



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 055-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONIA BACTERIANA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL O NEUMONIA BACTERIANA ASOCIADA AL VENTILADOR CAUSADA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA RESISTENTE A CARBAPENÉMICOS Y RESISTENTE/FALTA DE RESPUESTA A COLISTINA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Gricel Jesus Chilquillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI -EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de ceftolozano/tazobactam en pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital y neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina. Así, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Luis Alberto Carrillo Velásquez del Servicio de Unidad de Cuidados Intermedios/Unidad de Cuidados Críticos (UCIN/UCI), del Hospital Edgardo Rebagliati Martins envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico ceftolozano/tazobactam no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista, Dr. Luis Alberto Carrillo Velásquez del área de UCIN/UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final lo siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta* a colistina.
Intervención	Ceftolozano/tazobactam 3 g cada 8 horas via endovenosa**
Comparador	Mejor tratamiento antibiótico disponible †
Desenlace	Mortalidad Respuesta clínica ¶ Respuesta microbiológica ¥ Eventos adversos Calidad de vida

* Falta de respuesta clínica y/o microbiológica.

** Ajuste renal si TFG ≤ 50 ml/min/1,73 m².

† Continuación del esquema de antibiótico disponible: combinación de carbapenémicos, colistina, ceftazidima/avibactam u otros.

¶ Remisión completa del cuadro infeccioso: control de la fiebre, resolución de los signos de infección, entre otros.

¥ Negativización del cultivo microbiológico.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones hospitalarias representan un importante problema de salud pública, siendo las infecciones del tracto respiratorio, la segunda causa más prevalente que llevan a una elevada morbilidad (Ibn Saied et al., 2019) y altos costos (Torres et al., 2017). La neumonía nosocomial o adquirida en el hospital (NAH) se define como una infección del parénquima pulmonar que surge después de las 48 horas de hospitalización y no estaba presente al momento del ingreso. Dentro de este tipo de neumonías, se tiene a la neumonía asociada al ventilador (NAV) que afecta a pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (*Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*, 2005) que han utilizado ventilación mecánica durante al menos 48 horas (Spalding et al., 2017; Torres et al., 2017).

Un análisis global de NAH mostró una incidencia de 5 a más de 20 casos por cada 1000 ingresos hospitalarios (Zaragoza et al., 2020). Además, se determinó que la UCI es considerada el tercer ambiente con mayor prevalencia de adquirir una infección hospitalaria (Raoufi et al., 2023). En un estudio de prevalencia, la NAH/NAV representaron el 22 % de las infecciones nosocomiales en 183 hospitales en los Estados Unidos (*American Thoracic Society, & Infectious Diseases Society of America*, 2005). Además, entre el 5 % y 40 % de los pacientes que utilizan ventilación mecánica durante al menos 48 horas desarrollan NAV, con variaciones según el país (Papazian et al., 2020).

Las infecciones por bacterias gramnegativas son predominantes en la NAH/NAV, siendo las responsables del 50 % a 80 % de los casos a nivel global (Cillóniz et al., 2019). En los Estados Unidos y Europa, la prevalencia fue del 61,5 % y 76,1 %, respectivamente (Sader et al., 2014). Los principales patógenos gramnegativos causante de NAH/NAV son las *Enterobacteriaceae spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, observándose que en la mayoría de estas bacterias hay ausencia de susceptibilidad a los carbapenémicos (Zilberberg et al., 2022; Choi et al., 2023). La Organización Mundial de Salud (OMS/WHO) publicó en el 2020 una lista de patógenos multirresistente a los antimicrobianos, destacando a las bacterias gramnegativas como prioridad crítica, y entre ellas a *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (WHO, 2021). En un estudio de prevalencia mundial, *Pseudomonas aeruginosa* fue responsable del 23 % de todas las infecciones en UCIs, con un 11 % afectando el sistema respiratorio (Vincent et al., 2020). La NAV es causada principalmente por cepas resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* (Sarda et al., 2019) con consecuencias clínicas adversas debido a la resistencia antimicrobiana y una alta mortalidad.

En Perú, un estudio en la región de La Libertad sobre el perfil microbiológico de las bacterias causantes de NAV, determinó que *P. aeruginosa* estuvo presente en el 22,4 % de casos, además este patógeno presentó un perfil de susceptibilidad poco favorable a



carbapenémicos (50 %) (Rodríguez-Chávez et al., 2023). En el 2016 un reporte sobre resistencia a carbapenémicos refirió que en Perú entre un 66 % y 57 % de las infecciones por *P. aeruginosa* fueron resistentes a meropenem e imipenem, respectivamente (Labarca et al., 2016). Asimismo, el análisis sobre la identificación de carbapenemasa en Perú en el 2020, determinó que entre las bacterias productoras de estas enzimas se encuentra *P. aeruginosa*, la cual fue prevalente en hospitales de tercer nivel, predominantemente en la ciudad de Lima (Angles-Yanqui et al., 2020).

Pseudomonas aeruginosa presenta mecanismos de resistencia, entre ellos los factores de virulencia que le dan la capacidad de formar biopelículas, estos generan mecanismos adaptativos que protegen a la bacteria de las defensas del huésped y de la terapia antimicrobiana, lo que lleva a la *P. aeruginosa* a adquirir una ventaja de supervivencia en dispositivos artificiales (Lebeaux et al., 2014; Alhede et al., 2014), tal como sucede con la formación de la biopelícula en la superficie del tubo endotraqueal que conlleva a un ascenso en el fracaso del tratamiento en casos de NAV (Maurice et al., 2018). Además, *Pseudomonas aeruginosa* genera resistencia a los carbapenems tanto al producir carbapenemasas como al no producirlas, la presencia de estas enzimas fueron más frecuentes en países de América del sur y Centroamérica con una prevalencia global del 44 %, además se determinó que las presencia de carbapenemasas en *P. aeruginosa* tuvo más probabilidad de tener un alto nivel de resistencia a meropenem y a otros antibióticos antipseudomónicos, lo que a su vez se asoció con una alta mortalidad a los 30 días en casos de NAH (29 %) (Reyes et al., 2023). Aunque la prevalencia de estos patógenos varía según las condiciones del paciente y el entorno hospitalario, se tiene como principales factores de riesgo a la hospitalización previa de al menos cinco días, uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, colonización por patógenos resistentes, ambiente hospitalario con una elevada prevalencia de patógenos resistentes y presencia de shock séptico en el momento del diagnóstico de neumonía (Cillóniz et al., 2019). Por ello, el diagnóstico clínico-microbiológico permite identificar el perfil de susceptibilidad del microorganismo para brindar el mejor esquema antibiótico disponible, aunque la alta resistencia de *P. aeruginosa* a medicamentos tradicionales en infecciones de NAH/NAV genera limitadas opciones terapéuticas.

Posterior al uso de carbapenémicos, la colistina, una polimixina, se considera una de las últimas alternativas del esquema antibiótico disponible frente a bacterias gramnegativas, aunque se han reportado casos de resistencia a este medicamento (Jiménez-Pearson et al., 2019). Asimismo, en la posología de este antibiótico, se menciona el ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina, pero no restringe su uso a un determinado estadio renal. Sin embargo, la colistina viene teniendo un uso limitado debido a casos de asociación con la nefrotoxicidad, cuya incidencia varía entre un 5 % a 47 %, que en la mayoría de casos fue asociado al término temprano de tratamiento ante una situación de riesgo renal o por el deterioro de la función renal en pacientes críticos (Rosas Espinoza et al., 2021; Martínez et al., 2014), en quienes teniendo la condición de resistencia antimicrobiana son una población altamente



medicada por la gravedad de su situación clínica y por las patologías subyacentes, llevándolos a ser susceptibles a desarrollar fallo en diferentes órganos. Es así como la predisposición a una lesión renal aguda durante y después del tratamiento con colistina es uno de los factores más importantes relacionados con el fracaso clínico y la mortalidad (Sorli et al., 2017). Entonces, entre los medicamentos disponibles se busca aquellos que tengan un mejor perfil de seguridad.

Ante la creciente resistencia antimicrobiana, se han desarrollado nuevos antibióticos, entre ellos a agentes combinados como ceftolozano/tazobactam (C/T), antibiótico formado por ceftolozano, una cefalosporina semisintética de quinta generación, y un inhibidor de beta-lactamasa (tazobactam). Además, se plantea como parte del mecanismo de acción que el C/T podría ser menos afectado por los cambios de flujo y la permeabilidad de las porinas de la *P. aeruginosa*, esto a causa de una posible alta afinidad por determinadas proteínas fijadoras de penicilina. Estas condiciones podrían permitir a C/T superar los mecanismos de resistencia bacteriana contra algunos organismos grampositivos, pero en una amplia cobertura en las bacterias gramnegativas (Martin-Loeches et al., 2020; Lizza et al., 2021). Ceftolozano/tazobactam, reconocido comercialmente como Zerbaxa tiene una presentación en vial de 1,5 g (ceftolozano 1 g/0,5 g tazobactam), conteniendo sulfato de ceftolozano equivalente a un gramo de ceftolozano (C) y tazobactam sódico equivalente 0,5 gramos de tazobactam (T). Zerbaxa es de aplicación vía endovenosa, administrada cada ocho horas y a una dosis según la condición patológica del paciente, en casos de NAH/NAV se brinda 3 g de C/T. Debido a que la excreción de esta molécula es vía renal, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomendó tomar precauciones sobre el ajuste de la dosis C/T, según la valoración de la función renal (FDA, 2014; EMA 2015). Ceftolozano/tazobactam, Zerbaxa fue aprobado inicialmente en el 2014 por la FDA de los Estados y en el 2015 por la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en infecciones intraabdominales e infecciones del tracto urinario causadas por patógenos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* (FDA, 2014; EMA, 2023). Mientras que, en el 2019, tanto la FDA como la EMA aprueban la ampliación del uso de C/T en una nueva indicación, en el tratamiento de neumonía bacteriana adquirida en el hospital y en la neumonía bacteriana asociada al ventilador en pacientes adultos. Estas agencias refieren que el uso de C/T es en caso de que los tratamientos previos no hayan funcionado (FDA, 2019; EMA, 2023).

En el Perú, en el 2018, la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) brindó la autorización de comercialización de ceftolozano/tazobactam, con la denominación de Zerbaxa a la industria farmacéutica de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. descrito en la Tabla 2. Actualmente, C/T no se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa, 2023), ni en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (Petitorio-EsSalud, 2023).



Tabla 2. Registro sanitario vigente de ceftolozano/tazobactam en el Perú. (DIGEMID - MINSa)

Nº	Registro sanitario	Nombre	Presentación	Titular
1	EE05239	ZERBAXA Ceftolozano 1000 mg + tazobactam 500 mg	Polvo para solución para perfusión	Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.

DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos farmacéuticos. Consultado el 14 de noviembre del 2023 en <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>



La Tabla 3 muestra los costos estimados del tratamiento con ceftolozano/tazobactam por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento.

Tabla 3. Costos del tratamiento con ceftolozano/tazobactam por paciente.

Tratamiento	Precio/ unidad*	Dosis recomendada**	Costo diario	Costo de tratamiento ^{&}
Ceftolozano 1000 mg + tazobactam 500 mg	S/ 340,82 a	Dosis recomendada: 3 g (2 g de ceftolozano y 1 g de tazobactam)	S/ 2 044,92 a	a. S/. 14 314,44 a
	S/. 716,66			S/ 4 299,96

*Rango de precios, según el Observatorio Peruano de Productos farmacéuticos – DIGEMID, consultado el 14 de noviembre del 2023 en <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#!/consulta-producto>

**Considerando la ficha técnica de DIGEMID. Administración por perfusión endovenosa, cada 8 horas.

[&]Considerando la ficha técnica de DIGEMID: duración de tratamiento: a) siete días; b) catorce días

En el contexto de EsSalud, hay pacientes con infecciones de NAH/NAV por *P. aeruginosa* que han mostrado resistencia antibiótica a los carbapenémicos, e incluso resistencia o falta de respuesta al uso de colistina, lo que genera una opción limitada de antimicrobianos disponibles para su tratamiento, conllevando a que los pacientes continúen en tratamiento con el mejor tratamiento antibiótico disponible. Por lo que, el especialista solicitante de C/T sugiere que esta molécula es una alternativa antibiótica con beneficio clínico y reducción de la mortalidad.

Por lo expuesto, el objetivo de este dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital y en la neumonía



bacteriana asociada a ventilación causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftolozano/tazobactam para pacientes adultos con NAH/NAV. La búsqueda bibliográfica fue utilizando las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas *Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology* (SEIMC); *The Lebanese Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology* (LSIDCM), la *Lebanese Society of Critical Care Medicine* (LSCCM), and the *Lebanese Pulmonary Society* (LPS); *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery* (SEPAR); Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), Sociedad de Infecciones Bacterianas y Resistencia de la Asociación Médica China, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de los Estados Unidos, la *Infectious Diseases Society of Taiwan* (IDST), la *International Society of Antimicrobial Chemotherapy* (ISAC), la *International Society of Anti-Infective Pharmacology* (ISAP). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>) para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS se encuentran en las Tablas 1 - 3 del material suplementario.

La metodología de tipo escalonada se utilizó para la selección de documentos a incluir en el presente dictamen. La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y RS con MA de estudios observacionales, ECAs de fase III. Es importante señalar que al no encontrar estudios de ECA fase III que respondan a la pregunta PICO, se procedió con la ampliación de los criterios de selección a una búsqueda adicional que incluya ECA de fase II y estudios observacionales comparativos. Para tal fin la búsqueda fue

realizada en PubMed, la estrategia se encuentra en la Tabla 4 del material suplementario. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los MA en red, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se incluyeron aquellas publicadas después de la fecha de aprobación de comercialización de ceftolozano/tazobactam para uso en NAH/NAV (2019 en los Estados Unidos y en la Unión Europea). Igualmente, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios. Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. Respecto de la búsqueda adicional, los estudios encontrados fueron revisados y seleccionados por un solo evaluador. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

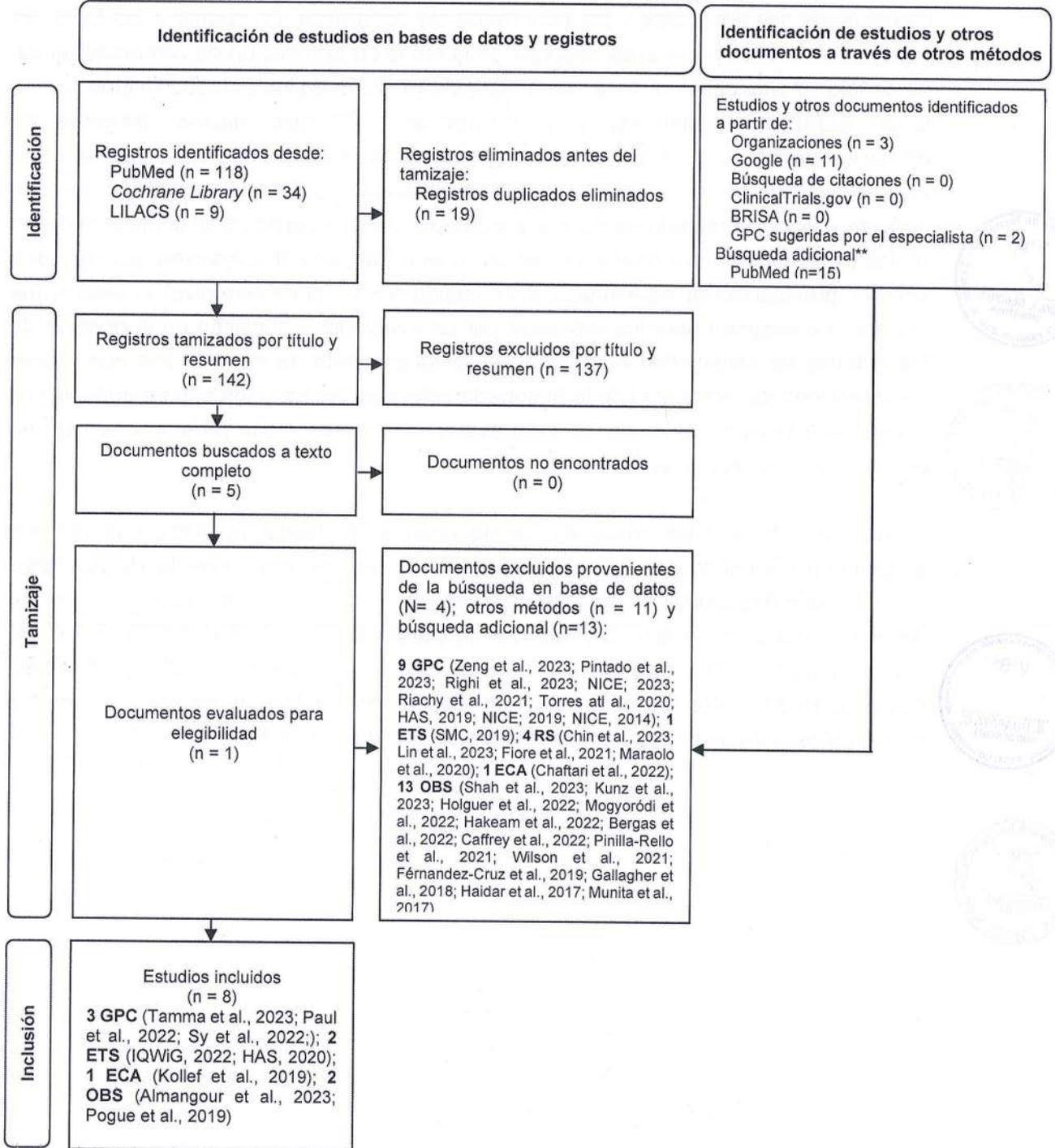
Como parte del análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una revisión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominio tres y seis del *del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE II)*¹ para GPC, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)* para RS, *Risk Of Bias 2.0 (RoB 2.0)* de Cochrane para ECAs y *Newcastle Ottawa Scale (NOS)* para estudios observacionales. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

¹ Instrumento que permite evaluar el rigor, calidad metodológica y la transparencia con la cual se desarrolla una guía de práctica clínica (Brouwers et al., 2010).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



**Los estudios observacionales se encontraron en una segunda búsqueda sistemática realizada en PubMed (n=580), de los cuales 15 estudios pasaron a lectura completa para elegibilidad. Los términos utilizados se encuentran en la tabla del material suplementario.

GPC: Guía de Práctica Clínica; ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado; OBS: Estudios observacionales; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; HAS: Haute Autorité de Santé; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; SMC: Scottish Medicines Consortium. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

La búsqueda de literatura permitió identificar ocho publicaciones: tres GPC que contenían recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Tamma et al., 2023; Paul et al., 2022; Sy et al., 2022). Además, se incluyeron dos ETS que evaluaron la tecnología sanitaria y población de interés elaboradas (IQWiG, 2022; HAS, 2020). De la evaluación de ECAs se obtuvo un estudio (Kollef et al., 2019). Además, se incluyeron dos estudios observacionales (Almangour et al., 2023; Pogue et al., 2019).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Se consideraron tres GPC que evaluaron la población de interés para el dictamen. En julio de 2023, la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de los Estados Unidos, actualizó la GPC de 2022 sobre el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de infecciones resistentes a antimicrobianos causadas por gramnegativos (Tamma et al., 2023). La GPC evaluó a patógenos *Enterobacterales* productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Enterobacterales* productores de β -lactamasas AmpC, *Enterobacterales* resistentes a carbapenems (ERC), *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia difícil de tratar (DTR- *P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems y *Stenotrophomonas maltophilia*. La guía en la sección de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia y de difícil tratamiento² menciona que es un enfoque razonable que en pacientes críticamente enfermos y no sensibles a carbapenems pero si a beta-lactámicos se haga uso de los nuevos agentes combinados, tales como ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI) e imipenem-cilastatina-relebactam. Además, considera que este enfoque de uso de los nuevos agentes son una alternativa de tratamiento, mas no una opción de preferencia si es que hay otras opciones de antibióticos, debido a la probabilidad de que surja resistencia antimicrobiana. También agrega de que no se sugiere el uso de estos nuevos agentes antibióticos como terapia combinada. Las recomendaciones brindadas en esta sección se dan a partir de resultados demostrados *in vitro*, ECA y estudios observacionales (entre ellos: Karlowsky et al., 2022; Gill et al., 2021; Li et al., 2018).

La GPC de la IDSA fue elaborada en base a una revisión de la literatura y la opinión de un panel de expertos. Esta guía emite recomendaciones anualmente, según la actualización de la evidencia. Del análisis según AGREE II, la guía presenta limitaciones en los dominios tres y seis, debido a la ausencia de un método sistemático en la búsqueda y selección de la evidencia, tampoco se presentó una gradación de las recomendaciones ni la calidad de la evidencia. Asimismo, no describe si esta guía tuvo una revisión externa, previa a su publicación. Respecto al conflicto de interés, cinco de

² *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento hace referencia a que este agente bacteriano no muestra susceptibilidad a ninguno de los siguientes antibióticos: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina y levofloxacina.

los seis autores del panel de expertos tuvieron vínculos con la industria farmacéutica productora de C/T, aunque la GPC refiere que se tomaron medidas por el comité de normas y directrices de práctica de elaboración de la guía. Las recomendaciones dadas no especifican para infecciones por órganos/sistemas; sin embargo, el término referenciado por la IDSA de *P. aeruginosa* de difícil tratamiento involucra la resistencia de esta bacteria a carbapenémicos.

En diciembre del 2021, la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), con aval de la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), presentó la GPC que brinda recomendaciones sobre la elección de antibióticos en pacientes hospitalizados con infección por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems (Paul et al., 2022). Dentro de los ítems que desarrollaron hace mención al tratamiento en infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos. Esta sección refiere que en los pacientes con infecciones severas se sugiere el uso de C/T si es activo *in vitro*, siendo esta una recomendación de uso condicional, con una certeza de evidencia muy baja. Además, consideran que no hay suficiente evidencia para sugerir el uso de C/T en terapia combinada con los demás nuevos agentes antibióticos combinados. La evidencia incluida para la recomendación parte de ECA (Kollef et al., 2019; Motsch et al., 2022) y estudios observacionales (Pogue et al., 2019; Sader et al., 2017; Apisarnthanarak & Mundy, 2012). Se evaluó la calidad metodológica de la GPC, según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II, obteniéndose un diseño adecuado. La elaboración de la GPC describe claramente los métodos llevados a cabo, la selección de la evidencia sistemática, su clasificación, el desarrollo de las recomendaciones por el panel de expertos siguiendo la metodología GRADE. Sin embargo, la GPC no especifica si tuvo una revisión externa por expertos, lo que podría reducir su calidad; no obstante, la guía tuvo una publicación previa para recepcionar sugerencias y/o comentarios, los cuales fueron considerados según sea el caso. Además, diez de veintidós participantes tuvieron conflictos de interés por vínculo con la industria farmacéutica, mientras que un autor estaba asociado a la empresa que comercializa C/T, se desconoce la etapa de su participación en la elaboración de la guía.

La *Infectious Diseases Society of Taiwan* (IDST) publicó en junio de 2022 la GPC para pacientes adultos y pediátricos sobre terapia antimicrobiana resistente a carbapenems para infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales* resistentes a carbapenems y *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina (Sy et al., 2022). En el apartado del tratamiento para infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes carbapenémicos, la guía presenta recomendaciones respecto a: i) casos en los que haya resistencia a carbapenémicos pero susceptibilidad a otros antimicrobianos es recomendable el uso de penicilinas antipseudomonales, cefalosporinas con o sin aminoglucósidos (recomendación 2D)³, recomendación a partir de la evidencia de

³ Recomendación 2D: recomendación débil, con una calidad de evidencia muy baja.

estudios observacionales (entre ellos: Li et al., 2018; Britt et al., 2018; Buehrle et al., 2016; Martinez et al., 2010) y RS con MA (Vardakas et al., 2018); ii) respecto de *P. aeruginosa* de difícil tratamiento recomiendan el uso de colistina (recomendación 2C)⁴, además de indicar el monitoreo de la función renal durante su uso (recomendación 1C)⁵ recomendación a partir de estudios *in vitro*/observacionales (entre ellos: Reina et al., 2005; Hsueh et al., 2019; Karaikos et al., 2015; Sorli et al., 2017) , iii) la guía considera la inclusión de los nuevos inhibidores de beta-lactámico/beta-lactamasa, tales como ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam e imipenen-cilastatina-relebactam en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* de difícil tratamiento (recomendación 2C), recomendación que surge de estudios observacionales/*in vitro* (entre ellos: Kao et al., 2016; Lee et al., 2018; Liu et al., 2022). También recomienda la importancia de una prueba de susceptibilidad ante del uso (recomendación 2D). La evidencia para generar recomendaciones derivó del análisis de estudios observacionales e *in vitro*. Según el análisis metodológico de AGREE II, la guía cumple con un adecuado rigor en su elaboración. Aunque, las recomendaciones no van dirigidas a un tipo de infección específica como NAH/NAV, si abarca las infecciones causadas por *P.aeruginosa* resistente a carbapenems.

Se evaluaron dos ETS para este informe. En noviembre del 2022, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) de Alemania, público la evaluación de beneficios de ceftolozano/tazobactam para la población que presente infecciones bacterianas (IQWiG, 2022). El informe dado por el comité federal emitió una decisión de beneficio adicional de ceftolozano/tazobactam como antibiótico de reserva, entre las indicaciones terapéuticas de aprobación para pacientes adultos (18 años a más) que presenten neumonía nosocomial, incluida la asociada al ventilador. Esta decisión incluyó los estudios de evidencia brindados por la industria farmacéutica elaboradora de ceftolozano/tazobactam (Kollef et al., 2019; Doern et al., 2011), el informe sobre costos realizado por IQWiG y una audiencia oral. Debido al contexto de proceso de evaluación temprana en la que se solicitó la evaluación del antibiótico, la farmacéutica productora quedó exenta de presentar evidencia de beneficio médico y del beneficio adicional en relación con la *terapia de comparación adecuada*⁶. Se menciona que entre los estudios de evidencia brindados a la institución se encuentran los estudios ASPECT, siendo el ECA ASPECT-NP el de relevancia para la información de casos de pacientes con neumonía. Respecto del informe de costos, considerando el contexto monetario alemán, el reporte de IQWiG señala que habría un aumento de casos de pacientes con resistencia antibiótica, el cual pudo ser subestimado por el reporte de la empresa debido a que se excluyeron casos potencialmente relevantes. Sobre los costos anuales de C/T se consideró que estos fueron plausibles, teniendo un costo anual de administración de

⁴ Recomendación 2C: recomendación débil, con una calidad de evidencia baja.

⁵ Recomendación 1C: recomendación fuerte, con una calidad de evidencia baja.

⁶ Se consideró una terapia antibiótica adecuada específica del paciente que toma en cuenta el espectro de los patógenos locales, el perfil de resistencia, el riesgo de infecciones por patógenos multirresistentes y el antibiograma.

tratamiento (según dosis, frecuencia y tiempo) en pacientes con NAH/NAV de USD 5 701,31 a USD 9 977,28.

La *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia publicó en enero del 2020 la reevaluación y ampliación de la indicación de ceftolozano/tazobactam (HAS, 2020). Esta agencia emitió una aprobación reembolsable para el uso de C/T como medicamento de prescripción hospitalaria en pacientes adultos con neumonía nosocomial, incluida la asociada a ventilador causada por *P. aeruginosa* y en quienes no se pueda prever la administración de otros antibióticos como betalactámicos y/o carbapenémicos (meropenem o imipenem-cilastatina) por casos de resistencia. Además, la agencia recomendó no utilizar C/T de forma empírica, sino ante la documentación de *P. aeruginosa* con un perfil de resistencia a tratamientos antibióticos previos. La decisión de esta recomendación partió del ECA ASPECT-NP (Kollef et al., 2019).

Se identificó el ECA de fase III, ASPECT-NP, de Kollef et al., este fue estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de no inferioridad de ceftolozano/tazobactam respecto de meropenem en pacientes con neumonía nosocomial (Kollef et al., 2019). La población de estudio tuvo como característica, incluir a pacientes de 18 años a más que tuvieran el diagnóstico de neumonía nosocomial o neumonía nosocomial asociada a ventilador. Se excluyeron aquellos pacientes con: i) un cultivo basal por agentes grampositivos, ii) más de 72 horas de tratamiento con carbapenems en los últimos 7 días, iii) presentación de patógenos gramnegativos resistentes a carbapenems o C/T en cultivos sanguíneos o respiratorios obtenidos en los últimos 15 días, iv) neumonías por causas no bacterianas, v) inmunosupresión activa, vi) neutropenia, vii) terapia de reemplazo renal continua.

Este ECA fue un estudio estratificado según edad (< 65 años; ≥ 65 años) y según diagnóstico (neumonía nosocomial asociada a ventilador; neumonía nosocomial). Se incluyó a 726 participantes que fueron distribuidos en el grupo C/T (362) y en el grupo meropenem (364) para el análisis final. El tiempo de seguimiento fue hasta los 28 a 35 días después de finalizar el tratamiento. La media de la edad fue $60 \pm 19,5$ años, siendo mayor la proporción de pacientes del sexo masculino (71,2 %). La neumonía bacteriana asociada a ventilación fue prevalente con 71,5 %. De ellos, la media de la puntuación de APACHE II fue 17,5 (el 32,9 % tuvieron un (APACHE II)⁷ ≥ 20, este puntaje dio una mortalidad predicha de 40 %). Además, cerca de un 26 % fueron infecciones respiratorias polimicrobianas (≥ 2 gérmenes aislados) en el estudio, mientras que solo un 17,6 % del total se debió a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

En el estudio se administró a todos los pacientes un tratamiento empírico con linezolid u otra alternativa hasta que los cultivos microbiológicos dieran negativo a bacterias

⁷ APACHE II: puntuación que evalúa la salud crónica y la fisiología aguda. Este sistema valora, usualmente en UCI, la gravedad del paciente y con el ello el riesgo de mortalidad hospitalaria (Knaus et al., 1985)

grampositivas-*Staphylococcus aureus*. Asimismo, tras el inicio del estudio ASPECT-NP, también se administró amikacina de forma empírica, como terapia complementaria a los pacientes que tuvieran una prevalencia local de al menos el 15 % por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a meropenem.

De este modo, el ECA reportó los resultados considerando una población por intención a tratar (ITT), una población microbiológica por ITT y una población clínica/microbiológicamente evaluable. En cada uno se tuvo como desenlace primario a la mortalidad al día 28 y como secundarios a la respuesta clínica y la erradicación microbiológica. Además, el ECA definió un margen de no inferioridad: i) respeto de la valoración principal, la diferencia (meropenem menos C/T) para que C/T no fuera inferior a meropenem, el límite inferior de IC bilateral del 95 % de la diferencia entre los grupos de tratamiento tenía que ser ≥ -10 %, ii) los desenlaces secundarios tuvieron una diferencia (C/T menos meropenem) para que C/T no fuese inferior, el límite inferior de IC bilateral del 95 % para la diferencia entre los grupos de tratamiento tenía que ser $\geq -12,5$ %.

Los resultados en la población por ITT fueron para la mortalidad por todas las causas al día 28, la que tuvo una diferencia proporcional ponderada entre el grupo C/T y meropenem de 1,1 % (IC del 95 %: -5,1 a 7,4), mientras que el resultado de respuesta clínica al test de curación fue de 1,1 % (IC del 95 %: -6,2 a 8,3). En la población microbiológica por ITT se obtuvo que la mortalidad por todas las causas al día 28 dio una diferencia proporcional ponderada, en el grupo de C/T y su comparador de 4,4 % (IC del 95 %: -2,8 a 11,8) y respecto del resultado de la erradicación microbiológica en la prueba de curación se tuvo una diferencia de 4,5 % (IC al 95 %: -3,4 a 12,5). Mientras que los resultados en la población clínicamente evaluable tuvieron como resultado sobre la respuesta clínica a una diferencia de -1,3 % (IC del 95 %: -10,2 a 7,7) y en la población microbiológicamente evaluable, el resultado de erradicación microbiológica fue de 7 % (IC del 95 %: -5,1 a 18,9). Los resultados presentados se encontraron dentro del margen de no inferioridad.

Del análisis del perfil de seguridad del uso de C/T este se evaluó en la población por ITT, desde la primera dosis hasta el día 35 después de la última dosis del fármaco de estudio. En el caso de la interrupción del fármaco se dio principalmente por el evento de fallecimiento del participante. El estudio refirió que ninguna muerte estuvo relacionada al tratamiento con el fármaco. En el ECA se obtuvo que el desarrollo de al menos un evento adverso (EA) en el grupo C/T y meropenem fue similar (85,9 % versus 83,3 %). El reporte de EA fue frecuentemente por alteración hepática, colitis por Clostridiodes, episodios diarreicos en el grupo C/T. Mientras que, del análisis de los eventos adversos serios (EAs), dado en el 39 % de la población, se observó que entre C/T y meropenem se obtuvo 42,1 % versus 35,9 %, respectivamente.



Respecto del análisis crítico del ECA, este tuvo un riesgo de sesgo bajo según la evaluación de RoB 2.0 de Cochrane. No obstante, el ECA presenta sesgo de publicación a causa de que el financiador y varios de los participantes del estudio (no se especifica la cantidad de participantes), pertenecían a la empresa productora de C/T, contexto que podría influir en la estimación de los resultados y/o eventos del fármaco en estudio (Lundh et al., 2017). Se debe mencionar que el ECA brinda información indirecta para la PICO de interés, debido a que los pacientes con infección por gramnegativos a causa de *Pseudomonas aeruginosa* fue de un 25 % en el total de participantes, siendo solo un 6,9 % los patógenos resistentes a algún antibiótico, no se especifica que lo sean a carbapenémicos, siendo 4,7 % en el grupo C/T y 2,2 % en el grupo meropenem.

En tal sentido, al no identificar ensayos de fase III que lleven a cabo una comparación directa según corresponda a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección hacia estudios observacionales comparativos que responden a la pregunta PICO del presente dictamen. En tal sentido, se logró incluir dos estudios observacionales. Almangour et al. publicó un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, que tuvo como objetivo comparar los desenlaces clínicos de CAZ/AVI y C/T en el tratamiento de infecciones debido a *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (Almangour et al., 2023). Los autores incluyeron 200 participantes (100 en el grupo C/T y 100 en el grupo CAZ/AVI), todos ellos fueron incluidos en el análisis final. Los pacientes fueron adultos mayores de 18 años, con una media de edad de 60 ± 19 años, siendo la mayor parte los participantes del sexo masculino (66 %). Los pacientes tenían como comorbilidades frecuentes a la diabetes mellitus (58 %), hipertensión arterial (57 %), inmunosupresión (35 %), enfermedad renal crónica (30 %) y enfermedades cerebrovasculares (22 %). Un total de 56 % de pacientes se encontraban en UCI, asociados a ventilación. La infección más común fue la NAH (28 %), la infección de sitio operatorio (24 %), neumonía asociada al ventilador (21 %).

De esta manera, se reportaron los resultados entre los grupos C/T y CAZ/AVI, respecto del desenlace de la curación clínica se tuvo un $OR=0,81$ (61 % vs. 66 %; IC del 95 %: 0,43 a 1,49; $p=0,463$). Además, se evidenciaron que los resultados de mortalidad intrahospitalaria (44 % vs. 37 %; $OR: 1,34$; IC del 95 %: 0,76 a 2,36; $p=0,314$), mortalidad al día 30 (27 % vs. 23 %; $OR: 1,24$; IC del 95 %: 0,65 a 2,35; $p=0,414$) y la mortalidad asociada a la infección (25 % vs. 19 %; $OR: 1,42$; IC del 95 %: 0,72 a 2,79; $p=0,307$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se evidenció diferencia entre los desenlaces de erradicación microbiológica, readmisión hospitalaria al día 30, estancia hospitalaria o estancia en UCI. El estudio realizó un subanálisis en aquellos pacientes con NAH/NAV (49 % de la población total), el análisis considerando solo a aquellos pacientes que recibieron la dosis de 3 g de C/T, obtuvo resultados similares entre ambos grupos C/T y CAZ/AVI, respecto de los desenlaces de cura clínica (61 % vs. 66 %), mortalidad intrahospitalaria (40 % vs. 37%), mortalidad al día 30 (23 % en ambos grupos), los autores reportan que los resultados no fueron estadísticamente significativos, tampoco reportaron los valores de p obtenidos.

Del análisis crítico se identificaron algunas limitaciones. Del diseño del estudio, según la evaluación del riesgo de sesgo con *Newcastle-Ottawa scale* (NOS), se tuvo un alto riesgo de sesgo, no se describe un cálculo de tamaño de muestra, aunque los participantes procedieron de tres áreas hospitalarias de tercer nivel y la información recolectada procede de una misma base de datos. Tampoco se describe si la evaluación del desenlace fue cegada, tampoco se estableció un límite de pérdidas permitidas. Se menciona que en el grupo de C/T, un 45 % de los pacientes con NAH/NAV no recibieron la dosis adecuada de C/T. Además, debido a que este estudio engloba una variedad de infecciones y los resultados para NAH/NAV se obtiene de un subanálisis, este hecho podría generar una confianza baja en los efectos obtenidos, ante la heterogeneidad de los puntos de origen de las infecciones. Este estudio es de los únicos que actualmente ha mostrado una comparación entre dos agentes combinados de relevancia C/T y CAZ/AVI sin evidenciar una diferencia relevante en el uso para *Pseudomonas aeruginosa* MDR. Sin embargo, por las condiciones del diseño del estudio existe la necesidad de contar con mayor evidencia que permita obtener solidez en las conclusiones que se emitan.



El segundo estudio observacional fue publicado por Pogue et al., quienes analizaron una cohorte con el objetivo de comparar C/T con la terapia alternativa (polimixinas o aminoglucósidos) en el tratamiento de las infecciones por *P. aeruginosa* MDR/XDR (Pogue et al., 2019). El estudio incluyó un total de 200 pacientes (100 para el grupo C/T y 100 para el grupo polimixinas/aminoglucósidos). Además, se observó que la edad de los participantes tuvo una media de 59 ± 15 años, siendo mayor el porcentaje de varones 115 (58 %). Además, un 69 % de la población de estudio estaba en la UCI, un 63 % asociado a ventilación mecánica y un 84 % con shock séptico. Las infecciones más comunes fueron la NAV 51,5 %, la infección del tracto urinario (13,5 %) y la NAH (18 %) causadas por *Pseudomonas aeruginosa* MDR o XDR.



De esta manera, los resultados de cura clínica entre grupo C/T y polimixinas/aminoglucósidos fue 81 % vs. 61 % (OR: 2,63; IC del 95 %: 1,43 a 5,17; $p=0,002$) y tras ajustar las diferencias entre los grupos se tuvo un aOR 2,63 y su IC del 95 % de 1,31 a 5,30. Respecto de los resultados de mortalidad intrahospitalaria no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (20 % vs. 25 %; OR: 0,75; IC del 95 %: 0,38 a 1,46; $p=0,40$). Mientras que el análisis sobre readmisión hospitalaria a los 30 días, estancia hospitalaria en UCI, tiempo en ventilación mecánica, no mostraron diferencias entre ambos grupos. Del subanálisis de la población de pacientes con NAH/NAV (69 % de la población total) entre C/T y polimixinas/aminoglucósidos para el desenlace de cura clínica se tuvo un 80 % vs. 56 % ($p=0,002$), resultados estadísticamente significativos. Del perfil de seguridad, los resultados fueron respecto de la injuria renal aguda entre C/T y polimixinas/aminoglucósido obteniéndose 6 % vs. 34 % (OR: 0,12; IC del 95 %: 0,05 a 0,31; $p<0,001$); no obstante, el análisis de los demás desenlaces como: neuropatía, convulsiones, infecciones por *Clostridium difficile* no mostró diferencias entre los grupos

de estudio. Del análisis realizado con NOS, se pudo obtener que el estudio tuvo un alto riesgo de sesgo. Asimismo, este fue financiado por la farmacéutica elaboradora de C/T. El estudio no especifica la proporción de *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos; sin embargo, al ser agentes patógenos MDR/XDR, se brinda una probabilidad alta de que sean resistentes a carbapenémicos.

En el contexto de la población de pacientes con NAV por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina, se obtuvo de la evaluación en curso que no se evidenció la superioridad de C/T frente a las otras alternativas de antimicrobianos (incluida el uso de CAZ/AVI). Por lo que, en esta población de NAV actualmente se tiene a disponibilidad y/o experiencia el uso de CAZ/AVI como alternativa de tratamiento (IETSI-EsSalud, 2021 [Dictamen N.º 011-DETS-IETSI-2021]). Sin embargo, en la población de pacientes con NAH por *Pseudomonas aeruginosa* que muestren resistencia a los carbapenémicos y resistencia/falta de respuesta a la colistina, se tiene a disposición en el contexto de EsSalud, la continuación del uso del mejor tratamiento antibiótico disponible, entre alguno de ellos se tiene a las penicilinas, quinolonas, aminoglucósidos, carbapenems, polimixinas. Sin embargo, dada las limitadas alternativas de antimicrobianos en esta población es importante considerar la experiencia de uso en EsSalud de un nuevo agente combinado beta-lactámico/beta-lactamasa, CAZ/AVI, el cual de acuerdo a la aprobación por la FDA (FDA, 2018), EMA (EMA, 2022) y la DIGEMID (DIGEMID, 2023) considera entre sus indicaciones su uso en la población de pacientes mayores de 18 años con infecciones complicadas por neumonía intrahospitalaria, incluida la asociada a ventilación. Además, la información compilada de dictámenes que evaluaron esta molécula en el IETSI, se resalta que CAZ/AVI es considerada en las GPC como alternativa de uso similar a C/T, en la población de pacientes críticamente enfermos a causa de infección por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos de difícil tratamiento/MDR/XDR. Mientras que las ETS (NICE, 2022; IECS, 2018 [Secco et al., 2018]; HAS, 2020) emitieron recomendaciones a favor del uso de CAZ/AVI en infecciones (entre ellas la neumonía intrahospitalaria) causada por gramnegativos. Asimismo, los estudios observacionales incluidos en la elaboración de este dictamen mostraron una evidencia de muy baja calidad sobre el uso a favor de C/T respecto de la terapia antibiótica disponible, de igual manera no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre el uso de C/T y CAZ/AVI.

Basados en la información previamente descrita, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión sobre el uso ceftolozano/tazobactam: i) en EsSalud, la población objetivo de la presente evaluación tiene como alternativa de tratamiento el uso del mejor esquema antibiótico disponible según el perfil de susceptibilidad antimicrobiana (monoterapia o terapia combinada de colistina, cefalosporinas, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas, ceftazidima/avibactam, entre otros); ii) las GPC incluidas recomiendan que los pacientes críticos y/o con infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, de



difícil tratamiento o MDR/XDR que hayan agotado las opciones de tratamiento disponible y de acuerdo al perfil de susceptibilidad pueden hacer uso de ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam o imipenem-cilastatina-relebactam, no sugiriendo una preferencia de superioridad entre ellos; iii) las ETS incluidas dan recomendaciones que provienen del ECA ASPECT-NP, en base a esta evidencia las ETS aprobaron el uso de ceftolozano/tazobactam ante las limitadas opciones de antimicrobianos, debido a la evidencia de baja calidad y los beneficios clínicos indirectos, además las ETS obtuvieron un impacto de costo elevado de ceftolozano/tazobactam según el contexto de cada país; iv) la evidencia indirecta proveniente del ECA, ASPECT-NP mostró resultados dentro del margen de no inferioridad; sin embargo, los resultados obtenidos son limitados para la población de interés, infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos; v) por otro lado, se destaca que para la población de NAV por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenems, en el contexto de EsSalud ya se cuenta con un agente antibiótico combinado (CAZ/AVI). No obstante, la población de NAH afectados por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, en el contexto de EsSalud, cuentan con una terapia de soporte de antibióticos tales como colistina, aminoglucósidos, quinolonas, cefalosporinas, penicilinas, entre otros, por lo tanto, tras la evaluación de C/T y obteniendo una evidencia indirecta, con una calidad muy baja y teniendo una extensa experiencia, en la Institución, en el uso de CAZ/AVI y ante de evidencia de no superioridad respecto de C/T, se sugiere el uso de CAZ/AVI en esta población de pacientes por NAH.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de ceftolozano/tazobactam como alternativa terapéutica para pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina.

En la población de neumonía bacteriana adquirida en el hospital causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina se aprueba el uso de ceftazidima/avibactam como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuidad de aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y a la evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alhede, M., Bjarnsholt, T., Givskov, M., & Alhede, M. (2014). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: mechanisms of immune evasion. *Advances in applied microbiology*, 86, 1–40. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9>



American Thoracic Society, & Infectious Diseases Society of America (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(4), 388–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>



Angles-Yanqui, E., Huaranga-Marcelo, J., Sacsquispe-Contreras, R., & Pampa-Espinoza, L. (2020). Panorama de las carbapenemasas en Perú [Panorama de carbapenemasas en PeruUm panorama das carbapenemasas presentes no Peru]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 44, e61. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>

Apisarnthanarak, A., & Mundy, L. M. (2012). Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomicin versus intravenous colistin plus fosfomicin. *International journal of antimicrobial agents*, 39(3), 271–272. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012>



Britt, N. S., Ritchie, D. J., Kollef, M. H., Burnham, C. A., Durkin, M. J., Hampton, N. B., & Micek, S. T. (2018). Importance of Site of Infection and Antibiotic Selection in the Treatment of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Sepsis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(4), e02400-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02400-17>



Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, feder G, Fervers B, Hanna S, Makarski J on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. Dec 2010, 182: E839-842; doi: 10.1503/cmaj.090449

Buehrle, D. J., Shields, R. K., Clarke, L. G., Potoski, B. A., Clancy, C. J., & Nguyen, M. H. (2016). Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Microbiologic Treatment Failure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(1), e01243-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01243-16>

Choi, M. H., Kim, D., Lee, K. H., Cho, J. H., & Jeong, S. H. (2023). Changes in the prevalence of pathogens causing hospital-acquired bacterial pneumonia and the impact of their antimicrobial resistance patterns on clinical outcomes: A propensity-score-matched study. *International journal of antimicrobial agents*, 62(3), 106886. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106886>

Cillóniz, C., Dominedò, C., & Torres, A. (2019). An overview of guidelines for the management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Current opinion in infectious diseases*, 32(6), 656–662. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000596>

- Doern, G. V., & Brecher, S. M. (2011). The Clinical Predictive Value (or Lack Thereof) of the Results of In Vitro Antimicrobial Susceptibility Tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9 Suppl), S11–S14. <https://doi.org/10.1128/JCM.00580-11>
- EMA. (2022, agosto). ZaviCeFTA - European Medicines Agency. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>
- EMA. (2023, agosto). Zerbaxa - European Medicines Agency. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>
- FDA. (2018). Approves AVYCAZ® (Ceftazidime and Avibactam) for the treatment of patients with Hospital-Acquired bacterial pneumonia and Ventilator-Associated bacterial pneumonia | ABBVIE News Center. (s. f.). <https://news.abbvie.com/news/allergan-press-releases/fda-approves-avycaz-ceftazidime-and-avibactam-for-treatment-patients-with-hospital-acquired-bacterial-pneumonia-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia.htm>
- Fernando, S.M., Tran, A., Cheng, W., Klompas, M., Kyeremanteng, K., Mehta, S., English, S. W., Muscedere, J., Cook, D. J., Torres, A., Ranzani, O. T., Fox-Robichaud, A. E., Alhazzani, W., Munshi, L., Guyatt, G. H., & Rochweg, B. (2020). Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*, 46(6), 1170–1179. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>
- Gill, C. M., Aktap, E., Alfouzan, W., Bourassa, L., Brink, A., Burnham, C. D., Canton, R., Carmeli, Y., Falcone, M., Kiffer, C., Marchese, A., Martinez, O., Pournaras, S., Satlin, M., Seifert, H., Thabit, A. K., Thomson, K. S., Villegas, M. V., Nicolau, D. P., & ERACE-PA Global Study Group (2021). The ERACE-PA Global Surveillance Program: Ceftolozane/tazobactam and Ceftazidime/avibactam in vitro Activity against a Global Collection of Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 40(12), 2533–2541. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04308-0>
- Haute Autorité de Santé [HAS]. (2020). “ZERBAXA (ceftolozane/ tazobactam)”. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152698/fr/zerbaxa-ceftolozane-tazobactam
- Haute Autorité de Santé [HAS]. (2020). “ZAVICEFTA (Avibactam/ Ceftazidime)”. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3152692/en/zavicefta-avibactam-ceftazidime
- Hsueh, S. C., Lee, Y. J., Huang, Y. T., Liao, C. H., Tsuji, M., & Hsueh, P. R. (2019). In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(2), 380–386. <https://doi.org/10.1093/jac/dky425>
- Ibn Saied, W., Mourvillier, B., Cohen, Y., Ruckly, S., Reignier, J., Marcotte, G., Siami, S., Bouadma, L., Darmon, M., de Montmollin, E., Argaud, L., Kallel, H., Garrouste-Orgeas, M., Soufir, L., Schwebel, C., Souweine, B., Glodgran-Toledano, D., Papazian, L., Timsit, J. F., & OUTCOMEREA Study Group (2019). A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia. *Critical care medicine*, 47(3), 345–352. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003553>



IETSI-EsSalud. 2021. "Eficacia Y Seguridad de Ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 011-DETS-IETSI-2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_011_DETS_2021.pdf

IETSI-EsSalud. 2021. "Eficacia Y Seguridad de Ceftazidima-avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina" Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 011-DETS-IETSI-2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_011_DETS_2021.pdf

Institute for Quality and Efficiency in Health Care [IQWiG]. (2022). "Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceftolozan/Tazobactam (Aufhebung der Freistellung: Bakterielle Infektionen, mehrere Anwendungsgebiete)". <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/826/>

Kao, C. Y., Chen, S. S., Hung, K. H., Wu, H. M., Hsueh, P. R., Yan, J. J., & Wu, J. J. (2016). Overproduction of active efflux pump and variations of OprD dominate in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bloodstream infections in Taiwan. *BMC microbiology*, 16(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0719-2>

Karaiskos, I., Friberg, L. E., Pontikis, K., Ioannidis, K., Tsagkari, V., Galani, L., Kostakou, E., Baziaka, F., Paskalis, C., Koutsoukou, A., & Giamarellou, H. (2015). Colistin Population Pharmacokinetics after Application of a Loading Dose of 9 MU Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(12), 7240–7248. <https://doi.org/10.1128/AAC.00554-15>

Karlowsky, J. A., Lob, S. H., DeRyke, C. A., Hilbert, D. W., Wong, M. T., Young, K., Siddiqui, F., Motyl, M. R., & Sahm, D. F. (2022). In Vitro Activity of Ceftolozane-Tazobactam, Imipenem-Relebactam, Ceftazidime-Avibactam, and Comparators against *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Collected in United States Hospitals According to Results from the SMART Surveillance Program, 2018 to 2020. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 66(5), e0018922. <https://doi.org/10.1128/aac.00189-22>
Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*, 13(10), 818–829.

Labarca, J. A., Salles, M. J., Seas, C., & Guzmán-Blanco, M. (2016). Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Critical reviews in microbiology*, 42(2), 276–292. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.940494>

Lebeaux, D., Ghigo, J. M., & Beloin, C. (2014). Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 78(3), 510–543. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00013-14>

Lee, Y. L., Lu, M. C., Shao, P. L., Lu, P. L., Chen, Y. H., Cheng, S. H., Ko, W. C., Lin, C. Y., Wu, T. S., Yen, M. Y., Wang, L. S., Liu, C. P., Lee, W. S., Shi, Z. Y., Chen, Y. S., Wang, F. D., Tseng, S. H., Lin, C. N., Chen, Y. H., Sheng, W. H., ... Hsueh,

P. R. (2019). Nationwide surveillance of antimicrobial resistance among clinically important Gram-negative bacteria, with an emphasis on carbapenems and colistin: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2018. *International journal of antimicrobial agents*, 54(3), 318–328. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.009>

Li, S., Jia, X., Li, C., Zou, H., Liu, H., Guo, Y., & Zhang, L. (2018). Carbapenem-resistant and cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*: a notable phenotype in patients with bacteremia. *Infection and drug resistance*, 11, 1225–1235. <https://doi.org/10.2147/IDR.S174876>

Liu, P. Y., Ko, W. C., Lee, W. S., Lu, P. L., Chen, Y. H., Cheng, S. H., Lu, M. C., Lin, C. Y., Wu, T. S., Yen, M. Y., Wang, L. S., Liu, C. P., Shao, P. L., Lee, Y. L., Shi, Z. Y., Chen, Y. S., Wang, F. D., Tseng, S. H., Lin, C. N., Chen, Y. H., ... Hsueh, P. R. (2022). In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018-2020. *Journal of microbiology, immunology, and infection* = *Wei mian yu gan ran za zhi*, 55(5), 888–895. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.08.012>

Lizza, B. D., Betthausen, K. D., Ritchie, D. J., Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2021). New Perspectives on Antimicrobial Agents: Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 65(7), e0231820. <https://doi.org/10.1128/AAC.02318-20>

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

Martin-Loeches, I., Bisanti, A., Diaz, E., & Rodriguez, A. (2020). Ceftolozane and tazobactam for the treatment of hospital acquired pneumonia. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(12), 1177–1185. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794816>

Martínez, J. A., Cobos-Trigueros, N., Soriano, A., Almela, M., Ortega, M., Marco, F., Pitart, C., Sterzik, H., Lopez, J., & Mensa, J. (2010). Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(9), 3590–3596. <https://doi.org/10.1128/AAC.00115-10>

Maurice, N. M., Bedi, B., & Sadikot, R. T. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 58(4), 428–439. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0321TR>

Motsch, J., Murta de Oliveira, C., Stus, V., Köksal, I., Lyulko, O., Boucher, H. W., Kaye, K. S., File, T. M., Brown, M. L., Khan, I., Du, J., Joeng, H. K., Tipping, R. W., Aggrey, A., Young, K., Kartsonis, N. A., Butterson, J. R., & Paschke, A. (2020). RESTORE-IMI 1: A Multicenter, Randomized, Double-blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam vs Colistin Plus Imipenem in Patients With Imipenem-nonsusceptible Bacterial Infections. *Clinical infectious*

diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 70(9), 1799–1808. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz530>

NICE. 2022. "Ceftazidime with Avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections". <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/ceftazidime-with-avibactam#guidance>

Papazian, L., Klompas, M., & Luyt, C. E. (2020). Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive care medicine*, 46(5), 888–906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>

Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., ... & 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*, 28(4), 521-547.

Petitorio farmacológico EsSalud. (2023, 15 agosto). IETSI. <https://ietsi.essalud.gob.pe/petitorio-farmacologico-essalud/>

Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME), aprobado por Resolución Ministerial N° 633-2023/ MINSA. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>

Raofi, S., Pashazadeh Kan, F., Rafiei, S., Hosseinpalangi, Z., Noorani Mejareh, Z., Khani, S., Abdollahi, B., Seyghalani Talab, F., Sanaei, M., Zarabi, F., Dolati, Y., Ahmadi, N., Raofi, N., Sarhadi, Y., Masoumi, M., Sadat Hosseini, B., Vali, N., Gholamali, N., Asadi, S., Ahmadi, S., ... Ghashghaee, A. (2023). Global prevalence of nosocomial infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 18(1), e0274248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274248>

Registro Sanitario Productos farmacéuticos. (s. f.). <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas>

Reina, R., Estenssoro, E., Sáenz, G., Canales, H. S., Gonzalvo, R., Vidal, G., Martins, G., Das Neves, A., Santander, O., & Ramos, C. (2005). Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 31(8), 1058–1065. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2691-4>

Reyes, J., Komarow, L., Chen, L., Ge, L., Hanson, B. M., Cober, E., Herc, E., Alenazi, T., Kaye, K. S., Garcia-Diaz, J., Li, L., Kanj, S. S., Liu, Z., Oñate, J. M., Salata, R. A., Marimuthu, K., Gao, H., Zong, Z., Valderrama-Beltrán, S. L., Yu, Y., ... Antibacterial Resistance Leadership Group and Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators (2023). Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study. *The Lancet. Microbe*, 4(3), e159–e170. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00329-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00329-9)

Sader, H. S., Mendes, R. E., Pfaller, M. A., Shortridge, D., Flamm, R. K., & Castanheira, M. (2017). Antimicrobial Activities of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents against Contemporary (2016) Clinical Enterobacteriaceae Isolates.

Antimicrobial agents and chemotherapy, 62(1), e01856-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01856-17>

Sader, H. S., Farrell, D. J., Flamm, R. K., & Jones, R. N. (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *International journal of antimicrobial agents*, 43(4), 328–334.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007>

Sarda, C., Fazal, F., & Rello, J. (2019). Management of ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by resistant gram-negative bacteria: which is the best strategy to treat?. *Expert review of respiratory medicine*, 13(8), 787–798.
<https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1632195>

Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Ceftazidima/avibactam en infecciones severas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 680, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

Sorlí, L., Luque, S., Segura, C., Campillo, N., Montero, M., Esteve, E., Herrera, S., Benito, N., Alvarez-Lerma, F., Grau, S., & Horcajada, J. P. (2017). Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC infectious diseases*, 17(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2117-7>

Spalding, M. C., Cripps, M. W., & Minshall, C. T. (2017). Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Critical care clinics*, 33(2), 277–292.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>

Sy, C. L., Chen, P. Y., Cheng, C. W., Huang, L. J., Wang, C. H., Chang, T. H., ... & Wang, F. D. (2022). Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(3), 359-386.

Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., van Duin, D., & Clancy, C. J. (2023). Infectious diseases society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciad428.

The U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2015, enero). FDA approves new antibacterial drug Zerbaxa. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427534.htm>

The U.S. Food and Drug Administration [FDA]. Office of the Commissioner. (2019, junio). FDA approves new treatment for hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hospital-acquired-and-ventilator-associated-bacterial-pneumonia>

Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H., Kollef, M., Li Bassi, G., Luna, C. M., Martin-Loeches, I., Paiva, J.



A., Read, R. C., Rigau, D., Timsit, J. F., Welte, T., & Wunderink, R. (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *The European respiratory journal*, 50(3), 1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>



Vardakas, K. Z., Voulgaris, G. L., Maliaros, A., Samonis, G., & Falagas, M. E. (2018). Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(1), 108–120. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1)



Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., Martin-Loeches, I., Machado, F. R., Marshall, J. C., Finfer, S., Pelosi, P., Brazzi, L., Aditianingsih, D., Timsit, J. F., Du, B., Wittebole, X., Máca, J., Kannan, S., Gorordo-Delsol, L. A., De Waele, J. J., Mehta, Y., Bonten, M. J. M., Khanna, A. K., ... EPIC III Investigators (2020). Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 323(15), 1478–1487. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2717>



World Health Organization. (2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2021.



Zaragoza, R., Vidal-Cortés, P., Aguilar, G., Borges, M., Diaz, E., Ferrer, R., Maseda, E., Nieto, M., Nuvials, F. X., Ramirez, P., Rodriguez, A., Soriano, C., Veganzones, J., & Martín-Loeches, I. (2020). Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical care (London, England)*, 24(1), 383. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>

Zilberberg, M. D., Nathanson, B. H., Puzniak, L. A., Dillon, R. J., & Shorr, A. F. (2022). The risk of inappropriate empiric treatment and its outcomes based on pathogens in non-ventilated (nvHABP), ventilated (vHABP) hospital-acquired and ventilator-associated (VABP) bacterial pneumonia in the US, 2012-2019. *BMC infectious diseases*, 22(1), 775. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07755-y>

VII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir ceftazidima/avibactam debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	De 7 a 14 días. Según etiqueta del producto aprobado por DIGEMID [®]
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con diagnóstico de neumonía bacteriana adquirida en el hospital o neumonía bacteriana asociada al ventilador causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorial (cultivo microbiológico, hemograma, entre otros). - La infección actual es causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (se debe presentar en el expediente los resultados de laboratorio que confirmen a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno, el perfil laboratorial de susceptibilidad/ resistencia antimicrobiana[¶]). - Perfil de susceptibilidad a ceftazidima/avibactam si estuviera disponible en la institución. - Ausencia de contraindicación de uso de ceftazidima/avibactam, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID[®].
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[§] con el Anexo N° 07	<p>Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[¶]) - Reporte laboratorial (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros)



	<ul style="list-style-type: none"> - Datos de la duración del tratamiento - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM²) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia[†] de corresponder.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la infección[¶] - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de la etiqueta del producto.

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

[∞]Pacientes que previamente haya agotado el mejor esquema antibiótico disponible.

[€]Contraindicaciones: a) hipersensibilidad a los principios activos y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) hipersensibilidad a algún agente cefalosporínico; e 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° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

(http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoytecno/RS_002-1ETS1-2019.pdf)

[¶]Progresión de la infección: empeoramiento clínico del paciente luego de 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

[§]El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

^ºDIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

^²RAM: reacción adversa a medicamentos.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de noviembre de 2023	
Estrategia	#1 (Healthcare-Associated Pneumonia[Mesh] OR "Hospital Pneumonia"[tiab:~2] OR "Healthcare Pneumonia"[tiab:~2] OR "Health-Care Pneumonia"[tiab:~2] OR "Nosocomial Pneumonia"[tiab:~2] OR Ventilator-Associated[tiab] OR HAPB[tiab] OR VAPB[tiab]) AND (Ceftolozane, Tazobactam Drug Combination[Supplementary Concept] OR "Ceftolozane Tazobactam"[tiab:~3] OR Zerbaxa[tiab] OR ((Ceftolozane[Supplementary Concept] OR Ceftolozane[tiab]) AND (Tazobactam[Mesh] OR Tazobactam[tiab])))	118

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de noviembre de 2023	
Estrategia	#1 MH Healthcare-Associated Pneumonia	27
	#2 (Hospital NEAR/2 Pneumonia):ti,ab,kw	460
	#3 (Healthcare NEAR/2 Pneumonia):ti,ab,kw	92
	#4 (Health-Care NEAR/2 Pneumonia):ti,ab,kw	49
	#5 (Nosocomial NEAR/2 Pneumonia):ti,ab,kw	492
	#6 (Ventilator NEAR/1 Associated):ti,ab,kw	1970
	#7 HAPB:ti,ab,kw	1
	#8 VAPB:ti,ab,kw	0
	#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2721
	#10 (Ceftolozane NEAR/1 Tazobactam):ti,ab,kw	70
	#11 Zerbaxa:ti,ab,kw	7
	#12 Ceftolozane:ti,ab,kw AND (MH Tazobactam OR Tazobactam:ti,ab,kw)	70
	#13 #10 OR #11 OR #12	70
	#14 #9 AND #13	34

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 14 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	Zerbaxa OR ((Ceftolozan*) AND (MH Tazobactam OR Tazobactam)) [Words]	9



Tabla 4. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 05 de diciembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	("ceftolozane"[Supplementary Concept] OR "ceftolozan*" [Title/Abstract] OR "ceftolozane tazobactam drug combination" [Supplementary Concept] OR "zerbaxa" [Title/Abstract]) AND ("pseudomonas" [MeSH Terms] OR "pseudomonas" [Title/Abstract] OR ("pseudomonas aeruginosa" [MeSH Terms] OR "pseudomonas aeruginosa" [Title/Abstract]))	580

