

# Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de Neumonía intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador

» *Versión corta*

**GPC N° 77**  
*Noviembre 2025*

*"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"  
"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"*

## RESOLUCIÓN N° 000328-IETSI-ESSALUD-2025

Lima, 25 de Noviembre del 2025

### VISTOS:

El Informe N° 000043-FHR-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2025, y Nota N° 000116-DGPCFYT-IETSI-ESSALUD-2025 de la Dirección de Guías de Práctica Clínica Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de IETSI del 24 de noviembre del 2025;

### CONSIDERANDO:

Que, el numeral 1.2 del artículo 1 de la Ley N° 27056, Ley de Creación del Seguro Social de Salud, establece que EsSalud tiene por finalidad dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el artículo 203 del Reglamento de Organización y Funciones del Seguro Social de Salud (EsSalud), aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 656-PE-ESSALUD-2014 y sus modificatorias, señala que el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), es el órgano descentrado responsable, entre otras funciones, de la evaluación económica, social y sanitaria de las tecnologías sanitarias para su incorporación, supresión, utilización o cambio en la institución, así como de proponer las normas y estrategias para la innovación científica tecnológica, la promoción y regulación de la investigación científica en el campo de la salud, que contribuya al acceso y uso racional de tecnologías en salud basada en la evidencia, eficacia, seguridad y costo efectividad, a ser utilizadas por la red prestadora de servicios de salud en el ámbito nacional. Asimismo, es el responsable del petitorio de medicamentos y del listado de bienes de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica en la institución;

Que, mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 152-PE-ESSALUD-2015 se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del IETSI, el cual, en el inciso J) del artículo 5, establece como una de sus funciones la de evaluar y aprobar guías de práctica clínica - GPC, así como elaborar las mismas en casos se traten de temas priorizados en ESSALUD;

Que, el artículo 8 del mismo Reglamento establece que la Dirección del Instituto tiene la función de aprobar, entre otros, la elaboración de guías de práctica clínica, así como el establecimiento o modificación de guías de práctica clínica;

Que, el artículo 16 del citado Reglamento establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - DGPCFYT es el órgano de

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: 3C9XFGE.

Línea encargado de evaluar y proponer la incorporación, uso, salida o cambio de Guías de Práctica Clínica en ESSALUD, basados en evidencia científica, para el máximo beneficio de la población asegurada y la sostenibilidad financiera;

Que, asimismo, el artículo 16 del citado Reglamento, en su literal c), establece que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia es el órgano de línea encargado de proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en EsSalud, en base a la normatividad y metodologías aprobadas;

Que, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 20-IETSI-ESSALUD-2019 de fecha 06 de marzo de 2019, se aprueba la “Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador”, en sus versiones extensa, corta y anexos;

Que, mediante el Informe de vistos, la DGPCFYT informa que “*De acuerdo al literal c) del artículo 16 del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación (IETSI), corresponde a la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (DGPCFYT), el proponer la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas en ESSALUD, en base a la normatividad y metodologías aprobadas. Asimismo, el literal f) del referido artículo, señala como función, el elaborar o adaptar y proponer la aprobación de las guías de práctica clínicas priorizadas.*”, añadiendo la DGPCFYT que “*Respecto a la normatividad y metodologías aprobadas para la incorporación, uso, salida o cambio de guías de práctica clínicas, el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia del IETSI”, estandariza la metodología de desarrollo y elaboración de guías de práctica clínica por IETSI-EsSalud. Respecto a la Actualización de la GPC, el artículo 16 de este documento normativo señala que, “la estimación de tiempo para la actualización de las GPC varía entre 3 - 5 años, de acuerdo al desarrollo científico que sustenta las recomendaciones”.*”, y se señala a continuación que “*Mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 000172-IETSI-ESSALUD-2025, se conformó el grupo elaborador para esta guía de práctica clínica. Siguiendo lo establecido en el Instructivo N° 001 – IETSI – ESSALUD – 2021 “Instrucciones para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia del IETSI”, el grupo elaborador conformado ha desarrollado la “Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Neumonía intrahospitalaria y Neumonía asociada a ventilador mecánico”.*”;

Que, asimismo, la DGPCFYT informa que “*Precisar que se desarrolló la etapa de validación de la Guía de Práctica Clínica con: 1) participación de expertos clínicos de las Redes Asistenciales, Redes Prestacionales de EsSalud, que no participaron en la actualización de la GPC y 2) representantes de la Gerencia Central de Operaciones, Gerencia Central de Prestaciones de Salud, y la Gerencia Central de*

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: 3C9XFGE.

*Seguros y Prestaciones Económicas. Asimismo, la GPC fue objeto de evaluación por dos Revisores clínicos externos, así como de una revisión metodológica (esta última durante el proceso de actualización de la GPC).” y que “De acuerdo a la evaluación efectuada mediante el Instrumento de Evaluación de GPC (...), la presente GPC reúne los criterios de Pertinencia de la GPC, Estructura de presentación del documento de GPC, Rigurosidad en la Elaboración de GPC, Calidad Metodológica de la GPC y Uso de Tecnologías Sanitarias en la GPC.”;*

Que, la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, a través del Informe de vistos y su Nota de vistos, brinda el sustento correspondiente, y solicita dejar sin efecto la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 20-IETSI-ESSALUD-2019, por lo que resulta pertinente proceder a aprobar la antes citada Guía de Práctica Clínica en su versión actualizada, propuesta por la citada Dirección;

Con el visado de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia y la Oficina de Asesoría Jurídica del IETSI;

Estando a lo propuesto por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, y en uso de las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, aprobado por Resolución de Presidencia Ejecutiva N°152-PE-ESSALUD-2015;

#### **SE RESUELVE:**

- 1. APROBAR** la "Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador Mecánico", en sus versiones extensa, corta, y anexos, que forman parte integrante de la presente Resolución.
- 2. DEJAR SIN EFECTO** la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 20-IETSI-ESSALUD-2019.
- 3. DISPONER** que la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia haga de conocimiento la presente Resolución a todos los órganos de EsSalud, incluyendo los órganos descentrados, órganos prestadores nacionales, establecimientos de salud y demás órganos que correspondan; así como que realice las acciones pertinentes para la difusión de la presente Guía a nivel nacional.

#### **REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE**

*Firmado digitalmente por  
DAYSI ZULEMA DIAZ OBREGON*

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación  
ESSALUD

DZDO/HMGF/FMHR/VRZA  
EXP. 0013020250000814

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado en el Seguro Social de Salud, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://sgd.essalud.gob.pe/validadorDocumental> e ingresando la siguiente clave: 3C9XFGE.

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR MECÁNICO

ACTUALIZACIÓN 2025

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N° 77

Noviembre 2025



 **EsSalud**

Firmado digitalmente por  
HUAROTO RAMIREZ Fabiola Mercedes  
FAU 20131257750 soft  
Motivo: Soy el autor del documento.  
Fecha: 24.11.2025 14:21:56-0500

Firmado digitalmente por  
GARAVITO FARRO Hector Miguel  
FAU 20131257760 soft  
Motivo: Doy Vº Bº  
Fecha: 24.11.2025 16:49:48 -05:00

**IETSI**  
EsSalud | INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

The EsSalud logo, featuring the stylized blue icon of three human figures walking together, with the word "EsSalud" in a large, bold, blue sans-serif font to the right.

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Segundo Cecilio Acho Mego

**Presidente Ejecutivo, EsSalud**

Martín Freddy Colca Ccahuana

**Gerente General (e), EsSalud**

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

Daysi Zulema Díaz Obregón

**Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

Silvana Yanire Sam Zavala

**Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Miguel Ángel Paco Fernández

**Gerente de la Dirección de Investigación en Salud**

Héctor Miguel Garavito Farro

**Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia**

Fabiola Mercedes Huaroto Ramírez

**Asesor II del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación**

**Grupo elaborador de la versión actualizada de la guía (2025)**

- Pérez Lazo, Giancarlo Willmer.
  - o Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Prestacional Almenara. EsSalud.
- Chavez Lencinas, Carlos Alberto.
  - o Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Red Prestacional Rebagliati. EsSalud.
- Cárdenas Lizares, Irene Cecilia.
  - o Médica especialista en Medicina Intensiva.
  - o Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo. Red Asistencial Arequipa. EsSalud.
- Oyanguren Miranda, Martín.
  - o Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Red Prestacional Rebagliati. EsSalud.
- Calderón Gerstein, Walter Stive.
  - o Médico especialista en Medicina Interna.
  - o Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé. Red Asistencial Junín. EsSalud.
- Vásquez Cubas, Humberto Delfín.
  - o Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital III de Emergencias Grau. Red Prestacional Almenara. EsSalud.
- Sánchez Rodrigo, Paul.
  - o Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital Alta Complejidad Virgen De la Puerta. Red Asistencial La Libertad. EsSalud.
- Quezada Osoria, Carmen Claudia.
  - o Médica especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital III José Cayetano Heredia. Red Asistencial Piura. EsSalud.
- Arteaga Livias, Franz Kový.
  - o Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
  - o Hospital II Huánuco. Red Asistencial Huánuco. EsSalud.
- López Martínez, Rosa Luz.
  - o Médica especialista en Medicina Intensiva.
  - o Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Red Prestacional Almenara. EsSalud.
- Paz Rojas, Enrique Luis.
  - o Médico especialista en Medicina Intensiva y en Medicina Interna.
  - o Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres.
- Coronel Chucos, Lelis Gabriela
  - o Metodóloga
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Huamán Rivera, Mariella Rosalina
  - o Metodóloga
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Caballero Luna, Joan
  - o Coordinadora del grupo elaborador
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

- Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes
  - o Encargada de Guías de Práctica Clínica
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

#### **Selección de las recomendaciones trazadoras**

- Sánchez Villogas, Jelsy
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

#### **Revisores de la versión actualizada de la guía (2025)**

##### **Revisores clínicos externos**

- Reina, Rosa.
  - o Médica Intensivista
  - o Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Miembro Titular y Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva
- Holguín Ruiz, Alexis Manuel.
  - o Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
  - o Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, INEN.

##### **Revisora metodológica**

- Delgado Flores, Carolina Jacqueline
  - o Maestra en Ciencias en Investigación Epidemiológica
  - o IETSI, EsSalud, Lima, Perú

#### **Grupo elaborador de la primera versión de la guía (2019)**

- Martin Oyanguren Miranda, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Giancarlo Pérez Lazo, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Humberto Vásquez Cubas, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Martín Ramón Pinedo, Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, EsSalud
- Enrique Paz Rojas, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Luis Hercilla Vásquez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Claudia Patricia Matos Miranda, Consultora Independiente
- César Augusto Ugarte Gil, Consultor Independiente
- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI-EsSalud

#### **Revisores de la primera versión de la guía (2019)**

##### **Revisor clínico externo**

- Lely del Rosario Solari Zerpa
  - o Médico infectólogo.
  - o Sociedad Peruana de Infectología

##### **Revisor metodológico**

- Taype Rondan, Alvaro Renzo.
  - o Médico epidemiólogo.
  - o Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación, Lima, Perú.

**Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

**Financiamiento**

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

**Citación**

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada al Ventilador Mecánico – Actualización 2025: Guía en Versión Corta. Lima: EsSalud; 2025”.

**Agradecimientos**

Agradecemos al Dr. Taype Rondán, Álvaro Renzo (Universidad San Ignacio de Loyola) por su contribución metodológica en la formulación, desarrollo y revisión de las preguntas 5 y 6.

**Datos de contacto**

Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Correo electrónico: [gpcdirección.ietsi@essalud.gob.pe](mailto:gpcdirección.ietsi@essalud.gob.pe)

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

## Tabla de contenido

I. Cómo usar esta guía de práctica clínica.....	8
II. Recomendaciones y buenas prácticas clínicas.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
III. Flujogramas.....	16
IV. Generalidades .....	23
Objetivo y población de la GPC .....	24
Usuarios y ámbito de la GPC .....	24
V. Metodología.....	26
Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG): .....	26
Formulación de preguntas: .....	26
Búsqueda y selección de la evidencia: .....	26
Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:.....	26
Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas: .....	26
Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:.....	27
Revisión por expertos externos:.....	27
VI. Recomendaciones .....	28
A. Diagnóstico .....	28
A.1 Técnica para la toma de cultivos de muestras respiratorias.....	28
Pregunta 1: En adultos con sospecha de NIH, ¿se debería utilizar técnicas invasivas (guiadas por broncoscopia) o no invasivas (aspirado endotraqueal) para la toma de muestras respiratorias para cultivo?.....	28
B. Tratamiento .....	30
B.1 Procalcitonina para el inicio de la terapia antibiótica .....	30
Pregunta 2: En adultos con sospecha de NIH o NAV, ¿se debería usar la procalcitonina (PCT) más el juicio clínico para decidir el inicio de la terapia antibiótica? .....	30
B.2 Terapia antibiótica empírica.....	31
Pregunta 3: En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico? .....	31
B.3 Administración de betalactámicos .....	34
Pregunta 4: En adultos con NIH o NAV e indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, ¿se debería administrar betalactámicos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de administrarlos en infusión intermitente (30 – 60 minutos)?	34
B.4 Duración de terapia antibiótica.....	35
Pregunta 5: En adultos con NIH o NAV que reciben terapia antibiótica, ¿se debería administrar un curso corto o un curso largo del tratamiento antibiótico? .....	35
B.5 Procalcitonina para la suspensión de la terapia antibiótica.....	36

Pregunta 6: En adultos con NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, ¿la suspensión del tratamiento antibiótico debe basarse en criterios clínicos y niveles de PCT o solo en criterios clínicos? .....	36
<b>B.6 Colistina como terapia combinada para NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos.....</b>	<b>37</b>
Pregunta 7: En adultos con NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, ¿se debería brindar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia?.....	37
<b>B.7 Uso de ceftazidima/avibactam.....</b>	<b>38</b>
Pregunta 8. En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias y Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenémicos, ¿se debería administrar ceftazidima-avibatam en comparación con el mejor tratamiento antibiótico disponible? .....	38
<b>VII. Referencias.....</b>	<b>40</b>

## I. Cómo usar esta guía de práctica clínica

Esta guía de práctica clínica (GPC) basada en evidencias está diseñada para brindar enunciados que faciliten la toma de decisiones en el cuidado de la salud. Ha sido elaborada usando la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). En la tabla 1 se explica cómo interpretar los términos clave utilizados en los enunciados de la GPC.

### Interpretación de la certeza y de la fuerza de la recomendación

Término	Significado
Tipos de enunciados	
Recomendación	Premisa accionable sobre la elección entre dos o más opciones en una población específica y en un entorno específico cuando sea relevante. El curso de acción se acompaña de una fuerza (fuerte o condicional) y de la calificación de la certeza de la evidencia que la respalda. Las recomendaciones surgen de una pregunta, para la cual se realiza la búsqueda, síntesis y contextualización de la evidencia.
Buena práctica clínica (BPC) 	Enunciado accionable que brinda orientación acerca de una práctica cuyos beneficios superan ampliamente a los potenciales daños, pero sólo existe evidencia indirecta disponible para respaldarla. Para su formulación no se efectúa una síntesis formal de la evidencia.
Consideración	Es una nota o comentario adicional que complementa una recomendación o una BPC. Su objetivo es aclarar el contexto, resaltar aspectos importantes o proporcionar detalles específicos.
Certeza de la recomendación	
 Alta	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
 Moderada	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
 Baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
 Muy baja	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.
Fuerza de la recomendación	
Fuerte (a favor  o en contra  )	El GEG considera que esta recomendación debe seguirse en todos los casos, salvo excepciones puntuales y bien justificadas. Se usó el término “ <b>Recomendamos</b> ”
Condisional (a favor  o en contra  )	El GEG considera que esta recomendación se seguirá en la gran mayoría de casos, aunque podría ser oportuno no aplicarlas en algunos casos, siempre que esto sea justificado. Se usó el término “ <b>Sugerimos</b> ”

En las secciones siguientes se presentan los enunciados de esta GPC y sus flujogramas.

## II. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

Nº	Enunciado	Tipo						
<b>Diagnóstico</b>								
<b>Pregunta 1: En adultos con sospecha de NAV, ¿se debería utilizar técnicas invasivas (guiadas por broncoscopia) o no invasivas (aspirado endotraqueal) para la toma de muestras respiratorias para cultivo?</b>								
1.1	<p>El diagnóstico clínico de NIH o NAV se determina ante la presencia de al menos un criterio imagenológico, al menos un criterio sistémico y al menos dos criterios respiratorios (Tabla1).</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; text-align: center;"> <b>Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de NIH o NAV</b> </div> <p><b>Neumonía intrahospitalaria (NIH):</b> infección del parénquima pulmonar que manifiesta después de transcurridas 48 horas o más desde el ingreso hospitalario, la cual no estaba presente ni en periodo de incubación al momento de la admisión.</p> <p><b>Neumonía asociada a ventilador (NAV):</b> forma de neumonía intrahospitalaria que se presenta en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva durante 48 horas o más.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Evidencia imagenológica</b> </td><td style="width: 80%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><i>Al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más imágenes de tórax seriadas* que muestren un hallazgo nuevo y persistente, o progresivo y persistente, de:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado,</li> <li>• Consolidación,</li> <li>• Cavitación.</li> </ul> </li> <li>• En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Clínica sistémica de probable infección</b> </td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><i>Y, al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) sin otra causa conocida.</li> <li>• Leucopenia (recuento de leucocitos <math>&lt; 4\ 000/\text{mm}^3</math>) o leucocitosis (recuento de leucocitos <math>&gt; 12\ 000/\text{mm}^3</math>).</li> <li>• Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida.</li> </ul> </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <b>Clínica respiratoria</b> </td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <p><i>Y, al menos dos de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva aparición de espuma purulento, cambio en las características del espuma, incremento de las secreciones respiratorias o incremento de los requerimientos de succión.</li> <li>• Disnea o taquipnea, o tos de nueva aparición o que empeora.</li> <li>• Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.</li> <li>• Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de <math>\text{O}_2</math> [por ejemplo, <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240</math>], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria).</li> </ul> </td></tr> </table>	<b>Evidencia imagenológica</b>	<p><i>Al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más imágenes de tórax seriadas* que muestren un hallazgo nuevo y persistente, o progresivo y persistente, de:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado,</li> <li>• Consolidación,</li> <li>• Cavitación.</li> </ul> </li> <li>• En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax.</li> </ul>	<b>Clínica sistémica de probable infección</b>	<p><i>Y, al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) sin otra causa conocida.</li> <li>• Leucopenia (recuento de leucocitos <math>&lt; 4\ 000/\text{mm}^3</math>) o leucocitosis (recuento de leucocitos <math>&gt; 12\ 000/\text{mm}^3</math>).</li> <li>• Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida.</li> </ul>	<b>Clínica respiratoria</b>	<p><i>Y, al menos dos de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva aparición de espuma purulento, cambio en las características del espuma, incremento de las secreciones respiratorias o incremento de los requerimientos de succión.</li> <li>• Disnea o taquipnea, o tos de nueva aparición o que empeora.</li> <li>• Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.</li> <li>• Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de <math>\text{O}_2</math> [por ejemplo, <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240</math>], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria).</li> </ul>	
<b>Evidencia imagenológica</b>	<p><i>Al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más imágenes de tórax seriadas* que muestren un hallazgo nuevo y persistente, o progresivo y persistente, de:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado,</li> <li>• Consolidación,</li> <li>• Cavitación.</li> </ul> </li> <li>• En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax.</li> </ul>							
<b>Clínica sistémica de probable infección</b>	<p><i>Y, al menos uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) sin otra causa conocida.</li> <li>• Leucopenia (recuento de leucocitos <math>&lt; 4\ 000/\text{mm}^3</math>) o leucocitosis (recuento de leucocitos <math>&gt; 12\ 000/\text{mm}^3</math>).</li> <li>• Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida.</li> </ul>							
<b>Clínica respiratoria</b>	<p><i>Y, al menos dos de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva aparición de espuma purulento, cambio en las características del espuma, incremento de las secreciones respiratorias o incremento de los requerimientos de succión.</li> <li>• Disnea o taquipnea, o tos de nueva aparición o que empeora.</li> <li>• Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.</li> <li>• Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de <math>\text{O}_2</math> [por ejemplo, <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240</math>], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria).</li> </ul>							
<p>* Considerar como imagen de tórax: radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) o ecografía pulmonar. Esta última solo será válida si es realizada por un especialista entrenado en la técnica.</p> <p>Fuente: Adaptado del “2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control” y la Norma Técnica Nacional de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (NTS N.º163-MINSA/2020/CDC).</p>								

Nº	Enunciado	Tipo
1.2	<p>El diagnóstico etiológico de NIH o NAV se establece a partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el patógeno causal, según los criterios presentados en la Tabla 2.</p> <p><b>Tabla 2. Criterios de laboratorio para el diagnóstico etiológico de la NIH o NAV</b></p> <p><b>Al menos uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Microorganismo identificado en sangre.</li> <li>• Microorganismo identificado en líquido pleural.</li> <li>• Cultivo cuantitativo positivo o el resultado correspondiente de cultivo semicuantitativo* de una muestra del tracto respiratorio bajo, mínimamente contaminada (específicamente, lavado broncoalveolar, cepillado de muestra protegida o aspirado endotraqueal).</li> <li>• Presencia de <math>\geq 5\%</math> de células con bacterias intracelulares en el examen microscópico directo de lavado broncoalveolar (p. ej., tinción de Gram).</li> <li>• Cultivo cuantitativo positivo o el correspondiente resultado de cultivo semicuantitativo* de tejido pulmonar.</li> <li>• Evidencia histopatológica de neumonía (al menos una de las siguientes): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formación de abscesos o focos de consolidación con intensa acumulación de polimorfonucleares en bronquiolos y alvéolos.</li> <li>• Evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas o pseudo hifas fúngicas.</li> </ul> </li> </ul> <p>* <b>Umbrales cuantitativos para el diagnóstico de neumonía:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Tejido pulmonar: <math>\geq 10^4</math> UFC/g.</li> <li>b. Muestras obtenidas mediante broncoscopia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavado broncoalveolar (LBA): <math>\geq 10^4</math> UFC/ml.</li> <li>- LAB protegido: <math>\geq 10^4</math> UFC/ml.</li> <li>- Cepillado protegido: <math>\geq 10^3</math> UFC/ml.</li> </ul> </li> <li>c. Muestras no obtenidas mediante broncoscopia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavado broncoalveolar: <math>\geq 10^4</math> UFC/ml.</li> <li>- Cepillado protegido: <math>\geq 10^3</math> UFC/ml.</li> </ul> </li> <li>d. Aspirado endotraqueal: <math>\geq 10^5</math> UFC/ml.</li> </ol> <p><b>Equivalencia semicuantitativa:</b> Si no se reportan valores cuantitativos, un reporte de crecimiento "moderado", "abundante", "mucho" o "numeroso" o 2+, 3+ o 4+ se considera equivalente.</p> <p><b>Exclusiones:</b> Los siguientes organismos no son válidos para cumplir la definición de NIH o NAV:</p> <p>a. "Flora respiratoria normal", "flora oral normal", "flora respiratoria mixta", "flora oral mixta", "flora oral alterada" u otros resultados similares que indiquen el aislamiento de flora comensal de la cavidad oral o del tracto respiratorio superior.</p> <p>NOTA: Un informe de "flora" no excluye el uso de un organismo elegible aislado o identificado a partir de la muestra. Solo se excluye el uso de la "flora".</p> <p>b. Los siguientes organismos no son elegibles, a menos que se identifiquen a partir de tejido pulmonar o líquido pleural (cuando la muestra se obtuvo durante una toracocentesis o dentro de las 24 horas posteriores a la colocación de un tubo torácico; las muestras de líquido pleural recolectadas después de la reposición de un tubo torácico o de un tubo torácico colocado durante más de 24 horas) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier especie de <i>Candida</i>, así como un informe de "levadura" que no se especifique de otra manera.</li> <li>• Cualquier especie de <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>.</li> <li>• Cualquier especie de <i>Enterococcus</i>.</li> </ul> <p>Fuente: "2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control"</p>	
1.3	<p>En adultos con sospecha de NAV, sugerimos utilizar técnicas no invasivas (aspirado endotraqueal) en lugar de técnicas invasivas (guiadas por broncoscopia) para la toma muestras respiratorias para cultivo.</p> <p> <b>Consideración:</b> El uso de técnicas invasivas debe ser valorado cuidadosamente en los siguientes escenarios, considerando el balance riesgo-beneficio individualizado:</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Muy baja </p>

Nº	Enunciado	Tipo
	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Sospecha de atelectasia, sangrado bronquial o masas asociadas a la infección, que pueden identificarse y/o tratarse broncoscópicamente.</i></li> <li><i>Sospecha razonable de neumonía fúngica (especialmente Aspergillus spp.), o patógenos virales.</i></li> <li><i>Rendimiento insuficiente en la obtención de secreción traqueobronquial.</i></li> <li><i>Paciente no respondedor*</i></li> </ul> <p>* Paciente con NIH o NAV que, tras 48-72 horas de tratamiento antibiótico apropiado, no presenta mejoría clínica, radiológica o de biomarcadores, o evidencia deterioro clínico en este periodo.</p>	
<b>Tratamiento</b>		
<b>Pregunta 2: En adultos con sospecha de NIH o NAV, ¿se debería usar la procalcitonina (PCT) más el juicio clínico para decidir el inicio de la terapia antibiótica?</b>		
2.1	En adultos con sospecha de NIH o NAV, sugerimos no utilizar la PCT (sola o junto con el juicio clínico) para decidir el inicio de la terapia antibiótica.	<b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional  <b>Certeza de la evidencia:</b> Muy baja 
2.2	<p>En pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico, idealmente posterior a la toma de muestras para cultivos microbiológicos.</p> <p><i>Consideración:</i></p> <p><i>En pacientes con sepsis, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de las primeras 3 horas. En pacientes con shock séptico, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de la primera hora.</i></p>	
<b>Pregunta 3: En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico?</b>		
3.1	<p>La selección del tratamiento empírico en adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV debe guiarse por los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La frecuencia y el perfil de sensibilidad de los patógenos predominantes en el entorno hospitalario local.</li> <li>La capacidad del antibiótico para alcanzar concentraciones terapéuticas en el compartimiento pulmonar relevante.</li> <li>La condición clínica del paciente al momento del diagnóstico, considerando como enfermedad severa: SDRA previo a NAV, shock séptico concurrente, terapia de reemplazo renal previo a NAV.</li> <li>La presencia de factores de riesgo individuales para infección por patógenos resistentes a múltiples antibióticos, tales como:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de antibióticos parenterales en los 90 días previos.</li> <li>Hospitalización previa ≥ 5 días.</li> <li>Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias o fibrosis quística.</li> <li>Aislamiento o colonización previa con un organismo resistente.</li> <li>Atención en unidades o servicios con alta prevalencia de organismos resistentes (&gt; 20% para SARM; &gt; 25% para bacilos gramnegativos resistentes).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Consideración:</i></p>	

Nº	Enunciado	Tipo
	<p><i>El tratamiento empírico debe reevaluarse de manera obligatoria una vez obtenidos los resultados del cultivo microbiológico y del antibiograma. Con esta información se debe establecer el tratamiento definitivo, efectuando el desescalamiento de la terapia antibiótica siempre que sea posible, de acuerdo con el patógeno aislado y su perfil de susceptibilidad.</i></p>	
3.2	<p>En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV que se encuentran clínicamente estables y no presentan factores de riesgo para patógenos resistentes, administrar monoterapia con antibióticos que presenten una sensibilidad <math>\geq 80\%</math> frente a los patógenos prevalentes según el perfil microbiológico local.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>El tratamiento empírico inicial debe incluir cobertura frente a bacilos gramnegativos (enterobacterias como no fermentadores), de acuerdo con el perfil microbiológico y susceptibilidad antimicrobiana de cada establecimiento de salud.</i></li> <li><i>En aquellos pacientes atendidos en unidades o servicios con alta prevalencia de SARM en aislamientos respiratorios (<math>&gt; 20\%</math>), considerar la adición de cobertura empírica frente a este patógeno.</i></li> <li><i>En contextos donde la tasa de resistencia a carbapenémicos en bacterias gram negativas supere el 20%, los esquemas antimicrobianos empíricos deben individualizarse y diseñarse en coordinación con el Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) de cada institución.</i></li> </ol> <p><i>Ver tabla 3: Dosisificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>Se ha identificado la necesidad de evaluar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento antibiótico empírico de la NIH o NAV, especialmente en el contexto del aumento de la resistencia antimicrobiana en algunos hospitales de EsSalud. Dicha evaluación deberá llevarse a cabo conforme a la normativa vigente para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).</i></li> </ol>	BPC 
3.3	<p>En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, administrar terapia antibiótica empírica combinada cuando se cumpla con alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ningún antibiótico individual alcanza el umbral de sensibilidad local deseado (<math>\geq 80\%</math>).</li> <li>• El paciente presenta factores de riesgo para patógenos resistentes.</li> <li>• El paciente se encuentra clínicamente inestable (por ejemplo, shock séptico, necesidad de soporte vasopresor o falla orgánica aguda).</li> </ul> <p><i>Consideración:</i></p> <p><i>En caso se requiera cobertura empírica combinada y se sospecha de una infección por gramnegativos, puede considerarse el uso de un betalactámico con actividad antipseudomonal en combinación con un aminoglucósido, según la sensibilidad local. En aquellos establecimientos con una alta prevalencia de microorganismos multidrogo resistentes, considerar el uso de esquemas antibióticos individualizados en coordinación con el PROA.</i></p> <p><i>Ver tabla 3: Dosisificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.</i></p>	BPC 
3.4	<p>En pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV en establecimientos que no dispongan de datos microbiológicos locales</p>	BPC 

Nº	Enunciado	Tipo
	<p>actualizados, considerar el uso de piperacilina/tazobactam como tratamiento empírico.</p> <p><i>Consideración:</i></p> <p><i>Esta BPC debe interpretarse de manera articulada con los criterios para la selección del tratamiento empírico descritos en los enunciados 3.1 a 3.3.</i></p> <p><i>Ver tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.</i></p>	
<b>Pregunta 4: En adultos con NIH o NAV e indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, ¿se debería administrar betalactámicos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de administrarlos en infusión intermitente (30 – 60 minutos)?</b>		
4.1	<p>En adultos con NIH o NAV con indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, sugerimos administrarlos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de administrarlos en infusión intermitente (30 – 60 minutos).</p> <p><i>Consideración:</i></p> <p><i>La administración de betalactámicos en infusión prolongada debe utilizarse siempre que el fármaco disponible cuente con la estabilidad química y física en la concentración preparada con cloruro de sodio al 0,9% durante las 3 – 4 horas de infusión bajo las condiciones ambientales locales.</i></p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Baja </p>
<b>Pregunta 5: En adultos con NIH o NAV que reciben terapia antibiótica, ¿se debería administrar un curso corto o un curso largo del tratamiento antibiótico?</b>		
5.1	<p>En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto (<math>\leq 8</math> días), en lugar de un curso largo (<math>\geq 10</math> días), salvo en situaciones clínicas específicas que justifiquen la necesidad de una duración mayor.</p> <p><i>Consideración:</i></p> <p><i>La duración del tratamiento antibiótico en pacientes con NIH o NAV debe ser individualizada y puede extenderse en presencia de las siguientes condiciones clínicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias.</li> <li>• Abscesos pulmonares.</li> <li>• Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y/o shock séptico.</li> <li>• Bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes o <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (SARM) concomitantes.</li> <li>• Pacientes inmunocomprometidos.</li> </ul>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Muy Baja </p>
<b>Pregunta 6: En adultos con NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, ¿la suspensión del tratamiento antibiótico debe basarse en criterios clínicos y niveles de PCT o solo en criterios clínicos?</b>		
6.1	<p>En adultos con diagnóstico de NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, sugerimos utilizar los niveles de PCT, junto con el criterio clínico, para decidir la suspensión del tratamiento antibiótico.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condicional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Muy Baja </p>

Nº	Enunciado	Tipo
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se debe considerar el uso de la PCT, siempre que esté disponible, para reducir la duración del tratamiento antibiótico en pacientes cuya terapia antibiótica debe ser individualizada.</li> <li>2. Considerar la suspensión del tratamiento antibiótico cuando los niveles de PCT sean &lt; 0,5 ng/mL o cuando se observe una reducción &gt; 90% con relación al valor inicial de PCT. Estos puntos de corte deben ser utilizados de manera orientativa y siempre en combinación con la valoración clínica del paciente</li> <li>3. En pacientes en los que la PCT se eleva de forma anormal (p. ej., pacientes con insuficiencia renal), la decisión de suspensión del tratamiento antibiótico no debe guiarse por este marcador.</li> </ol>	

**Pregunta 7: En adultos con NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, ¿se debería brindar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia?**

7.1	<p>En adultos con NIH o NAV causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, sugerimos utilizar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia con colistina.</p> <p><b>Consideración:</b> Para la terapia combinada, considerar el uso de colistina en combinación con un antibiótico con susceptibilidad demostrada en el cultivo microbiológico. En el caso de meropenem, considerar su administración en dosis alta y en infusión prolongada, si la concentración mínima inhibitoria (CIM) es <math>\leq 8</math> mg/L</p>	<p><b>Fuerza de la recomendación:</b> Condisional </p> <p><b>Certeza de la evidencia:</b> Muy Baja </p>
7.2	<p>En infecciones causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos, evaluar la posibilidad de combinar colistina con formulaciones de sulbactam, en función de la disponibilidad local y la sensibilidad antimicrobiana.</p> <p><b>Consideraciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Siempre que sea posible, informar la CIM y considerar lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la CIM de sulbactam es <math>\leq 4</math> mg/L, brindar una dosis de 6 g/d.</li> <li>• Si la CIM de sulbactam está entre 8-32 mg/L, brindar una dosis de 9 g/d.</li> <li>• Si la CIM de sulbactam es <math>&gt; 32</math> mg/L, descartar la presencia de carbapenemasas del grupo B.</li> </ul> </li> <li>2. En casos de NIH o NAV por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos que no responden clínicamente a la terapia combinada con colistina, EsSalud no dispone actualmente de alternativas terapéuticas efectivas. Ante ello, es necesario iniciar procesos de Evaluación de tecnologías sanitarias conforme a lo establecido en la normativa vigente.</li> </ol>	

**Pregunta 8: En adultos con NIH o NAV por enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, ¿se debería administrar ceftazidima-avibactam en comparación con el mejor tratamiento antibiótico disponible?**

8.1	<p>En adultos con NIH o NAV por enterobacterias productoras de carbapenemasas, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/avibactam.</p> <p><b>Consideraciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ceftazidima/avibactam es activa frente a Enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo KPC y OXA-48. En casos de Enterobacterias que además producen metalo-β-lactamasas, adicionar aztreonam en infusión simultánea.</li> </ol>	<p><b>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</b></p>
-----	--	--

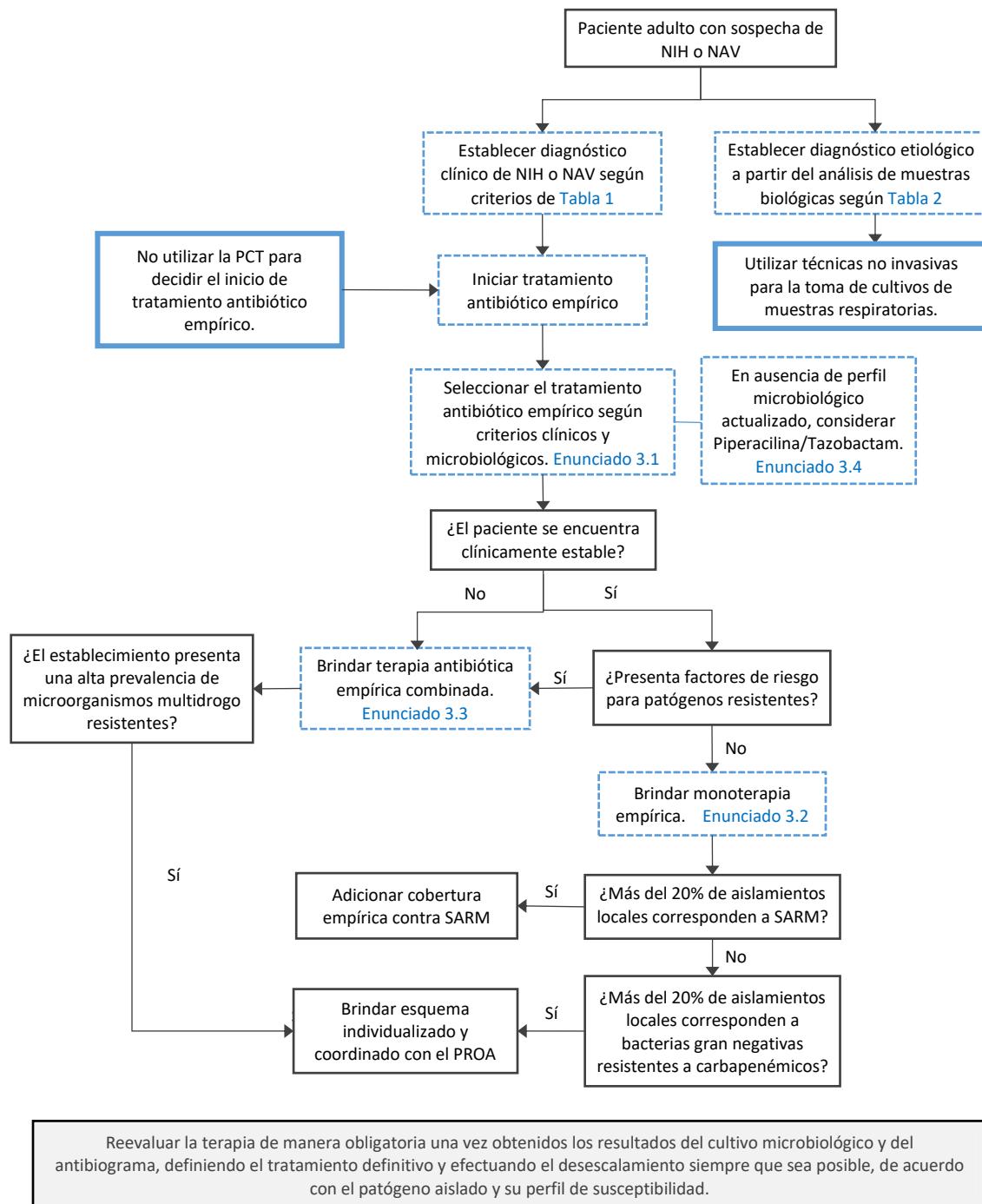
Nº	Enunciado	Tipo
8.2	<p>2. Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento debe disponerse del resultado de sensibilidad del microorganismo aislado frente a ceftazidima/avibactam, establecido según el punto de corte (concentración inhibitoria mínima).</p> <p>En adultos con NIH o NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/avibactam.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ceftazidima/avibactam se considera una opción terapéutica siempre que el perfil de sensibilidad muestre susceptibilidad del microorganismo frente a ceftazidima/avibactam y el microorganismo aislado presente cualquiera de los siguientes mecanismos de resistencia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobreexpresión de las betalactamasas AmpC y deficiencia de la porina OprD.</li> <li>• Presencia de carbapenemasas de clase A (como las enzimas KPC o GES) o combinaciones de BLEE con deficiencia de la porina OprD.</li> </ul> </li> <li>2. En este contexto, los esquemas antimicrobianos dirigidos deben individualizarse por el PROA de cada institución, con el fin de evitar la resistencia a este antimicrobiano.</li> <li>3. En casos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-β-lactamasas (MBL: VIM, IMP, NDM), considerar el uso de ceftazidima/avibactam en combinación con aztreonam. Se puede considerar el uso de un tercer agente acorde a la decisión individualizada del equipo PROA.</li> <li>3. En escenarios de NIH o NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de difícil tratamiento sin producción de carbapenemasas o donde el microorganismo presente la combinación de múltiples mecanismos de resistencia (como mutaciones en el asa omega de las betalactamasas AmpC o ciertas BLEE, incluyendo mutantes de OXA, KPC y GES en el asa omega); es necesario iniciar procesos de Evaluación de tecnologías sanitarias que aborden estos escenarios clínicos conforme a lo establecido en la normativa.</li> </ol>	<b>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</b>

**Nota:** NAV: Neumonía asociada al ventilador mecánico, NIH: Neumonía intrahospitalaria, BPC: Buenas prácticas clínicas, PCT: procalcitonina, SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo, SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, PROA: Programa de optimización de uso de antimicrobianos, KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, OXA-48: oxacillin-hydrolyzing 48, AmpC: serine-betalactamasas de clase C según la clasificación de Ambler, OprD: uter membrane protein D, GES: Guiana-Extended-Spectrum, BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, MBL: metalo-β-lactamasas, VIM: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase, IMP: IMP-type carbapenemas, NDM: New Delhi metallo-β-lactamase.

★: Recomendaciones trazadoras.

### III. Flujogramas

**Figura 1.** Flujograma para el diagnóstico y tratamiento antibiótico empírico de pacientes con sospecha de neumonía intrahospitalaria (NIH) o neumonía asociada al ventilador mecánico (NAV).

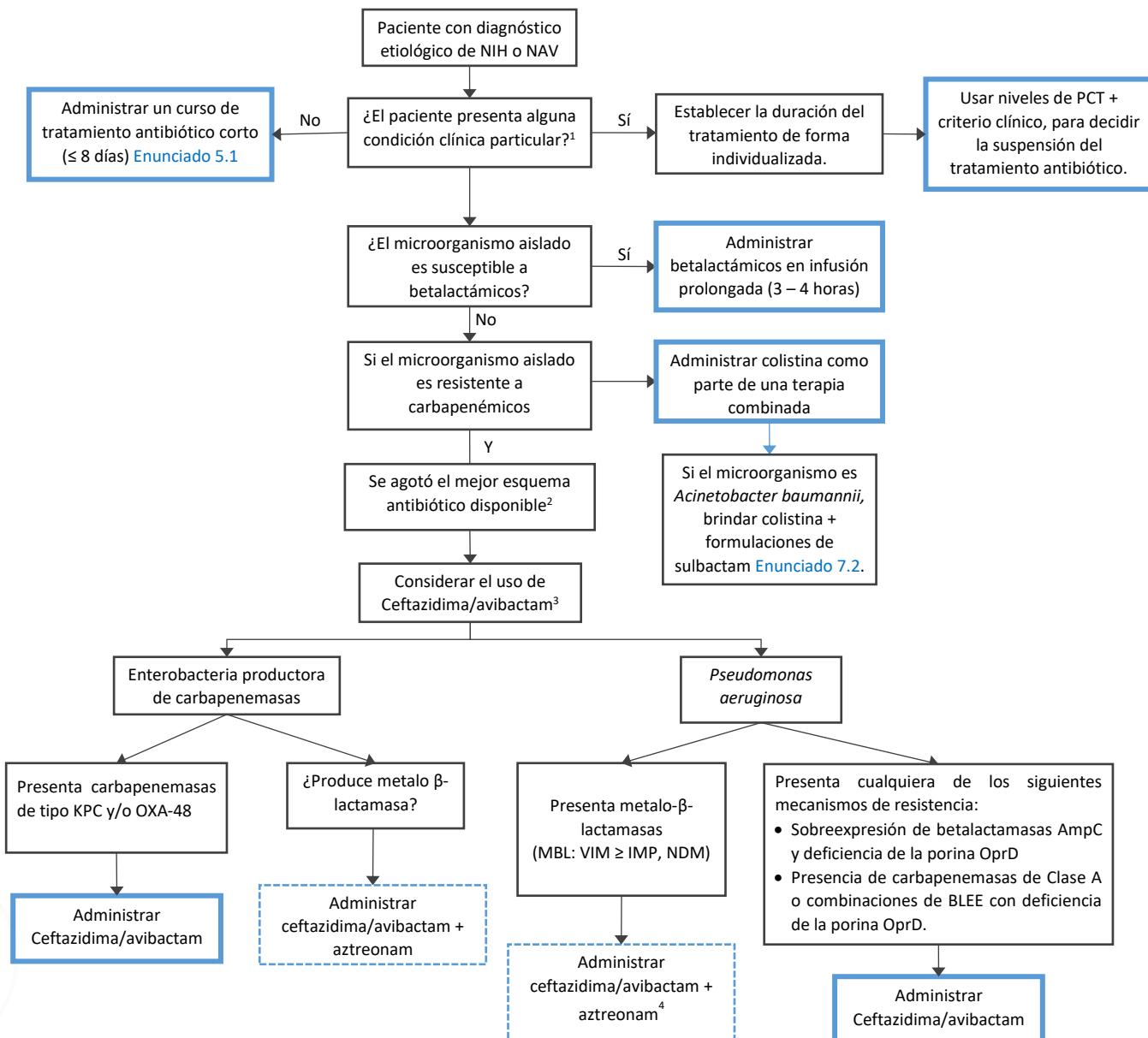


**Leyenda:**

 Recomendaciones condicionales.

 Buena práctica clínica (BPC).

**Flujograma 2.** Flujograma para el tratamiento antibiótico específico de pacientes con neumonía intrahospitalaria (NIH) o neumonía asociada al ventilador mecánico (NAV).



**Leyenda:**

 Recomendaciones condicionales.

 Buena práctica clínica (BPC).

**Tabla 3:** Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.

Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de Mantenimiento	Ajuste de Dosis en Insuficiencia Renal (CrCl)	Ajuste de Dosis en aclaramiento renal aumentado (Pacientes Hiperfiltradores)	Consideraciones de monitoreo
Piperacilina/ Tazobactam	No aplica.  *En infusión prolongada la dosis de carga puede ser de 3,375 a 4,5g en 30 minutos.	4,5 g IV cada 6 h (infusión de 30 minutos).	Requiere ajuste para CrCl < 40 mL/min. • CrCl 20-40 mL/min: 3,375 g cada 6 h. • CrCl < 20 mL/min: 2,25 g cada 6 h. Hemodiálisis: 2,25 g cada 12 h, con una dosis adicional de 0,75 g después de cada sesión.	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl 130 - 170 mL/min: 4,5 g cada 6 h (infusión de 3h), seguido de una infusión continua diaria de 18g durante 24 h. • CrCl > 170 mL/min: 4,5g, seguida de una infusión continua de 22,5 g durante 24 h.	En pacientes con insuficiencia renal existe mayor riesgo de excitabilidad neuromuscular o convulsiones con dosis superiores a las recomendadas
Ampicilina/ Sulbactam	No aplica.	3 g IV cada 6 h (infusión de 30 minutos).	Requiere ajuste para CrCl < 30 mL/min. • CrCl 15 a 29 mL/min: 3g cada 12 h • CrCl <15 mL/min: 3g cada 24 h Hemodiálisis: 1,5 a 3g g cada 12 a 24 h	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: 1,5 a 3g cada 4 a 6 h.	Monitorizar la función hepática en intervalos regulares en pacientes con insuficiencia hepática; en tratamiento prolongado monitorizar las funciones hematológica y renal.
Ceftazidima	Sólo cuando el CrCl es ≤50 ml/min: 1g IV	2 g IV cada 8 h	Administrar una dosis de carga IV inicial de 1 g; después: • CrCl de 16 a 30 ml/min: 1 g cada 24 h • CrCl de 6 a 15 ml/min: 0,5 g cada 24 h • CrCl inferior a 5 ml/min, 0,5 g cada 48 h Hemodiálisis: 500mg cada 24 h después de cada sesión.	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: 2g cada 6 h.	Monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, mal estado nutricional o que reciben un tratamiento prolongado. Monitorizar la función renal en pacientes de edad avanzada y cuando se administra con antibióticos aminoglucósidos.
Cefepima	Sólo cuando el CrCl es ≤60 ml/min: 2g IV	2 g IV cada 8 h	Administrar la dosis inicial habitual y ajustar la dosis de mantenimiento según CrCl: • CrCl 30-50 mL/min: 2 g cada 12 h. • CrCl 11-29 mL/min: 2 g cada 24 h. • CrCl < 11 mL/min: 1 g cada 24 h. Hemodiálisis: 1 g (dosis única el día 1), luego 500mg cada 24hr posterior a diálisis	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: 2g cada 6 h.	Monitorizar el tiempo de protrombina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, mal estado nutricional o que reciben un tratamiento prolongado. Monitorizar la función renal en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal basal.

**Tabla 3:** Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.

Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de Mantenimiento	Ajuste de Dosis en Insuficiencia Renal (CrCl)	Ajuste de Dosis en aclaramiento renal aumentado (Pacientes Hiperfiltradores)	Consideraciones de monitoreo
Ceftazidima/ Avibactam	No aplica	2,5 g IV cada 8 h (2 g de ceftazidima [CAZ] y 0,5 g de avibactam [AVI]) infundido en 120 min.	<p>Requiere ajuste para CrCl &lt; 50 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 31-50 mL/min: 1,25 g (CAZ 1g AVI 0,25g) cada 8 h.</li> <li>• CrCl 16-30 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 12h.</li> <li>• CrCl 6-15 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 24h.</li> <li>• CrCl &lt; 5 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 48 h.</li> </ul> <p>Hemodiálisis: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,19g) cada 48 h (administrar después de la diálisis en los días de diálisis)</p> <p>En todos los casos la infusión es en 120 min.</p>	<p>Requiere ajuste para CrCl &gt; 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl &gt;130 mL/min: No se precisa la dosis (Por cada aumento de 10 ml/min en CrCl, la concentración de CAZ libre disminuye aproximadamente un 9,23%)</li> </ul>	<p>Monitorizar el CrCl al menos diariamente en pacientes con función renal variable. Monitorizar función renal en pacientes de edad avanzada.</p>
Imipenem/ Cilastatina	No aplica	<p>TEM: 500 mg IV cada 6 h (A).</p> <p>TES-BS: 500 mg IV cada 6 h o 1 g IV cada 8 h (B).</p> <p>TES-BSI: 1 g IV cada 6 h (C).</p> <p>Dosis máxima: 4g/día.</p>	<p>Requiere ajuste para CrCl &lt; 90 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 60 - &lt;90 mL/min: (A) 400 mg cada 6h (B) 500 mg cada 6 h (C) 750 mg cada 8 h.</li> <li>• CrCl 30 - &lt;60 mL/min: (A) 300 mg cada 6h (B) 500 mg cada 8 h (C) 500 mg cada 6 h.</li> <li>• CrCl 15 - &lt;30 mL/min: (A) 200 mg cada 6h (B) 500 mg cada 12 h (C) 500 mg cada 12 h.</li> <li>• CrCl &lt;15 mL/min: No iniciar terapia a menos que la diálisis sea dentro de las siguientes 48 h.</li> </ul> <p>Hemodiálisis: (A) 200 mg cada 6h (B) 500 mg cada 12 h (C) 500 mg cada 12 h, después de la hemodiálisis y en intervalos de tiempo (12 h) desde el final de esa sesión de hemodiálisis.</p>	<p>Requiere ajuste para CrCl &gt; 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl &gt;130 mL/min: 1g cada 6 h.</li> </ul>	<p>En pacientes en hemodiálisis, administrar solo cuando los beneficios superen el riesgo potencial de convulsiones.</p> <p>Monitorizar la función renal, hepática y hematopoyética periódicamente cuando se brinde un tratamiento prolongado.</p>

**Tabla 3:** Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.

Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de Mantenimiento	Ajuste de Dosis en Insuficiencia Renal (CrCl)	Ajuste de Dosis en aclaramiento renal aumentado (Pacientes Hiperfiltradores)	Consideraciones de monitoreo
Meropenem	No aplica	TEM: 1 g IV cada 8 h (A) TES-BLEE: 2g IV cada 8 h (B) Brindar en infusión prolongada de 3 h.	Requiere ajuste para CrCl < 50 mL/min. • CrCl 26-50 mL/min: (A) o (B) según corresponda cada 12h. • CrCl 10-25 mL/min: mitad de (A) o (B) según corresponda cada 12h. • CrCl <10 mL/min: mitad de (A) o (B) según corresponda cada 24h. Hemodiálisis: 500mg cada 24 h adicional de (A) o 500mg cada 12 h adicional de (B), luego de sesión de diálisis.	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: 2g cada 8 h, brindar en infusión prolongada de 3 h.	En esquemas de tratamiento prolongado, monitorizar función hepática y hematopoyética. Monitorizar la función renal en pacientes de edad avanzada y durante esquemas de tratamiento prolongado.
Aztreonam	Sólo si CrCl es < 30 mL/min.	2 g IV cada 8 h.	Requiere ajuste para CrCl < 30 mL/min. • CrCl 10-30 mL/min: 1 – 2g dosis inicial, luego 50% dosis inicial como mantenimiento. • CrCl < 10 mL/min: 1 g – 2 g dosis inicial, luego 50% dosis inicial como mantenimiento. Hemodiálisis: 0,5 a 2 g dosis inicial, luego 25 % de la dosis inicial habitual a intervalos habituales; en caso de infección grave, añadir 12,5 % de la dosis inicial habitual después de cada sesión de hemodiálisis o 0,5 g cada 8 h más 0,25 g después de la diálisis	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: 2g cada 6 h, brindar en infusión prolongada de 4 h.	Monitorizar función renal en pacientes con función renal alterada, especialmente en pacientes de edad avanzada. Monitorizar la función hepática en pacientes con insuficiencia hepática.
Colistina	300 mg CBA (~ 9 millones UI) infundido en 30 – 60 min.	300–360 mg CBA (~9 - 10.9 millones UI) IV/ día, administrada en 2 dosis divididas con 12 h de diferencia.	Dosis de mantenimiento administrado en 2 dosis divididas por 12 h según CrCl mL/min ajustado al peso corporal: •CrCl ≥ 90 mL/min: 360 mg/día CBA (10.9 millones UI) •CrCl 80 a < 90 mL/min: 340 mg/día CBA (10,3 millones UI)	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. • CrCl >130 mL/min: No se precisa la dosis.	Monitorizar la función renal y en caso de pacientes con insuficiencia renal, monitorizar la función renal a diario para ajustar la dosis diaria de mantenimiento.

**Tabla 3:** Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.

Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de Mantenimiento	Ajuste de Dosis en Insuficiencia Renal (CrCl)	Ajuste de Dosis en aclaramiento renal aumentado (Pacientes Hiperfiltradores)	Consideraciones de monitoreo
		Primera dosis 12 – 24 h después de la dosis de carga.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl 70 a &lt; 80 mL/min: 300 mg/día CBA (9 millones UI)</li> <li>• CrCl 60 a &lt; 70 mL/min: 275 mg/día CBA (8,35 millones UI)</li> <li>• CrCl 50 a &lt; 60 mL/min: 245 mg/día CBA (7,4 millones UI)</li> <li>• CrCl 40 a &lt; 50 mL/min: 220 mg/día CBA (6,65 millones UI)</li> <li>• CrCl 30 a &lt; 40 mL/min: 195 mg/día CBA (5,9 millones UI)</li> <li>• CrCl 20 a &lt; 30 mL/min: 175 mg/día CBA (5,3 millones UI)</li> <li>• CrCl 10 a &lt; 20 mL/min: 160 mg/día CBA (4,85 millones UI)</li> <li>• CrCl 5 a &lt; 10 mL/min: 145 mg/día CBA (4,4 millones UI)</li> <li>• CrCl 0 mL/min: 130 mg/día CBA (3,95 millones UI)</li> </ul> <p>Hemodiálisis: días de no diálisis 130 mg/día CBA (3,95 millones UI), días de diálisis: brindar dosis suplementaria de 40 mg CBA para una sesión de 3 h de diálisis y 50mg CBA para una sesión de 4 h de diálisis.</p>		
Vancomicina	Considerar dosis de carga de 25–30 mg/kg IV en pacientes con	TEM: 15 mg/kg IV cada 8 – 12 h.	En pacientes con insuficiencia renal: dosis inicial no menor a 15 mg/kg, luego optimizar la dosis y el intervalo en función de la concentración de fármaco en sangre realizadas por el laboratorio de bioquímica (dosage de vancomicina) para obtener un área bajo la curva sobre	<p>Requiere ajuste para CrCl &gt; 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl &gt;130 mL/min: 15 – 20mg/kg cada 8h, algunos pacientes requieren de 15mg/kg cada 6 h.</li> </ul>	Monitorizar la función renal en pacientes con alto riesgo de nefotoxicidad, función renal inestable y tratamientos prolongados (más de 3 a 5 días), con mayor frecuencia en pacientes con comorbilidades que predisponen al

**Tabla 3:** Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.

Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de Mantenimiento	Ajuste de Dosis en Insuficiencia Renal (CrCl)	Ajuste de Dosis en aclaramiento renal aumentado (Pacientes Hiperfiltradores)	Consideraciones de monitoreo
	enfermedad grave	*Velocidad de infusión no superior a 10mg/min	concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC) entre 400 a 600 mg.h/L.  Hemodiálisis: 7,5 a 15 mg/kg cada 48 a 72 h (administrar después de la diálisis en los días de diálisis)	Monitorizar concentración sérica de vancomicina para el ajuste en pacientes hiperfiltradores	deterioro de la función renal, en pacientes críticos y en pacientes que requieren niveles terapéuticos más elevados de vancomicina.  Monitorizar signos y síntomas de ototoxicidad en pacientes con disfunción renal, pérdida auditiva preexistente o que reciben tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico.
Linezolid	No aplica	600 mg IV cada 12 h (tiempo de infusión 30-120 minutos)	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A o B)  Hemodiálisis: administrar dosis estándar después de la diálisis el día de diálisis.	No requiere ajuste de dosis en pacientes hiperfiltradores	Monitorizar el nivel sérico de sodio en ancianos, pacientes que toman diuréticos y en pacientes con riesgo de hiponatremia y/o SIADH
Amikacina		15mg/kg/día dividida en 2 o 3 dosis iguales administrados a intervalos equivalentes (tiempo de infusión 30 minutos)	Pacientes con insuficiencia renal (se recomienda ajuste con concentraciones séricas de amikacina), 2 opciones:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis normal a intervalo prolongado o extendido: calcular el intervalo multiplicando la creatinina sérica x 9</li> <li>Dosis reducida a intervalos fijos: Dosis de carga (p. ej., 7,5 mg/kg) seguida de una dosis de mantenimiento que se obtiene al dividir la dosis normal entre la creatinina sérica del paciente cada 12 h.</li> </ul> Hemodiálisis: 7,5 mg/kg cada 48 h más 3,75 mg/kg después de la diálisis O 5 a 7,5 mg/kg cada 48 a 72 h administrados después de la diálisis	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min.  <ul style="list-style-type: none"> <li>• CrCl &gt;130 mL/min: 20 – 30 mg/kg una vez al día (ajustar la dosis en base a concentraciones séricas de amikacina)</li> </ul>	Monitorizar la función renal (BUN, creatinina sérica o depuración de creatinina), antes de iniciar la terapia y periódicamente durante la terapia especialmente en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada y en aquellos que reciben dosis altas o terapia prolongada.  Monitorizar la función auditiva con audiogramas seriados y función vestibular, particularmente en aquellos con insuficiencia renal preexistente o en pacientes que reciben amikacina en dosis altas o durante períodos prolongados.

IV: intravenoso, CrCl: aclaramiento de creatinina, CAZ: ceftazidima, AVI: avibactam, TEM: terapia empírica, TES: terapia específica, TES-BS: terapia específica para bacterias susceptibles, TES-BSI: terapia específica para bacterias con susceptibilidad intermedia, TES-BLEE: tratamiento específico para bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, CBA: colistina base activa.

#### IV. Generalidades

La neumonía intrahospitalaria (NIH), se define como una infección del parénquima pulmonar que se manifiesta clínicamente después de 48 horas de la admisión a hospitalización y para la cual no existía evidencia de que estuviera en período de incubación en el momento del ingreso (1). Por su parte, la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) constituye un subgrupo de particular de la NIH que se desarrolla en un paciente que ha estado sometido a ventilación mecánica invasiva por al menos 48 horas(2) y que se diferencia de la NIH en pacientes no ventilados por su peor pronóstico y mayor probabilidad de ser causada por un microorganismo más resistente(3).

La neumonía intrahospitalaria (NIH) es la segunda infección nosocomial más frecuente, solo superada por las infecciones del tracto urinario(1,4), y es la principal causa de mortalidad atribuible a infecciones adquiridas en el hospital, particularmente en pacientes críticos(2). La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) por su parte, es la primera causa de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos(5) llegando a presentar una densidad de incidencia de 2 a 16 episodios por 1000 días-ventilador que puede variar por factores propios del paciente, criterios diagnósticos, variaciones geográficas y medidas preventivas(6,7). Tal es así, que una revisión sistemática demostró que la densidad de incidencia en países de ingresos bajos y medios era de 18,5 por 1000 días-ventilador, lo cual representa más del doble de la tasa observada en países de altos ingresos (9,0 por 1000 días-ventilador)(8).

Para el caso de Perú, la vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) sólo se circumscribe a la vigilancia de la neumonía asociada al ventilador mecánico(9); por lo que no se dispone de una vigilancia nacional sistemática de la neumonía intrahospitalaria. No obstante, la evidencia disponible, aunque fragmentada, sugiere que el problema en el país es de una magnitud considerable.

Para el contexto de EsSalud, el informe de vigilancia de infecciones asociadas a la atención de salud anual 2024 reportó que la IAAS más frecuente en los hospitales de EsSalud era la neumonía asociada al ventilador mecánico que alcanzó una densidad de incidencia de 22,3 por 1000 días-ventilador en el 2021 y que desde entonces ha ido disminuyendo progresivamente hasta que en el 2024 llegó a 11,6 por 1000 días-ventilador(10). No obstante, la densidad de incidencia de la NAV no fue homogénea en todos los establecimientos de salud, ya que durante el 2024 la UCI cardiovascular fue la que presentó la densidad de incidencia más alta (23, 8 por 1000 días-ventilador) comparada con los demás servicios hospitalarios de EsSalud, y que, incluso, cuatro hospitales llegaron a presentar una densidad de incidencia superior a 25 por 1000 días-ventilador llegando a un máximo de 40.3 por 1000 días-ventilador en un hospital nivel II (10).

Esto último, sumado a que un reporte realizado por un hospital de EsSalud nivel III que reportó una densidad de incidencia de 44,92 casos por cada 1000 días-ventilador durante el 2022(11), y la ausencia de datos para la neumonía intrahospitalaria, refuerza la necesidad de establecer una guía nacional para el ámbito de EsSalud que permita estandarizar los criterios diagnósticos clínicos de esta patología y orientar el tratamiento en los diversos escenarios de atención del país.

Con relación al tratamiento, el conocimiento del espectro microbiológico de la NIH y la NAVM es la piedra angular para el diseño de regímenes de tratamiento empírico eficaces. A nivel mundial se ha considerado a las bacterias gram negativas y al *Staphylococcus aureus* como los principales agentes etiológicos; sin embargo, no es posible asumir que su frecuencia y sus

patrones de susceptibilidad antibiótica son uniformes. Por ejemplo, en Asia se reportó como patógeno más frecuente a la *Pseudomonas aeruginosa* (12), mientras que un reporte en Sudáfrica señaló como principal agente patógeno a *Klebsiella pneumoniae* (13). En el contexto de EsSalud, un estudio en un hospital nivel III reportó como principal agente etiológico al *Acinetobacter baumannii*(14). Esto último, refuerza la necesidad de contar con mapas microbiológicos locales actualizados y sobre todo de contar con una guía de práctica clínica cuyas recomendaciones sobre la terapia antibiótica empírica sean aplicables para el contexto local.

Finalmente, la evaluación y el manejo adecuados de los casos de NIH o NAV reducirían la mortalidad y las complicaciones de esta condición. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en la mejor evidencia disponible para apoyar la toma de decisiones clínicas en el diagnóstico y tratamiento de esta condición. Con ello se busca estandarizar la atención, mejorar los resultados en salud, reducir la variabilidad clínica y optimizar el uso de recursos en EsSalud.

La elaboración de esta GPC fue conducida por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

### **Objetivo y población de la GPC**

- **Objetivos de la GPC:**

- Brindar recomendaciones para el diagnóstico, manejo inicial y definitivo de pacientes con NIH o NAV, con el fin de contribuir a reducir la mortalidad y las complicaciones asociadas, mejorar la calidad de vida, estandarizar la atención evitando variaciones clínicas injustificadas, promover el uso racional de antimicrobianos y contribuir a la reducción de la resistencia bacteriana, así como optimizar el uso de los recursos en EsSalud.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**

- Pacientes adultos mayores de 18 años con sospecha y diagnóstico de NIH o NAV de etiología bacteriana.
- Esta GPC no aborda el manejo respiratorio, hemodinámico ni de soporte de NIH o NAV, tampoco aborda el manejo de pacientes inmunocomprometidos.

### **Usuarios y ámbito de la GPC**

- **Usuarios de la GPC:**

- Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con sospecha y diagnóstico de NIH o NAV.
- Las recomendaciones serán aplicadas por médicos internistas, médicos intensivistas, médicos infectólogos y profesionales de las unidades del Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) y demás profesionales que brindan atención a pacientes con esta condición. También está orientada a médicos residentes de las diversas especialidades y médicos

gestores. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**

- El ámbito asistencial incluye los servicios de hospitalización, servicios o unidades de cuidados intensivos, especiales o intermedios de las IPRESS de EsSalud, a partir del segundo nivel de atención.

#### **Proceso o procedimiento a estandarizar**

- Nombre y código CIE-10

- Neumonía adquirida en el hospital (U69.01).
  - Neumonía asociada a la ventilación mecánica (J95.851).

## V. Metodología

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión “in extenso”, la cual puede descargarse de la página web del IETSI de EsSalud (<https://ietsi.essalud.gob.pe/gpc-guias-de-practica-clinica/>).

En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

### **Conformación del grupo elaborador de la guía (GEG):**

Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos y médicos ginecoobstetras, intensivistas, anestesiólogos y patólogos clínicos.

### **Formulación de preguntas:**

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló preguntas clínicas, cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (o *outcomes*) de interés.

### **Búsqueda y selección de la evidencia:**

Para cada pregunta PICO, entre abril y julio del 2025, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y Biblioteca Cochrane) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, evaluada con la herramienta A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-II (AMSTAR-II)(15) modificada por IETSI-EsSalud, se escogió una para cada desenlace de interés, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda *de novo* de estudios primarios.

### **Evaluación de la certeza de la evidencia y cálculo de efectos absolutos:**

Para cada desenlace de cada pregunta PICO, se evaluó la certeza de la evidencia siguiendo la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (8).

### **Evaluación del riesgo de sesgo y diferencia mínimamente importante (DMI):**

Para cada estudio primario incluido se evaluó el riesgo de sesgo con las herramientas validadas y las condiciones mencionadas en la versión “inextenso” de la guía. Además, para evaluar la relevancia clínica de los efectos observados en cada desenlace, se estimaron las Diferencias Mínimas Importantes (DMI).(16) Las DMI se definieron a partir de la literatura y consenso del GEG; para ello, se asignaron valores de utilidad según el marco GRADE.(17) Un efecto se consideró clínicamente importante solo si su efecto absoluto superaba el umbral de DMI establecido en las tablas de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings, SoF). Los valores de DMI por desenlace y la fecha de adopción de esta metodología se encuentran en la versión “inextenso” de la guía.

### **Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas:**

El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, usando los marcos *Evidence to Decision* (EtD) de la metodología GRADE (18–20). Para ello, tuvo en consideración: 1) Beneficios y daños de las opciones, 2) Valores y preferencias de los pacientes, 3) Aceptabilidad por parte de los profesionales de salud y pacientes, 4) Equidad, 5) Factibilidad de las opciones en EsSalud, y 6) Uso de recursos. Luego de discutir estos criterios

para cada pregunta, el GEG, por consenso o por mayoría simple, formuló cada recomendación, estableciendo la dirección (a favor o en contra), asignando una fuerza (fuerte o condicional) y una certeza de la evidencia (alta, moderada, baja, o muy baja) (21).

**Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:**

Se valoró cada enunciado (recomendación y buena práctica clínica) de la guía utilizando cuatro criterios: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención, costos de implementación y tipo de enunciado. Los enunciados con mayor puntaje fueron seleccionados como trazadores.

**Revisión por expertos externos:**

La presente GPC fue revisada en reuniones con especialistas externos al grupo elaborador y tomadores de decisiones de EsSalud. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos clínicos externos para su revisión. Cuando correspondió, el GEG incorporó sus aportes y observaciones en los enunciados formulados.

## VI. Recomendaciones

La presente GPC abordó 8 preguntas clínicas, y se formularon 8 recomendaciones (6 condicionales y 2 basadas en dictámenes), 8 BPC, y 2 flujogramas (**Tabla 2, Figuras 1 y 2**).

### A. Diagnóstico

#### A.1 Técnica para la toma de cultivos de muestras respiratorias.

**Pregunta 1: En adultos con sospecha de NAV, ¿se debería utilizar técnicas invasivas (guiadas por broncoscopia) o no invasivas (aspirado endotraqueal) para la toma de muestras respiratorias para cultivo?**

**Recomendación:**

1.1 En adultos con sospecha de NAV, sugerimos utilizar técnicas no invasivas (aspirado endotraqueal) en lugar de técnicas invasivas (guiadas por broncoscopía) para la toma muestras respiratorias para cultivo.

(Recomendación condicional , certeza muy baja     de la evidencia)

*Consideración:*

- *El uso de técnicas invasivas debe ser valorado cuidadosamente en los siguientes escenarios, considerando el balance riesgo-beneficio individualizado:*
  - *Sospecha de atelectasia, sangrado bronquial o masas asociadas a la infección, que pueden identificarse y/o tratarse broncoscópicamente.*
  - *Sospecha razonable de neumonía fúngica (especialmente Aspergillus spp.), o patógenos virales.*
  - *Rendimiento insuficiente en la obtención de secreción traqueobronquial.*
  - *Paciente no respondedor\**
    - \* *Paciente con NIH o NAV que tras 48-72 horas de tratamiento antibiótico apropiado, no presenta mejoría clínica, radiológica ni de biomarcadores, o evidencia de deterioro clínico en este periodo.*

**BPC:**

1.2 El diagnóstico clínico de NIH o NAV se determina ante la presencia de al menos un criterio imagenológico, al menos un criterio sistémico y al menos dos criterios respiratorios (Tabla1).

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de NIH o NAV**

**Neumonía intrahospitalaria (NIH):** infección del parénquima pulmonar que manifiesta después de transcurridas 48 horas o más desde el ingreso hospitalario, la cual no estaba presente ni en periodo de incubación al momento de la admisión.

**Neumonía asociada a ventilador (NAV):** forma de neumonía intrahospitalaria que se presenta en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva durante 48 horas o más.

<b>Evidencia imagenológica</b>	<b>Al menos uno de los siguientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más imágenes de tórax seriadas* que muestren un hallazgo nuevo y persistente, o progresivo y persistente, de:           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado,</li> <li>• Consolidación,</li> <li>• Cavitación.</li> </ul> </li> <li>• En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax.</li> </ul>
<b>Clínica sistémica de probable infección</b>	<b>Y, al menos uno de los siguientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre (<math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>) sin otra causa conocida.</li> <li>• Leucopenia (recuento de leucocitos <math>&lt; 4\ 000/\text{mm}^3</math>) o leucocitosis (recuento de leucocitos <math>&gt; 12\ 000/\text{mm}^3</math>).</li> <li>• Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida.</li> </ul>
<b>Clínica respiratoria</b>	<b>Y, al menos dos de los siguientes:</b>

- Nueva aparición de esputo purulento, cambio en las características del esputo, incremento de las secreciones respiratorias o incremento de los requerimientos de succión.
- Disnea o taquipnea, o tos de nueva aparición o que empeora.
- Estertores o ruidos respiratorios bronquiales.
- Empeoramiento del intercambio de gases (por ejemplo, desaturaciones de O<sub>2</sub> [por ejemplo, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 240], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria).

\* Considerar como imagen de tórax: radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) o ecografía pulmonar. Esta última solo será válida si es realizada por un especialista entrenado en la técnica.

Fuente: Adaptado del “2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control” y la Norma Técnica Nacional de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (NTS N.º163-MINSA/2020/CDC).

1.3 El diagnóstico etiológico de NIH o NAV se establece a partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el patógeno causal, según los criterios presentados en la Tabla 2.

**Tabla N°2. Criterios de laboratorio para el diagnóstico etiológico de la NIH o NAV**

**Al menos uno de los siguientes:**

- Microorganismo identificado en sangre.
- Microorganismo identificado en líquido pleural.
- Cultivo cuantitativo positivo o el resultado correspondiente de cultivo semicuantitativo\* de una muestra del tracto respiratorio bajo, mínimamente contaminada (específicamente, lavado broncoalveolar, cepillado de muestra protegida o aspirado endotraqueal).
- Presencia de ≥ 5 % de células con bacterias intracelulares en el examen microscópico directo de lavado broncoalveolar (p. ej., tinción de Gram).
- Cultivo cuantitativo positivo o el correspondiente resultado de cultivo semicuantitativo\* de tejido pulmonar.
- Evidencia histopatológica de neumonía (al menos una de las siguientes):
  - Formación de abscesos o focos de consolidación con intensa acumulación de polimorfonucleares en bronquiolos y alvéolos.
  - Evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas o pseudo hifas fúngicas.

**\* Umbrales cuantitativos para el diagnóstico de neumonía:**

- a. Tejido pulmonar: ≥ 10<sup>4</sup> UFC/g.
- b. Muestras obtenidas mediante broncoscopia:
  - Lavado broncoalveolar (LBA): ≥ 10<sup>4</sup> UFC/ml.
  - LAB protegido: ≥ 10<sup>4</sup> UFC/ml.
  - Cepillado protegido: ≥ 10<sup>3</sup> UFC/ml.
- c. Muestras no obtenidas mediante broncoscopia:
  - Lavado broncoalveolar: ≥ 10<sup>4</sup> UFC/ml.
  - Cepillado protegido: ≥ 10<sup>3</sup> UFC/ml.
- d. Aspirado endotraqueal: ≥ 10<sup>5</sup> UFC/ml.

**Equivalencia semicuantitativa:** Si no se reportan valores cuantitativos, un reporte de crecimiento “moderado”, “abundante”, “mucho” o “numeroso” o 2+, 3+ o 4+ se considera equivalente.

**Exclusiones:** Los siguientes organismos no son válidos para cumplir la definición de NIH o NAV:

c. “Flora respiratoria normal”, “flora oral normal”, “flora respiratoria mixta”, “flora oral mixta”, “flora oral alterada” u otros resultados similares que indiquen el aislamiento de flora comensal de la cavidad oral o del tracto respiratorio superior.

NOTA: Un informe de “flora” no excluye el uso de un organismo elegible aislado o identificado a partir de la muestra. Solo se excluye el uso de la “flora”.

d. Los siguientes organismos no son elegibles, a menos que se identifiquen a partir de tejido pulmonar o líquido pleural (cuando la muestra se obtuvo durante una toracocentesis o dentro de las 24 horas posteriores a la colocación de un tubo torácico; las muestras de líquido pleural recolectadas después de la reposición de un tubo torácico o de un tubo torácico colocado durante más de 24 horas):

- Cualquier especie de *Candida*, así como un informe de “levadura” que no se especifique de otra manera.
- Cualquier especie de *Staphylococcus coagulasa negativo*.
- Cualquier especie de *Enterococcus*.

Fuente: “2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control”

Se tomó de referencia la RS de Berton 2014(22). Este, incluyó 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que mostraron que la evidencia fue muy incierta sobre el efecto de tomar muestras respiratorias para cultivo empleando **técnicas invasivas (guiadas por broncoscopía) en lugar de técnicas no invasivas (aspirado endotraqueal)** respecto a los desenlaces de mortalidad, estancia en ventilación mecánica y la estancia en UCI. Por ello, se consideró que el balance de los efectos no favorecía a ninguna de las técnicas descritas. Sin embargo, el uso de las técnicas invasivas representaba costos moderados, probablemente no sería aceptable debido a la inexistencia de evidencia sólida que respalde su superioridad y probablemente no sería factible de implementar en todos los establecimientos de EsSalud debido a que requiere de instrumentos y profesionales especialistas en la técnica.

Por ello, se emitió una recomendación **en contra** del uso de la intervención y a favor del comparador (técnicas no invasivas). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**; asimismo, se consideró necesario aclarar que el uso de técnicas invasivas podría ser considerado tras evaluar el balance riesgo-beneficio individualizado de cada paciente y bajo circunstancias clínicas específicas.

#### Justificación de las BPC relevantes:

- 1.2 Para establecer el diagnóstico clínico, se consideró establecer pautas diagnósticas basadas en la integración de criterios imagenológicos, sistémicos y respiratorios a fin de evitar el sobrediagnóstico de casos como NIH o NAV a partir de hallazgos aislados; para ello se tomó de referencia la guía de vigilancia epidemiológica de NIH y NAV del CDC (48) y la Norma Técnica Nacional de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (12).
- 1.3 Para establecer el diagnóstico etiológico, se consideró establecer criterios de laboratorio basado en el tipo de muestra obtenida para el cultivo, los umbrales cuantitativos para el diagnóstico y sus equivalencias semicuantitativas y las exclusiones; para ello se tomó de referencia la guía de vigilancia epidemiológica de NIH y NAV del CDC (48).

## B. Tratamiento

### B.1 Procalcitonina para el inicio de la terapia antibiótica

**Pregunta 2: En adultos con sospecha de NIH o NAV, ¿se debería usar la procalcitonina (PCT) más el juicio clínico para decidir el inicio de la terapia antibiótica?**

#### Recomendaciones:

2.1 En adultos con sospecha de NIH o NAV, sugerimos no utilizar la PCT (sola o junto con el juicio clínico) para decidir el inicio de la terapia antibiótica.

(Recomendación condicional , certeza muy baja    de la evidencia)

#### BPC:

2.2 En pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico, idealmente posterior a la toma de muestras para cultivos microbiológicos.

*Consideración:*

*En pacientes con sepsis, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de las primeras 3 horas.  
En pacientes con shock séptico, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de la primera hora.*

Se tomó como referencia el ECA de Layios 2012 (23) para los desenlaces de mortalidad y estancia hospitalaria en UCI. Este estudio mostró que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de iniciar la terapia antibiótica usando los **valores de PCT más el juicio clínico en lugar de solo usar el juicio clínico** con respecto a la mortalidad en UCI y el tiempo de estancia en UCI. También, para evaluar la exactitud diagnóstica se tomó de referencia los estudios de exactitud diagnóstica (EDD) de Habid 2016 y Luyt 2008 que encontraron que, considerando una probabilidad pretest de 10% y como prueba estándar la obtención de un cultivo positivo y mejoría clínica tras brindar el tratamiento antibiótico, si usamos los **valores de PCT ( $> 0,5 \text{ ug/L}$ ) más el juicio clínico en lugar de usar solo el juicio clínico** para diagnosticar NIH o NAV, y en base a ello dar inicio a la terapia antibiótica, se presentaría 4 falsos negativos (FN) más y 59 falsos positivos (FP) más (sensibilidad 0.57 (0.45 a 0.69) y especificidad 0.35 (0.24 a 0.49)), aunque la evidencia fue incierta.

En base a estos resultados, se consideró que al comparar el uso de los valores de PCT más el juicio clínico con usar solo el juicio clínico, el balance de los efectos probablemente favorece al comparador; asimismo, se consideró que el uso de la prueba de PCT representa costos moderados, probablemente no sería aceptable ni factible de implementar en todos los establecimientos de EsSalud debido a la disponibilidad fluctuante de los reactivos para las pruebas de PCT.

Por ello, se emitió una recomendación **en contra** del uso de la intervención y a favor del comparador (usar solo el juicio clínico). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

#### **Justificación de las BPC relevantes:**

2.2 Este enunciado concuerda con las recomendaciones emitidas por diversas guías de práctica clínica (4,24–26); asimismo, la evidencia respalda que el inicio de un tratamiento empírico tan pronto como se haya establecido el diagnóstico está relacionado a mejores desenlaces clínicos para el paciente(27) sobre todo en pacientes con sepsis y shock séptico (28).

#### **B.2 Terapia antibiótica empírica**

**Pregunta 3: En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico?**

##### **BPC:**

3.1 La selección del tratamiento empírico en adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV debe guiarse por los siguientes criterios:

- La frecuencia y el perfil de sensibilidad de los patógenos predominantes en el entorno hospitalario local.
- La capacidad del antibiótico para alcanzar concentraciones terapéuticas en el compartimiento pulmonar relevante.

- La condición clínica del paciente al momento del diagnóstico, considerando como enfermedad severa: SDRA previo a NAV, shock séptico concurrente, terapia de reemplazo renal previo a NAV.
- La presencia de factores de riesgo individuales para infección por patógenos resistentes a múltiples antibióticos, tales como:
  - Uso de antibióticos parenterales en los 90 días previos.
  - Hospitalización previa  $\geq 5$  días.
  - Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias o fibrosis quística.
  - Aislamiento o colonización previa con un organismo resistente.
  - Atención en unidades o servicios con alta prevalencia de organismos resistentes ( $> 20\%$  para MRSA;  $> 25\%$  para bacilos gramnegativos resistentes).

*Consideración:*

*El tratamiento empírico debe reevaluarse de manera obligatoria una vez obtenidos los resultados del cultivo microbiológico y del antibiograma. Con esta información se debe establecer el tratamiento definitivo, efectuando el desescalamiento de la terapia antibiótica siempre que sea posible, de acuerdo con el patógeno aislado y su perfil de susceptibilidad.*

3.2 En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV que se encuentran clínicamente estables y no presentan factores de riesgo para patógenos resistentes, administrar monoterapia con antibióticos que presenten una sensibilidad  $\geq 80\%$  frente a los patógenos prevalentes según el perfil microbiológico local.

*Consideraciones:*

1. *El tratamiento empírico inicial debe incluir cobertura frente a bacilos gramnegativos (enterobacterias como no fermentadores), de acuerdo con el perfil microbiológico y susceptibilidad antimicrobiana de cada establecimiento de salud.*
2. *En aquellos pacientes atendidos en unidades o servicios con alta prevalencia de SARM en aislamientos respiratorios ( $> 20\%$ ), considerar la adición de cobertura empírica frente a este patógeno.*
3. *En contextos donde la tasa de resistencia a carbapenémicos en bacterias gram negativas supere el 20%, los esquemas antimicrobianos empíricos deben individualizarse y diseñarse en coordinación con el Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) de cada institución.*

*Ver tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV*

4. *Se ha identificado la necesidad de evaluar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento antibiótico empírico de la NIH o NAV, especialmente en el contexto del aumento de la resistencia antimicrobiana en algunos hospitales de EsSalud. Dicha evaluación deberá llevarse a cabo conforme a la normativa vigente para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS).*

3.3 En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, brindar terapia antibiótica empírica combinada cuando se cumpla con alguna de las siguientes condiciones:

- Ningún antibiótico individual alcanza el umbral de sensibilidad local deseado ( $\geq 80\%$ ).
- El paciente presenta factores de riesgo para patógenos resistentes.
- El paciente se encuentra clínicamente inestable (por ejemplo, shock séptico, necesidad de soporte vasopresor o falla orgánica aguda).

*Consideración:*

*En caso se requiera cobertura empírica combinada y se sospecha de una infección por gramnegativos, puede considerarse el uso de un betalactámico con actividad antipseudomonal en combinación con un aminoglucósido según la sensibilidad local. En aquellos establecimientos con una alta prevalencia de microorganismos multidrogo resistentes, considerar el uso de esquemas antibióticos individualizados en coordinación con el PROA.*

*Ver Tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.*

3.4 En pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV en establecimientos que no dispongan de datos microbiológicos locales actualizados, considerar el uso de piperacilina/tazobactam como tratamiento empírico.

*Consideración:*

*Esta BPC debe interpretarse de manera articulada con los criterios para la selección del tratamiento empírico descritos en los enunciados 3.1 a 3.3.*

*Ver Tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.*

Para esta pregunta, se realizó un consolidado de los mapas microbiológicos actualizados al 2024 de 6 establecimientos de EsSalud pertenecientes a las regiones de Lima, Cusco, Arequipa, La Libertad y Chimbote. A partir de esta información, se evidenció que los principales microorganismos aislados en muestras respiratorias en los hospitales de EsSalud corresponden a los gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y Grupo *Acinetobacter*) y *Staphylococcus aureus*; solo en un hospital nivel III-1 se reportó una predominante prevalencia de *Staphylococcus aureus*.

Para los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*; en todos los servicios de UCI se reportaron antibióticos con una sensibilidad superior al 80% a excepción del imipenem, gentamicina, aztreonam y meropenem que tuvieron porcentajes de sensibilidad menores al 80%. En los servicios de hospitalización fuera de UCI, se reportaron antibióticos con una sensibilidad superior al 80% a excepción del meropenem que tuvo porcentajes de sensibilidad menores al 80% en todos los hospitales evaluados.

Para los aislamientos de *Klebsiella Pneumoniae*, en los servicios de UCI de todos los hospitales evaluados a excepción de un hospital nivel III-E, se reportaron antibióticos con una sensibilidad superior al 80%; mientras que en los servicios de hospitalización fuera de UCI de todos los hospitales evaluados a excepción de los hospitales III-1, se reportaron antibióticos con una sensibilidad superior al 80%.

Para los aislamientos del Grupo *Acinetobacter*; solo en la UCI de un hospital nivel III-1 se reportó una sensibilidad superior al 80% para el grupo *Acinetobacter*; mientras que, para las unidades no UCI de todos los hospitales evaluados, ningún antibiótico presentó una sensibilidad superior al 80%.

Para los aislamientos de *Staphylococcus aureus*; la vancomicina se mantiene con una sensibilidad superior al 80% en todos los hospitales de EsSalud estudiados. Asimismo, se evidenció una marcada diferencia entre la prevalencia de microorganismos y los perfiles de sensibilidad entre los hospitales de EsSalud evaluados.

**Justificación de las BPC relevantes:**

3.1 Los principios clínicos y microbiológicos para la selección del tratamiento antibiótico incluidos en el enunciado se basaron en las recomendaciones emitidas por diversas guías de práctica clínica(4,24–26,29,30); así como en estudios observacionales que señalan al uso previo de antibióticos (31,32), la hospitalización previa (32,33), la presencia de enfermedades pulmonares estructurales (34), la colonización previa por microorganismos resistentes (35) y la alta prevalencia de estos en la unidad de atención del paciente (58,59)

como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por microorganismos multirresistentes.

- 3.2 En adultos clínicamente estables y sin factores de riesgo para infecciones por patógenos resistentes, la monoterapia dirigida por datos microbiológicos locales es efectiva para la cura clínica y podría significar un menor riesgo de eventos adversos comparado con una terapia combinada(36); asimismo este enunciado es congruente con otras guías de práctica clínica(4,25,26,30).
- 3.3 El enunciado está basado en las recomendaciones otras guías de práctica clínica (4,25,26,30). Asimismo, un estudio observacional evidenció que el uso de una terapia empírica combinada redujo la probabilidad de un tratamiento inadecuado(37).
- 3.4 Un network metaanálisis (NMA) mostró que la piperacilina/tazobactam es de las opciones más eficaces para reducir el fracaso terapéutico en pacientes con NIH (38); asimismo otros estudios señalaron que la piperacilina/tazobactam tiene una eficacia clínica comparable con la cefepima en pacientes con neumonía intrahospitalaria severa (39) y puede ser una alternativa eficaz a los carbapenems en pacientes con neumonía intrahospitalaria por *Klebsiella pneumoniae* BLEE(40). No obstante, su uso debe mantenerse en consonancia con los criterios descritos en los enunciados previos.

### B.3 Administración de betalactámicos

**Pregunta 4: En adultos con NIH o NAV e indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, ¿se debería administrar betalactámicos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de administrarlos en infusión intermitente (30 – 60 minutos)?**

**Recomendación:**

4.1 En adultos con NIH o NAV con indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, sugerimos administrarlos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de administrarlos en infusión intermitente (30 – 60 minutos).

(Recomendación condicional , certeza baja    de la evidencia)

*Consideración:*

*La administración de betalactámicos en infusión prolongada debe utilizarse siempre que el fármaco disponible cuente con la estabilidad química y física en la concentración preparada con cloruro de sodio al 0,9% durante las 3 – 4 horas de infusión bajo las condiciones ambientales locales.*

Se tomó de referencia las RS de Kiran 2023(41), Wu 2020 (42) y Fawaz 2020(43), no obstante dado que no presentaron análisis desagregados para la intervención y comparación de interés, se optó por realizar nuevos metaanálisis a partir de los estudios incluidos en estas RS. Para el desenlace de mortalidad se tomó como referencia 3 ECA (44–46), para cura clínica 5 ECA (45–49), para cura microbiológica 2 ECA (45,46), para evento adverso serio y evento adverso leve o moderado (49), estancia hospitalaria (50) y estancia hospitalaria en UCI (45) solo 1 ECA.

En estos estudios se mostró que al administrar betalactámicos en una **infusión prolongada en lugar de una infusión intermitente probablemente** causemos una disminución importante en la frecuencia de eventos adversos leves o moderados evitando su aparición en 11 menos por cada 100 pacientes tratados (IC 95% -23 a +4), **podría ser** que causemos una disminución

importante en la mortalidad evitando 11 muertes menos por cada 100 pacientes tratados (IC 95% -16 a -2), una disminución importante en los días de estancia hospitalaria -2.2 días (IC 95% -2,78 a -1,62), un aumento importante en la cura microbiológica 19 eventos más por cada 100 pacientes tratados (IC 95% +6 a +34); asimismo, la evidencia fue muy incierta con relación a la cura clínica, la estancia hospitalaria en UCI y los eventos adversos serios.

En base a estos resultados se consideró que, al administrar betalactámicos en una infusión prolongada en comparación con una infusión intermitente, el balance de los efectos probablemente favorece a la infusión prolongada; asimismo, se consideró que el uso de la infusión prolongada representa costos moderados, sería aceptado por el personal de salud y pacientes, y probablemente también sería factible de implementar en los establecimientos de EsSalud.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención (infusión prolongada) y en contra del comparador (infusión intermitente). Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue **condicional**.

#### B.4 Duración de terapia antibiótica

**Pregunta 5: En adultos con NIH o NAV que reciben terapia antibiótica, ¿se debería administrar un curso corto o un curso largo del tratamiento antibiótico?**

**Recomendación:**

5.1 En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto ( $\leq 8$  días), en lugar de un curso largo ( $\geq 10$  días), salvo en situaciones clínicas específicas que justifiquen la necesidad una duración mayor.

(Recomendación condicional , certeza muy baja     de la evidencia)

**Consideración:**

*La duración del tratamiento antibiótico en pacientes con NIH o NAV debe ser individualizada y puede extenderse en presencia de las siguientes condiciones clínicas:*

- *Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias.*
- *Abscesos pulmonares.*
- *Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y/o shock séptico.*
- *Bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes o Staphylococcus aureus meticilino resistente (SARM) concomitantes.*
- *Pacientes inmunocomprometidos.*

Se tomó de referencia las RS de Daghmouri 2023(51) para los desenlaces de mortalidad, recurrencia y recaída; asimismo, a partir de los ECA incluidos en esta RS se realizaron nuevos metaanálisis, para el desenlace de estancia en UCI se tomó como referencia 4 ECA (52–55), para estancia en ventilación mecánica 3 ECA (52,53,55) y ninguna RS reportó el desenlace de eventos adversos.

En estos estudios se mostró que al brindar un **curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso de tratamiento antibiótico largo podría ser** que no causemos un efecto importante en el tiempo de estancia en ventilación mecánica; asimismo, la evidencia fue muy incierta con relación a la mortalidad, recaída, recurrencia y tiempo de estancia en UCI. En base a estos resultados se consideró que, al comparar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso de tratamiento antibiótico largo, el balance de los efectos probablemente no favorece

a la intervención ni al comparador; asimismo, se consideró que aunque la reducción en el uso de antibióticos podría generar un ahorro en costos directos, el uso de recursos varía debido a la heterogeneidad de esquemas de tratamiento y los costos de adquisición de antibióticos, sería aceptado por el personal de salud y pacientes, y sería factible de implementar en los establecimientos de EsSalud.

Por ello, se emitió una recomendación *a favor* del uso de la intervención (curso de tratamiento antibiótico corto) y en contra del comparador (curso de tratamiento antibiótico largo). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue *condicional*.

#### B.5 Procalcitonina para la suspensión de la terapia antibiótica

**Pregunta 6: En adultos con NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, ¿la suspensión del tratamiento antibiótico debe basarse en criterios clínicos y niveles de PCT o solo en criterios clínicos?**

**Recomendaciones:**

6.1 En adultos con diagnóstico de NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, sugerimos utilizar los niveles de PCT, junto con el criterio clínico, para decidir la suspensión del tratamiento antibiótico.

(Recomendación condicional , certeza muy baja     de la evidencia)

**Consideraciones:**

- *Se debe considerar el uso de la PCT, siempre que esté disponible, para reducir la duración del tratamiento antibiótico en pacientes cuya terapia antibiótica debe ser individualizada.*
- *Considerar la suspensión del tratamiento antibiótico cuando los niveles de PCT sean < 0,5 ng/mL o cuando se observe una reducción > 90% con relación al valor inicial de PCT. Estos puntos de corte deben ser utilizados de manera orientativa y siempre en combinación con la valoración clínica del paciente.*
- *En pacientes en los que la PCT se eleva de forma anormal (p. ej., pacientes con insuficiencia renal), la decisión de suspensión del tratamiento antibiótico no debe guiarse por este marcador.*

Se tomó de referencia las RS de Papp 2023(56), no obstante, dado que este estudio no presentó un análisis desagregado para la intervención y comparación de interés, se optó por realizar nuevos metaanálisis a partir de los estudios incluidos en estas RS. Para el desenlace de mortalidad a los 28 días se tomó como referencia 7 ECA, mortalidad intrahospitalaria 7 ECA, duración de tratamiento antibiótico 10 ECA, recurrencia 7 ECA, estancia hospitalaria en UCI 8 ECA y estancia hospitalaria 6 ECA. En estos estudios se mostró que, al suspender el tratamiento antibiótico empleando **los criterios clínicos y PCT en lugar de solo usar los criterios clínicos probablemente** causemos una disminución importante en la mortalidad a los 28 días evitando 4 muertes por cada 100 pacientes tratados (IC 95% -8 a -0) y una disminución importante en la duración del tratamiento antibiótico – 1,57 días (IC 95% -2,83 a -0,31), podría ser que no causemos un efecto importante en la duración de la estancia en UCI, y la evidencia fue muy incierta con relación a la mortalidad intrahospitalaria, la recurrencia y la estancia hospitalaria.

En base a estos resultados se consideró que, al suspender el tratamiento antibiótico empleando los criterios clínicos y PCT en lugar de solo usar los criterios clínicos probablemente, el balance de los efectos probablemente favorece al uso de los criterios clínicos y PCT para suspender el

tratamiento antibiótico; asimismo, se consideró que el uso de PCT representaría un uso de recursos variables dado que un paciente podría requerir más de un análisis de PCT, sería aceptado por el personal de salud y pacientes, y probablemente también sería factible de implementar en los establecimientos de EsSalud.

Por ello, se emitió una recomendación *a favor* del uso de la intervención (usar los criterios clínicos y PCT) y en contra del comparador (solo usar los criterios clínicos). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue *condicional*.

#### **B.6 Colistina como terapia combinada para NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos**

**Pregunta 7: En adultos con NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, ¿se debería brindar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia?**

##### **Recomendación:**

7.1 En adultos con NIH o NAV causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, sugerimos utilizar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia con colistina.

(Recomendación condicional , certeza muy baja  de la evidencia)

##### **Consideración:**

*Para la terapia combinada, considerar el uso de colistina en combinación con un antibiótico con susceptibilidad demostrada en el cultivo microbiológico. En el caso de meropenem, considerar su administración en dosis alta y en infusión prolongada, si la concentración mínima inhibitoria (CIM) es  $\leq 8$  mg/L.*

##### **BPC**

7.2 En infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, evaluar la posibilidad de combinar colistina con formulaciones de sulbactam, en función de la disponibilidad local y la sensibilidad antimicrobiana.

##### **Consideraciones:**

1. *Siempre que sea posible, informar la CIM y considerar lo siguiente:*
  - *Si la CIM de sulbactam es  $\leq 4$  mg/L, brindar una dosis de 6 g/d.*
  - *Si la CIM de sulbactam está entre 8-32 mg/L, brindar una dosis de 9 g/d.*
  - *Si la CIM de sulbactam es  $> 32$  mg/L, descartar la presencia de carbapenemasas del grupo B.*
2. *En casos de NIH o NAV por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos que no responden clínicamente a la terapia combinada con colistina, EsSalud no dispone actualmente de alternativas terapéuticas efectivas. Ante ello, es necesario iniciar procesos de Evaluación de tecnologías sanitarias conforme a lo establecido en la normativa vigente.*

Se tomó de referencia las RS de Lai 2024(57), no obstante, dado que este estudio no presentó un análisis desagregado para la población de interés, se optó por realizar nuevos metaanálisis a partir de los estudios incluidos en estas RS. Para el desenlace de mortalidad se tomó como referencia 4 ECA(58-61), cura clínica 3 ECA(58,60,61) y cura microbiológica 3 ECA(58,60,61) y no se encontró evidencia para los desenlaces de estancia hospitalaria en UCI, estancia hospitalaria, y eventos adversos.

En estos estudios se mostró que en pacientes con infecciones por bacterias gram negativas resistentes a carbapenémicos brindar **colistina como terapia combinada en lugar de colistina como monoterapia podría ser** que causemos un aumento importante en la cura microbiológica incrementando en 6 el número de eventos por cada 100 pacientes tratados (IC 95% -0 a +12)=, sin embargo, la evidencia es incierta; asimismo, la evidencia fue muy incierta para los desenlaces de mortalidad intrahospitalaria y cura clínica.

En base a estos resultados se consideró que, al brindar colistina como terapia combinada en lugar de colistina como monoterapia, el balance de los efectos probablemente favorece a la terapia combinada; asimismo, se consideró que el uso de una terapia combinada representaría costos moderados ya que implica el uso de un medicamento adicional a colistina, sería aceptado por el personal de salud y pacientes por ser una recomendación dada por otras guías de práctica clínica, y probablemente también sería factible de implementar en los establecimientos de EsSalud.

Por ello, se emitió una recomendación **a favor** del uso de la intervención (brindar colistina como terapia combinada) y en contra del comparador (brindar colistina como monoterapia). Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue **condicional**.

#### **Justificación de las BPC relevantes:**

7.2 El sulbactam es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasas con actividad intrínseca contra *Acinetobacter baumannii* que por sí solo ha demostrado en algunos estudios tener resultados favorables en la disminución de la mortalidad, aunque no todos estadísticamente significativos(62). Sin embargo, en pacientes con NIH y NAV por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, la combinación de colistina con sulbactam, ha demostrado presentar disminución importante en la mortalidad(63), asimismo, esta recomendación es congruente con las recomendaciones dadas por otras guías de práctica clínica(4,24–26).

#### **B.7 Uso de ceftazidima/avibactam**

**Pregunta 8. En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, ¿se debería administrar ceftazidima-avibatam en comparación con el mejor tratamiento antibiótico disponible?**

##### **Recomendaciones:**

8.1 En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias productoras de carbapenemasas, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/ avibactam.

##### **Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud**

###### *Consideraciones:*

1. *Ceftazidima/avibactam es activa frente a Enterobacterias productores de carbapenemasas de tipo KPC y OXA-48. En casos de Enterobacterias que además producen metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL), adicionar aztreonam en infusión simultánea.*
2. *Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento debe disponerse del resultado de sensibilidad del microorganismo aislado frente a ceftazidima/avibactam, establecido según el punto de referencia (concentración inhibitoria mínima).*

8.2 En adultos con NIH o NAV por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI).

#### Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI – EsSalud

##### Consideraciones:

1. *Ceftazidima avibactam se considera una opción terapéutica siempre que el perfil de sensibilidad muestre susceptibilidad del microorganismo frente a CAZ/AVI y el microorganismo aislado presente cualquiera de los siguientes mecanismos de resistencia:*
  - *Sobreexpresión de las betalactamasas AmpC y deficiencia de la porina OprD.*
  - *Presencia de carbapenemasas de Clase A (como las enzimas GES) o combinaciones de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con deficiencia de la porina OprD.**En este contexto, los esquemas antimicrobianos dirigidos deben individualizarse por el PROA de cada institución, con el fin de evitar la*
2. *En casos de *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-β-lactamasas (MBL: VIM, IMP, NDM), considerar el uso de Ceftazidima/avibactam en combinación con aztreonam. Se puede considerar el uso de un tercer agente acorde a la decisión individualizada del equipo PROA.*
3. *En escenarios de NIH o NAV por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR) sin producción de carbapenemasas o donde el microorganismo presente la combinación de múltiples mecanismos de resistencia: Mutaciones en el asa omega de las betalactamasas AmpC, ciertas BLEE (incluyendo mutantes de OXA, KPC y GES en el asa omega); es necesario iniciar procesos de Evaluación de tecnologías sanitarias que aborden estos escenarios clínicos conforme a lo establecido en la normativa.*

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda sistemática, ya que se contó con los siguientes Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS): Dictamen Preliminar de ETS N.º 011(64) que evaluó el uso de ceftazidima/avibactam (en comparación con el mejor esquema disponible) en adultos con NAV por **bacterias gramnegativas y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina** y el Dictamen Preliminar de ETS N.º 048(65) que evaluó el uso de ceftazidima/avibactam (en comparación con el mejor esquema disponible) en adultos con infección por **bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas**. En ambos dictámenes, a pesar de la baja certeza de la evidencia, se concluyó a favor del uso de ceftazidima/avibactam debido al vacío terapéutico existente para el tratamiento de algunas bacterias gramnegativas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.

Asimismo, se contó con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055(66) que evaluó el uso de ceftolozano/tazobactam en adultos con NIH/NAV causada por ***Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos y resistente a colistina** (o con falta de respuesta a esta). En dicho informe, a partir de evidencia indirecta y de muy baja calidad que demostraba que ceftolozano/tazobactam no era superior a ceftazidima/avibactam, se sugirió el uso de este último (ceftazidima/avibactam) para tratar a estos pacientes.

Respecto a la determinación de la susceptibilidad de, de contarse con la información, se deben usar los puntos de corte internacionales (CLSI o EUCAST) para la concentración inhibitoria mínima (CIM) a fin de determinar si la bacteria es realmente susceptible a ceftazidima/avibactam (67); también, se consideró especificar los tipos de carbapenemasas frente a las cuales ceftazidima/avibactam es activa (KPC y OXA-48), decisión basada en estudios *in vitro* (68), así como la necesidad de adicionar aztreonam en infusión simultánea ante la presencia de metalo-β-lactamasas (MBL). Esto último se debe a que ceftazidima/avibactam no

es efectiva ante estas carbapenemasas y los estudios han respaldado el uso del régimen descrito (69,70).

Finalmente, se consideró necesario especificar los mecanismos de resistencia frente a los que ceftazidima/avibactam es activo para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* de difícil tratamiento (DTR). Esta especificación se debe a que estas bacterias pueden presentar la coexistencia de múltiples mecanismos de resistencia que limitan drásticamente las opciones terapéuticas (71). Además, el uso indiscriminado de ceftazidima/avibactam puede favorecer la aparición de mutaciones en genes como *blaKPC* o en las porinas de membrana, que confieren resistencia incluso durante el curso del tratamiento (72).

## VII. Referencias

1. Miron M, Blaj M, Ristescu AI, Iosep G, Avădanei AN, Iosep DG, et al. Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Microorganisms* [Internet]. enero de 2024 [citado 4 de octubre de 2025];12(1):213. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/1/213>
2. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 4 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>
3. Díez-Madroñero CC, Raboso Moreno B, Urrutia-Royo B, González Muñoz I, Erro Iribarren M, Pou Álvarez C, et al. Nosocomial and Ventilator-associated Pneumonia. *Open Respir Arch* [Internet]. 1 de octubre de 2025 [citado 4 de octubre de 2025];7(4):100488. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S265966362500092X>
4. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia | European Respiratory Society [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/content/erj/50/3/1700582>
5. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India - PMC [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4296405/>
6. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. mayo de 2013 [citado 4 de octubre de 2025];19(3):216. Disponible en: [https://journals.lww.com/cockpit/pulmonarymedicine/abstract/2013/05000/hospital\\_acquired\\_pneumonia\\_and.6.aspx](https://journals.lww.com/cockpit/pulmonarymedicine/abstract/2013/05000/hospital_acquired_pneumonia_and.6.aspx)
7. The ongoing challenge of ventilator-associated pneumonia: epidemiology, prevention, and risk factors for mortality in a secondary care hospital intensive care unit. *Infect Prev Pract* [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 4 de octubre de 2025];5(4):100320. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590088923000537>
8. Bonell A, Azarrafy R, Huong VTL, Viet TL, Phu VD, Dat VQ, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of

National Income Level on Incidence and Etiology. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 4 de octubre de 2025];68(3):511-8. Disponible en: <https://PMC.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6336913/>

9. MINSA. NTS N.º163-MINSA/2020/CDC Norma técnica nacional de salud para la vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud. Lima, Perú; 2020.
10. Oficina de Inteligencia e Información Sanitaria, EsSalud. Informe Epidemiológico de la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud anual 2024. Lima, Perú; Report No.: N ° 01JTN-OIIS-GCPS-ESSALUD-2025.
11. Rodríguez-Chávez LÁ, Esteban-Dionicio ML, Rodriguez-Mendoza CRE. Perfil microbiológico de las bacterias causantes de neumonía asociada a ventilador mecánico en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de alta complejidad. Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 23 de junio de 2023 [citado 4 de octubre de 2025];40:115-7. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2023.v40n1/115-117/>
12. Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. J Clin Med. 19 de enero de 2020;9(1):275.
13. Mazwi S, van Blydenstein SA, Mukansi M. Ventilator-associated pneumonia in an academic intensive care unit in Johannesburg, South Africa. Afr J Thorac Crit Care Med. 2023;29(4).
14. León-Chahua C, Oscanoa-Espinoza T, Chávez-Gutiérrez C, Chávez-Gutiérrez J. Características epidemiológicas de la neumonía intrahospitalaria en un servicio de medicina interna del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Lima, Perú. Horiz Méd Lima [Internet]. julio de 2016 [citado 4 de octubre de 2025];16(3):43-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2016000300007&lng=es&nrm=iso&tlang=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2016000300007&lng=es&nrm=iso&tlang=es)
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 21 de septiembre de 2017 [citado 23 de septiembre de 2025];358:j4008. Disponible en: <https://www.bmjjournals.org/content/358/bmj.j4008>
16. Zeng L, Brignardello-Petersen R, Hultcrantz M, Siemieniuk RAC, Santesso N, Traversy G, et al. GRADE guidelines 32: GRADE offers guidance on choosing targets of GRADE certainty of evidence ratings. J Clin Epidemiol. septiembre de 2021;137:163-75.
17. Morgano GP, Wiercioch W, Piovani D, Neumann I, Nieuwlaat R, Piggott T, et al. Defining decision thresholds for judgments on health benefits and harms using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) evidence to decision (EtD) frameworks: a randomized methodological study (GRADE-THRESHOLD). J Clin Epidemiol. marzo de 2025;179:111639.
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.
19. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent

approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 28 de junio de 2016;353:i2016.

20. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines]. Gac Sanit. 2018;32(2):167.e1-167.e10.
21. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. julio de 2013;66(7):726-35.
22. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(10):CD006482.
23. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients\*. Crit Care Med. agosto de 2012;40(8):2304.
24. Tammaro PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections.
25. Rademacher J, Ewig S, Grabein B, Nachtigall I, Abele-Horn M, Deja M, et al. Key summary of German national guideline for adult patients with nosocomial pneumonia- Update 2024 Funding number at the Federal Joint Committee (G-BA): 01VSF22007. Infection [Internet]. diciembre de 2024 [citado 16 de julio de 2025];52(6):2531-45. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-024-02358-y>
26. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 16 de julio de 2025];63(5):e61-111. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/5/e61/2237650>
27. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. Intensive Care Med. mayo de 1996;22(5):387-94.
28. Society of Critical Care Medicine (SCCM) [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2025]. Surviving Sepsis Campaign 2021 Adult Guidelines. Disponible en: <https://sccm.org/survivingsepsiscampaign/guidelines-and-resources/surviving-sepsis-campaign-adult-guidelines>
29. NICE. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing [Internet]. United Kingdom; 2019. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng139](http://www.nice.org.uk/guidance/ng139)
30. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martín-Loeches I, Ferrer M, Menéndez R, et al. Neumonía intrahospitalaria. Normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Actualización 2020. Arch Bronconeumol [Internet]. marzo de 2020 [citado 16 de julio de 2025];56:11-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289620300417>

31. Vickers ML, Malacova E, Milinovich GJ, Harris P, Eriksson L, Dulhunty JM, et al. Modifiable risk factors for multidrug-resistant Gram-negative infection in critically ill burn patients: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* octubre de 2019;89(10):1256-60.
32. Hu JN, Hu SQ, Li ZL, Bao C, Liu Q, Liu C, et al. Risk factors of multidrug-resistant bacteria infection in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* [Internet]. 1 de octubre de 2023;29(10):942-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X23001502>
33. Ang H, Sun X. Risk factors for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infection in intensive care units: A meta-analysis. *Int J Nurs Pract* [Internet]. agosto de 2018 [citado 16 de julio de 2025];24(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijn.12644>
34. Chen G, Xu K, Sun F, Sun Y, Kong Z, Fang B. Risk Factors of Multidrug-Resistant Bacteria in Lower Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* 2020;2020:7268519.
35. Bredin S, Charpentier J, Mira JP, Gastli N, Pène F, Llitjos JF. Impact of colonization with multidrug-resistant bacteria on the risk of ventilator-associated pneumonia in septic shock. *J Crit Care* [Internet]. octubre de 2022 [citado 15 de septiembre de 2025];71:154068. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944122000971>
36. Lode H. Combination versus monotherapy for nosocomial pneumonia. *Eur Respir Rev* [Internet]. 12 de julio de 2007 [citado 17 de julio de 2025];16(103):50-5. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/content/errev/16/103/50>
37. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med.* agosto de 2007;35(8):1888-95.
38. Ghadimi M, Siemieniuk RAC, Guyatt G, Loeb M, Hazzan AA, Aminaei D, et al. Empiric antibiotic regimens in adults with non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* noviembre de 2024;30(11):1351-63.
39. Lee MG. Clinical Efficacy and Cost-Effectiveness Analysis of Cefepime or Piperacillin/tazobactam both with Ciprofloxacin in MICU Patients with Severe Pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 21 de noviembre de 2019 [citado 15 de septiembre de 2025];54(suppl 63). Disponible en: [https://publications.ersnet.org/content/erj/54/suppl\\_63/PA2922](https://publications.ersnet.org/content/erj/54/suppl_63/PA2922)
40. Zha L, Li X, Ren Z, Zhang D, Zou Y, Pan L, et al. Pragmatic Comparison of Piperacillin/Tazobactam versus Carbapenems in Treating Patients with Nosocomial Pneumonia Caused by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiot Basel Switz.* 10 de octubre de 2022;11(10):1384.
41. Kiran P, Nadir Y, Gencer S. Clinical efficacy and safety of prolonged versus intermittent administration of antipseudomonal beta-lactam antibiotics in adults with severe acute infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* [Internet].

septiembre de 2023 [citado 22 de junio de 2025];29(9):855-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X23001186>

42. Wu C, Su Y, Wu K, Wu T, Yang C. Loading dose and efficacy of continuous or extended infusion of beta-lactams compared with intermittent administration in patients with critical illnesses: A subgroup meta-analysis and meta-regression analysis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. abril de 2021 [citado 30 de septiembre de 2025];46(2):424-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13301>
43. Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];20(1):430. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05149-6>
44. Lipš M, Šiller M, Strojil J, Urbánek K, Balík M, Suchánková H. Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: A comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. octubre de 2014 [citado 26 de junio de 2025];44(4):358-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857914001770>
45. Wang Z, Shan T, Liu Y, Ding S, Li C, Zhai Q, et al. [Comparison of 3-hour and 30-minute infusion regimens for meropenem in patients with hospital acquired pneumonia in intensive care unit: a randomized controlled clinical trial]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. septiembre de 2014;26(9):644-9.
46. Lyu Y, Yang Y, Li X, Peng M, He X, Zhang P, et al. Selection of piperacillin/tazobactam infusion mode guided by SOFA score in cancer patients with hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled study. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 26 de junio de 2025];Volume 14:31-7. Disponible en: <https://www.dovepress.com/selection-of-piperacillintazobactam-infusion-mode-guided-by-sofa-score-peer-reviewed-article-TCRM>
47. Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. marzo de 2009 [citado 26 de junio de 2025];33(3):290-1. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857908004597>
48. Lü Y, Yan Z, Wang D, hao, Dong W, lin, Yang Y, Xia R. [Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam:prolonged vs. regular infusion]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. agosto de 2013;25(8):479-83.
49. Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. marzo de 2017 [citado 26 de junio de 2025];36(3):459-66. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-016-2819-1>
50. Lu Q, Chen HZ, Zhang LE, Qing M, Yang YJ. A prospective multi-center randomized parallel study on efficacy and safety of cefaclor vs. amoxicillin-clavulanate in children with acute bacterial infection of lower respiratory tract. *Chin J Infect Chemother* [Internet]. 2006;6(2):77-81. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00622503/full>

51. Daghmouri MA, Dudoignon E, Chaouch MA, Baekgaard J, Bougle A, Leone M, et al. Comparison of a short versus long-course antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *eClinicalMedicine* [Internet]. abril de 2023 [citado 11 de marzo de 2025];58:101880. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537023000573>
52. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med* [Internet]. julio de 2022 [citado 11 de marzo de 2025];48(7):841-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-022-06690-5>
53. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Randomized Clinical Trial: Comparison of 8 versus 15 Days of Antibiotic Treatment. Spellberg B, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 31 de agosto de 2012 [citado 11 de marzo de 2025];7(8):e41290. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0041290>
54. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults.
55. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. Durée de l'antibiothérapie lors du traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique : comparaison entre sept jours et dix jours. Étude pilote. *Ann Fr Anesth Réanimation* [Internet]. enero de 2009 [citado 11 de marzo de 2025];28(1):16-23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765808005881>
56. Papp M, Kiss N, Baka M, Trásy D, Zubek L, Fehérvári P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* [Internet]. 13 de octubre de 2023 [citado 3 de abril de 2025];27(1):394. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-023-04677-2>
57. Lai C, Ma Z, Zhang J, Wang J, Wang J, Wu Z, et al. Efficiency of combination therapy versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 19 de diciembre de 2024 [citado 2 de octubre de 2025];13(1):309. Disponible en: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-024-02695-x>
58. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, Carmeli Y, Chiu CH, Daikos G, et al. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid* [Internet]. enero de 2023 [citado 30 de julio de 2025];2(1). Disponible en: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200131>
59. Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSED. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin–meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 30 de julio de 2025];15:127-35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716518301358>

60. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin. Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator Associated Pneumonia Treatment: An Open Label Prospective Study. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. febrero de 2018 [citado 30 de julio de 2025];22(2):67-77. Disponible en: [https://www.ijccm.org/doi/10.4103/ijccm.IJCCM\\_302\\_17](https://www.ijccm.org/doi/10.4103/ijccm.IJCCM_302_17)
61. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. abril de 2018 [citado 30 de julio de 2025];18(4):391-400. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309918300999>
62. Spernovasilis N, Ishak A, Tsioritis C, Alon-Ellenbogen D, Agouridis AP, Mazonakis N. Sulbactam for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a literature review. *JAC-Antimicrob Resist* [Internet]. 12 de abril de 2025 [citado 25 de septiembre de 2025];7(2):dlaf055. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11992565/>
63. Lee J, Lee I, Lee KB, Lee SS. Comparative effectiveness and safety of colistin-based versus high-dose ampicillin/sulbactam-based combination therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 4 de junio de 2025;69(6):e0188024.
64. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemas y resistentes a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú; 2021.
65. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 048-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú; 2023.
66. 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.
67. Nichols WW, Stone GG, Newell P, Broadhurst H, Wardman A, MacPherson M, et al. Ceftazidime-Avibactam Susceptibility Breakpoints against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 de octubre de 2018 [citado 25 de septiembre de 2025];62(11):e02590-17. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6201065/>
68. Lin LY, Debabov D, Chang W, Stone G, Riccobene T. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam and Comparators against Pathogens Harboring OXA-48 and AmpC Alone or in Combination with Other  $\beta$ -Lactamases Collected from Phase 3 Clinical Trials and an International Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. [citado 25 de septiembre de 2025];66(3):e01985-21. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8923174/>

69. Wong DW. Practical Application of Aztreonam-Avibactam as a Treatment Strategy for Ambler Class B Metallo- $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacteriaceae. *Antibiotics* [Internet]. agosto de 2024 [citado 25 de septiembre de 2025];13(8):766. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/8/766>
70. Sempere A, Viñado B, Los-Arcos I, Campany D, Larrosa N, Fernández-Hidalgo N, et al. Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam for the Treatment of Infections by VIM-Type-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 18 de octubre de 2022;66(10):e0075122.
71. Horcajada JP, Gales A, Isler B, Kaye KS, Kwa AL, Landersdorfer CB, et al. How do I manage difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections? Key questions for today's clinicians. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. agosto de 2025 [citado 25 de septiembre de 2025];S1198743X25004161. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X25004161>
72. Matesanz M, Mensa J. Ceftazidime-avibactam. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 [citado 25 de septiembre de 2025];34(Suppl1):38-40. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8683003/>