, basándose en estudios observacionales e in vitro, resaltando que es una necesidad medica insatisfecha y que 20 % de los pacientes no podrían recibir colistina incluso si no hubiese otra alternativa debido a la nefrotoxicidad.
- Los estudios observacionales sugieren que el uso de C-A en pacientes con infecciones por ERC (incluyendo IUc por bacterias productoras de carbapenemasas) muestran una menor mortalidad, mejor respuesta clínica y mayor erradicación microbiológica frente a colistina y otras terapias conteniendo colistina. Tomando en cuenta las limitaciones de estos estudios observacionales no es posible establecer una relación causa - efecto entre el tratamiento con C-A y los efectos observados. No obstante, sí nos ofrecen una descripción de la actividad antibacteriana y el perfil de seguridad de C-A. Así, muestran que C-A tendría un perfil de seguridad similar o mejor (en términos de nefrotoxicidad).
- La terapia con colistina (comparador de la PICO de interés y tratamiento actualmente disponible en EsSalud), aumentaría el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad, lo cual aumentaría el riesgo de mortalidad en los pacientes de la población objetivo.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 046-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen es de un año 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



Almalki, M. A., & Varghese, R. (2020). Prevalence of catheter associated biofilm producing bacteria and their antibiotic sensitivity pattern. *Journal of King Saud University - Science*, 32(2), 1427-1433. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2019.11.037>

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>



Alvarez Villarraga, J. D., Iregui Parra, J. D., Cardenas, A. M., Chavarriaga, J., & Godoy, M. P. (2018). *Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto*. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1660528.pdf>



Arrayasillapatorn, N., Promsen, P., Kritmetapak, K., Anunnatsiri, S., Chotmongkol, W., & Anutrakulchai, S. (2021). Colistin-Induced Acute Kidney Injury and the Effect on Survival in Patients with Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections: Significance of Drug Doses Adjusted to Ideal Body Weight. *International Journal of Nephrology*, 2021, 7795096. <https://doi.org/10.1155/2021/7795096>

Carmeli, Y., Armstrong, J., Laud, P. J., Newell, P., Stone, G., Wardman, A., & Gasink, L. B. (2016). Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): A randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(6), 661-673. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30004-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30004-4)

Castón, J. J., Lacort-Peralta, I., Martín-Dávila, P., Loeches, B., Tabares, S., Temkin, L., Torre-Cisneros, J., & Paño-Pardo, J. R. (2017). Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*, 59, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>

Cruz-López, F., Martínez-Meléndez, A., Morfin-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Maldonado-Garza, H. J., & Garza-González, E. (2022). Efficacy and In Vitro Activity of Novel Antibiotics for Infections With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.884365>

De la Calle, C., Rodríguez, O., Morata, L., Marco, F., Cardozo, C., García-Vidal, C., Río, A. D., Feher, C., Pellicé, M., Puerta-Alcalde, P., Mensa, J., Soriano, A., & Martínez, J. A. (2019). Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), 520-524. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015>

Doesschate, T. ten, Vaart, T. W. van der, Damen, J. a. A., Bonten, M. J. M., & Werkhoven, C. H. van. (2020). Carbapenem-alternative strategies for complicated urinary tract infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Infection*, 81(4), 499-509. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.008>



Drug.com. (2022). *Avycaz (avibactam and ceftazidime) FDA Approval History*. Drugs.Com. <https://www.drugs.com/history/avycaz.html>

EAU. (2022). *EAU Guidelines on Urological Infections—THE GUIDELINE - Uroweb*. Uroweb - European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>



Eliakim-Raz, N., Babitch, T., Shaw, E., Addy, I., Wiegand, I., Vank, C., Torre-Vallejo, L., Joan-Miquel, V., Steve, M., Grier, S., Stoddart, M., Nienke, C., Leo, van den H., Vuong, C., MacGowan, A., Carratalà, J., Leibovici, L., Pujol, M., & RESCUING Study Group. (2019). Risk Factors for Treatment Failure and Mortality Among Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infection: A Multicenter Retrospective Cohort Study (RESCUING Study Group). *Clinical Infectious Diseases*, 68(1), 29-36. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy418>



EMA. (2022a). *Ficha tecnica o características del producto: Zavicefta*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_es.pdf

EMA. (2022b). *Zavicefta [Text]*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de EsSalud*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

Fang, J., Li, H., Zhang, M., Shi, G., Liu, M., Wang, Y., & Bian, X. (2021). Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Versus Polymyxin B and Risk Factors Affecting Clinical Outcomes in Patients With Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections a Retrospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 780940. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.780940>

FDA. (2019). *AVYCAZ (ceftazidime and avibactam) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2015*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s006lbl.pdf

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

Hartzell, J. D., Neff, R., Ake, J., Howard, R., Olson, S., Paolino, K., Vishnepolsky, M., Weintrob, A., & Wortmann, G. (2009). Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(12), 1724-1728. <https://doi.org/10.1036/599225>

Hawkey, P. M., Warren, R. E., Livermore, D. M., McNulty, C. A. M., Enoch, D. A., Otter, J. A., & Wilson, A. P. R. (2018). Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party†. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(suppl_3), iii2-iii78. <https://doi.org/10.1093/jac/dky027>



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>



Jing, N., Yan, W., Zhang, Q., Yuan, Y., Wei, X., Zhao, W., Guo, S., Guo, L., Gao, Y., Zhao, L., Shi, C., & Li, Y. (2022). Epidemiology and genotypic characteristics of carbapenem resistant Enterobacteriales in Henan, China: A multicentre study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 29, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.01.029>



Katchanov, J., Asar, L., Klupp, E.-M., Both, A., Rothe, C., König, C., Rohde, H., Kluge, S., & Maurer, F. P. (2018). Carbapenem-resistant Gram-negative pathogens in a German university medical center: Prevalence, clinical implications and the role of novel β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *PLoS ONE*, 13(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195757>

Kubin, C. J., Ellman, T. M., Phadke, V., Haynes, L. J., Calfee, D. P., & Yin, M. T. (2012). Incidence and predictors of acute kidney injury associated with intravenous polymyxin B therapy. *The Journal of Infection*, 65(1), 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.015>

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>

Lim, F. H., Modha, D. E., Collins, E., Westmoreland, D., Ashton, C., & Jenkins, D. R. (2020). An outbreak of two strains of OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital. *Infection Prevention in Practice*, 2(3), 100033. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2019.100033>

Lucasti, C., Popescu, I., Ramesh, M. K., Lipka, J., & Sable, C. (2013). Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: Results of a randomized, double-blind, Phase II trial. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(5), 1183-1192. <https://doi.org/10.1093/jac/dks523>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2018). Industry sponsorship and research outcome: Systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 44(10), 1603-1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5293-7>

MacLaren, G., & Spelman, D. (2022). *Polymyxins: An overview*. UpToDate. fecha de acceso: 26-06-2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/polymyxins-an-overview?search=colistin&source=search_result&selectedTitle=2~61&usage_type=default&display_rank=1#H2832943510



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

NICE. (2018a). *Urinary tract infection (lower): Antimicrobial prescribing*. NICE guideline [NG109]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533>



NICE. (2018b). *Urinary tract infection (recurrent): Antimicrobial prescribing* NICE guideline [NG112]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng112/resources/urinary-tract-infection-recurrent-antimicrobial-prescribing-pdf-66141595059397>



NICE. (2022). *Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections* [CorporatePage]. NICE; NICE. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/ceftazidime-with-avibactam>

Paul, M., Bishara, J., Levcovich, A., Chowars, M., Goldberg, E., Singer, P., Lev, S., Leon, P., Raskin, M., Yahav, D., & Leibovici, L. (2010). Effectiveness and safety of colistin: Prospective comparative cohort study. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(5), 1019-1027. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq069>

Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., de Waele, J., Daikos, G. L., Akova, M., Harbarth, S., Pulcini, C., Garnacho-Montero, J., Seme, K., Tumbarello, M., Lindemann, P. C., Gandra, S., Yu, Y., Bassetti, M., Mouton, J. W., ... Rodríguez-Baño, J. (2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(4), 521-547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>

Perera, P. D. V. M., Gamage, S., de Silva, H. S. M., Jayatilleke, S. K., de Silva, N., Aydin, A., Enne, V. I., & Corea, E. M. (2022). Phenotypic and genotypic distribution of ESBL, AmpC β -lactamase and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in community acquired (CA-UTI) and hospital acquired urinary tract infections (HA-UTI) in Sri Lanka. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, S2213-7165(22)00126-6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.05.024>

PLM [Internet]. (2022). *Ceftazidime-avibactam (ZAVICEFTA - PLM)*. Fecha de acceso 13 junio 2022.

https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zavicefta_solucion/131/101/65403/146



Pogue, J. M., Lee, J., Marchaim, D., Yee, V., Zhao, J. J., Chopra, T., Lephart, P., & Kaye, K. S. (2011). Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(9), 879-884. <https://doi.org/10.1093/cid/cir611>



Quale John. (2022). *Overview of carbapenemase-producing gram-negative bacilli. UpToDate*, acceso: 13/05/2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli?sectionName=TREATMENT&search=infeccion%20urinaria%20complicada&topicRef=16109&anchor=H8&source=see_link#H7



Sabih, A., & Leslie, S. W. (2022). Complicated Urinary Tract Infections. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436013/>

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., Anand, R., Clarke, L. G., Paronish, J. A., Weirich, M., Perone, H., Kieserman, J., Freedy, H., Andrzejewski, C., & Bonilla, H. (2017). Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. *PLoS ONE*, 12(3), e0173286. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173286>

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>

Soriano, A., Carmeli, Y., Omrani, A. S., Moore, L. S. P., Tawadrous, M., & Irani, P. (2021). Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Serious Gram-Negative Infections with Limited Treatment Options: A Systematic Literature Review. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(4), 1989-2034. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00507-6>

Sousa, A., Pérez-Rodríguez, M. T., Soto, A., Rodríguez, L., Pérez-Landeiro, A., Martínez-Lamas, L., Nodar, A., & Crespo, M. (2018). Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 3170-3175. <https://doi.org/10.1093/jac/dky295>

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>

Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D., & Clancy, C. J. (2022). Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciac268. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac268>



Temkin, E., Torre-Cisneros, J., Beovic, B., Benito, N., Giannella, M., Gilarranz, R., Jeremiah, C., Loeches, B., Machuca, I., Jiménez-Martín, M. J., Martínez, J. A., Mora-Rillo, M., Navas, E., Osthoff, M., Pozo, J. C., Ramos Ramos, J. C., Rodríguez, M., Sánchez-García, M., Viale, P., ... Carmeli, Y. (2017). Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(2), e01964-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16>



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., & Zakynthinos, 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>

Tumbarello, M., Raffaelli, F., Giannella, M., Mantengoli, E., Mularoni, A., Venditti, M., De Rosa, F. G., Sarmati, L., Bassetti, M., Brindicci, G., Rossi, M., Luzzati, R., Grossi, P. A., Corona, A., Capone, A., Falcone, M., Mussini, C., Treçarichi, E. M., Cascio, A., ... Viale, P. (2021). Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(9), 1664-1676. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab176>

Tumbarello, M., Treçarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., Menichetti, F., Viscoli, C., Campoli, C., Venditti, M., De Gasperi, A., Mularoni, A., Tascini, C., Parruti, G., Pallotto, C., Sica, S., Concia, E., Cultrera, R., De Pascale, G., ... Viale, P. (2019). Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(3), 355-364. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>

Tuon, F. F., Rocha, J. L., & Fornigoni-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>



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>



Vazquez, J. A., González Patzán, L. D., Stricklin, D., Duttaroy, D. D., Kreidly, Z., Lipka, J., & Sable, C. (2012). Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, in hospitalized adults: Results of a prospective, investigator-blinded, randomized study. *Current Medical Research and Opinion*, 28(12), 1921-1931. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.748653>



Velásquez, S. D., Torres, K. C., López, C. S. C., Solano, F. C., & Mantilla, M. M. (2021). ETIOLOGÍA DE INFECCIONES URINARIAS Y PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO Y CARBAPENEMASAS. *REBIOL*, 41(2), Art. 2.

Wagenlehner, F. M., Sobel, J. D., Newell, P., Armstrong, J., Huang, X., Stone, G. G., Yates, K., & Gasink, L. B. (2016). Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(6), 754-762. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw378>

Wilke, M. H., Preisendörfer, B., Seiffert, A., Kleppisch, M., Schweizer, C., & Rauchensteiner, S. (2022). Carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Germany: Incidence and distribution among specific infections and mortality: an epidemiological analysis using real-world data. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01843-6>

Zhang, Y., Tao, L.-N., Qu, X.-Y., Niu, J.-Q., Ding, Y.-H., & Zhang, S.-X. (2018). Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 64(3), 253-263. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.253>

IX. ANEXO

ANEXO N.º 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 (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con infección urinaria complicada (IUC) causada por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas.
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†	<p>Se deben cumplir con los siguientes 3 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de IUC confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorial (cultivo microbiológico, hemograma, entre otros). - La IUC es causada por enterobacterias gram negativas* productoras de carbapenemasas (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 C-A 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.º 07	<ul style="list-style-type: none"> - Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante (respuesta clínica[‡]) - Reporte laboratorial (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros) - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia** del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la infección[§] o toxicidad inaceptable. - Otros, según información de etiqueta del producto.

Nota: El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de infectología o medicina interna o urología 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.

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

€ 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

**Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecn/RS_002-1ETS1-2019.pdf)

§ 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; RAM: reacción adversa a medicamentos



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 21 de mayo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Urinary Tract Infections[Mesh] OR Urinary Tract*[tw] OR Urinary Infect*[tw] OR Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae[Mesh] OR Carbapenemase-Producing[tw] OR Carbapenem Resist*[tiab] OR Carbapenemase Resist*[tiab] OR CRE Infect*[tiab]) AND (Enterobacter cloacae[Mesh] OR Enterobacter cloacae[tw] OR Escherichia coli[Mesh] OR Coli[tw] OR E.Coli[tw] OR EAggEC[tw] OR Klebsiella pneumoniae[Mesh] OR Klebsiella Pneumoni*[tw] OR Hyalococcus Pneumoni*[tw] OR Klebsiella Rhinoscleromat*[tw] OR Bacillus Pneumoni*[tw] OR Bacterium Crouposae[tw] OR Proteus mirabilis[Mesh] OR Proteus mirabilis[tw]) AND (Avibactam. Ceftazidime Drug Combinatio[Supplementary Concept] OR Avibactam – Reftazidime[tw] OR Ceftazidime-Avibactam[tw] OR Avycaz[tw] OR (Ceftazidime[Mesh] OR Ceftazidim*[tw] OR Fortaz[tw] OR Fortum[tw] OR Tazidime[tw]) AND (Avibactam[Supplementary Concept] OR Avibactam[tw]))	356

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 21 de mayo de 2022	Resultado	
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Urinary Tract Infections] explode all trees	2639
	#2	(Urinary NEAR/3 Infect*):ti,ab,kw	9675
	#3	MeSH descriptor: [Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae] explode all trees	5
	#4	(Carbapenemase NEAR/3 Producing):ti,ab,kw	50
	#5	(Carbapenem NEAR/3 Resist*):ti,ab,kw	209
	#6	(Carbapenemase NEAR/3 Resist*):ti,ab,kw	6
	#7	(CRE NEAR/3 Infect*):ti,ab,kw	30
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10138
	#9	MeSH descriptor: [Enterobacter cloacae] explode all trees	9
	#10	(Enterobacter NEAR/1 Cloacae):ti,ab,kw	117
	#11	MeSH descriptor: [Escherichia coli] explode all trees	681
	#12	(Escherichia NEAR/3 Coli):ti,ab,kw	3008
	#13	E.Coli:ti,ab,kw	1435
	#14	EAggEC:ti,ab,kw	3
	#15	MeSH descriptor: [Klebsiella pneumoniae] explode all trees	99
	#16	(Klebsiella NEAR/3 Pneumoni*):ti,ab,kw	636
	#17	(Hyalococcus NEAR/3 Pneumoni*):ti,ab,kw	0
	#18	(Klebsiella NEAR/3 Rhinoscleromat*):ti,ab,kw	2
	#19	(Bacillus NEAR/1 Pneumoni*):ti,ab,kw	2
	#20	(Bacterium NEAR/3 Crouposae):ti,ab,kw	0

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 046-DETS-IETSI-2022
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
 COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

#21	MeSH descriptor: [Proteus mirabilis] explode all trees	39
#22	(Proteus NEAR/1 Mirabilis):ti,ab,kw	196
#23	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3918
#24	(Avibactam-Reftazidime):ti,ab,kw	0
#25	(Ceftazidime-Avibactam):ti,ab,kw	77
#26	Avycaz:ti,ab,kw	0
#27	#24 OR #25 OR #26	77
#28	MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees	491
#29	Ceftazidim*:ti,ab,kw	1106
#30	Fortaz:ti,ab,kw	1
#31	Fortum:ti,ab,kw	7
#32	Tazidime:ti,ab,kw	0
#33	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	1106
#34	Avibactam:ti,ab,kw	93
#35	#33 AND #34	86
#36	#27 OR #35	86
#37	#8 AND #23 AND #36	13



Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 21 de mayo de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Urinary Tract Infection OR TI=(Urinary NEAR/3 Infect*) OR AB=(Urinary NEAR/3 Infect*) OR TS=Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae OR TI=(Carbapenemase NEAR/1 Producing) OR AB=(Carbapenemase NEAR/1 Producing) OR TI=(Carbapenem NEAR/3 Resist*) OR AB=(Carbapenem NEAR/3 Resist*) OR TI=(Carbapenemase NEAR/3 Resist*) OR AB=(Carbapenemase NEAR/3 Resist*) OR TI=(CRE NEAR/1 Infect*) OR AB=(CRE NEAR/1 Infect*)) AND (TS=Enterobacter cloacae OR TI=(Enterobacter NEAR/1 Cloacae) OR AB=(Enterobacter NEAR/1 Cloacae) OR TS=Escherichia coli OR TI=Coli OR AB=Coli OR TI=E.Coli OR AB=E.Coli OR TI=EAggEC OR AB=EAggEC OR TS=Klebsiella pneumoniae OR TI=(Klebsiella NEAR/1 Pneumoni*) OR AB=(Klebsiella NEAR/1 Pneumoni*) OR TI=(Hyalococcus NEAR/1 Pneumoni*) OR AB=(Hyalococcus NEAR/1 Pneumoni*) OR TI=(Klebsiella NEAR/1 Rhinoscleromat*) OR AB=(Klebsiella NEAR/1 Rhinoscleromat*) OR TI=(Bacillus NEAR/1 Pneumoni*) OR AB=(Bacillus NEAR/1 Pneumoni*) OR TI=(Bacterium NEAR/1 Crouposae) OR AB=(Bacterium NEAR/1 Crouposae) OR TS=Proteus mirabilis OR TI=(Proteus NEAR/1 mirabilis) OR AB=(Proteus NEAR/1 mirabilis)) AND (TS=Avibactam, Ceftazidime Drug Combination OR TI=(Avibactam NEAR/3 Reftazidime) OR AB=(Avibactam NEAR/3 Reftazidime) OR TI=Avycaz OR AB= Avycaz OR (TS=Ceftazidime OR TI=Ceftazidim* OR AB= Ceftazidim* OR TI=Fortaz OR AB= Fortaz OR TI=Fortum OR AB=Fortum OR TI=Tazidime OR AB= Tazidime) AND (TS=Avibactam OR TI=Avibactam OR AB= Avibactam))	532

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGIA SANITARIA N.º 046-DETS-IETSI-2022
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA
 COMPLICADA CAUSADA POR ENTEROBACTERIAS GRAM NEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 21 de mayo de 2022		Resultado
Estrategia	#1	(Avibactam AND Reftazidim\$ OR Avycaz OR (MH Ceftazidime OR Ceftazidim\$ OR Fortaz OR Fortum OR Tazidim\$) AND (Avibactam)) [Words]	6

