



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 008-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN
PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA
CAUSADA POR PSEUDOMONA AERUGINOSA
MULTIDROGORRESISTENTE Y CON CONTRAINDICACIONES 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

Mayo, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Jose Enrique Viton Rubio - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

1. Luis Enrique Hercilla Vásquez, médico infectólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
2. Carlos Alberto Chavez Lencinas, médico infectólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
3. Dr. Luis Alberto Carrillo Velásquez, médico internista del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los especialistas clínicos 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 en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por Pseudomona aeruginosa multidrogorresistente y con contraindicaciones a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

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, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (PAM) y con contraindicaciones a colistina.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Luis Alberto Carrillo Velásquez, médico especialista en medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, envió al IETSI la solicitud de evaluación de la tecnología del producto farmacéutico ceftazidima-avibactam (C-A). Según el especialista, esta tecnología es utilizada para abordar infecciones urinarias complicadas causada por PAM con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como mortalidad, respuesta clínica o efectos adversos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Luis Alberto Carrillo Velásquez, médico especialista en medicina interna del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI. En la reunión, se concluyó que, actualmente, en EsSalud, los pacientes con infección urinaria complicada causada por PAM con contraindicaciones a colistina son tratados con la mejor terapia de soporte, la cual se basa en la administración de colistina. No obstante, el uso de colistina se ha vinculado con resultados clínicos negativos, como el desarrollo de insuficiencia renal aguda, o mortalidad. La inclusión de C-A representaría una opción terapéutica en pacientes con infección urinaria complicada causada por PAM con contraindicaciones a colistina y contribuiría en la obtención de beneficios clínicos, como recuperación clínica o respuesta microbiológica favorable y disminución de eventos adversos, como el desarrollo de insuficiencia renal aguda. En base a esto, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente adulto con infección urinaria complicada causada por <i>Pseudomona aeruginosa</i> multidrogorresistente* con contraindicaciones a colistina**
I	Ceftazidima 2 g / avibactam 0.5 g cada 8 horas por vía intravenosa (IV)
C	Mejor terapia de soporte
O	Mortalidad Respuesta clínica*** Respuesta microbiológica**** Eventos adversos

**Pseudomona aeruginosa* multidrogorresistente: *Pseudomona aeruginosa* no sensible a al menos un antibiótico en al menos tres clases de antibióticos para los cuales generalmente se espera susceptibilidad: penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos.

**Contraindicaciones a colistina: Enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda.

***Respuesta clínica: Resolución completa de los síntomas y signos del cuadro infeccioso, sin requerimiento adicional de terapia antibacteriana.

****Respuesta Microbiológica: Negativización del cultivo microbiológico.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones urinarias (IU) son comúnmente tratadas en entornos hospitalarios con alta frecuencia. En el año 2019, aproximadamente 404 millones de personas experimentaron una IU, resultando en aproximadamente 237 millones de defunciones atribuidas a esta infección (Yang et al., 2022). En entornos hospitalarios, aproximadamente el 40% de las infecciones están vinculadas a infecciones del tracto urinario (Alvarez Villarraga et al., 2018). La IU se categorizan según los factores del huésped en infecciones no complicadas (IUnc) o infecciones urinarias complicadas (IUc) (Bilsen et al., 2023). Según la Asociación Europea de Urología (AEU), las IUc están vinculadas a ciertos factores del huésped, como la presencia de diabetes, algún tipo de inmunosupresión o la existencia de anomalías anatómicas o funcionales específicas relacionadas con el tracto urinario, como la obstrucción. Además, se sugiere considerar la presencia de uropatógenos multidrogorresistentes en el contexto de las IUc (EUA, 2022).

Las IUc están asociadas a un elevado índice de fracasos en el tratamiento y una elevada tasa de mortalidad, con informes que indican aproximadamente un 27% de fallos terapéuticos y una mortalidad del 8.7% en casos de IUc (Eliakim-Raz et al., 2019). El enfoque terapéutico para las IUc implica costos sustanciales y conlleva a frecuentes hospitalizaciones. En los Estados Unidos, en el año 2011, se registraron alrededor de 400,000 hospitalizaciones debido a IU, generando un costo estimado de 2.8 millones de dólares (Simmering et al., 2017). En relación con el gasto médico promedio por paciente hospitalizado debido a IUc ronda los 5.700 euros, una cifra que podría aumentar en casos de afección por patógenos multidrogorresistentes (Vallejo-Torres et al., 2018).

Los microorganismos causantes, con mayor prevalencia tanto en las IUnc e IUc, pertenecen a la familia de Enterobacteriaceae, siendo *Escherichia coli* el más destacado (Flores-Mireles et al., 2015); sin embargo, en las IUc, ciertos agentes etiológicos como *Pseudomonas aeruginosa* desempeñan un papel más relevante, reportándose hasta en un 10% (Araya et al., 2023). *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo gramnegativo asociado a un impacto significativo en términos de morbilidad y mortalidad en la población. Además, se caracteriza por sus diversos mecanismos de resistencia, los cuales son considerados en su clasificación. PAM se define como aquella que muestra resistencia a un antibiótico o más en al menos tres clases de los siguientes grupos farmacológicos: penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, y carbapenémicos (Magiorakos et al., 2011). Dentro de los mecanismos de resistencia asociados a PAM, se han identificado la reducción en la expresión de porinas de la membrana externa, el aumento de la producción o sustituciones de aminoácidos en las enzimas cefalosporinas derivadas de pseudomonas (comúnmente conocidas como AmpC de Pseudomonas), la regulación de las bombas de eflujo y mutaciones en las dianas de las proteínas de unión a la penicilina (Philip D. Lister et al., 2009). Se ha informado que aproximadamente entre 50-60% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son consideradas multidrogorresistentes, en muestras obtenidos de pacientes en unidades de cuidados intensivos (Araya et al., 2023; Gill et al., 2016).

El enfoque terapéutico de los pacientes con IU se determina considerando factores como el tipo de agente causante, la susceptibilidad y la condición del paciente. En la selección de la terapia antimicrobiana, se tiene en cuenta la gravedad de la presentación de la enfermedad y las características individuales del paciente, como tratamientos previos o alergias. Además, es crucial realizar cultivos de orina y pruebas de susceptibilidad para mejorar la precisión terapéutica, según la Asociación Europea de Urología (EUA, 2022; Papadimitriou-Olivgeris et al., 2022). El tratamiento para PAM es limitado y objeto de controversia, los regímenes que incluyen colistina siguen siendo considerados como último recurso, y puede inducir nefrotoxicidad, siendo un factor relacionado con la mortalidad (Ko et al., 2010). En la actualidad, se han desarrollado nuevos antimicrobianos para el abordaje de infecciones causadas por patógenos multidrogorresistentes, como es el caso de C-A (Daikos et al., 2021).

La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación y el avibactam es un inhibidor de betalactamasa. La ceftazidima ejerce su efecto al unirse a las proteínas de unión de penicilinas, lo que resulta en la inhibición de la formación de la pared celular del peptidoglicano bacteriano. Este antibiótico de amplio espectro actúa eficazmente contra bacterias gramnegativas, grampositivas y anaerobios. En lo que respecta a avibactam, se presenta como un inhibidor de las enzimas bacterianas de tipo betalactamasas, abarcando tanto la clase A como la clase B, lo cual engloba las betactamasas de espectro extendido (BLEE), las carbapenemasas KPC y las enzimas AmpC (PLM, 2024). En cuanto a las características farmacocinéticas, la vida media de ambos antibióticos es de aproximadamente 2 horas y se excretan sin cambios en la

orina, el compuesto C-A es eliminado a través de la vía renal, lo que implica la necesidad de ajustar la dosis según el nivel de insuficiencia renal del paciente. Si este ajuste no se realiza de manera adecuada, pueden surgir complicaciones neurológicas como temblores, convulsiones, encefalopatía o incluso coma. Además, se aconseja mantener una estrecha vigilancia del aclaramiento de creatinina, ya que se ha observado que este valor puede variar, específicamente al inicio del tratamiento de la infección (European Medicines Agency, 2018).

La aprobación para su comercialización por parte de la Food and Drug Administration (FDA) data de febrero de 2015. Esta combinación se recomienda para el tratamiento de IUc incluyendo pielonefritis, causadas por diversos microorganismos gramnegativos susceptibles, tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter complejo freundii*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosas* (Food and Drug Administration, 2019). A partir del año 2016, la European Medicines Agency (EMA) también autorizó su comercialización, para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, incluyendo pielonefritis, causada por bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* y *Pseudomonas aeruginosa* (European Medicines Agency, 2018).

En lo concerniente a las dosis de tratamiento con C-A, según lo establecido por la FDA, en la población adulta con una tasa de aclaramiento de creatinina (CrCl) superior a 50 ml/min, se establece una administración de 2 g/0.5 g mediante infusión intravenosa cada 8 horas, durante un periodo de 7 a 14 días. Por otra parte, en el caso de la población pediátrica y en pacientes adultos con función renal moderada o severamente deteriorada (CrCl 50 mL/min o menos), la posología de C-A debe ajustarse en base al peso y la capacidad de aclaramiento, respectivamente. Respecto a los eventos adversos (EA), la prueba de Coombs directo positivo, diarrea y náuseas, fueron reportados con mayor frecuencia (European Medicines Agency, 2018).

En el Perú, se dispone de C-A, aprobado para comercialización por la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y el detalle de su registro se encuentra en la Tabla 3.

Tabla 3. Ceftazidima-avibactam registrado en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Vigencia	Titular del registro	Presentación	Costo/ Unidad
Zavicefta	EE07514	28-06-2024	Pfizer S.A.	Vial de 20 ml conteniendo 2 g de ceftazidima y 0.5 g de avibactam	S/ 444.86*

(*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio de cada vial. Fecha de consulta 9 de febrero de 2024.

En el caso de EsSalud, los pacientes con IUc causada por PAM con contraindicaciones a colistina solo podrían seguir recibiendo colistina. No obstante, según el especialista, el uso de C-A puede proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes en términos de mortalidad, mejoría clínica, respuesta microbiológica y efectos adversos.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de C-A en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por PAM con contraindicaciones a colistina.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de C-A en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por PAM con contraindicaciones a colistina. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de la 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 (SING), la International Database of GRADE Guideline, la Base Regional de Informes de Evaluaciones 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 Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Adicionalmente, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en urología o infectología, tales como: la European Association of Urology (EUA), 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 Disease (ESCMID). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicadas.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de graduación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de infectología de EsSalud.

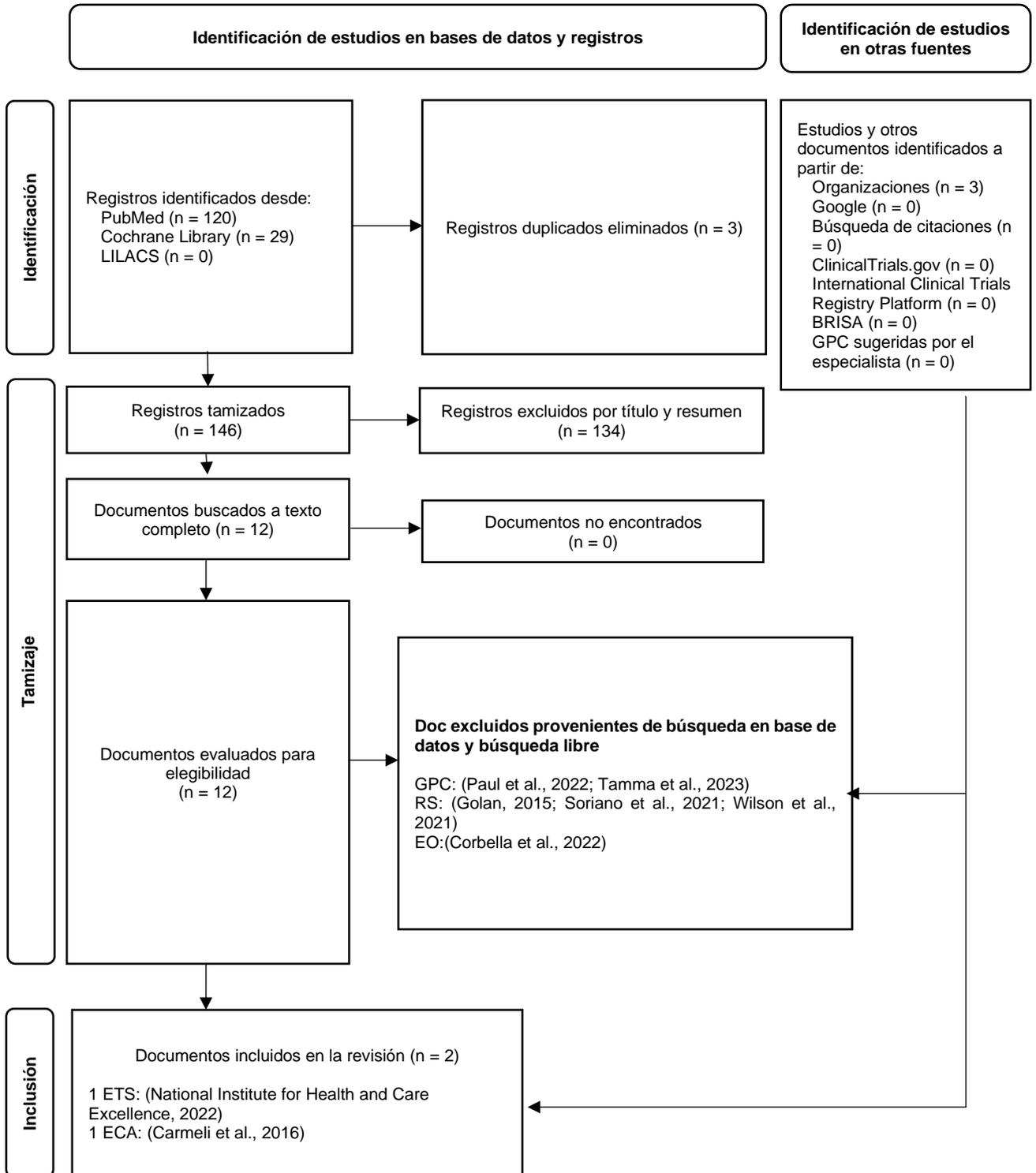
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores

independientes, realizaron la revisión y selección por título y resumen de las publicaciones, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo, los documentos incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1,2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la selección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó los dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk of Bias 2 (RoB2) de Cochrane para ECA, todos estos en caso correspondan. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta febrero de 2024, se identificaron una ETS y una ECA de fase III, que proporcionan información indirecta en relación a la población de interés del presente dictamen. Cabe mencionar que se excluyeron dos GPC (Paul et al., 2022; Tamma et al., 2023) debido a que sus recomendaciones no están dirigidas a la población objetivo del presente dictamen (pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por PAM con contraindicaciones a colistina).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En la búsqueda bibliográfica del presente dictamen, no se identificó evidencia que aborde específicamente la población de la pregunta PICO; sin embargo, se incluyeron documentos (Carmeli et al., 2016; National Institute for Health and Care Excellence, 2022) que brinden información en una población más amplia.

Se evaluó una ETS para este informe. La ETS elaborada por la National Institute for Health and Care Excellence (NICE) evaluó el compuesto C-A para el tratamiento de infecciones graves farmacorresistentes causadas por bacterias gram negativas (National Institute for Health and Care Excellence, 2022). NICE recomienda C-A como una opción para tratar infecciones graves, causadas por bacterias gram negativas resistentes a los medicamentos, en el caso de que no existan alternativas de tratamiento. Asimismo, señala que la decisión de recomendar el uso de C-A cuando las pruebas de susceptibilidad microbiológica y mecanismos de resistencia confirmen la susceptibilidad a C-V, de no tener acceso a esta información se podrá ofrecer C-A sólo si i) se necesita un tratamiento urgente y ii) se espera que la infección en curso sea sensible a C-A y no a otros antibióticos adecuados. NICE se basó en la evidencia proporcionada por el fabricante de C-A, el informe y comentarios de expertos. El análisis de la evidencia se basó en 4 ensayos clínicos, 1 ECA de superioridad, 2 ECA fase 3 de no inferioridad y 1 ECA de fase 2 (Carmeli et al., 2016; Torres et al., 2018; Vazquez et al., 2012; Wagenlehner et al., 2016) y seis estudios observacionales (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).

Además, en esta ETS se realizó una evaluación económica, en la cual señala que C-A es costo efectivo. Un punto que se consideró para el análisis es que una proporción de pacientes serían afectados por infecciones resistentes a todos los antimicrobianos existentes distintos de los regímenes basados en colistina o aminoglucósidos, de los cuales según la evaluación de NICE, alrededor de 20% de pacientes no se les podría ofrecer colistina o aminoglucósidos, incluso si no se dispusiera de otros antimicrobianos, ello debido a los posibles efectos nefrotóxicos. Adicionalmente se indica que la National Health Service England (NSH) tiene un contrato de acuerdos de compra, para la adquisición del compuesto C-A, con la agencia comercializadora del medicamento por un periodo de 3 años.

Por otro lado, se evaluó 1 ECA (REPRISE) multipaís, aleatorizado y abierto de fase III (Carmeli et al., 2016). Este ECA tuvo como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de C-A en comparación con el mejor tratamiento disponible, el cual estuvo conformado por medicamentos como colistina, amikacina, gentamicina o ertapenem, entre pacientes con IUc o infección intraabdominal complicada debido a patógenos gram negativos resistentes a ceftazidima, entre el 7 enero de 2013 al 29 de agosto de 2014, en 53 hospitales de 16 países alrededor del mundo (Carmeli et al., 2016). Se incluyeron a adultos de 18 a 90 años con infección intraabdominal complicada o infección complicada del tracto urinario causada por patógenos gram negativos resistentes a ceftazidima.

Para IUc se incluyeron 144 individuos en el grupo tratado con C-A, mientras que en el grupo que recibió la mejor terapia disponible se consideraron 137 pacientes. En ambos grupos, la administración de medicamentos se extendió por un periodo de 5 a 21 días. El 56.9% de los medicamentos utilizados como parte del grupo de mejor terapia disponible no están disponibles en EsSalud. Esta discrepancia sugiere que este comparador podría no ser totalmente aplicable a nuestra pregunta PICO. La media de la edad de los participantes fue de 64 años con una desviación estándar (DE) de ± 14.6 en el grupo tratado con C-A y de 61.3 años con una DE ± 15.3 en el grupo de mejor tratamiento disponible. La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino, lo que representó el 44% en el grupo de C-A y el 46% en el grupo de mejor terapia disponible. Las demás características son comparables entre ambas poblaciones; no obstante, en el diagnóstico de IUc, las proporciones de pielonefritis aguda e infección complicada sin pielonefritis difieren en más del 10% entre ambos brazos del estudio.

Para el análisis de desenlaces del ECA, se abordó información de interés del presente dictamen relacionada a la población con IUc causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (14 sujetos en el brazo C-A y 5 en el brazo mejor terapia). Para el desenlace de curación clínica 7-10 días después de la última infusión del tratamiento, las proporciones fueron 86% en el grupo de C-A y 100% en el grupo de mejor terapia disponible. En relación con la respuesta microbiológica favorable, la proporción fue 79% para el brazo C-A, mientras que para la mejor terapia disponible fue 60%. Los intervalos de confianza al 95% se presentan gráficamente para ambos desenlaces los que indican que no existen diferencias significativas entre las dos terapias. Los IC 95% no se detallan específicamente en tablas o texto ni se muestran valores p.

En relación con la seguridad, se evaluaron los EA con inicio en o después de la primera dosis de tratamiento, y hasta la última visita de seguimiento (28-32 días después de la aleatorización) para C-A (n=152) y mejor terapia disponible (n=153). Se reportaron 28% (43/152) de pacientes con algún EA en el grupo de C-A y 35% (54/153) en el brazo mejor terapia disponible en el contexto de IUc. Los trastornos gastrointestinales (náusea, vómito, pirexia, dolor abdominal y dispepsia) fueron los EA emergentes del tratamiento más frecuentes: 14% (21/152) en C-A y 20% (30/153) en mejor terapia disponible. 11

pacientes (7.6%) en el grupo de C-A y 8 pacientes (5.8%) en el grupo de mejor terapia disponible necesitaron un cambio de tratamiento o discontinuación. Los EA que llevaron a la discontinuación del fármaco del estudio fueron 1 paciente en el grupo de C-A y 2 en el grupo de mejor terapia disponible, mientras que EA que resultó en la muerte fueron 3 pacientes en el grupo de C-A y 4 en el grupo de mejor terapia disponible, ninguno relacionado con el fármaco de estudio. En relación con los EA serios, se reportaron 9 en el grupo C-A y 10 pacientes en el brazo de mejor terapia disponible. Los resultados sugieren una seguridad aceptable y comparable a la mejor terapia disponible.

Respecto del análisis crítico del ECA, este tuvo un riesgo de sesgo alto según la evaluación de RoB 2.0 de Cochrane. Se identificó un sesgo de selección relacionado con el ocultamiento de la asignación, así como un sesgo de realización debido al cegamiento insuficiente de los participantes y el personal involucrado (Lundh et al., 2018). Asimismo, solo se consideró un grupo pequeño para PAM (14 en C-A y 5 en el grupo de mejor terapia disponible). El diseño y alcance del ECA no abordan adecuadamente la pregunta PICO planteada. Este desajuste se debe principalmente a la omisión de pacientes con contraindicaciones para el uso de colistina en la selección de la muestra, así como a los criterios de inclusión que permiten la participación de pacientes con una resistencia mínima a la ceftazidima. Este último aspecto es particularmente relevante, ya que podría haber permitido la inclusión de pacientes portadores de cepas de PAM relevantes para la pregunta PICO, sin que se especificaran claramente estos detalles. La precisión en la definición de la población de estudio y los criterios de inclusión es crucial para garantizar la relevancia y aplicabilidad de los hallazgos del ECA en la práctica clínica y en la toma de decisiones respecto a esta tecnología sanitaria.

Se conoce que las IUc causadas por agentes resistentes se asocian a una alta morbilidad y mortalidad; asimismo, su abordaje implica elevados costos económicos. En EsSalud, los adultos que padecen de una infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y que tienen contraindicaciones para recibir colistina (como enfermedad renal crónica o aguda), debido al riesgo de daño renal potencial, no cuentan con opciones de tratamiento efectivas. Esto crea un vacío terapéutico en esta población. Actualmente, la colistina se utiliza como último recurso en estos casos; sin embargo, este escenario podría asociarse con una evaluación clínica desfavorable y mortalidad (Babar et al., 2021; Ko et al., 2010; Koomanachai et al., 2007). Además, uno de los aspectos críticos a tener en cuenta al emplear colistina es su perfil de seguridad farmacológica, enfocándonos particularmente en la nefrotoxicidad como EA, que se manifiesta con mayor incidencia durante el uso prologando o en dosis elevada (Oliota et al., 2018). Dadas las circunstancias expuestas, resulta fundamental disponer de otras opciones terapéuticas, como es el caso de C-A, la cual está indicada en el tratamiento infecciones causadas por la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente aquella que han desarrollado resistencia a múltiples fármacos y de esta

manera evitar la continuidad de tratamientos que generen mayor nefrotoxicidad en personas con enfermedad renal crónica o enfermedad renal aguda.

En el contexto de EsSalud, previamente se elaboró un dictamen que aborda el compuesto C-A y una población relacionada con el presente dictamen. El objetivo de esta evaluación fue analizar la evidencia más sólida disponible acerca de la eficacia y seguridad del compuesto C-A en comparación con la colistina como tratamiento para pacientes adultos con IUc causadas por enterobacterias gram negativas productoras de carbapenemasas. Los resultados de este dictamen indican que la C-A mostró ser efectiva y segura en dicha población, lo que llevó a su aprobación para su uso específico en ese grupo de pacientes (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2022). Además, es importante destacar que C-A ha sido aprobado para su uso en otros contextos clínicos, como pacientes adultos con neumonía bacteriana adquirida en el hospital causada por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente o con falta de respuesta a colistina, neumonía asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, pacientes adultos con infección por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas, pacientes adultos con bacteriemia debido a infección de herida operatoria por enterobacterias productoras de carbapenemasas, y en pacientes pediátricos con sepsis causada por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2021, 2023b, 2023a, 2023c, 2024). Tomando en cuenta lo descrito previamente y la experiencia de uso en EsSalud, C-A podría ser considerada como alternativa de tratamiento para la población objetivo del presente dictamen.

En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para tomar una decisión: i) En EsSalud, los pacientes adultos con IUc causada por PAM con contraindicaciones a colistina, solo reciben la mejor terapia de soporte; ii) ante la falta de una alternativa de tratamiento, continuar con el uso de colistina, presentaría el riesgo de agravar la nefrotoxicidad y promover el desarrollo de resistencia bacteriana; iii) aunque no se ha identificado evidencia directa que responda a la pregunta PICO planteada en este dictamen, el ECA incluido no ha mostrado un perfil de seguridad desfavorable para C-A; iv) la ETS de NICE recomienda C-A para el abordaje de infecciones graves, causadas por bacterias gram negativas resistentes a los medicamentos; v) en la institución se tiene experiencia de uso de la tecnología solicitada en diversos grupos poblacionales afectados por infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina, es decir, en un escenario clínico similar al de la población del presente dictamen, lo que sugiere que C-A podría ser una alternativa aceptable y segura en este contexto.

VI. CONCLUSIÓN

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 *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente y con contraindicaciones a colistina, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alraddadi, B. M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A., & Wali, G. (2019). Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12879-019-4409-1/TABLES/2>
- Alvarez Villarraga, J. D., Iregui, J. D., Diaz, D. A., Cardenas, A. M., Chavarriaga Soto, J., & Godoy, M. P. (2018). Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto. *Urología Colombiana, ISSN-e 0120-789X, ISSN 2027-0119, Vol. 27, Vol. 2, 2018, Págs. 126-131*, 27(2), 126–131. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6649734&info=resumen&idioma=SPA>
- Araya, S., Gebreyohannes, Z., Tadlo, G., Gessew, G. T., & Negesso, A. E. (2023). Epidemiology and Multidrug Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Isolated from Clinical Samples in Ethiopia. *Infection and Drug Resistance*, 16, 2765. <https://doi.org/10.2147/IDR.S402894>
- Babar, Z. U., Dodani, S. K., & Nasim, A. (2021). Treatment outcome and adverse effects of colistin in adult patients with carbapenem-resistant gram-negative bacteremia from Pakistan. *International Journal of Infectious Diseases*, 106, 171–175. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.004>
- Bilsen, M. P., Jongeneel, R. M. H., Schneeberger, C., Platteel, T. N., Van Nieuwkoop, C., Mody, L., Caterino, J. M., Geerlings, S. E., Köves, B., Wagenlehner, F., Conroy, S. P., Visser, L. G., & Lambregts, M. M. C. (2023). Definitions of Urinary Tract Infection in Current Research: A Systematic Review. *Open Forum Infectious Diseases*, 10(7). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAD332>
- C E Cox. (n.d.). *Cost-effective management of complicated urinary tract infections*. Retrieved February 15, 2024, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10155350/>
- 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)
- Corbella, L., Boán, J., Juan, R., Fernández-Ruiz, M., Carretero, O., Lora, D., Hernández Jiménez, P., Ruiz-Ruigómez, M., Rodríguez-Goncer, I., Silva, J., López-Medrano, F., Lizaola, M., Villa, J., Caro-Teller, J., & Aguado, J. (2022). Effectiveness of ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 59, 106517. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106517>
- Daikos, G. L., da Cunha, C. A., Rossolini, G. M., Stone, G. G., Baillon-Plot, N., Tawadrous, M., & Irani, P. (2021). Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections

- Caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* 2021, Vol. 10, Page 1126, 10(9), 1126. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10091126>
- De la Calle, C., Rodríguez, O., Morata, L., Marco, F., Cardozo, C., García-Vidal, C., Río, A. Del, 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>
- 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, V. D. H., Vuong, C., MacGowan, A., Carratalà, J., Leibovici, L., Pujol, M., Tancheva, D., ... Saltoglu, N. (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 : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(1), 29–36. <https://doi.org/10.1093/CID/CIY418>
- EUA. (2022). *Urological Infections EAU Guidelines*. <https://www.mendeley.com/reference-manager/reader/4a31086e-4366-34ca-86a0-ad0c53690c25/7b4ed8c2-b501-f7e3-215c-e1bd08f684aa/>
- European Medicines Agency. (2018). *Zavicefta*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zavicefta>
- Flores-Mireles, A., Walker, J., Caparon, M., & Hultgren, S. (2015). Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Food and Drug Administration. (2019). *AVYCAZ safety and effectively*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/206494s005,s006lbl.pdf
- Gill, J., Arora, S., Khanna, S. P., & Hari Kumar, K. (2016). Prevalence of Multidrug-resistant, Extensively Drug-resistant, and Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from a Tertiary Level Intensive Care Unit. *Journal of Global Infectious Diseases*, 8. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.192962>
- Golan, Y. (2015). Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: A systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infectious Diseases*, 15, 313. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1054-1>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2021). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_011_DETS_2021.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2022). *DICTAMEN N° 046-DETS-IETSI-2022*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-046-dets-ietsi-2022/>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023a). *Dictamen N° 032-DETS-IETSI-2023*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-032-dets-ietsi-2023/>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023b). *Dictamen N° 048-DETS-IETSI-2023*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-048-dets-ietsi-2023/>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023c). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-dets-ietsi-2023*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/07/DICT.-032-DETS-2023.pdf>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2024). *Dictamen N° 055-DETS-IETSI-2023*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-055-dets-ietsi-2023/>
- 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), e0195757. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0195757>

- Ko, H. ja, Jeon, M. hyok, Choo, E. ju, Lee, E. jung, Kim, T. hyong, Jun, J.-B., & Gil, H.-W. (2010). Early Acute Kidney Injury Is a Risk Factor That Predicts Mortality in Patients Treated with Colistin. *Nephron Clinical Practice*, 117(3), c284–c288. <https://doi.org/10.1159/000320746>
- Koomanachai, P., Kiratisin, P., & Thamlikitkul, V. (2007). Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 11, 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2006.09.011>
- 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>
- Magiorakos, anna-pelagia, Srinivasan, A., Carey, R., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., Harbarth, S., Kahlmeter, G., Liljequist, B., Paterson, D. L., Rice, L. B., Stelling, J., Struelens, M., Vatopoulos, A., Weber, J. T., & Monnet, D. L. (2011). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18, 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections*. <https://www.nice.org.uk/guidance/hte1>
- Oliota, A. F., Penteadó, S., Stumpf Tonin, F., Fernandez-Llimos, F., & Sanches, A. (2018). Nephrotoxicity prevalence in patients treated with polymyxins: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 94. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.008>
- Papadimitriou-Olivgeris, M., Jacot, D., & Guery, B. (2022). How to Manage *Pseudomonas aeruginosa* Infections. In A. Filloux & J.-L. Ramos (Eds.), *Pseudomonas aeruginosa: Biology, Pathogenesis and Control Strategies* (pp. 425–445). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1_16
- 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*, 28(4), 521–547. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2021.11.025/ATTACHMENT/52B3B1E8-6728-4137-BDE4-471CB3A94756/MMC1.DOCX>
- Philip D. Lister, Daniel J. Wolter, & Nancy D. Hanson. (2009). Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(4), 582–610. <https://doi.org/10.1128/cmr.00040-09>
- PLM. (2024). ZAVICEFTA. https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zavicefta_solucion/131/101/65403/146
- Simmering, J., Tang, F., Cavanaugh, J., Polgreen, L., & Polgreen, P. (2017). The Increase in Hospitalizations for Urinary Tract Infections and the Associated Costs in the United States, 1998–2011. *Open Forum Infectious Diseases*, 4. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw281>
- Soriano, A., Carmeli, Y., Omrani, A., Moore, L., 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. <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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *73*(11), 3170–3175. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKY295>
- 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*. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAD428>
- 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, J. C. R., 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). <https://doi.org/10.1128/AAC.01964-16/ASSET/7F5CCFB0-E72D-4B2F-890A-B0EC67F9936A/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0021758600001.JPEG>
- Torres, A., Zhong, N., Pachl, 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)
- Vallejo-Torres, L., Pujol, M., Shaw, E., Wiegand, I., Vigo, J. M., Stoddart, M., Grier, S., Gibbs, J., Vank, C., Cuperus, N., Van Den Heuvel, L., Eliakim-Raz, N., Carratala, J., Vuong, C., Macgowan, A., Babich, T., Leibovici, L., Addy, I., & Morris, S. (2018). Cost of hospitalised patients due to complicated urinary tract infections: a retrospective observational study in countries with high prevalence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: the COMBACTE-MAGNET, RESCUING study. *BMJ Open*, *8*(4). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-020251>
- 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>
- 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. <https://doi.org/10.1093/CID/CIW378>
- Wilson, G., Fitzpatrick, M., Walding, K., Gonzalez, B., Schweizer, M., Suda, K., & Evans, C. (2021). Evaluating the clinical effectiveness of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination antibiotics: A systematic literature review and meta-analysis. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, *1*. <https://doi.org/10.1017/ash.2021.217>
- Yang, X., Chen, H., Zheng, Y., Qu, S., Wang, H., & Yi, F. (2022). Disease burden and long-term trends of urinary tract infections: A worldwide report. *Frontiers in Public Health*, *10*, 888205. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2022.888205/BIBTEX>

VIII. 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 especialista tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016) en caso de contar con Unidad PROA¹, es esta la que evalúa la aprobación del uso del producto:

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con infección urinaria complicada causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multidrogorresistente con contraindicaciones a colistina
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico o Unidad PROA puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	De 7 a 14 días. Según etiqueta del producto aprobado por DIGEMID ^o
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico de infección urinaria complicada causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> confirmado a través de la historia clínica, reporte laboratorio (cultivo microbiológico, hemograma, entre otros) - La infección actual es causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multidrogorresistente* (se debe presentar en el expediente los resultados de laboratorio que confirmen a través de cultivos microbiológicos el agente patógeno, el perfil laboratorio de susceptibilidad/ resistencia antimicrobiana) - Reporte de contraindicación a colistina** - Reporte de perfil de susceptibilidad del tipo de carbapenemasa (KPC y/o OXA). - Ausencia de contraindicación[€] de uso de ceftazidima-avibactam, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^o
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico especialista tratante (respuesta clínica[‡]). - Reporte laboratorio (cultivos microbiológicos de seguimiento, hemograma, otros). - Especificar el número de días de la duración del tratamiento. - Notificación de sospecha de reacción adversa efectos adversos registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM^o) 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[¶] - Toxicidad inaceptable y reporte al Comité de Farmacovigilancia - Otros según información de la etiqueta del producto

**Pseudomonas aeruginosa* no sensible a al menos un antibiótico en al menos tres clases de antibióticos para los cuales generalmente se espera susceptibilidad: penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos.

**Enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda.

€Contraindicaciones: a) hipersensibilidad a los principios activos y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) hipersensibilidad a algún agente cefalospórinico; 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.

†El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

¶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.

^oRAM: reacción adversa a medicamentos.

¹ NTS N° 184-MINSA/DIGEMID-2022 "Norma técnica de salud para la implementación del programa de optimización del uso de antimicrobianos a nivel hospitalario".

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 13 de febrero de 2024	
Estrategia	#1 (Pseudomonas Aeruginosa[Mesh] OR Pseudomonas Aeruginosa[tiab] OR Pseudomona Polycolor[tiab] OR Bacterium Aeruginos*[tiab] OR Pseudomons Pyocyan*[tiab] OR Micrococcus Pyocyan*[tiab] OR P.Aeruginosa[tiab]) AND (Multi-Drug Resist*[tiab] OR Multi-Resist*[tiab] OR Drug Resist*[tiab] OR Multiresist*[tiab]) AND (Avibactam, Ceftazidime Drug Combination[Supplementary Concept] OR Avycaz[tiab] OR "Avibactam Ceftazidime"[tiab:~3] OR CAZ/AVI[tiab] OR Zavicefta[tiab] OR ((Ceftazidime[Mesh] OR Ceftazidime[tiab] OR Tazidime[tiab] OR Fortum[tiab]) AND (Avibactam[Supplementary Concept] OR Avibactam[tiab])))	120

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 13 de febrero de 2024	
Estrategia	#1 MH Pseudomonas Aeruginosa	91
	#2 (Pseudomonas NEAR/1 Aeruginosa):ti,ab,kw	2337
	#3 (Pseudomona NEAR/1 Polycolor):ti,ab,kw	0
	#4 (Bacteri* NEAR/1 Aeruginos*):ti,ab,kw	28
	#5 (Pseudomons NEAR/1 Pyocyan*):ti,ab,kw	0
	#6 (Micrococcus NEAR/1 Pyocyan*):ti,ab,kw	0
	#7 P.Aeruginosa:ti,ab,kw	723
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2573
	#9 Avycaz:ti,ab,kw	0
	#10 (Avibactam NEAR/3 Ceftazidime):ti,ab,kw	92
	#11 CAZ-AVI:ti,ab,kw	32
	#12 Zavicefta:ti,ab,kw	0
	#13 #9 OR #10 OR #11 OR #12	93
	#14 MH Ceftazidime	41
	#15 Ceftazidime:ti,ab,kw	1126
	#16 Tazidime:ti,ab,kw	0
	#17 Fortum:ti,ab,kw	7
	#18 #14 OR #15 OR #16 OR #17	1158
	#19 Avibactam:ti,ab,kw	102
	#20 #18 AND #19	92
	#21 #13 OR #20	93
	#22 #8 AND #21	29

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 13 de febrero de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Avycaz OR Avibactam-Ceftazidime OR CAZ-AVI) OR Zavancefta[tiab] OR ((MH Ceftazidime OR Ceftazidime OR Tazidime OR Fortum) AND (Avibactam))	0