

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

» *Versión extensa*

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 Extensa

GPC N° 77

Noviembre 2025

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 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

- Encargada de Guías de Práctica Clínica
- IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Selección de las recomendaciones trazadoras

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

Revisores de la versión actualizada de la guía (2025)**Revisores clínicos externos**

- Reina, Rosa.
 - Médica Intensivista
 - 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.
 - Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
 - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, INEN.

Revisora metodológica

- Delgado Flores, Carolina Jaqueline
 - Maestra en Ciencias en Investigación Epidemiológica
 - 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
 - Médico infectólogo.
 - Sociedad Peruana de Infectología

Revisor metodológico

- Taype Rondan, Alvaro Renzo.
 - Médico epidemiólogo.
 - 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 Extensa. 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

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I.	Cómo usar esta guía de práctica clínica	8
II.	Lista completa de recomendaciones y otros enunciados	9
III.	Flujogramas	16
IV.	Cambios realizados para la actualización de la guía (2025)	23
V.	Generalidades	24
	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	24
	Objetivo y población de la GPC	25
	Usuarios y ámbito de la GPC	25
VI.	Métodos	27
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía	27
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	28
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	29
	d. Búsqueda de GPC previas	29
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO	29
	i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:	30
	ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:	31
	iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:	31
	f. Evaluación del riesgo de sesgo, diferencia clínica mínimamente importante, y certeza de la evidencia	32
	i. Evaluación de riesgo de sesgo	32
	ii. Evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante	32
	iii. Evaluación de la certeza de la evidencia	33
	g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas	34
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica	35
	i. Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:	36
	j. Revisión externa al GEG.	36
VII.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	38
	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 cultivos de muestras respiratorias?	38
	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?	53
	Pregunta 3. En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico?	68

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)?	87
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?.....	103
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?	117
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?	132
Pregunta 8. En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenémicos, ¿se debería administrar ceftazidima-avibatam en comparación con el mejor tratamiento antibiótico disponible?.....	145
VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica.....	157
IX. Referencias.....	157

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*). A continuación, se explica cómo interpretar los términos clave utilizados en los enunciados de la GPC:

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 “Recomendamos”
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 “Sugerimos”

En los capítulos siguientes, se presentan los enunciados y flujogramas emitidos por esta GPC. Más adelante, se describe en detalle la metodología utilizada para su desarrollo.

II. Lista completa de recomendaciones y otros enunciados

Nº	Enunciado	Tipo						
Diagnóstico								
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?								
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;"> Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de NIH o NAV </div> <p>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.</p> <p>Neumonía asociada a ventilador (NAV): 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;"> Evidencia imagenológica </td><td style="width: 80%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Infiltrado, • Consolidación, • Cavitación. • En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax. </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> Clínica sistémica de probable infección </td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Y, al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida. • Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4\ 000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$). • Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida. </td></tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> Clínica respiratoria </td><td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>Y, al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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_2 [por ejemplo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria). </td></tr> </table>	Evidencia imagenológica	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Infiltrado, • Consolidación, • Cavitación. • En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax. 	Clínica sistémica de probable infección	<p>Y, al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida. • Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4\ 000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$). • Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida. 	Clínica respiratoria	<p>Y, al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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_2 [por ejemplo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria). 	★
Evidencia imagenológica	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Infiltrado, • Consolidación, • Cavitación. • En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax. 							
Clínica sistémica de probable infección	<p>Y, al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida. • Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4\ 000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$). • Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida. 							
Clínica respiratoria	<p>Y, al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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_2 [por ejemplo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda ventilatoria). 							
<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>Tabla 2. Criterios de laboratorio para el diagnóstico etiológico de la NIH o NAV</p> <p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $\geq 5\%$ 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): <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>* Umbrales cuantitativos para el diagnóstico de neumonía:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Tejido pulmonar: $\geq 10^4$ UFC/g. b. Muestras obtenidas mediante broncoscopia: <ul style="list-style-type: none"> - Lavado broncoalveolar (LBA): $\geq 10^4$ UFC/ml. - LAB protegido: $\geq 10^4$ UFC/ml. - Cepillado protegido: $\geq 10^3$ UFC/ml. c. Muestras no obtenidas mediante broncoscopia: <ul style="list-style-type: none"> - Lavado broncoalveolar: $\geq 10^4$ UFC/ml. - Cepillado protegido: $\geq 10^3$ UFC/ml. d. Aspirado endotraqueal: $\geq 10^5$ UFC/ml. <p>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.</p> <p>Exclusiones: 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"> • Cualquier especie de <i>Candida</i>, así como un informe de "levadura" que no se especifique de otra manera. • Cualquier especie de <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>. • Cualquier especie de <i>Enterococcus</i>. <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> Consideración: El uso de técnicas invasivas debe ser valorado cuidadosamente en los siguientes escenarios, considerando el balance riesgo-beneficio individualizado:</p>	Fuerza de la recomendación: Condicional  Certeza de la evidencia: Muy baja 

Nº	Enunciado	Tipo
	<ul style="list-style-type: none"> <i>Sospecha de atelectasia, sangrado bronquial o masas asociadas a la infección, que pueden identificarse y/o tratarse broncoscópicamente.</i> <i>Sospecha razonable de neumonía fúngica (especialmente Aspergillus spp.), o patógenos virales.</i> <i>Rendimiento insuficiente en la obtención de secreción traqueobronquial.</i> <i>Paciente no respondedor*</i> <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>	
Tratamiento		
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?		
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.	Fuerza de la recomendación: Condicional  Certeza de la evidencia: 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> <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>	
Pregunta 3: En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico?		
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"> 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: <ul style="list-style-type: none"> Uso de antibióticos parenterales en los 90 días previos. Hospitalización previa ≥ 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 SARM; > 25% para bacilos gramnegativos resistentes). <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 $\geq 80\%$ frente a los patógenos prevalentes según el perfil microbiológico local.</p> <p><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <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> <i>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.</i> <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> <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"> <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> 	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"> • 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). <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 antipseudomonial 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>	
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)?		
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>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Baja </p>
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?		
5.1	<p>En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto (≤ 8 días), en lugar de un curso largo (≥ 10 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"> • <i>Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias.</i> • <i>Abscesos pulmonares.</i> • <i>Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y/o shock séptico.</i> • <i>Bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes o <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (SARM) concomitantes.</i> • <i>Pacientes inmunocomprometidos.</i> 	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Muy Baja </p>
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?		
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>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: Muy Baja </p>

Nº	Enunciado	Tipo
	<ol style="list-style-type: none"> 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. 2. 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 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. 	

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><i>Consideración:</i> <i>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 ≤ 8 mg/L</i></p>	<p>Fuerza de la recomendación: Condicional </p> <p>Certeza de la evidencia: 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><i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Siempre que sea posible, informar la CIM y considerar lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> • Si la CIM de sulbactam es ≤ 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 <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. 	

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> <i>Consideraciones:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 	<p>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</p>
-----	--	--

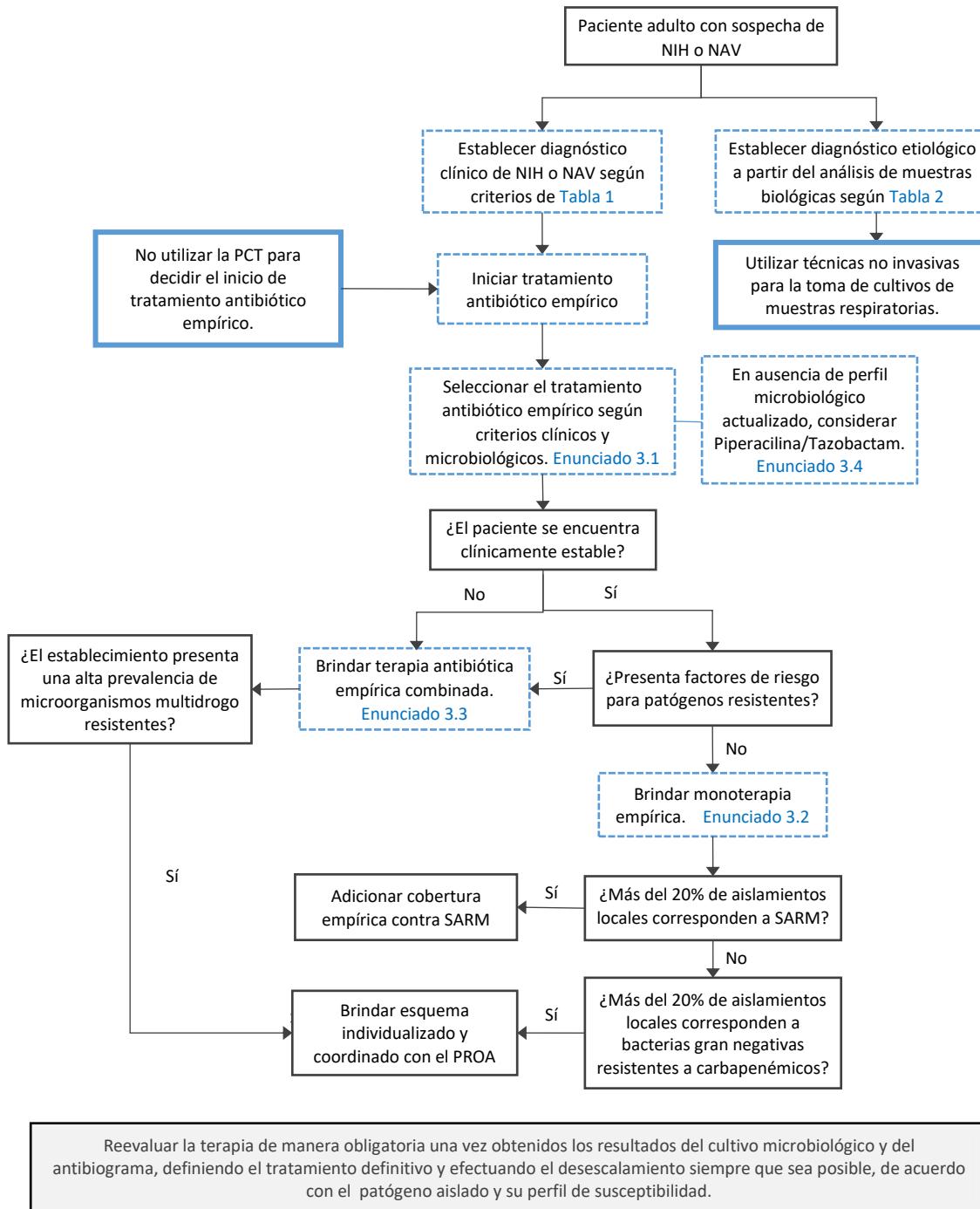
Nº	Enunciado	Tipo
8.2	<p>2. Siempre que sea posible, antes de iniciar el tratamiento debe disponerse del resultado de sensibilidad del microorganismo aislado frente a ceftazidima/avibactam, establecido según el punto de corte (concentración inhibitoria mínima).</p> <p>En adultos con NIH o NAV por <i>Pseudomonas 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"> 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"> • Sobreexpresión de las betalactamasas AmpC y deficiencia de la porina OprD. • Presencia de carbapenemasas de clase A (como las enzimas KPC o GES) o combinaciones de BLEE con deficiencia de la porina OprD. <p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 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. 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. 	Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud

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

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

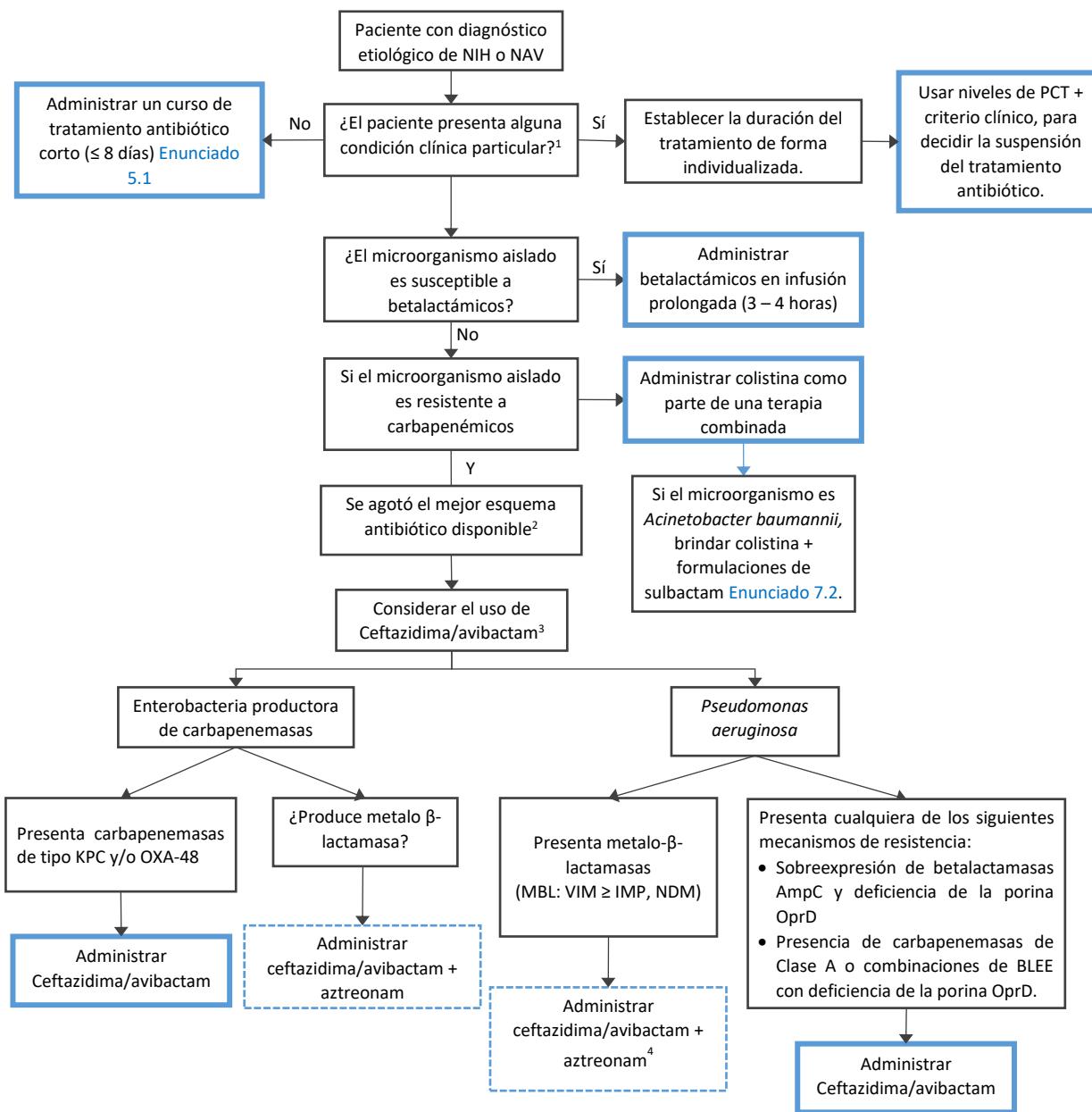


Leyenda:

 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).



¹ 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 concomitantes o pacientes inmunocomprometidos.

² Determinado por un especialista en infectología.

³ Ceftazidima/avibactam se considera una opción terapéutica siempre que el perfil de sensibilidad muestre susceptibilidad del microorganismo frente a ceftazidima/avibactam

⁴ Se puede considerar el uso de un tercer agente acorde a la decisión individualizada del equipo PROA.

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 < 50 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 31-50 mL/min: 1,25 g (CAZ 1g AVI 0,25g) cada 8 h. • CrCl 16-30 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 12h. • CrCl 6-15 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 24h. • CrCl < 5 mL/min: 0,94 g (CAZ 0,75g AVI 0,1875g) cada 48 h. <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 > 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >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%) 	<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 < 90 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 60 - <90 mL/min: (A) 400 mg cada 6h (B) 500 mg cada 6 h (C) 750 mg cada 8 h. • CrCl 30 - <60 mL/min: (A) 300 mg cada 6h (B) 500 mg cada 8 h (C) 500 mg cada 6 h. • CrCl 15 - <30 mL/min: (A) 200 mg cada 6h (B) 500 mg cada 12 h (C) 500 mg cada 12 h. • CrCl <15 mL/min: No iniciar terapia a menos que la diálisis sea dentro de las siguientes 48 h. <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 > 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >130 mL/min: 1g cada 6 h. 	<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"> • CrCl 70 a < 80 mL/min: 300 mg/día CBA (9 millones UI) • CrCl 60 a < 70 mL/min: 275 mg/día CBA (8,35 millones UI) • CrCl 50 a < 60 mL/min: 245 mg/día CBA (7,4 millones UI) • CrCl 40 a < 50 mL/min: 220 mg/día CBA (6,65 millones UI) • CrCl 30 a < 40 mL/min: 195 mg/día CBA (5,9 millones UI) • CrCl 20 a < 30 mL/min: 175 mg/día CBA (5,3 millones UI) • CrCl 10 a < 20 mL/min: 160 mg/día CBA (4,85 millones UI) • CrCl 5 a < 10 mL/min: 145 mg/día CBA (4,4 millones UI) • CrCl 0 mL/min: 130 mg/día CBA (3,95 millones UI) <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	Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min. <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >130 mL/min: 15 – 20mg/kg cada 8h, algunos pacientes requieren de 15mg/kg cada 6 h. 	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	<p>concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC) entre 400 a 600 mg.h/L.</p> <p>Hemodiálisis: 7,5 a 15 mg/kg cada 48 a 72 h (administrar después de la diálisis en los días de diálisis)</p>	Monitorizar concentración sérica de vancomicina para el ajuste en pacientes hiperfiltradores	<p>deterioro de la función renal, en pacientes críticos y en pacientes que requieren niveles terapéuticos más elevados de vancomicina.</p> <p>Monitorizar signos y síntomas de ototoxicidad en pacientes con disfunción renal, pérdida auditiva preexistente o que reciben tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico.</p>
Linezolid	No aplica	600 mg IV cada 12 h (tiempo de infusión 30-120 minutos)	<p>No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh clase A o B)</p> <p>Hemodiálisis: administrar dosis estándar después de la diálisis el día de diálisis.</p>	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)	<p>Pacientes con insuficiencia renal (se recomienda ajuste con concentraciones séricas de amikacina), 2 opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dosis normal a intervalo prolongado o extendido: calcular el intervalo multiplicando la creatinina sérica x 9 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. <p>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</p>	<p>Requiere ajuste para CrCl > 130 mL/min.</p> <ul style="list-style-type: none"> • CrCl >130 mL/min: 20 – 30 mg/kg una vez al día (ajustar la dosis en base a concentraciones séricas de amikacina) 	<p>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.</p> <p>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.</p>

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. Cambios realizados para la actualización de la guía (2025)

La primera versión de esta guía fue publicada en marzo 2019 y fue aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 20 – IETSI-ESSALUD-2019(1). Esta versión fue una guía de práctica clínica adaptada que empleó la herramienta ADAPTE, contó con 2 preguntas clínicas de diagnóstico y 5 preguntas clínicas de tratamiento. En total, se emitieron 5 recomendaciones y 25 puntos de buena práctica clínica (BPC), que principalmente se basaron en la guía de práctica clínica para el manejo de adultos con neumonía adquirida en el hospital y asociada al respirador de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la Sociedad Torácica Estadounidense(2).

Para esta nueva versión, el grupo elaborador de la guía (GEG) evaluó la pertinencia de retirar, añadir o modificar las preguntas clínicas abordadas en la versión previa, llegando a la conclusión de que todas debían ser reformuladas y organizadas. En este proceso, el GEG consideró necesario también abordar la pregunta clínica sobre tratamiento empírico a partir de los mapas microbiológicos locales de las IPRESS de EsSalud e incluir nuevas preguntas clínicas sobre tratamiento antibiótico específico.

Asimismo, el GEG determinó que la mayoría de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica establecidos en la versión previa ameritaban ser actualizados debido al surgimiento de nueva evidencia en los últimos años que, potencialmente podría permitir realizar recomendaciones en aquellas preguntas donde previamente se emitieron BPC debido a la falta de evidencia o modificar el nivel de certeza de evidencia en aquellas recomendaciones que previamente contaban con un nivel de certeza muy bajo o bajo.

En este contexto, y, conforme a lo establecido en el Instructivo N° 1 – 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(3), se optó por realizar una actualización completa.

Con respecto a la metodología de actualización de esta guía, se formuló, validó y priorizó con el GEG las nuevas preguntas clínicas obteniéndose finalmente para esta versión, 1 pregunta clínica de diagnóstico y 7 de tratamiento. Cada pregunta clínica priorizada fue desarrollada de *novo* conforme se estipula en la sección VI. Métodos.

V. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

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 (4). 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(5) 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(6).

La NIH es la segunda infección nosocomial más frecuente, solo superada por las infecciones del tracto urinario(4,7), y es la principal causa de mortalidad atribuible a infecciones adquiridas en el hospital, particularmente en pacientes críticos(5). La NAV por su parte, es la primera causa de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos(8) 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(9,10). 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)(11).

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(12); 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(13). 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 (13).

Esto último, sumado a 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(14), 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.

Con relación al tratamiento, el conocimiento del espectro microbiológico de la NIH y la NAV 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* (15), mientras que un reporte en Sudáfrica señaló como principal agente patógeno a *Klebsiella pneumoniae* (16). En el contexto de EsSalud, un estudio en un hospital nivel III reportó como principal agente etiológico al *Acinetobacter baumannii*(17). Esto último, refuerza la necesidad de contar con mapas microbiológicos locales actualizados y 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, 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.

VI. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con experiencia en el tema de la GPC.

El GEG se conformó con fecha de 16 de julio del 2025 y mediante Resolución de IETSI N° 000172–IETSI-ESSALUD-2025.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Pérez Lazo, Giancarlo Willmer.	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, EsSalud	Líder de la guía Especialista Clínico – Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	
Chavez Lencinas, Carlos Alberto	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	
Cárdenes Lizares, Irene Cecilia	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa, EsSalud	Especialista Clínico – Médica especialista en Medicina Intensiva.	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC.
Oyanguren Miranda, Martín	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Calderón Gerstein, Walter Stive	Hospital Nacional Ramiro Prialé Junín, EsSalud	Especialista Clínico – Médico especialista en Medicina Interna.	
Vásquez Cubas, Humberto Delfín	Hospital III de Emergencias Grau, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	
Sánchez Rodrigo, Paul	Hospital Alta Complejidad Virgen De la Puerta, La libertad, EsSalud.	Especialista Clínico – Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	
Quezada Osoria, Carmen Claudia	Hospital III José Cayetano Heredia, Piura, EsSalud.	Especialista Clínico – Médica especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	
Arteaga Livias, Franz Kovy	Hospital II Huánuco, Huánuco, EsSalud.	Especialista Clínico – Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales.	

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
López Martínez, Rosa Luz	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, EsSalud	Especialista Clínico – Médica especialista en Medicina Intensiva.	
Paz Rojas, Enrique Luis	Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres.	Especialista Clínico – Médico especialista en Medicina Intensiva y en Medicina Interna.	
Coronel Chucos, Lelis Gabriela	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Huamán Rivera, Mariella Rosalina	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga	
Caballero Luna, Joan	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	
Huaroto Ramírez, Fabiola Mercedes	IETSI, Lima, EsSalud	Encargada de Guías de Práctica Clínica	Planificación del desarrollo de la GPC.

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones: identificándose lo siguiente:

- La Dra. Rosa López declaró poseer intereses de inversión en un fondo previsional. Luego del análisis, se consideró que lo declarado no representaba un conflicto de interés para el proceso de la presente GPC, por lo que su participación fue completa.
- Los demás integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 5 años previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Para cada pregunta PICO se propuso una lista de desenlaces (*outcomes*), los cuales fueron calificados en: desenlaces poco importantes, desenlaces importantes, y desenlaces críticos. Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas. Para ello, durante noviembre del 2024 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones.
- La población de la GPC fue pacientes con neumonía intrahospitalaria o neumonía asociada a ventilador.
- El ámbito de la GPC incluía diagnóstico o manejo.
- La GPC fue publicada posterior a la fecha de búsqueda de la versión vigente de la GPC (entre enero de 2018 a noviembre del 2024).
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura.
- La GPC presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (<http://www.agreertrust.org/agree-ii/>) (18). El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud del Perú (19).
- La GPC muestra tablas SoF para resumir la evidencia que sustenta sus recomendaciones.

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificaron 3 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

- 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. diciembre de 2024;52(6):2531-45.
- NICE. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. National Institute of Health and Care Excellence. 2019;29.

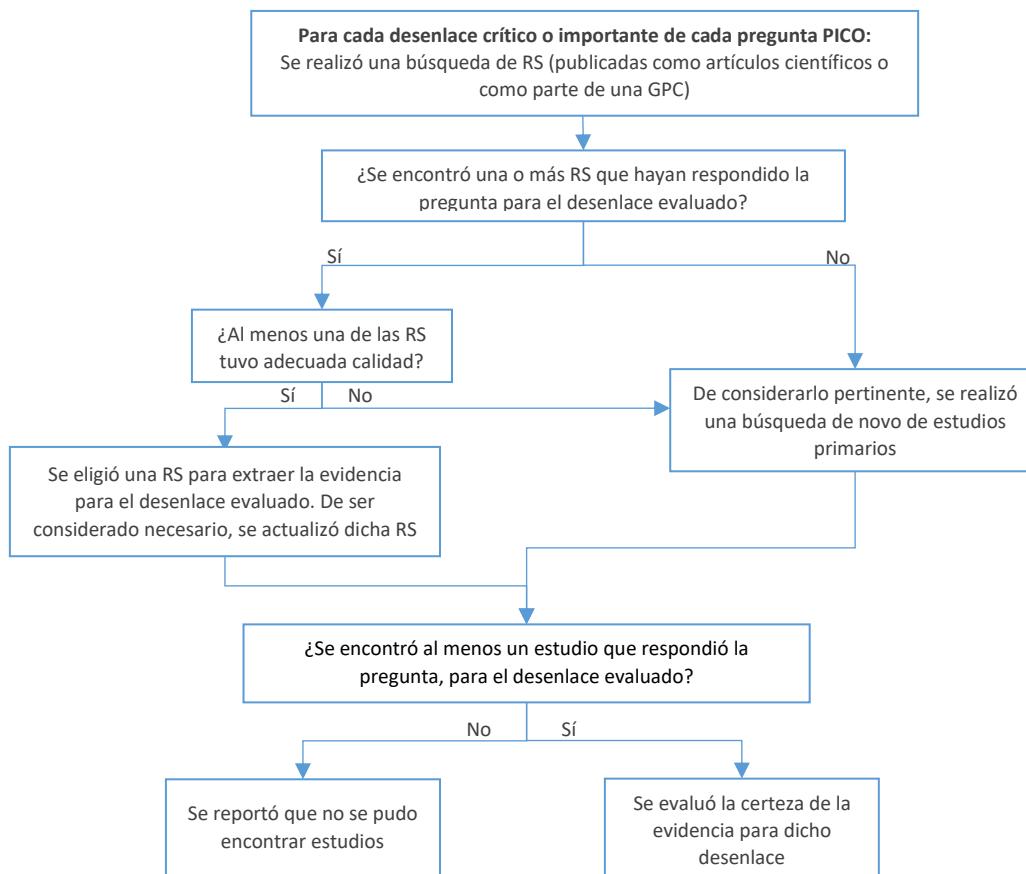
El GEG consideró que, debido a que las GPC fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC de *novo*.

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de *novo*.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó su búsqueda sistemática con una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujoograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo “**búsqueda de GPC previas**”.

ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y Biblioteca Cochrane. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed y Biblioteca Cochrane. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews-II (AMSTAR-II)*(20) modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y Biblioteca Cochrane, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un MA, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados.

Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.

- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo, diferencia clínica mínimamente importante, y certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (21)
- Los estudios observacionales (EO) fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (22)
- Los estudios de exactitud diagnóstica (EED) diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (23)

ii. Evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante

Se realizó la evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante o DMI (24), con la finalidad de establecer el umbral clínico que nos permita discernir si los efectos observados son clínicamente relevantes para el paciente o son triviales. Para ello, la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) indica que se podría utilizar los DMI para los desenlaces previamente establecidos por otras GPC, RS o NMA; o establecer este umbral mediante consenso con el GEG.

- Para este último caso, se siguió la propuesta sugerida por el grupo GRADE (25), en la cual se asigna un valor de utilidad a cada desenlace, estos fueron evaluados a partir de la literatura y después validados por parte del GEG. Finalmente, se consideró un efecto importante cuando el estimado puntal del efecto absoluto supera al umbral de la DMI establecida.

Los valores de DMI se detallan al final de cada una de las tablas de Summary of Findings (SoF) y se expresaron según la naturaleza del desenlace, ya sea dicotómico o numérico.

La lista de los desenlaces y sus DMI se detallan a continuación:

Desenlace	DMI
Mortalidad	1 de cada 100
Mortalidad intrahospitalaria	1 de cada 100
Mortalidad en UCI	1 de cada 100
Cura clínica	1 de cada 100
Cura microbiológica	1,9 de cada 100
Estancia en ventilación mecánica	1 día
Estancia hospitalaria en UCI	1 día
Estancia hospitalaria en VM	1 día
Estancia hospitalaria	1 día
Eventos adverso serio	1,9 de cada 100
Evento adverso leve o moderado	4,6 de cada 100
Recurrencia	1 de cada 100
Recaída	1 de cada 100
Duración de tratamiento antibiótico	1 día

La implementación de la evaluación de la diferencia clínica mínimamente importante se realizó a partir de mayo del 2025, por lo que, en las preguntas iniciales se utilizó el enfoque no contextualizado, utilizando como referencia el efecto nulo.

iii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (26). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

Adicionalmente, en los casos donde la tabla SoF fue de comparaciones múltiples, se colorearon las celdas considerando si superó o no el DMI y la certeza de la evidencia, como se muestra a continuación:

Criterio	Certeza de la evidencia	Desenlaces de beneficio			Desenlaces de daño			Cuando no hay evidencia
		Alta o Modera da	Baja	Muy baja	Alta o Modera da	Baja	Muy baja	
Supera el DMI o efecto estadísticamente significativo	Negrita	No negrita	No negrita *	Negrita	No negrita	No negrita *		
No supera el DMI o efecto NO estadísticamente significativo	Negrita	No negrita	No negrita	Negrita	No negrita	No negrita		

*Colorear dependiendo de los intervalos de confianza que muestre una tendencia favorable o desfavorable de la intervención que se deseé resaltar (por ejemplo: eventos adversos).

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) (27–29) que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (30).

Finalmente, se establecieron puntos de BPC y/o ciertas consideraciones, según sea el caso; y se diseñaron los flujogramas que resumen los principales enunciados de la GPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Huayllazo Merel Kelvin George	Hospital Edmundo Escomel	Medicina Interna	Médico - EsSalud
Cavero Quispe Luz Edith	Hospital Edmundo Escomel	Médico general	Médico - EsSalud
Shimizu Fukunaga Keizou Juan	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales	Médico - EsSalud
Del Carpio Peralta Sandra Milagros	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo	Medicina de Emergencias y Desastres	Médico - EsSalud
Coacalla Guerra Stephannie Johanna	Hospital Yanahuara	Medicina Interna	Médico - EsSalud
Caballero Huallpa Libertad	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco	Medicina Ocupacional y del Medio Ambiente	Médico - EsSalud
Rodriguez Chalco Brayam Manuel	Hospital Edmundo Escomel	Medicina Interna	Médico - EsSalud
Coacalla Guerra Johanna Carolina	Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo	Medicina Interna	Médico - EsSalud
Sevilla Rodriguez David Ezequiel	Hospital Víctor Lazarte Echegaray	Medicina Interna	Médico - EsSalud
Sachun Alanya Juan Pablo	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Medicina Interna	Médico - EsSalud

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Hermoza Ibañez Rubén Darío	Gerencia Central de Seguros Y Prestaciones económicas
Cabello Gómez Jorge	Gerencia Central de Prestaciones de Salud
Rosado Pacheco Martín Larry	Gerencia Central de Operaciones

i. Selección de recomendaciones y BPC trazadoras:

Se valoró cada enunciado (recomendación o 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. A cada criterio se le asignó un puntaje en una escala del 1 al 5 (para los tres primeros criterios) y del 2 al 5 (para el criterio del tipo de enunciado formulado). Finalmente, los enunciados con la sumatoria de puntajes más altos fueron seleccionados como enunciados trazadores, los cuales servirán para la formulación de indicadores de adherencia a la GPC y para guiar futuras estrategias de implementación.

j. Revisión externa al GEG.

La presente Guía de Práctica Clínica fue sometida a revisión externa por profesionales independientes que no participaron en su elaboración, con experiencia en el manejo de la condición abordada y/o en metodología para la elaboración de guías de práctica clínica.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Revisores clínicos externos

- Reina, Rosa.
 - Médica Intensivista
 - 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.
 - Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
 - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, INEN.

Revisora metodológica

- Delgado Flores, Carolina Jaqueline
 - Maestra en Ciencias en investigación epidemiológica
 - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Los revisores declararon no tener conflictos de interés relacionados con el contenido de la presente Guía de Práctica Clínica. Los comentarios recibidos fueron sistematizados y evaluados por el GEG. Se incorporaron total o parcialmente aquellos que contribuyeron a la claridad, precisión o aplicabilidad de las recomendaciones. La participación de los revisores no implica conformidad con la totalidad del contenido ni responsabilidad sobre las decisiones finales adoptadas por el GEG.

VII. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

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?

Introducción

El diagnóstico de la NAV requiere la identificación del o los agentes etiológicos responsables para poder guiar el tratamiento más apropiado (31,32). Los principales patógenos implicados corresponden a bacterias propias del entorno intrahospitalario, siendo los más frecuentes incluyen *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* (33). Si bien se han desarrollado técnicas novedosas para la identificación temprana del agente causal, el cultivo de microorganismos comunes continúa siendo el procedimiento más accesible y que a su vez, permite complementarse con el antibiograma (34,35). En los pacientes con ventilación mecánica, las muestras para cultivo pueden obtenerse mediante técnicas invasivas, guiadas por broncoscopia, o por métodos no invasivos, como el aspirado endotraqueal (31). Dado que la elección del procedimiento influye en la sensibilidad diagnóstica, el riesgo de complicaciones y la aplicabilidad en la práctica clínica, resulta fundamental revisar la literatura existente para determinar cuál estrategia ofrece la mejor relación entre eficacia y seguridad.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	desenlaces
1	Adultos con sospecha de NAV	Técnicas invasivas (Técnicas guiadas por broncoscopia)	Técnicas no invasivas (Aspirado endotraqueal - AET)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estancia en Ventilación Mecánica <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de terapia antibiótica • Estancia en UCI • Estancia hospitalaria • Resolución clínica • Recurrencia

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el inicio de todos los tiempos.

Se encontraron 3 RS publicadas como artículos científicos: Tang 2024 (36), Fernando 2020 (37) y Berton 2014 (38). Los ECAS incluidos en las 3 RS fueron incluidos tanto en la guía AWMF

2024(35) y KATRD 2024(34) al abordar esta pregunta. Además, A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado*	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes evaluados (número de estudios por cada desenlace)	Comentario
Tang F 2024 (36)	7/10	Setiembre 2024	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad (5 ECAS/ 3 EO) Tiempo en VM Estancia en UCI 	<p>La RS incluye 11 estudios (8 ECAs y 3 EO). Se excluyeron Wu 2021(39), Karbasky 2021(40) y Zhang 2022(41) por evaluar las técnicas con fines tanto diagnósticos como terapéuticos, y el ECA de Allam 2023(42) por utilizar broncoscopias seriadas.</p>
Fernand o 2020 (37)	7/10	Setiembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad y Especificidad para métodos no invasivos (3 EO) Sensibilidad y Especificidad para métodos invasivo (10 EO) 	<p>Se toma como estándar de referencia a la histopatología de biopsia de pulmón Se emplean cultivos cuantitativos</p>
Berton 2014 (38)	8/10	Octubre 2014	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad (5 ECAs) Estancia en UCI (5 ECAs) Duración en VM (4 ECAS) 	

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Tanto las revisiones sistemáticas de Tang 2024 (36) y Berton 2014 (38) incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que compararon métodos invasivos versus no invasivos para la toma de cultivos. De estos, dos ECAs (Ruiz 2000 (43) y Sanchez-Nieto 1998 (44) emplearon métodos de procesamiento de cultivo cuantitativo tanto en muestras obtenidas por técnicas invasivas como no invasivas, mientras que tres ECAS (CCTG 2006 (45), Fagon 2000 (46) y Solé Violan 2000 (47)) utilizaron métodos no cuantitativos para el análisis de cultivos no invasivos.

Con el fin de mantener la comparabilidad con el procesamiento de muestras empleado a nivel institucional, se decidió incluir únicamente los ECAs que contrastaron cultivos cuantitativos obtenidos mediante broncoscopía frente a cultivos semicuantitativos derivados de aspirado endotraqueal. Bajo este criterio, finalmente se seleccionaron tres estudios: CCTG 2006 (45) , Fagon 2000 (46) y Solé Violan 2000 (47).

No obstante, Berton 2014 (38) no evidenció una heterogeneidad sustancial ($I^2 < 15\%$) entre los hallazgos de los estudios al comparar métodos invasivos y no invasivos de incluirse ambos métodos de procesamiento del cultivo.

Los ECAS seleccionados en esta búsqueda, fueron los siguientes:

ECA	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por el estudio	Riesgo de sesgo*							
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
CCCTG 2006 (45)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estancia en UCI • Duración en VM 								
Fagon 2000 (46)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estancia en UCI 								
Solé Violán 2000 (47)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estancia en UCI • Duración en VM 								

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - o Para este desenlace se contó con dos RS: Tang 2024 (36) y Berton 2014 (38).
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de **Berton 2014(38)**, debido a que presentaba mayor AMSTAR-2 e incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes.
 - o Para este desenlace, la RS de Berton 2014(38) realizó un MA de 3 ECA (n=1240). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con sospecha de NAV.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue toma de cultivo cuantitativo con método invasivo (broncoscopía).
 - **El comparador** fue toma de cultivo semicuantitativo con método no invasivo (aspirado endotraqueal).
 - **El desenlace** de mortalidad fue definido como defunción a los 28 días o durante su estancia hospitalaria.
 - o Se consideró no necesario actualizar la RS de Berton 2014(38), debido a que incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes. No se encontraron nuevos ECAS desde la fecha.
- Estancia en Ventilación Mecánica (VM):
 - o Para este desenlace se contó con dos RS: Tang 2024(36) y Berton 2014(38).
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de **Berton 2014(38)**, debido a que presentaba mayor AMSTAR-2 e incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes.
 - o Para este desenlace, la RS de Berton 2014(38) realizó un MA de 2 ECAs (n=827). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con sospecha de NAV.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.

- **La intervención** fue toma de cultivo cuantitativo con método invasivo (broncoscopía).
- **El comparador** fue toma de cultivo semicuantitativo con método no invasivo (aspirado endotraqueal).
- **El desenlace** de estancia en VM fue evaluado como el tiempo en días en el que el paciente permaneció en VM.
- o Se consideró no necesario actualizar la RS de Berton 2014(38), debido a que incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes. No se encontraron nuevos ECAS desde la fecha.
- Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):
 - o Para este desenlace se contó con dos RS: Tang 2024(36) y Berton 2014(38).
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de **Berton 2014(38)**, debido a que presentaba mayor AMSTAR-2 e incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes.
 - o Para este desenlace, la RS de Berton 2014(38) realizó un MA de 3 ECAs (n=1240). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes con sospecha de NAV.
 - **El escenario clínico** fue hospitalario.
 - **La intervención** fue toma de cultivo cuantitativo con método invasivo (broncoscopía).
 - **El comparador** fue toma de cultivo semicuantitativo con método no invasivo (aspirado endotraqueal).
 - **El desenlace** de Estancia en UCI fue evaluado como el tiempo en días en el que el paciente permaneció en UCI.
 - o Se consideró no necesario actualizar la RS de Berton 2014(38), debido a que incluía todos los estudios encontrados en la RS y GPC más recientes. No se encontraron nuevos ECAS desde la fecha.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings – SoF):
Población: Adultos con sospecha de NAV

Intervención: Uso de técnicas invasivas para toma de cultivo

Comparador: Uso de técnicas no invasivas para toma de cultivo

Autores: Mariella R. Huaman-Rivera

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** RS de Berton 2014 (38)
- **Estancia en Ventilación Mecánica (VM):** RS de Berton 2014 (38)
- **Estancia en Unidad de cuidados intensivos (UCI):** RS de Berton 2014(38)

Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importan- cia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Técnicas Invasivas	Comparación: Técnicas no invasivas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad (media de tiempo de seguimiento: NR)	Crítico	3 ECA (n=1240)	142/614 (23,1%)	159/626 (25,4%)	RR 0,91 (0,75 a 1,11)	- 2,3 por 100 (-6,3 a +2,8)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de las técnicas invasivas comparada con las no-invasivas para la toma de cultivos con respecto a la mortalidad en UCI.
Estancia en ventilación mecánica (media de tiempo de seguimiento: NR)	Importan- te	2 ECA (n=827)	n=410 14,6 días	n=417 14,0 días	-	DM: + 0,6 días (-0,5 a + 1,7)	⊕○○○ Muy Baja ^{d,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de las técnicas invasivas comparada con las no-invasivas para la toma de cultivos con respecto a la estancia en ventilación mecánica.
Estancia en UCI (rango de seguimiento: NR)	Importan- te	3 ECA (n=1240)	n=614 18,4 días	n=626 17,4 días	-	DM: + 0,95 días (-0,14 a +2,04)	⊕○○○ Muy Baja ^{d,e}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de las técnicas invasivas comparada con las no-invasivas para la toma de cultivos con respecto a la duración de estancia en UCI.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **DMI:** Diferencia mínima importante, **NR:** No reportado

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = la evidencia es incierta.

DMI por 100 personas: mortalidad: 1 evento, estancia en ventilación mecánica: 1 día, estancia en UCI: 1 día.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó 1 nivel por riesgo de sesgo: entre 50 a 70% del peso del metaanálisis estuvo compuesto por ECAS con bajo riesgo de sesgo. Evaluación se realizó sin considerar los ítems en relación con el cegamiento debido a que podría no influir en el desenlace.
- Se disminuyó 2 niveles por inconsistencia. (>60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyo RA puntual no está en la dirección del RA global).
- Se disminuyó 2 niveles por imprecisión. El valor del efecto absoluto cruza 2 DMI.
- Se disminuyó 2 niveles por riesgo de sesgo: < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo. Los ECAS Fagon 2000 y Solé Violán tienen más de 1 ítem con valoración de riesgo de sesgo alto (cegamiento del personal y cegamiento de los evaluadores del resultado) y con valoración de riesgo de sesgo poco claro (ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes). El ECA de CCCTG tiene más de 1 ítem con valoración de riesgo de sesgo alto (cegamiento del personal y cegamiento de los evaluadores del resultado) y con valoración de riesgo de sesgo poco claro (cegamiento de los participantes).
- Se disminuyó 1 nivel por imprecisión. El valor del efecto absoluto cruza 1 DMI.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):
Presentación:

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 cultivos de muestras respiratorias?

Población:	Población adulta con sospecha de NAC
Intervención:	Técnicas invasivas (guiadas por broncoscopía) para la toma de cultivos de muestras respiratorias
Comparador:	Técnicas no invasivas (aspirado endotraqueal) para la toma de cultivos de muestras respiratorias
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estancia en VM • Estancia en UCI • Estancia hospitalaria • Resolución clínica • Recurrencia • Duración de terapia antibiótica
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	<p>En adultos con sospecha de NAV, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que los tamaños de los efectos para todos los desenlaces no fueron estadísticamente significativos)</p>
	Mortalidad: (rango de seguimiento: NR)	3 ECA	RR: 0,91 (0,75 a 1,11)	-2,3 por 100 (-6,3 a +2,8)	Muy baja 	
	Estancia en Ventilación mecánica (Rango de días seguimiento: NR)	2 ECA	-	DM: + 0,6 días (-0,5 a + 1,7)	Muy baja 	
<p>En resumen, en <i>personas con sospecha de NAV</i>, por cada 100 personas a las que brindemos la intervención en lugar de brindar el comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Podría ser que disminuyamos la mortalidad, pero incrementemos la estancia en VM y la estancia en UCI; aunque la evidencia es incierta en todos los casos. 	Estancia en UCI: (rango de seguimiento: NR)	3 ECA	-	DM: + 0,95 días (-0,14 a +2,04)	Muy baja 	
	Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					

Juicio		Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	desconoce	Desenlaces <i>(tiempo de seguimiento)</i>	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En ninguno de las RS incluidas se encontró información con relación a este desenlace.
		Recurrencia	No se encontró información sobre el efecto en este desenlace				
		En resumen, en los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de caídas.					

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio		Evidencia			Consideraciones adicionales		
<input checked="" type="radio"/> Muy <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún incluido	baja estudio	Desenlaces <i>(tiempo de seguimiento)</i>	Importancia	Certeza	La certeza más baja de los desenlaces críticos fue muy baja.		
		Mortalidad: (rango de seguimiento: NR)	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}			
		Estancia en Ventilación mecánica (Rango de días seguimiento: NR)	Importante	⊕○○○ Muy Baja ^{d,e}			
		Estancia en UCI: (rango de seguimiento: NR)	Importante	⊕○○○ Muy Baja ^{d,e}			
		Explicaciones de la certeza de evidencia: a. Se disminuyó 1 nivel por Riesgo de sesgo (valorado sin considerar los ítems en relación con el cegamiento debido a que podría no influir en el desenlace) b. Se disminuyó 2 niveles por inconsistencia. (>60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyo RA puntual no está en la dirección del RA global). c. Se disminuyó 2 niveles por imprecisión. El valor del efecto absoluto cruza 2 DMI. d. Se disminuyó 2 niveles por riesgo de sesgo e. Se disminuye 1 por imprecisión. El valor del efecto absoluto cruza 1 DMI.					
		El desenlace crítico y todos los desenlaces importantes evaluados tuvieron certeza muy baja.					

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio		Evidencia		Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		Se contó con evidencia para la mayoría de los desenlaces críticos e importantes considerados.		El GEG consideró, que, teniendo información con relación a la mortalidad y la estancia en VM se dispone información para los desenlaces críticos. Asimismo, también se dispone de información para un desenlace importante. Con esto, probablemente si se dispone de los desenlaces importantes para los pacientes. Sin embargo, se requiere aún de la evaluación de los desenlaces vinculados a las complicaciones asociadas a la técnica empleada.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance no favorece a la intervención ni al comparador.
---	--	---

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales														
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y Comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Esquema definido: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Invasivo</th> <th>Comparador: No invasivo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exámenes que incluye</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Bronco fibroscopio (inc. Aspirado y cepillado bronquial): s/. 535,50 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Aspirado Bronquial: s/. 124 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 </td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td>s/. 561,50</td> <td>s/. 150</td> </tr> <tr> <td>Costo total x 1000 días en VM</td> <td>11,6 * s/.561,50 = s/6513,4</td> <td>11,6 * s/.150 = s/. 1740</td> </tr> <tr> <td>Diferencia</td> <td colspan="3"> <ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta s/. 411,50 más que el comparador. Por 11,6 personas en sospecha de NAV, la intervención costaría s/. 4773,40 más que el comparador. </td></tr> </tbody> </table>		Intervención: Invasivo	Comparador: No invasivo	Exámenes que incluye	<ul style="list-style-type: none"> Bronco fibroscopio (inc. Aspirado y cepillado bronquial): s/. 535,50 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirado Bronquial: s/. 124 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 	Costo unitario	s/. 561,50	s/. 150	Costo total x 1000 días en VM	11,6 * s/.561,50 = s/6513,4	11,6 * s/.150 = s/. 1740	Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta s/. 411,50 más que el comparador. Por 11,6 personas en sospecha de NAV, la intervención costaría s/. 4773,40 más que el comparador. 			<p>Dado que cada intervención suponía un costo adicional de S/. 411,50 por caso, inicialmente se consideró que representaba un mayor gasto en comparación con el tratamiento no invasivo (comparador). Al tomar en cuenta una incidencia de 11,6 casos de NAV por cada 1000 días de ventilación mecánica y analizar el impacto en el costo total, este incremento fue finalmente clasificado como un costo moderado.</p>
	Intervención: Invasivo	Comparador: No invasivo																
Exámenes que incluye	<ul style="list-style-type: none"> Bronco fibroscopio (inc. Aspirado y cepillado bronquial): s/. 535,50 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 	<ul style="list-style-type: none"> Aspirado Bronquial: s/. 124 Cultivo para gérmenes comunes: s/. 26,0 																
Costo unitario	s/. 561,50	s/. 150																
Costo total x 1000 días en VM	11,6 * s/.561,50 = s/6513,4	11,6 * s/.150 = s/. 1740																
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta s/. 411,50 más que el comparador. Por 11,6 personas en sospecha de NAV, la intervención costaría s/. 4773,40 más que el comparador. 																	

*Costos tomados del tarifario de procedimientos a no asegurados.

Se tomo los costos promedios para un Hospital Nivel IV y Nivel III.

* Es 11,6 casos por 1000 días en VM según informe epidemiológico de IAAS EsSalud.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- *Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*
- *Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)*

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El empleo de técnicas invasivas, en comparación con las no invasivas, probablemente no afecte la equidad, puesto que se trata de intervenciones dirigidas a pacientes en ventilación mecánica, atendidos en establecimientos de alta complejidad que, en su mayoría, cuentan con los dispositivos requeridos.

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No • Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Si revisaron evidencia (de estudios), colocarla aquí.	<p>Personal de salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El GEG consideró que al no existir superioridad evidente probablemente el personal de salud opte por no realizar la intervención. En la práctica, el personal se ciñe a las GPC donde se aconseja el uso de técnicas no invasivas por sobre las invasivas. <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El GEG consideró que, dado que se trata de un procedimiento invasivo en pacientes en coma inducido por ventilación mecánica, es probable que los familiares no acepten su realización si no existe una evidencia clara de superioridad. Además, al tratarse de una técnica invasiva, los familiares podrían percibirla como asociada a riesgos propios del procedimiento.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No • Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Disponibilidad real: El GEG consideró que el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia es operador dependiente el cual es realizado por los neumólogos y, en circunstancias necesarias por los médicos intensivistas. Aunque, no todos los profesionales cuentan con las mismas habilidades en el manejo del lavado bronquio alveolar (LBA) con broncoscopio para garantizar un óptimo resultado. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para aumentar la capacitación en técnicas fibrobroncoscópicas de los profesionales a cargo de los pacientes en VM o aumentar la disponibilidad de especialistas en neumología. Asimismo, las técnicas no invasivas (aspirado endotraqueal) puede realizarse de manera más rápida y requiere menos equipamiento.</p>

Resumen de los juicios:

	JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce	
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce	
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce	
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce	
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce	
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce	
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención			No emitir recomendación

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con sospecha de NAV, el balance de los beneficios y daños se encontró que no favorecía ni a la intervención ni al comparador (puesto que el tamaño de los efectos para todos los desenlaces fue incierto). Asimismo, se identificó que la intervención implicaba costos moderados y que, probablemente, no resultaba factible ni aceptable. Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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 de muestras respiratorias para cultivo.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: muy baja </p>

El GEG consideró relevante emitir las siguientes **consideraciones**:

Justificación	Consideración
<p>El GEG considera que en situaciones en las que la broncoscopia ya está indicada con fines terapéuticos, como la desobstrucción de atelectasia, el control de sangrado o el manejo de masas endobronquiales, la realización simultánea de procedimientos diagnósticos invasivos (p. ej., BAL o PSB) puede resultar razonable cuando también se sospecha una etiología infecciosa. Esta estrategia se justifica en tanto no expone al paciente a un riesgo adicional relevante, dado que el procedimiento endoscópico de todas maneras se llevará a cabo, y permite optimizar el rendimiento diagnóstico al obtener muestras representativas que faciliten la identificación del patógeno y la orientación del tratamiento antimicrobiano. Asimismo, en escenarios donde se priorice la especificidad diagnóstica y se busque reducir la probabilidad de falsos positivos asociados a colonización bacteriana, el uso de métodos invasivos puede aportar información más representativa del parénquima pulmonar y favorecer la identificación de agentes como <i>Aspergillus</i> spp. o virus. Por último, en ausencia de resultados concluyentes con técnicas no invasivas, o ante una respuesta terapéutica inadecuada, el empleo de procedimientos</p>	<p>Consideración 1: El uso de técnicas invasivas debe ser valorado cuidadosamente en los siguientes escenarios, considerando el balance riesgo-beneficio individualizado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sospecha de atelectasia, sangrado bronquial o masas asociadas a la infección, que pueden identificarse y/o tratarse broncoscópicamente. • Sospecha razonable de neumonía fúngica (especialmente <i>Aspergillus</i> spp.), o patógenos virales. • Rendimiento insuficiente en la obtención de secreción traqueobronquial. • Paciente no respondedor* <p>* 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.</p>

Justificación	Consideración
guiados por broncoscopía puede optimizar la evaluación del parénquima pulmonar y mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, por lo que su uso podría ser considerado (35,37).	

Buenas Prácticas Clínica (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

BPC 1

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).

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la IDSA 2016 (2), el “2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control” (48) y la Norma Técnica de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (NTS N.º163-MINSA/2020/CDC)(12).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. El diagnóstico clínico es presentado narrativamente por otras GPC con base en estudios observacionales y en documentos de vigilancia como los emitidos por la CDC. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que justifiquen de manera directa esta recomendación. No obstante, en la mayoría de los ECAs incluidos por las guías revisadas, los criterios de selección de población con NIH y NAV se basaron en la combinación de hallazgos clínicos e imagenológicos. En ese sentido, el GEG consideró innecesario realizar una búsqueda y síntesis adicional de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (Determinar el diagnóstico clínico de NIH/NAV ante la presencia de al menos 1 criterio de evidencia imagenológica, al menos 1 criterio de clínica sistémica y al menos 2 de los criterios de clínica respiratoria) en una población determinada (adultos con al menos 48 horas en contacto con el ambiente intrahospitalario (NIH)/ ventilación mecánica (NAV)).
Los beneficios superan claramente a los daños.	<p>Beneficios: El GEG consideró que establecer pautas diagnósticas basadas en la integración de criterios permitiría evitar el sobre diagnóstico de casos como NIH o NAV a partir de hallazgos aislados —ya sean imagenológicos, sistémicos o respiratorios—. En consecuencia, la aplicación combinada de dichos criterios contribuiría a reducir el sobretratamiento, disminuyendo así la exposición innecesaria a fármacos de amplio espectro y el riesgo de prolongar la hospitalización. Por tal motivo, se consideró que los beneficios serían grandes.</p> <p>Daños: El GEG consideró que los daños serían generados por el privar/retrasar el inicio del tratamiento en aquellos sujetos que no cumplen los criterios de diagnóstico clínico. Sin embargo, dado que es un conjunto de hallazgos fisiopatológicamente muy probables de presentarse en pacientes con NIH y NAV, consideró que la tasa de falsos negativos sería muy baja. Por tal motivo, se consideró que los daños serían pequeños (32,49).</p>

BPC 1

Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (determinar el diagnóstico clínico de NIH/NAV ante la presencia de al menos 1 criterio de evidencia imagenológica, al menos 1 criterio de clínica sistémica y al menos 2 de los criterios de clínica respiratoria) no implicaría variación en los gastos dado que es un procedimiento parte del manejo estándar del paciente.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (determinar el diagnóstico clínico de NIH/NAV ante la presencia de al menos 1 criterio de evidencia imagenológica, al menos 1 criterio de clínica sistémica y al menos 2 de los criterios de clínica respiratoria) es factible de realizar, dado que la evaluación clínica del paciente forma parte del manejo estándar a cargo del profesional médico. Asimismo, se reconoció que los hospitales con salas de hospitalización o unidades de cuidados intensivos disponen, en su mayoría, de algún método de evaluación imagenológica (radiografía, tomografía o ecografía).
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños pequeños, no variaciones en el costo habitual y sería factible de implementar.

Tabla 1. 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.

Evidencia imagenológica	<p>Al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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"> Infiltrado, Consolidación, Cavitación. En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax.
Clínica sistémica de probable infección	<p>Y, al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida. Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4\ 000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$). Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida.
Clínica respiratoria	<p>Y, al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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_2 [por ejemplo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$], 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” (48) y la Norma Técnica Nacional de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (NTS N.º163-MINSA/2020/CDC(12)

BPC 2

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.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterion	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la IDSA 2016 (2), el CDC 2025(48) y la Norma Técnica Nacional de Salud para la Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (NTS N.º 163-MINSA/2020/CDC)(12).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. El diagnóstico etiológico es presentado por otras GPC de manera narrativa, describiéndolo como una práctica destinada a identificar al patógeno causal y orientar la terapia antibiótica. No obstante, dichas guías no reportan ECAs que respalden esta práctica, la cual se asume como un estándar dentro del manejo diagnóstico del paciente. En este contexto, el GEG consideró innecesario realizar una búsqueda y síntesis adicional de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (Determinar el diagnóstico etiológico de NIH o NAV partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el/los patógeno(s) causal(es)) en una población determinada (adultos con sospecha de NIH o NAV).
Los beneficios superan claramente a los daños.	<p>Beneficios: El GEG consideró que la identificación del patógeno responsable permitiría ajustar oportunamente el tratamiento empírico, ya sea ampliando la cobertura, realizando des escalamiento o suspendiendo la terapia, en cuanto se disponga de los resultados microbiológicos. Esta estrategia no solo favorece una resolución clínica más efectiva, sino que también contribuye a reducir la exposición innecesaria a antibióticos de amplio espectro. En consecuencia, se estimó que los beneficios potenciales de esta práctica son grandes. (50)</p> <p>Daños: El GEG consideró que los posibles daños podrían derivarse de la suspensión del tratamiento en pacientes con resultados falsos negativos o de una inadecuada modificación terapéutica ante falsos positivos originados por muestras contaminadas. Sin embargo, dado que el rendimiento diagnóstico de las distintas pruebas es variable, se destacó que los hallazgos microbiológicos deben interpretarse siempre en conjunto con la sospecha clínica de NIH/NAV, así como con la probabilidad del patógeno según la presentación clínica y el contexto epidemiológico, a fin de optimizar la toma de decisiones terapéuticas. Por tal motivo, se consideró que los daños serían pequeños.</p>
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (determinar el diagnóstico etiológico de NIH o NAV partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el/los patógeno(s) causal(es)) no implicaría variación en los gastos habituales dado que es un procedimiento parte del manejo estándar del paciente.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (determinar el diagnóstico etiológico de NIH o NAV partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el/los patógeno(s) causal(es)) es probablemente factible de realizar, dado que se disponen de métodos para el aislamiento de los principales patógeno. No obstante, se reconoció que la factibilidad de esta práctica depende de la disponibilidad de medios de cultivo y de personal

BPC 2	
	especializado, por lo que resulta fundamental asegurar la adecuada implementación de los laboratorios.
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños pequeños, no variaciones en el costo habitual y sería probablemente factible de implementar.

Tabla 2. Criterios laboratoriales para el diagnóstico etiológico de la NIH o NAV

Al menos 1 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 (BAL), 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.
- El examen histopatológico muestra al menos una de las siguientes evidencias de neumonía:
 - Formación de abscesos o focos de consolidación con intensa acumulación de PMN en bronquiolos y alvéolos.
 - Evidencia de invasión del parénquima pulmonar por hifas o pseudo hifas fúngicas.

*** Umbrales cuantitativos para el diagnóstico de neumonía (48):**

- Tejido pulmonar: $\geq 10^4$ UFC/g de tejido.
- Muestras obtenidas mediante broncoscopia:
 - Lavado broncoalveolar (BAL): $\geq 10^4$ UFC/ml.
 - BAL protegido: $\geq 10^4$ UFC/ml.
 - Cepillado protegido: $\geq 10^3$ UFC/ml.
- Muestras no obtenidas broncoscópicamente:
 - Lavado broncoalveolar: $\geq 10^4$ UFC/ml.
 - Cepillado protegido: $\geq 10^3$ UFC/ml.
- Aspirado endotraqueal: $\geq 10^5$ 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:

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

Fuente: 2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control(51)

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?

Introducción

Con el objetivo de optimizar el rendimiento diagnóstico en neumonía intrahospitalaria (NIH) o neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), se han explorado distintos biomarcadores. Entre ellos, la procalcitonina (PCT) destaca por ser una prohormona que se libera rápidamente en la sangre y con una vida media prolongada en respuesta a una inflamación sistémica secundaria a infección bacteriana (52). No obstante, su utilidad presenta limitaciones: la concentración sérica de PCT puede verse influida por la exposición previa a antibióticos y, hasta la fecha, no se ha definido un punto de corte óptimo universal (49). En el contexto de infecciones respiratorias, su sensibilidad varía entre 44–74% y la especificidad entre 74–93%, dependiendo del umbral utilizado (53). Para el diagnóstico de NAV, se han reportado sensibilidades de 69–82% y especificidades de 74–84% (54). Sin embargo, también se ha evidenciado que los niveles de PCT no difieren significativamente de los controles y que no permiten discriminar adecuadamente entre traqueo bronquitis y NAV en pacientes en ventilación mecánica (55,56). Asimismo, su concordancia diagnóstica ha demostrado ser baja en comparación con los criterios del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) y solo moderada frente a escalas como el “*Clinical Pulmonary Infection Score*” o los criterios de Johanson (57).

En este contexto, distintas guías clínicas han desaconsejado el uso exclusivo de la PCT como criterio para decidir el inicio de la terapia antibiótica en casos de NIH o NAV (34,58–60). A pesar de ello, su utilización en la práctica clínica se ha incrementado: se estima que, en pacientes hospitalizados en Estados Unidos, la prevalencia de su uso alcanzó 49,3 pruebas por cada 1000 hospitalizaciones, con casi un 20% de aplicación en contextos de infecciones respiratorias, mostrando además una tendencia creciente en los últimos años (61).

Dado lo anterior, surge la necesidad de evaluar si la incorporación de la PCT, en conjunto con el juicio clínico, aporta un beneficio real en la determinación del inicio de terapia antibiótica en estos pacientes.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
2	Adultos sospecha NIH/NAV con de	Iniciar el tratamiento ATB en base a valores de PCT más juicio clínico	Iniciar el tratamiento ATB solo en base a juicio clínico	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Mortalidad en UCI <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de terapia antibiótica • Estancia en UCI • Estancia hospitalaria • Estancia en Ventilación Mecánica • Resolución clínica

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
				<ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia • Subrogados • Exactitud diagnóstica de NAV-NIH (Sensibilidad, Especificidad)

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el 2015.

Se encontró que la guía Choi 2025 (34) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron 7 RS publicadas como artículos científicos: Papp 2023(62), Tasaka 2022(63), Alessandri 2021(64), Peng 2019(65), Lam 2018(66), Schuetz 2018(67), y Huang 2017(68). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)	Observación
Choi 2025** (GPC Korea)	2/9	No se detalla	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y Especificidad para diagnóstico (04 EO) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con sospecha de NIH/NAV. • Incluye los EO de Dallas 2011(69), Duflo 2002(70), Luyt 2008(71) y Ramirez 2008(72).
Papp 2023	10/11	Noviembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad en UCI (1ECA) • Estancia en UCI (1 ECA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en estado crítico (con sospecha o conocida infección). • Incluye 26 ECAs, de los cuales solo 04 ECAS (Layios 2012(73), Najafi 2015(74), Vander der Does 2018 (75) y Maravic-Stojkovic 2011(76)) evalúan el uso de PCT para determinar el inicio de ATB. Aunque los protocolos son heterogéneos al igual que las poblaciones. Finalmente, se incluyó solo el ECA de Layios 2012(73).

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)	Observación
Tasaka 2022	7/11	Junio 2020	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad y Especificidad para diagnóstico (08 EO) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (Neumonía, SDRA, insuficiencia respiratoria aguda). Si incluye solo 08 EO de PCT para diagnóstico de NIH o NAV en adultos: Duflo 2002(70), Luyt 2008(71), Ramirez 2008(72), Dallas 2011(69), Habib 2016(77), Chen 2018(78), Ding 2018(79) y Shokri 2018(80).
Alessandri 2021**	4/9	Enero 2020	<ul style="list-style-type: none"> Sensibilidad y Especificidad para diagnóstico (04 EO) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con NAV. Si incluye 04 EO de PCT para diagnóstico de NAV en adultos: Povoa 2016(81), Chen 2018(78), Ding 2018(79) y Shokri 2018(80).
Peng 2019	10/11	Enero 2004 a agosto 2018	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad en UCI (1ECA) Estancia en UCI (1 ECA) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes en estado crítico. Incluye 16 ECAS, de los cuales solo 03 ECAS (Layios 2012(73), Najafi 2015(74), y Jensen 2011(82)) evalúan el uso de PCT para determinar el inicio de ATB. Aunque los protocolos son heterogéneos al igual que las poblaciones. Finalmente, se incluyó solo el ECA de Layios 2012(73).
Lam 2018	8/11	Noviembre 2017	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad en UCI (1ECA) Estancia en UCI (1 ECA) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes en estado crítico. Incluye análisis de subgrupo con los ECA de Layios 2012(73), Najafii 2015(74), y Jensen 2011(82) para protocolo de inicio de ATB según resultado de PCT. Aunque los protocolos son heterogéneos al igual que las poblaciones. Finalmente, se incluyó solo el ECA de Layios 2012(73).

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)	Observación
Schuetz 2018	11/11	Febrero 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad en UCI (1ECA) • Estancia en UCI (1 ECA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con infección respiratoria aguda. • Incluye 26 ECAS, de los cuales solo ECAS (Layios 2012(73), Burkhardt 2010(83), Christ-Crain 2004(84), Layios 2012(73), Long 2014(85), Maravic-Stojkovic 2011(76), Verduri 2015(86)) evalúan el uso de PCT para determinar el inicio de ATB. Aunque los protocolos son heterogéneos al igual que las poblaciones. Finalmente, se incluyó solo el ECA de Layios 2012(73).
Huang 2017	8/11	Febrero 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad en UCI (1ECA) • Estancia en UCI (1 ECA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes en estado crítico. • Incluye análisis de subgrupo con los ECA de Svoboda 2007(87), Layios 2012(73), y Jensen 2011(82) para protocolo de inicio de ATB según resultado de PCT. Aunque los protocolos son heterogéneos al igual que las poblaciones. Finalmente, se incluyó solo el ECA de Layios 2012(73).

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

**Esta RS no realiza MA.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad
 - o Ninguna de las RS abordó este desenlace con ECAS con un protocolo de uso de PCT exclusivo para decidir inicio de ATB y con población en sospecha de infección intrahospitalaria.
- Mortalidad en UCI:
 - o Para este desenlace se contó con cinco RS: **Papp 2023(62)**, **Peng 2019(65)**, **Lam 2018(66)**, **Schuetz 2018(67)**, **Huang 2017(68)**.
 - o Se decidió tomar como referencia la RS de **Papp 2023**, debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más reciente, y la que incluyó el mayor número

- de estudios. Asimismo, también se consideró la RS de Peng 2019 que incluía un análisis por subgrupos para responder a la PICO de interés.
- Para este desenlace, la RS de Papp 2023 realizó un MA de 8 ECA, donde solo 01 ECA, Layios 2012 (73) (n= 509) usó el protocolo de PCT evaluada exclusivamente para decidir el inicio de antibióticos. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos (>18 años) hospitalizados por más de 2 días en la Unidad de Cuidados Intensivos.
 - El **escenario clínico** fue Unidad de Cuidados Intensivos.
 - La **intervención** fue decidir iniciar manejo ATB basándose en un resultado de PCT >0,50 ug/L más juicio clínico.
 - El **comparador** fue decidir iniciar manejo ATB sin conocimiento de los resultados de PCT.
 - El **desenlace** de mortalidad en UCI fue definido como deceso durante la estancia hospitalaria en la UCI.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2022).
 - Estancia en UCI:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Papp 2023(62), Peng 2019(65), Lam 2018(66), Schuetz 2018(67), Huang 2017(68).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Papp 2023, debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Papp 20 realizó un MA de 8 ECA, donde solo 02 ECA (Layios 2012 y Najafi 2015) usaron el protocolo de PCT evaluada exclusivamente para decidir el inicio de antibióticos. De ambos, se seleccionó solo a Layios 2012(73) (n=509) por presentar mayor semejanza con la población de interés. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos (>18 años) hospitalizados por más de 2 días en la Unidad de Cuidados Intensivos.
 - El **escenario clínico** fue Unidad de Cuidados Intensivos.
 - La **intervención** fue decidir iniciar manejo ATB basándose en un resultado de PCT >0,50 ug/L más juicio clínico.
 - El **comparador** fue decidir iniciar manejo ATB sin conocimiento de los resultados de PCT.
 - El **desenlace** de tiempo de estancia en UCI fue definido como cantidad de días durante la estancia hospitalaria en la UCI.
 - Exactitud diagnóstica de NAV/NIH:
 - Para este desenlace se contó con 03 RS: Choi 2025(34), Tasaka 2022(63) y Alessandri 2021(64)
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Tasaka 2022, debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más reciente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
 - Para este desenlace, la RS de Tasaka 2022 realizó un MA de 21 EO, donde solo 08 EO (Duflo 2002(70), Luyt 2008(71), Ramirez 2008(72), Dallas 2011(69), Habib 2016(77), Chen 2018(78), Ding 2018(79) y Shokri 2018(80)) evaluaron la PCT como herramienta diagnóstica de NAV/NIH. De estos, se seleccionaron solo 02

EO (Habid 2016(77) y Luyt 2008(71)) (n=122) por reportar Sensibilidad y Especificidad de la PCT para el punto de corte de 0,5 ug/dL. Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes adultos (>18 años) con sospecha clínica de NAV/NIH.
- La **prueba diagnóstica índice** fue la PCT (>0,5 ug/dL) sumado a la clínica.
- La **prueba de referencia** fue el cultivo positivo sumado a la clínica.
- El desenlace:
 - a) **Sensibilidad**: fue calculada como la proporción de pacientes con NAV/NIH que resultarían positivos en la PCT (verdaderos positivos entre total de pacientes con NAV/NIH).
 - b) **Tasa de falsos negativos**: fue calculada como la proporción de pacientes con NAV/NIH que resultarían negativos con la PCT (falsos negativos entre total de pacientes con NAV/NIH).
 - c) **Especificidad**: fue calculada como la proporción de pacientes sin NAV/NIH que resultarían negativos en la PCT (verdaderos negativos entre total de pacientes sin NAV/NIH).
 - d) **Tasa de falsos positivos**: fue calculada como la proporción de pacientes sin NAV/NIH que resultarían positivos en la PCT (falsos positivos entre total de pacientes sin NAV/NIH).
- El GEG no consideró necesario actualizar la RS de Tanaka 2021 debido a que se consideró que la búsqueda fue reciente, y es poco probable la aparición de nuevos estudios que cambien significativamente el resultado. Asimismo, porque los estudios incluidos fueron también incluidos en la GPC Corea 2025.
- Para facilitar la interpretación de los resultados, presentamos los valores absolutos de verdaderos positivos (VP), falsos negativos (FN), verdaderos negativos (VN) y falsos positivos (FP) de las diferentes pruebas, en base a una población simulada de 100 pacientes en riesgo de desarrollar NAV y NIH. Se plantearon 3 escenarios con diferentes prevalencias de NAV/NIH 5%, 10% y 20%. Se tomo en cuenta de referencia las prevalencias consideradas en la GPC IDSA 2021 (Tasaka 2021).

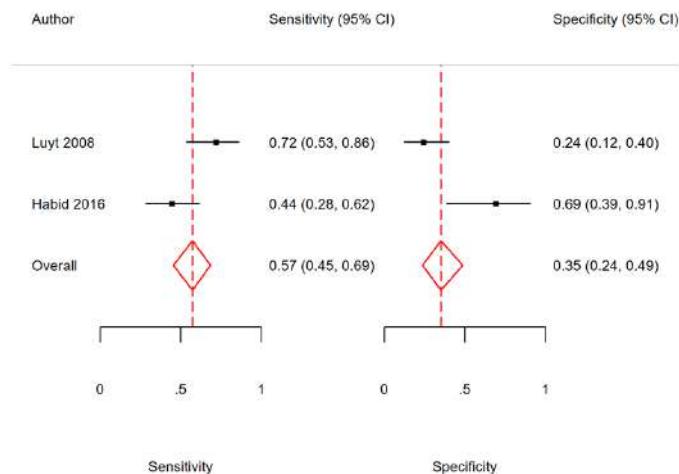


Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings – SoF):
Población: Adultos con sospecha de NIH/NAV.

Intervención: Uso de PCT + juicio clínico para iniciar el tratamiento de antibiótico (ATB)

Comparador: juicio clínico para iniciar el tratamiento de ATB

Autores: Mariella R. Huamán

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** ECA Layios 2012 (73)
- **Días de hospitalización:** ECA Layios 2012 (73)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: PCT + Juicio clínico	Comparación: Juicio clínico	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad en UCI: (rango de seguimiento: NR)	Critico	1 ECA (n=509)	56/258 (21,7%)	53/251 (21,1%)	RR 1.03 (0,74 a 1,43)	+0,6 por 100 (de -5,5 a + 9,1)	⊕○○○ Muy baja a, b, c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para iniciar el tratamiento ATB en lugar de usar criterios estándar, con respecto a la mortalidad en UCI.
Estancia en UCI (Rango de días seguimiento: NR)	Importante	1 ECA (n= 509)	258 9 ± 8,9 días	251 9 ± 10,4 días	-	DM: -0,1 días (de -0,2 a + 0,1)	⊕○○○ Muy baja a, b	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para iniciar el tratamiento ATB en lugar de usar criterios estándar, con respecto al tiempo de estancia en UCI.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **ATB:** antibiótico, **PCT:** Procalcitonina, **UCI:** Unidad de cuidados intensivos, **NR:** No reporta.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuye 2 niveles por riesgo de sesgo. El ECA tiene más de 3 ítems con valoración de riesgo poco claro en los ítems de generación de secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes, cegamiento del personal, notificación selectiva de resultados y otros sesgos.
- Se disminuye un nivel por evidencia indirecta (solo adultos en estado crítico, no necesariamente con sospecha de NIH/NAV)
- Se disminuye un nivel por imprecisión: el desenlace está en el rango de 50 a <300 eventos.

Población: Adultos con sospecha de NIH/NAV

Prueba índice: PCT ($> 0,5 \text{ ug/L}$)

Rol de la prueba índice: Adición al juicio clínico

Prueba de referencia: Cultivo positivo y mejoría clínica tras brindar tratamiento antibiótico.

Autores: Mariella R. Huaman

Bibliografía por desenlace:

- **Sensibilidad:** Luyt 2008(71), Habib 2016.(77)
- **Especificidad:** Luyt 2008(71), Habib 2016.(77)

Nº de estudios (Nº de participantes)	Sensibilidad (IC 95%) [Certeza de la evidencia]	Especificidad (IC 95%) [Certeza de la evidencia]	Probabilidad pretest*	Número de resultados por 100 pacientes estudiados (IC 95%)			
				Verdaderos positivos (VP)	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)	Falsos positivos (FP)
02 EED (122)	0,57 (0,45 a 0,69)  Muy baja a,b,c,d	0,35 (0,24 a 0,49)  Muy baja a,b,c,d]	5%	3 (2 a 3)	2 (2 a 3)	33 (23 a 47)	62 (49 a 73)
			10%	6 (5 a 7)	4 (3 a 6)	32 (22 a 44)	59 (46 a 68)
			20%	11 (9 a 14)	9 (6 a 11)	28 (19 a 39)	52 (41 a 61)
Interpretación		10%	Por cada 100 pacientes, se esperaría que 10 personas tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue incorrectamente a 4 pacientes como sin NIH/NAV cuando si tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta.	Por cada 100 pacientes, se esperaría que 10 personas tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue incorrectamente a 32 sujetos como sin NIH/NAV cuando no tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta.	Por cada 100 pacientes, se esperaría que 90 personas no tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue correctamente a 59 sujetos como con NIH/NAV cuando no tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta.	Por cada 100 pacientes, se esperaría que 90 personas no tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue incorrectamente a 59 sujetos como con NIH/NAV cuando no tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta.	

EED: Estudio de exactitud diagnóstica; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%.

*Especificación de prevalencia: Tomada de Guía IDSA 2021 (63).

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: El metaanálisis está compuesto por estudios con riesgo de sesgo incierto o alto (Evaluated por Tanaka et al 2021(63)
- Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: desenlace subrogado
- Se disminuyó dos niveles por inconsistencia: rango del IC95% > 20%
- Se disminuyó un nivel por imprecisión evaluada de manera visual.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision, EtD):

Presentación:

Pregunta 2: En adultos con sospecha de NAV o NIH, ¿se debería usar la procalcitonina (PCT) más el juicio clínico para decidir el inicio de la terapia antibiótica?	
Población:	Población adulta con sospecha de NIH/NAV
Intervención:	Iniciar el tratamiento ATB en base a valores de PCT más juicio clínico
Comparador:	Iniciar el tratamiento ATB solo en base a juicio clínico
Desenlaces:	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad Mortalidad en UCI <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Duración de terapia antibiótica Estancia en UCI Estancia hospitalaria Estancia en Ventilación Mecánica Resolución clínica Recurrencia <p>Subrogado</p> <ul style="list-style-type: none"> Exactitud diagnóstica de NAV-NIH (Sensibilidad, Especificidad)
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales	
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	
	Mortalidad en UCI (Rango de seguimiento: NR)	01 ECA	RR: 1,03 (0,74 a 1,43)	+0,6 por 100 (de 5,5 menos a 9,1 más)	Muy baja 	En adultos con sospecha de NIH/NAV los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad en UCI y estancia en UCI fueron inciertos).
	Estancia en UCI (Rango de seguimiento: NR)	01 ECA		DM: -0,1 días (de 0,2 menos a 0,1 más)	Muy baja 	
	Verdaderos positivos (VP)	02 EO		+6 VP (de 5 más a 7 más)	Muy baja 	
	Verdaderos negativos (VN)	02 EO		+32 VN (de 22 a 44 más)	Muy baja 	
	En resumen, en <i>personas con sospecha de NAV/NIV</i> , por cada 100 personas a las que brindemos la intervención en lugar de brindar el comparador:					
	<ul style="list-style-type: none"> La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para iniciar el tratamiento ATB en lugar de usar criterios estándar, con respecto a la mortalidad en UCI. 					

	<ul style="list-style-type: none"> La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para iniciar el tratamiento ATB en lugar de usar criterios estándar, con respecto al tiempo de estancia en UCI. Se esperaría que 10 personas tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue correctamente a 6 pacientes con NIH/NAV cuando si tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta Se esperaría que 90 personas no tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue correctamente a 32 sujetos como sin NIH/NAV cuando no tienen la enfermedad. Aunque la evidencia es incierta. 																				
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																					
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales															
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certeza</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Falsos negativos (FN)</td><td>02 EO</td><td></td><td>4 FN más (de 3 más a 6 más)</td><td>Muy baja ⊕○○○</td></tr> <tr> <td>Falsos positivos (FP)</td><td>02 EO</td><td></td><td>59 FP más (de 46 más a 68 más)</td><td>Muy baja ⊕○○○</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Falsos negativos (FN)	02 EO		4 FN más (de 3 más a 6 más)	Muy baja ⊕○○○	Falsos positivos (FP)	02 EO		59 FP más (de 46 más a 68 más)	Muy baja ⊕○○○					<p>En adultos con sospecha de NIH/NAV los daños de brindar la intervención se consideraron moderados puesto que la alta tasa de falsos positivos implicaría un uso innecesario de ATB de amplio espectro y/o de reserva, fomentando la resistencia antibiótica. Asimismo, debido a la elevada tasa de falsos negativos, existe el riesgo de no administrar tratamiento a pacientes con NIH/NAV que en realidad lo requiere.</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																	
Falsos negativos (FN)	02 EO		4 FN más (de 3 más a 6 más)	Muy baja ⊕○○○																	
Falsos positivos (FP)	02 EO		59 FP más (de 46 más a 68 más)	Muy baja ⊕○○○																	
<p>En resumen, en <i>personas con sospecha de NAV/NIV</i>, por cada 100 personas a las que brindemos la intervención en lugar de brindar el comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se esperaría que 10 personas tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue incorrectamente a 4 pacientes como sin NIH/NAV cuando si tienen la enfermedad. Es decir, una tasa del 40% de falsos negativos. Aunque la evidencia es incierta. Se esperaría que 90 personas no tengan NIH/NAV (probabilidad pretest 10%). La PCT podría ser que catalogue incorrectamente a 59 sujetos como con NIH/NAV cuando no tienen la enfermedad. Es decir, una tasa del 65,6% de falsos positivos. Aunque la evidencia es incierta. 																					
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales																	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad en UCI</td><td>Crítico</td><td>⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}</td></tr> <tr> <td>Días de estancia en UCI</td><td>Importante</td><td>⊕○○○ Muy baja ^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Sensibilidad</td><td>Subrogado</td><td>⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}</td></tr> <tr> <td>Especificidad</td><td>Subrogado</td><td>⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Mortalidad en UCI	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	Días de estancia en UCI	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Sensibilidad	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}	Especificidad	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}					<p>La certeza más baja de los desenlaces críticos fue muy baja.</p>
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																			
Mortalidad en UCI	Crítico	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}																			
Días de estancia en UCI	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}																			
Sensibilidad	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}																			
Especificidad	Subrogado	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f,g}																			
<p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuye 2 niveles por riesgo de sesgo. El ECA tiene más de 3 ítems con valoración de no bajo riesgo de sesgo</p> <p>b. Se disminuye un nivel por evidencia indirecta (solo adultos en estado crítico, no necesariamente con sospecha de NIH/NAV)</p> <p>c. Se disminuye un nivel por imprecisión: el desenlace está en el rango de 50 a <300 eventos.</p>																					

	<p>d. Se disminuyó dos niveles por riesgo de sesgo: El metaanálisis está compuesto por estudios de no bajo riesgo de sesgo (Evaluado por Tanaka et al 2021)</p> <p>e. Se disminuyó un nivel por evidencia indirecta: desenlace subrogado</p> <p>f. Se disminuyó dos niveles por inconsistencia: rango del IC95% > 20%</p> <p>g. Se disminuyó un nivel por imprecisión evaluada de manera visual</p>	
Todos los desenlaces tuvieron certeza muy baja.		

Desenlaces importantes para los pacientes:		
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces críticos o importantes: Mortalidad general, duración de terapia antibiótica, estancia en ventilación mecánica, estancia hospitalaria, recurrencia, resolución clínica.	

Balance de los efectos:		
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?		
(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.

Uso de recursos:																				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Esquema definido: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33.33%;"></th> <th style="width: 33.33%; text-align: center;">Intervención: PCT + juicio clínico</th> <th style="width: 33.33%; text-align: center;">Comparador: juicio clínico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Presentación</td><td>Prueba de laboratorio</td><td>Ninguno</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo unitario</td><td>S/.128 por prueba</td><td>Ninguno</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">Cantidad de unidades del producto a usar)</td><td>1 oportunidad s/.128 x 1 = s/.128</td><td>Ninguno</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">Costo total x 1000 días en VM</td><td>11.6 * s/.128.0 = s/.1484,80</td><td>S/. 0</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">Diferencia</td><td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> • Por persona evaluada, la intervención cuesta S/.128 más que el comparador. • Por 100 personas tratadas al año, la intervención cuesta S/. 12 800 más que el comparador. </td></tr> </tbody> </table>		Intervención: PCT + juicio clínico	Comparador: juicio clínico	Presentación	Prueba de laboratorio	Ninguno	Costo unitario	S/.128 por prueba	Ninguno	Cantidad de unidades del producto a usar)	1 oportunidad s/.128 x 1 = s/.128	Ninguno	Costo total x 1000 días en VM	11.6 * s/.128.0 = s/.1484,80	S/. 0	Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> • Por persona evaluada, la intervención cuesta S/.128 más que el comparador. • Por 100 personas tratadas al año, la intervención cuesta S/. 12 800 más que el comparador. 		Debido a que la PCT es una prueba auxiliar adicional sumada al manejo estándar, se está evaluando el costo adicional s/.128 por cada episodio sospechado, lo cual pudo representar como mínimo 1484.80 soles extra por 1000días en ventilación mecánica.
	Intervención: PCT + juicio clínico	Comparador: juicio clínico																		
Presentación	Prueba de laboratorio	Ninguno																		
Costo unitario	S/.128 por prueba	Ninguno																		
Cantidad de unidades del producto a usar)	1 oportunidad s/.128 x 1 = s/.128	Ninguno																		
Costo total x 1000 días en VM	11.6 * s/.128.0 = s/.1484,80	S/. 0																		
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> • Por persona evaluada, la intervención cuesta S/.128 más que el comparador. • Por 100 personas tratadas al año, la intervención cuesta S/. 12 800 más que el comparador. 																			

Equidad:		
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<u>Definiciones</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) • Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) 	Juicio	Evidencia
		Consideraciones adicionales

<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Considerando que los establecimientos donde se cuentan con unidades de cuidados intensivos con ventiladores mecánicos son de alta complejidad, probablemente si se disponga de PCT. Por tal motivo, el GEG considera que esta intervención probablemente no tenga impacto en la equidad.</p>
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia	Consideraciones adicionales <p>Personal de salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> Para los profesionales de salud resulta primordial disponer de una prueba que les ayude a establecer el diagnóstico, principalmente en los escenarios donde la clínica podría no ser esclarecedora. Por ello, en la práctica clínica se ha visto en algunos escenarios (por ejemplo: adultos mayores) se solicita esta intervención. Sin embargo, a la luz de la tasa de falsos negativos y falsos positivos, preferirían no utilizar esta intervención. <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> En la práctica, los pacientes podrían querer que se les solicite la realización de la mayor cantidad de exámenes auxiliares para tener la seguridad de su diagnóstico. Sin embargo, podría ser que, al explicárseles la sensibilidad y especificidad de la PCT, consideren a esta prueba confiable.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Evidencia	Consideraciones adicionales <p>Disponibilidad real: El GEG consideró que este examen laboratorial muchas veces no está disponible en establecimientos de tercer nivel, principalmente en provincias diferentes a Lima. Asimismo, también suele ser escasa en establecimientos del segundo nivel, y primer nivel de atención con hospitalización. Si se opta por brindar la intervención, deberán realizarse esfuerzos para aumentar su disponibilidad en estos lugares.</p> <p>Otras consideraciones: Además, el GEG consideró que el realizar tamizaje a todos los pacientes</p>

con NIH/NAV podría generar un sobre uso de esta prueba auxiliar, disminuyendo la disponibilidad del recurso por lo que no sería factible conseguir la prueba.

Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención **probablemente no sea factible**.

Resumen de los juicios:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con sospecha de NIH/NAV, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad en UCI y estancia en UCI fueron inciertos, y que probablemente no se evaluaron todos los desenlaces importantes) y los daños se consideraron moderados (puesto que la tasa de falsos positivos y falsos negativos el GEG lo consideró notable). Por ello, se emitió una recomendación en contra del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>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.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: muy baja </p>

BPC 1

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.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(2), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(7), IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (inicio de tratamiento empírico) en una población determinada (adultos con diagnóstico clínico de NIH/NAV).
Los beneficios superan claramente a los daños.	Beneficios: Existe evidencia que señala que el inicio de un tratamiento empírico tan pronto como se haya establecido racionalmente el diagnóstico está relacionado a mejores desenlaces clínicos para el paciente(89). Daños: El GEG consideró que los daños generados por brindar la intervención son pequeños.
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (inicio de tratamiento empírico) implicaría gastos pequeños.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (inicio de tratamiento empírico) es probablemente factible de realizar, ya que constituye una práctica clínica habitual.

BPC 1

Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños variables, costos pequeños y sería probablemente factible de implementar.
------------	---

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente consideración junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
<p>Debido a su fisiopatología la sepsis es considerada una enfermedad tiempo dependiente donde el retraso en la instauración de un tratamiento adecuado impacta de manera directa en la morbilidad y mortalidad del paciente(90).</p> <p>Por ello, el GEG consideró importante precisar el tiempo máximo recomendado para dar inicio a la terapia antibiótica según la guía de la Campaña “Sobrevivir a la sepsis” (SSC) del 2021(90).</p>	<p>Consideración 1:</p> <p>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.</p>

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

Introducción:

Una vez que se ha establecido el diagnóstico clínico de NIH/NAV, es meritorio que se inicie la terapia antibiótica. El uso del tratamiento empírico ha sido ampliamente aceptado en la comunidad médica y es parte integral del manejo estándar de la NIH/NAV; no obstante, el mejor esquema para un tratamiento empírico se mantiene en debate.

Algunas guías como la IDSA 2016(2) de Estados Unidos o la guía europea de la ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91) han considerado aceptable el brindar de inicio tratamiento antibiótico de amplio espectro que cubra bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a la meticilina. Sin embargo, se ha reportado que un esquema muy amplio puede generar un sobretratamiento que resulte no ser tan beneficioso en todos los escenarios clínicos(92). Por otro lado, en un enfoque más actual, la guía alemana de la AMWF 2024(35) optó por emitir recomendaciones y pautas para brindar un esquema de tratamiento antibiótico empírico basado en datos locales.

En la versión previa de la GPC, esta pregunta fue abordada en la pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa? Y en la pregunta 5 ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)? Las cuales establecieron recomendaciones y puntos de buena práctica clínica en común, asimismo, se hizo un análisis de los microorganismos más frecuentes únicamente a partir de la literatura. Por ello, el GEG consideró oportuno realizar un consolidado de los mapas microbiológicos de los establecimientos de EsSalud con la finalidad de identificar a aquellos microorganismos más frecuentes dentro de los establecimientos de salud de EsSalud y abordar la pregunta clínica en la siguiente pregunta PICO.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Adultos con diagnóstico clínico de NIH/NAV	Tratamiento antibiótico empírico personalizado al contexto local	Tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingreso a UCI • Ingreso a VM • Duración de terapia antibiótica • Estancia hospitalaria • Estancia hospitalaria en UCI • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó dos búsquedas de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG. La primera búsqueda fue realizada en diciembre del 2017 como parte de la primera versión de la guía para el desarrollo de la PICO 4 y 5, y la segunda búsqueda fue realizada en mayo del 2025 como parte de la actualización de la guía.

No se encontraron RS elaboradas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos; asimismo, el GEG consideró que el brindar tratamiento antibiótico empírico personalizado al contexto local en lugar de brindar tratamiento antibiótico inicial de amplio espectro es una práctica ampliamente aceptada en la comunidad médica y ha sido establecida como tal en las guías de práctica clínica IDSA 2016(93), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), NICE 2019(94), SEPAR 2020(95), IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35); por lo que no consideraron necesario realizar una búsqueda de *novo* de ECAs.

Para la recopilación de información a partir del mapa microbiológico de los establecimientos de salud de EsSalud, el 27 de diciembre del 2024, la Dirección de IETSI emitió el Memorando Circular N° 000190-IETSI-ESSALUD-2024 a las redes prestacionales, redes asistenciales y órganos prestadores nacionales de EsSalud (INCOR), solicitando el último Informe anual o semestral disponible, del mapa microbiológico para muestras de secreción respiratoria, de los hospitales de cada Red/ Órgano.

Tabla 4: Listado de hospitales de EsSalud por red asistencial que remitieron información de los mapas microbiológicos.

REDES	IPRESS	CATEGORÍA MINSA
Gerencia de Red Prestacional Rebagliati	Edgardo Rebagliati Martins	III-2
Red Asistencial Junín	Hospital Bicentenario Jauja	Sin categoría
Red Asistencial Ancash	Chimbote	Sin categoría
Red Asistencial Arequipa	Carlos Alberto Seguín Escobedo	III-1
Red Asistencial Cajamarca	Cajamarca	II-2
Red Asistencial Cusco	Adolfo Guevara Velasco	III-1
Red Asistencial La Libertad	Hospital de alta Complejidad de la Libertad Virgen de la Puerta	III-E
Red Asistencial Jaén	Jaén	II-1
Gerencia de Red Prestacional Almenara	Guillermo Almenara Irigoyen	III-2
Gerencia de Red Prestacional Sabogal	Alberto Sabogal Sologuren	III-1
Red Asistencial Pasco	Cerro De Pasco	II-2
Red Asistencial Ucayali	Pucallpa	II-2
Red Asistencial Huánuco	Huánuco	II-2
Red Asistencial Piura	Cayetano Heredia	III-1

Hasta el 20 de mayo del 2025 se recibió la respuesta de 14 diferentes redes de EsSalud; de estas, solo dos informaron no contar con el servicio de microbiología para cultivos, por lo que no remitieron un mapa microbiológico (Tabla 4). De los 12 mapas microbiológicos disponibles, en

su mayoría no contaban con la totalidad de datos desagregados por tipo de muestra o servicio (Tabla 5 y 6).

Tabla 5: Características de los mapas microbiológicos de las áreas de UCI de los hospitales EsSalud.

IPRESS	Categoría MINSA	Año de reporte	Muestra respiratoria	Obtención de la muestra	Frecuencia	Perfil de resistencia	Fenotipo de resistencia
Edgardo Rebagliati Martins	III-2	2024	Si	No especifica	Si	Si	No
Chimbote	S/C	2024	Si	Aspirado traqueal	Si	Si	No
Carlos Alberto Seguín Escobedo ^a	III-1	2023 - 2024	Si	Secreción bronquial, esputo y aspirado traqueal	Si	Si	Si
Cajamarca ^b	II-2	2024	NR		Si	No	No
Adolfo Guevara Velasco ^b	III-1	2024	Si		No	Si	No
Hospital De Alta Complejidad De La Libertad Virgen De La Puerta ^c	III-E	2024	Si	NR	Si	Si	Si
Guillermo Almenara Irigoyen	III-2	2024	Si	Tracto respiratorio bajo	Si	Si	Si
Alberto Sabogal Sologuren ^d	III-1	2024	No				
Cerro De Pasco ^d	II-2	2024	No				
Pucallpa ^d	II-2	2024	No				
Huánuco ^e	II-2	2024-2025	Si	Secreción Bronquial	Si	Si	No
Cayetano Heredia ^f	III-1	2024	Si				

^a Frecuencia de microorganismos en pacientes en UCI solo del 2023.

^b No especifican el tipo de muestra, pero si señalan que fue de pacientes con diagnóstico de NAV o NIH.

^c No se especifica el tipo de muestra respiratoria analizada.

^d Se informó el perfil de resistencia de diversos tipos de muestra de manera conjunta.

^e Se remitió base de datos sin codebook.

Tabla 6: Características de los mapas microbiológicos de las áreas no UCI de los hospitales EsSalud.

Centro Asistencia	Categoría MINSA	Año de reporte	Muestra respiratoria	Obtención de la muestra	Frecuencia	Perfil de resistencia	Fenotipo de resistencia
Edgardo Rebagliati Martins	III-2	2024	Si	No especifica	Si	Si	No
Chimbote	S/C	2024	Si	Aspirado traqueal	Si	Si	No
Carlos Alberto Seguín Escobedo	III-1	2023 - 2024	Secreción bronquial, esputo y aspirado traqueal	Si	Si	Si	Si
Cajamarca ^a	II-2	2024	NR		No	No	No
Adolfo Guevara Velasco ^a	III-1	2024	No		No	Si	No
Hospital De Alta Complejidad De La Libertad Virgen De La Puerta ^b	III-E	2024	Si	NR	No	Si	No
Guillermo Almenara Irigoyen	III-2	2024	Si	Tracto respiratorio bajo	Si	Si	Si
Alberto Sabogal Sologuren ^c	III-1	2024	No				
Cerro De Pasco ^c	II-2	2024	No				
Pucallpa ^c	II-2	2024	No				
Huánuco ^d	II-2	2024-2025	Si	Secreción Bronquial	Si	Si	No
Cayetano Heredia ^e	III-1	2024	Si				

^a No especifican el tipo de muestra, pero si señalan que fue de pacientes con diagnóstico de NAV o NIH.

^b No se especifica el tipo de muestra respiratoria analizada.

^c Se informó el perfil de resistencia de diversos tipos de muestra de manera conjunta.

^d Se muestra de manera conjunta: UCI, UCE, Hospitalización y Shock Trauma.

^e Se remitió base de datos sin codebook.

Finalmente, se realizó un consolidado de mapas microbiológicos considerando los datos de ocho mapas microbiológicos de las redes asistenciales que informaban al menos uno de los siguientes datos:

- Frecuencia de microorganismos en muestras respiratorias de pacientes hospitalizados en áreas de UCI o No UCI (Tabla 7 - 9 y Gráfico 1).

- Perfil de resistencia a antibióticos de microorganismos en muestras respiratorias de pacientes hospitalizados en áreas de UCI o No UCI (Tabla 10 – 17).

El consolidado de los mapas microbiológicos, se encuentran disponibles en las siguientes tablas:

Tabla 7: Frecuencia de microorganismos aislados en cultivos de muestras respiratorias en los servicios de UCI de EsSalud.

Microorganismo	N	Máx. de %	Mín. de %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	94	15,08%	7,06%
<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>	19	24,29%	9,52%
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	22	45,83%	45,83%
<i>Aeromonas hydrophila/punctata</i>	2	2,35%	2,35%
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	1,43%	1,43%
<i>Candida albicans</i>	1	1,18%	1,18%
<i>Candida glabrata</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,18%	1,18%
<i>Candida tropicalis</i>	1	1,18%	1,18%
<i>Candida tropicalis</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Enterobacter cloacae</i>	21	5,71%	2,60%
<i>Escherichia coli</i>	52	19,05%	2,86%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,43%	1,43%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	149	27,78%	15,00%
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,86%	2,86%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	297	47,06%	8,57%
<i>Serratia marcescens</i>	13	8,33%	1,18%
<i>Staphylococcus aureus</i>	81	27,14%	4,76%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Staphylococcus sciuri</i>	1	4,76%	4,76%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	87	16,40%	2,35%

Tabla 8: Frecuencia de microorganismos aislados en cultivos de muestras respiratorias en los servicios de hospitalización (no incluye unidades de cuidados intensivos) de EsSalud

Microorganismo	N	Máx. de %	Mín. de %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	5,39%	5,39%
<i>Acinetobacter baumannii complex/haemolyticus</i>		22,00%	11,00%
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex</i>	1	6,25%	6,25%
<i>Burkholderia cepacia complex</i>		5,00%	5,00%
<i>Candida albicans</i>	20	8,30%	8,30%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	6,25%	6,25%
<i>Enterobacter cloacae</i>		3,00%	3,00%
<i>Escherichia coli</i>		10,00%	5,00%
<i>Grupo acinetobacter lwoffii</i>		8,00%	8,00%
<i>Klebsiella oxytoca</i>		5,00%	5,00%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	78	31,54%	12,50%
<i>Proteus mirabilis</i>		5,00%	5,00%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	90	36,10%	11,00%
<i>Serratia marcescens</i>	9	50,00%	6,25%
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	47,00%	8,30%
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	25	16,00%	8,00%

Tabla 9: Frecuencia de los principales microorganismos aislados en cultivos de muestras respiratorias en hospitales de EsSalud.

Microorganismo	N	%
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	721	37,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	356	18,4%
<i>Grupo Acinetobacter</i>	282	14,6%
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	224	11,6%
<i>Staphylococcus aureus</i>	174	9,0%
<i>Enterobacterias (Enterobacter / Escherichia)</i>	144	7,4%
<i>Serratia marcescens</i>	34	1,8%
Total general	1935	100,0%

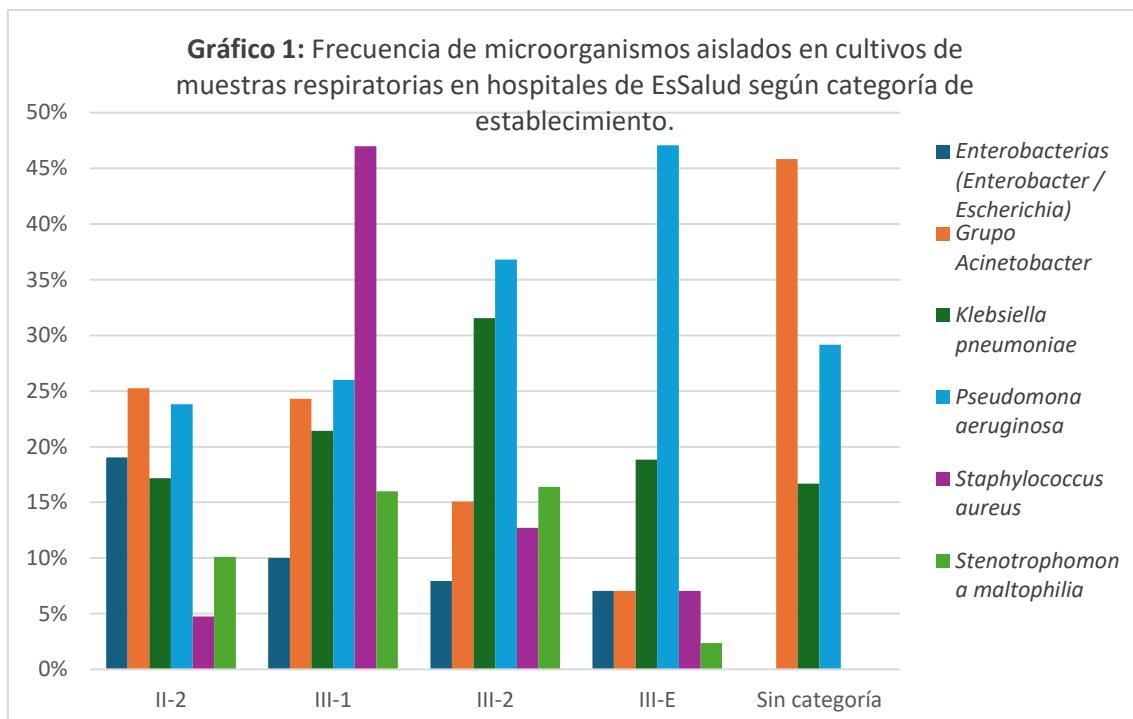


Tabla 10: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en unidades de cuidados intensivos de EsSalud.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo			67%	67%							100%
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco	80%	100%			80%	0%	80%	60%	20%	20%	
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	57%	68%	78%	65%	74%	56%	69%	61%	40%	48%	98%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		66%	90%		58%	63%	74%	74%	50%	57%	
III-E											
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III		40%	71%		23%	19%	29%	47%	16%	18%	
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	100%	100%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	0%	0%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 11: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hospitalizados fuera de unidades de cuidados intensivos de EsSalud.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco	100%	50%			100%	100%	83%	80%	50%	50%	
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	67%	67%		50%				50%	17%	33%	83%
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	65%	73%	82%	66%	71%	61%	69%	61%	49%	55%	98%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		67%	90%		58%	54%	71%	65%	52%	62%	
III-E											
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III		65%	84%		44%	38%	59%	56%	33%	38%	
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	100%	100%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	0%	0%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 12: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella Pneumoniae* en unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco		100%	100%	100%	100%	0%	100%	100%	100%	100%	
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	30%	13%	100%	8%	45%	20%	15%	17%	39%	48%	67%
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	46%	18%	93%	46%	50%	22%	22%	23%	50%	50%	83%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		32%	98%	40%	38%	37%	40%	40%	49%	49%	
III-E											
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III		32%	79%		33%	7%	16%	21%	50%	53%	
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	100%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 13: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Klebsiella Pneumoniae* en pacientes hospitalizados fuera de unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco		33%		50%	50%				50%	50%	
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	38%	33%	8%	9%	47%	45%	45%	46%	46%	48%	
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	57%	38%	95%	56%	60%	39%	39%	41%	61%	61%	88%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		36%	100%	34%	44%	43%	41%	44%	58%	58%	
III-E											
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III		28%	84%	64%	48%	39%	34%	33%	78%	82%	
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	0%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	0%	100%	100%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 14: Perfil de sensibilidad antimicrobiana del Grupo *Acinetobacter* en unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo			5%	29%			14%	24%	100%	100%	
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	12%	12%	23%	13%			13%	12%	12%	12%	12%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		16%	16%				11%	22%	16%	16%	
III-E											
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III		0%	0%		0%		0%	0%	0%	0%	0%
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	33%	33%	33%	33%		0%	33%	33%	0%	0%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 15: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de Grupo *Acinetobacter* en pacientes hospitalizados fuera de unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Levofloxacina	Ciprofloxacino	Amikacina	Gentamicina	Piperacilina/Tazobactam	Aztreonam	Ceftazidima	Cefepime	Imipenem	Meropenem	Colistina
III-1											
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo			4%				9%	27%	4%	4%	
III-2											
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	22%	22%	31%	18%			22%	20%	21%	20%	
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen		24%	31%	50%			24%	24%	24%	24%	
Sin categoría											
Hospital III Chimbote	20%		20%				40%	40%	20%	20%	

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 16: Perfil de sensibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus aureus* en unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Clindamicina	Trimetropin/Sulfametoxazol	Vancomicina	Oxacilina	Penicilina G	Bencillipenicilina	Penicilina	Levofloxacina	Ciprofloxacino
III-1									
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco	20%	100%	100%	25%	0%				60%
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	7%	100%	100%	23%				38%	14%
III-2									
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	35%	100%	100%	51%			10%	45%	43%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	32%	94%	100%	50%			0%	69%	63%
III-E									
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III	67%	83%	100%	50%		17%		100%	100%

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Tabla 17: Perfil de sensibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* en pacientes hospitalizados fuera de unidades de cuidados intensivos.

Hospital	Clindamicina	Trimetropin/ Sulfametoaxazol	Vancomicina	Oxacilina	Penicilina G	Bencillipenicilina	Penicilina	Levofloxacina	Ciprofloxacino
III-1									
Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco	25%	100%	100%	0%	0%				25%
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo	12%	98%	100%	43%			4%	34%	29%
III-2									
Hospital Edgardo Rebagliati Martins	36%	98%	100%	47%			13%	44%	39%
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	45%	80%	100%	60%			10%	75%	
III-E									
Hospital Virgen de la Puerta Alta Complejidad III	40%	95%	100%	50%		10%		80%	80%

Celdas sombreadas  : Sensibilidad superior al 80%

Del consolidado del mapa microbiológicos se concluye:

- Los principales microorganismos aislados en muestras respiratorias en los hospitales de EsSalud corresponden a las bacterias gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y Grupo *Acinetobacter*) y *Staphylococcus aureus*.
- Solo se reportó una predominante prevalencia de *Staphylococcus aureus* en muestras respiratorias en los hospitales de EsSalud de nivel III-1.
- Para los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*:
 - En los servicios de UCI de todos los hospitales evaluados, 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, de todos los hospitales evaluados, 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 las UCI de todos los hospitales evaluados a excepción de un hospital nivel III-E, se reportaron antibióticos con una sensibilidad superior al 80%.
 - 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*.

- En 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.
- Se evidencia una marcada diferencia entre la prevalencia de microorganismos y los perfiles de sensibilidad entre los hospitales de EsSalud evaluados.

A partir de la información de los mapas microbiológicos, el GEG consideró relevante plantear los siguientes puntos de buenas prácticas clínicas (BPC):

Puntos de BPC:

BPC 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).

Criterios para la formulación de la BPC

Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(93), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), NICE 2019(94), SEPAR 2020(95), IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (selección de tratamiento empírico basado en principios clínicos y microbiológicos) en una población determinada (adultos con diagnóstico clínico de neumonía intrahospitalaria (NIH) o neumonía asociada a ventilador (NAV)).

BPC 1

Los beneficios superan claramente a los daños.

Beneficios: Existe evidencia que señala que el inicio de un tratamiento empírico basado en los datos microbiológicos locales y la condición clínica del paciente permite una selección personalizada de antibióticos que podría mejorar la eficacia del tratamiento y el pronóstico del paciente(96,97).

El GEG consideró los siguientes principios clínicos y microbiológicos para la selección del tratamiento antibiótico basado en las recomendaciones emitidas por las guías IDSA 2016(2), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), NICE 2019(94), SEPAR 2020(95), IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35).

- Respecto a la frecuencia de patógenos y su perfil de sensibilidad, se sabe que estos últimos pueden variar significativamente entre regiones y países debido a la disponibilidad de antimicrobianos y su uso habitual(98); en EsSalud un informe de 2018 reportó que el perfil microbiológico y la resistencia antibiótica fueron significativamente distintos entre dos hospitales de Lima(99). Ante ello, es indispensable que cada establecimiento de salud cuente con información actualizada de los patógenos predominantes y sus perfiles de sensibilidad. Esto concuerda con lo establecido en la guía AMWF 2024(35).
- Con relación a la capacidad del antibiótico para alcanzar concentraciones terapéuticas en los diferentes compartimentos pulmonares, se ha descrito que es este es un factor determinante de la efectividad de un antibiótico adicional a la concentración mínima inhibitoria (CMI) y la actividad antibacteriana de cada (100).
- Respecto a los factores de riesgo, se optó por incluir aquellos factores que también fueron abordados por las guías de práctica clínica de IDSA 2016(2), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), NICE 2019(94), SEPAR 2020(95), IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35):
 - Se incluyó el uso de antibióticos parenterales en los 90 días previos dado que es un factor establecido por la guía de IDSA 2016(2) a partir de estudios observacionales previos (93); asimismo, se ha reportado que el uso previo de antibióticos en especial las quinolonas, carbapenems y la combinación de 2 o más antibióticos está asociado al desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes(101,102).
 - Con relación a la hospitalización previa, diversos estudios han señalado que el riesgo de desarrollar infecciones por organismos multirresistentes incrementa mientras mayor sea la estancia total del paciente en hospitalización o en UCI (102,103).
 - Asimismo, diversos estudios han señalado a las enfermedades pulmonares estructurales están asociadas al desarrollo de infecciones por bacterias multirresistentes (104).
 - Con relación a la colonización previa por un microorganismo resistente, se ha demostrado que la colonización por un organismo multirresistente adquirida en UCI en pacientes con shock séptico se asoció a un mayor riesgo de NAV relacionada con el mismo patógeno (105).
 - Finalmente, la alta prevalencia de microorganismos resistentes en la unidad de atención del paciente ha sido reportada como un factor de riesgo para la ocurrencia de una infección por un microorganismo multirresistente (106,107).

Daños: El GEG consideró que los daños generados por brindar la intervención varían, ya que en contextos donde no se cuente con datos microbiológicos o que estos sean inadecuados para tomar una decisión, brindar el tratamiento empírico solo basado en características clínicas del paciente podría conllevar a un sobreuso de medicamentos de amplio espectro o un tratamiento antibiótico inadecuado para casos de infecciones por microorganismos multi drogo resistentes(97,108).

Uso de recursos

El GEG consideró que la intervención (selección de tratamiento empírico basado en principios clínicos y microbiológicos) implicaría gastos pequeños.

BPC 1

Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (selección de tratamiento empírico basado en principios clínicos y microbiológicos) es probablemente factible de realizar, ya que los criterios planteados para la selección del tratamiento corresponden a datos que son empleados en la evaluación de rutina del paciente. Sin embargo, el GEG consideró que es posible que algunos establecimientos de salud no cuenten con mapas microbiológicos locales actualizados.
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños variables, costos pequeños y sería probablemente factible de implementar.

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente **consideración** junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
<p>Estudios observacionales evidenciaron que la instauración temprana de un tratamiento dirigido se asoció a una mayor tasa de supervivencia y menor uso de antibióticos de amplio espectro(109). Asimismo, otro estudio demostró que el desescalamiento de la terapia antibiótica no generó neumonía recurrente ni estuvo relacionada a un incremento en la mortalidad en pacientes quirúrgicos críticos con VAP (110)</p> <p>Asimismo, diversas guías aconsejan el desescalamiento de la terapia antibiótica por ser una intervención segura y que promueve el uso racional de antimicrobianos(60,111)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 1: 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.

BPC 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.

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(93), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), SEPAR 2020(95) y AMWF 2024(35).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.

BPC 2

El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (brindar monoterapia utilizando antibióticos que presenten una sensibilidad $\geq 80\%$ frente a los patógenos prevalentes) en una población determinada (adultos con diagnóstico clínico de NIH/NAV clínicamente estables y sin factores de riesgo para patógenos resistentes).
Los beneficios superan claramente a los daños.	Sobre el umbral de referencia para la selección de antibióticos, las guías IDSA 2016(112), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017, SEPAR 2020 y AMWF 2024 han señalado un umbral superior al 90% de sensibilidad para bacterias gram negativos y superior al 80% en MRSA; no obstante, el GEG consideró un umbral de 80% como aceptable dado que los informes de sensibilidad antibiótica acumulada (ISAA) habitualmente han considerado al 80% como umbral de sensibilidad. Beneficios: En pacientes clínicamente estables y sin factores de riesgo de a infecciones por microrganismos resistentes, la monoterapia dirigida por datos microbiológicos locales es frecuentemente efectiva para la cura clínica y podría significar un menor riesgo de eventos adversos comparado con una terapia combinada(113). Daños: El GEG consideró que los daños generados por brindar la intervención serían pequeños dado que el riesgo de presentar infecciones por bacterias resistentes en este grupo de población es bajo.
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (brindar monoterapia utilizando antibióticos que presenten una sensibilidad $\geq 80\%$ frente a los patógenos prevalentes) implicaría gastos pequeños.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (brindar monoterapia utilizando antibióticos que presenten una sensibilidad $\geq 80\%$ frente a los patógenos prevalentes) es probablemente factible de realizar, ya que seleccionar el mejor tratamiento empírico para el paciente forma parte del manejo estándar. Sin embargo, el GEG consideró que es posible que algunos establecimientos de salud no cuenten con mapas microbiológicos locales actualizados o con disponibilidad de antibióticos que presenten una sensibilidad $\geq 80\%$ frente a los patógenos prevalentes.
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños pequeños, costos pequeños y sería probablemente factible de implementar.

El GEG consideró adecuado añadir las siguientes **consideraciones** junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
El GEG consideró importante garantizar la cobertura antibiótica frente a gram negativos, dado que acorde al consolidado del mapa microbiológico de los hospitales de EsSalud, los microorganismos más frecuentes en pacientes con NIH/NAV fueron <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (37.3%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (18.4%) y Grupo <i>Acinetobacter</i> (14.6%). Esta distribución fue similar tanto en hospitales de nivel III-E, III-2 y II-2. Tabla 7 - 9	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 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.
En el consolidado del mapa microbiológico de los hospitales de EsSalud, se identificó un hospital nivel III-1 que presentó al <i>Staphylococcus aureus</i> como el microorganismo más frecuente en pacientes con NIH/NAV tanto en áreas de UCI (27.1%) y no UCI (30%) seguido de las bacterias gram negativas. Gráfico 1. Considerando la posibilidad de que este escenario sea semejante en otros hospitales, el GEG consideró	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 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.

Justificación	Consideración
<p>importante también garantizar la cobertura antibiótica frente a MRSA esto concuerda con las recomendaciones de la guía IDSA 2016, ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017, SEPAR 2020, AMWF 2024 e IDSA 2024; con relación al punto de corte de 20%, al igual que las guías IDSA 2016 y ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017, el GEG consideró que es un punto de corte más conservador que el de 25% planteado por la guía SEPAR 2020.</p>	
<p>A partir del consolidado del mapa microbiológico de los hospitales de EsSalud, se evidenció que en 2 hospitales nivel III-2 la tasa de sensibilidad a carbapenémicos fue incluso menor al 20% (cepas del grupo <i>Acinetobacter baumannii</i>) para todos los carbapenémicos Tabla 14 y 15. El GEG consideró este escenario excepcional, sin embargo, no descartó la posibilidad de este escenario se repita en otros establecimientos debido al incremento de bacterias multirresistentes. Para estos contextos, el GEG consideró oportuno elaborar esquemas de tratamiento individualizado y coordinados con el PROA de cada establecimiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 3: En contextos donde la tasa de resistencia a carbapenémicos en bacterias gramnegativas 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.
<p>A nivel mundial, se ha evidenciado un incremento significativo de las infecciones multiresistentes sobretodo en aquellas relacionadas a la atención en salud(114). Sumado a ello, en el mapa microbiológico consolidado se evidenció la existencia de establecimientos de salud con niveles elevados de resistencia antimicrobiana donde las opciones terapéuticas disponibles dentro del petitorio de EsSalud no son opciones terapéuticas viables.</p> <p>De ahí que, el GEG ha identificado la necesidad de evaluar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento empírico de NIH/NAV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 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).

BPC 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).

Criterios para la formulación de la BPC

Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(93), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), SEPAR 2020(95) y AMWF 2024(35).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (uso de terapia empírica combinada) en una población determinada (adultos con diagnóstico clínico de NIH/NAV bajo las condiciones clínicas especificadas).
Los beneficios superan claramente a los daños.	Beneficios: se ha demostrado que la terapia combinada puede asegurar una cobertura efectiva en pacientes con infecciones por bacterias multi resistentes (115), también se ha evidenciado una disminución significativa de la mortalidad en pacientes con infecciones por bacterias resistentes a las carbapenemas en quienes se les brindó terapia combinada(116). Daños: El GEG consideró que el principal daño serían los potenciales efectos adversos producto del uso combinado de antibióticos.
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (uso de terapia combinada) implicaría gastos moderados debido al incremento del uso de fármacos y pruebas de laboratorio de seguimiento para monitorear el desarrollo de eventos adversos.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (uso de terapia combinada) es probablemente factible de realizar, ya que constituye una práctica clínica que se viene empleando de manera frecuente en algunos establecimientos a partir de la alta frecuencia de microorganismos multirresistentes.
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios grandes, daños pequeños, costos moderados y sería probablemente factible de implementar.

El GEG consideró adecuado añadir las siguientes **consideraciones** junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
El uso combinado de betalactámicos con actividad antipseudomonal y aminoglicósidos corresponden a combinaciones indicadas para el manejo de infecciones multirresistentes y que han sido recomendadas también pro las guías IDSA 2016(2) y AMWF 2024(35).	Consideración 1: 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

Justificación	Consideración
	local. En aquellos establecimientos con una alta prevalencia de microorganismos multidrogo resistentes, considerar el uso de esquemas antibióticos individualizados en coordinación con el PROA.

BPC 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.

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

Criterios para la formulación de la BPC	
Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(5).
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que la recomendación dada por otra GPC no presentó estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados en el contexto específico de no contar con un mapa microbiológico actualizado, el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (brindar piperacilina/tazobactam) en una población determinada (pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV en establecimientos que no dispongan de datos microbiológicos locales actualizados).
Los beneficios superan claramente a los daños.	Beneficios: Existe evidencia que señala que la Piperacilina/tazobactam tiene una eficacia clínica comparable a la de la Cefepima en términos de resultados de mortalidad y reingresos hospitalarios por neumonía y que en una población con riesgo de aspiración, podría estar asociada con tasas más bajas de mortalidad intrahospitalaria en comparación con Cefepima(117). Asimismo, en un contexto de alta resistencia a carbapenémicos, un estudio demostró que Piperacilina/tazobactam es una buena alternativa a los carbapenémicos NIH causada por cepas de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)(118). Finalmente, en un network metaanálisis (NMA) concluyó que la piperacilina/tazobactam podría ser una de las opciones más eficaces para reducir el fracaso terapéutico en pacientes con NIH(119). Daños: El GEG consideró que existe la posibilidad de que, en contextos con una alta prevalencia de organismos multirresistentes, el uso de Piperacilina/tazobactam podría tener niveles más elevados de fracaso terapéutico.
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (brindar Piperacilina/tazobactam) implicaría gastos pequeños.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (brindar Piperacilina/tazobactam) es probablemente factible de realizar, ya que constituye una práctica clínica habitual.

BPC 4

Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios moderados, daños variables, costos pequeños y sería probablemente factible de implementar.
------------	---

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente **consideración** junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
<p>En algunos establecimientos de EsSalud no se dispone de información microbiológica local actualizada que permita estimar la sensibilidad de los patógenos predominantes. Ante esta limitación, piperacilina/tazobactam constituye una alternativa razonable como esquema empírico inicial por su amplio espectro frente a bacilos gramnegativos y su disponibilidad institucional. No obstante, su uso debe mantenerse en consonancia con los criterios descritos en los enunciados previos, garantizando que la selección del tratamiento empírico continúe siendo guiada por la evaluación individual del paciente y los principios de uso racional de antimicrobianos.</p>	<p>Consideración 1: 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.</p> <p><i>Ver tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.</i></p>

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)?

Introducción

Como se evidenció en la pregunta clínica previa, los principales agentes causales de la NIH/NAV en pacientes del Seguro Social (EsSalud) son los gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumanii*. Entre las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de infecciones por este tipo de gram negativos se encuentran los betáltácticos (120).

Los betalactámicos se caracterizan por presentar una actividad bactericida tiempo dependiente, por ello, su eficacia en la reducción de la carga bacteriana no solo depende de alcanzar una concentración del fármaco libre por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del patógeno infectante ($fT > CMI$), sino también de garantizar que la concentración del medicamento se mantenga por encima de la CMI (121,122).

Habitualmente los betalactámicos son administrados de forma intermitente; sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, los cambios en el aclaramiento de la creatinina, la unión a proteínas, el balance hídrico, entre otros, podrían conllevar a una inestabilidad en las concentraciones del fármaco libre y por ende al riesgo de no llegar a una concentración por encima del CMI (123). En este contexto, la administración de betalactámicos en infusiones continuas ha surgido como una alternativa para asegurar una concentración constante del fármaco libre por encima del CMI, y ha demostrado ser efectivo en mejorar los porcentajes de cura clínica y supervivencia en pacientes con sepsis y críticamente enfermos, sin presentar incrementos significativos en los eventos adversos (124,125).

Si bien es cierto que la evidencia sugiere la existencia de beneficios clínicos con el uso de infusiones continuas de betalactámicos, el GEG señaló que esto sería poco factible en el contexto del Seguro Social debido a la no disponibilidad de fármacos cuyas formulaciones permitan una estabilidad prolongada (mayor a 6 horas) después de la reconstitución. Por ello, el GEG consideró oportuno evaluar los potenciales beneficios y daños de administrar betalactámicos por infusión prolongada (3 – 4 horas) comparado con infusiones intermitentes.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
4	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos	Infusión prolongada de betalactámicos (3 – 4 horas)	Infusión intermitente de betalactámicos (30 – 60 min)	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Cura clínica • Cura microbiológica • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Eventos adversos serios • Eventos adversos leve o moderado

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el inicio de los tiempos hasta la marzo del 2025.

Se encontraron 10 RS publicadas como artículos científicos: Mu 2025(126), Lin 2024(127), Abdul-Aziz 2024(128), Lokhandwala 2023(129), Li 2023(130), Kiran 2023(122), Wu 2020(131), Kondo 2020(132), Fawaz 2020(133), Aboulatta 2020(134). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Mu 2025	5/11	Julio 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (7 ECA y 4 EO) • Cura clínica (8 ECA y 4EO) • Estancia en UCI (3 ECA y 2 EO) • Estancia hospitalaria (3 ECA y 2 EO) • Cura microbiológica (4 ECA y 2 EO) • Eventos adversos (4ECA y 2 EO)
Lin 2024	7/11	Abril 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (5 ECA y 10 EO) • Cura clínica (4 ECA y 5 EO)
Abdul-Aziz 2024	9/11	Mayo 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad 90 días (17 ECA) • Mortalidad en UCI (15 ECA) • Cura clínica (12 ECA) • Estancia en UCI (12 ECA) • Cura microbiológica (4 ECA) • Eventos adversos (4 ECA)
Lokhandwala 2023	5/10	Setiembre 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (7 ECA y EO) • Cura clínica (7 ECA y EO) • Estancia en UCI (5 ECA y EO)
Li 2023	9/10	Julio 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas dentro de los 30 días (9 ECA) • Mortalidad a los 90 días (2 ECA) • Mortalidad hospitalaria (6 ECA) • Mortalidad en UCI (6 ECA) • Cura clínica (7 ECA) • Duración del tratamiento (6 ECA) • Aparición de bacterias resistentes (2 ECA) • Estancia en UCI (5 ECA) • Estancia hospitalaria (5 ECA)
Kiran 2023	9/11	Diciembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas (17 ECA) • Cura clínica (14 ECA)

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
			<ul style="list-style-type: none"> • Cura microbiológica (6 ECA) • Eventos adversos leve o moderado (5 ECA) • Eventos adversos serios (5 ECA)
Wu 2020	9/11	Diciembre 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (13 ECA y 9 EO) • Curación clínica (11 ECA y 7 EO) • Estancia en UCI (12 ECA y EO) • Estancia hospitalaria (8 ECA y EO) • Estancia en ventilación mecánica (7 ECA y EO) • Erradicación microbiológica (6 ECA y EO) • Mortalidad intrahospitalaria (14 ECA y EO) • Mortalidad en UCI (6 ECA y EO)
Kondo 2020	9/10	Abril 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad hospitalaria (9 ECA) • Logro de concentración plasmática objetivo (2 ECA) • Eventos adversos (3ECA) • Aparición de bacterias resistentes (1 ECA) • Cura clínica (9 ECA)
Fawaz 2020	6/11	Agosto 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (18 ECA y EO) • Cura clínica (17 ECA y EO) • Cura microbiológica (7 ECA y EO) • Eventos adversos (6 ECA y EO) • Estancia hospitalaria (15 ECA y EO)
Aboulatta 2020	6/10	Junio 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (9 ECA y EO) • Cura clínica (4 ECA y EO) • Estancia en UCI (7 ECA y EO) • Estancia hospitalaria (5 ECA y EO) • Duración de terapia antibiótica (5 ECA y EO)

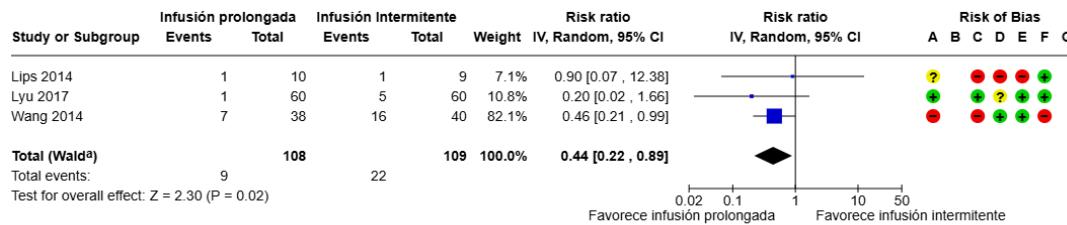
*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con 10 RS: Aboulatta 2020(134), Fawaz 2020(133), Kondo 2020(132), Wu 2020 (131), Kiran 2023(122), Li 2023(130), Lokhandwala 2023(129), Abdul-Aziz 2024(128), Lin 2024 (127) y Mu 2025(126).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Kiran 2023 (122), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios que reportaban como intervención el uso de infusiones continuas y prolongadas.

- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 3 ECA (n= 217) de **Lips 2014(121)**, **Wang 2014(123)** y **Lyu 2017(124)** que fueron incluidos dentro de las RS de Kiran 2023 y Wu 2020 y que consideraron como intervención la infusión prolongada de un betalactámico. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos con neumonía asociada intrahospitalaria o neumonía asociada al ventilador mecánico.
 - El **escenario clínico** fue hospitalario.
 - La **intervención** para el ECA de Lips 2014 fue imipenem/cilastatina dosis inicial de 1 g/1g en 30 min, seguida de 0,5 g/0,5 g infundido en 3 horas cada 6 horas; para el ECA de Wang 2014 fue Meropenem 500 mg cada 6 horas infundido en 3 horas; y, para el ECA de Lyu 2017 fue Piperacilina/tazobactam 4.5 g cada 6 horas en infundido de 3 horas.
 - El **comparador** para el ECA de Lips 2014 fue imipenem/cilastatina 1 g/1g cada 8 horas infundido en 30 minutos; para el ECA de Wang 2014 fue Meropenem 1 g cada 8 horas infundido en 1 hora; y, para el ECA de Lyu 2017 fue piperacilina/tazobactam 4.5 g cada 6 horas, infundido en 30 minutos.
 - El **desenlace** de mortalidad fue definido como la incidencia de muerte desde el enrolamiento hasta el final del seguimiento de cada estudio.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kiran 2023 (122), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:

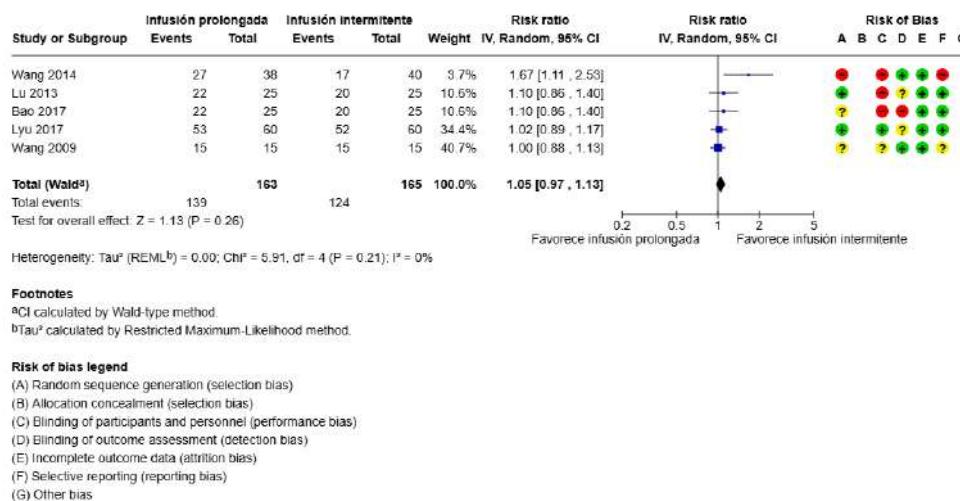

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Cura clínica:

- Para este desenlace se contó con 10 RS: Aboulatta 2020(134), Fawaz 2020(133), Kondo 2020(132), Wu 2020 (131), Kiran 2023(122), Li 2023(130), Lokhandwala 2023(129), Abdul-Aziz 2024(128), Lin 2024 (127) y Mu 2025(126).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Kiran 2023(122), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios que reportaban como intervención el uso de infusiones continuas y prolongadas.

- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 5 ECA (n= 328) de **Wang 2009(125)**, **Lü 2013(135)**, **Wang 2014(123)**, **Bao 2017(136)** y **Lyu 2017(124)** que fueron incluidos dentro de las RS de Kiran 2023, Wu 2020 y Fawaz 2020 y que consideraron como intervención la infusión prolongada de un betalactámico. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** y el **escenario clínico** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - La **intervención** para el ECA de Wang 2009 fue meropenem 500 mg cada 6 horas infundido en 3 horas; para el ECA de Lü 2013 fue piperacilina/tazobactam 4,5 g cada 6 horas infundido en 3 horas; y para el ECA de Bao 2017 fue piperacilina/tazobactam 4,5 g cada 6 horas infundido en 3 horas. La intervención para los ECA de Wang 2014 y Lyu 2017 fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El **comparador** para el ECA de Wang 2009 fue meropenem 1 gr cada 8 horas infundido en 1 hora; para el ECA de Lü 2013 fue piperacilina/tazobactam 4,5 g cada 6 horas infundido en 30 minutos; y para el ECA de Bao 2017 fue piperacilina/tazobactam 4,5 g cada 6 horas infundido en 30 minutos. El comparador para los ECA de Wang 2014 y Lyu 2017 fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El desenlace de cura clínica fue definido como curación o mejoría de todos los signos y síntomas causados por la infección evaluado hasta el final del seguimiento de cada estudio.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kiran 2023 (122), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:

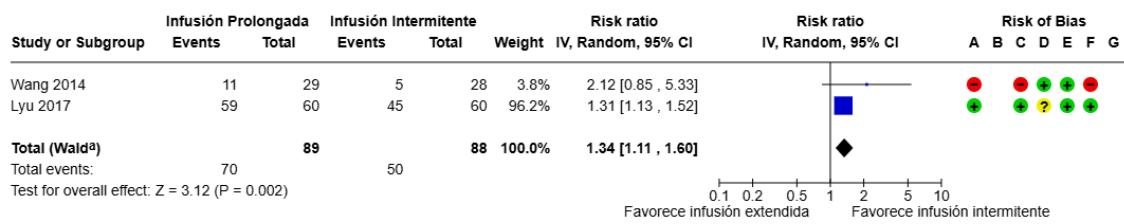


- Cura microbiológica

- Para este desenlace se contó con 5 RS: Fawaz 2020(133), Wu 2020 (131), Kiran 2023(122), Abdul-Aziz 2024(128) y Mu 2025(126).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Kiran 2023(122), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios que reportaban como intervención el uso de infusiones continuas y prolongadas.
- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 2 ECA (n= 177) de **Wang 2014(123)** y **Lyu 2017(124)** que fueron incluidos dentro de las RS de

Kiran 2023(122) y Wu 2020 (131) y que consideraron como intervención la infusión prolongada de un betalactámico. Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** y el **escenario clínico** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
- La **intervención** y el **comparador** para los ECA de Wang 2014(123) y Lyu 2017(124) fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
- El desenlace de cura microbiológica fue definido como la evidencia de erradicación del microorganismo causal de la infección.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kiran 2023 (122), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2022).
- Los resultados de este nuevo meta-análisis se presentan a continuación:


Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Evento adverso serio

- Para este desenlace solo se contó con la RS Kiran 2023(122).
- La RS de Kiran 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaban como intervención el uso de infusiones continuas y prolongadas, por ello se optó por tomar de referencia al ECA de Bao 2017 (136) (n=5) que fue el único incluido dentro de la RS de Kiran 2023 que consideró como intervención la infusión prolongada de un betalactámico. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población** y el **escenario clínico** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - La **intervención** y el **comparador** para el ECA de Bao 2017 fueron descritos en el desenlace de cura clínica.
 - El desenlace de evento adverso serio fue reportado por Bao como la presencia de falla renal, taquicardia y confusión durante el seguimiento de 14 días.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kiran 2023 (122), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2022).

- Evento adverso leve o moderado

- Para este desenlace solo se contó con la RS Kiran 2023 (122).

- La RS de Kiran 2023(122) presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaban como intervención el uso de infusiones continuas y prolongadas, por ello se optó por tomar de referencia al ECA de Bao 2017 (136) ($n =50$) que fue el único incluido dentro de la RS de Kiran 2023 que consideró como intervención la infusión prolongada de un betalactámico. Este tuvo las siguientes características:
 - La **población** y el **escenario clínico** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - La **intervención** y el **comparador** para el ECA de Bao 2017 fueron descritos en el desenlace de cura clínica.
 - El desenlace de evento adverso leve o moderado fue reportado por Bao como la presencia de molestias gastrointestinales, hipocalcemia, hipocalcemia, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia durante el seguimiento de 14 días.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kiran 2023 (122), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2022).
- Estancia hospitalaria
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Aboulatta 2020(134), Fawaz 2020(133), Wu 2020 (131), Li 2023(130) y Mu 2025(126).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Fawaz 2020(133), debido a que fue la única que incluyó a un ECA que reportó este desenlace y consideró como intervención la infusión prolongada de un betalactámico.
 - El ECA de Lü 2013(137) ($n =50$) tuvo las siguientes características:
 - La **población** y el **escenario clínico** y el escenario clínico fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - La **intervención** y el **comparador** para el ECA de Lü 2013 fueron descritos en el desenlace de cura clínica.
 - El **desenlace** de estancia hospitalaria fue reportado por Lü 2013 como el número total de días de hospitalización del paciente.
 - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Fawaz 2020 (133), debido a que, su búsqueda fue reciente (agosto 2019) y que en las RS posteriores no se encontraron ECA que evaluaran el desenlace y consideraran como intervención a la infusión prolongada de un betalactámico.
- Estancia hospitalaria en UCI:
 - Para este desenlace se contó con seis RS: Wu 2020(131), Aboulatta 2020(134), Li 2023(130), Mu 2025(126), Abdul-Aziz 2024(128) y Lokhandwala 2023(129).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Wu 2020(131), debido a que fue la única que incluyó a un ECA que reportó este desenlace y consideró como intervención la infusión prolongada de un betalactámico.
 - El ECA de Wang 2014(123) ($n =78$) tuvo las siguientes características:
 - La **población** y el **escenario clínico** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - La **intervención** y el **comparador** para el ECA de Wang 2014 fueron descritos en el desenlace de mortalidad.

- El **desenlace** de estancia hospitalaria en UCI fue reportado por Wang 2014 como el número total de días de hospitalización del paciente en UCI.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Wu 2020 (131), debido a que, su búsqueda fue reciente (diciembre 2018) y que en las RS posteriores no se encontraron ECA que evaluaran el desenlace y consideraran como intervención a la infusión prolongada de un betalactámico.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos.

Intervención: Infusión prolongada de betalactámicos (3 – 4 horas)

Comparador: Infusión intermitente de betalactámicos (30 – 60 min)

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** Elaboración propia a partir de los ECA de las RS de Kiran 2023(96) y Wu 2020(105).
- **Cura clínica:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Kiran 2023(96), Wu 2020(105) y Fawaz 2020(107).
- **Cura microbiológica:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Kiran 2023(96) y Wu 2020(105).
- **Evento adverso serio:** ECA de Bao 2017(110).
- **Evento adverso leve o moderado:** ECA de Bao 2017(110)
- **Estancia hospitalaria:** ECA de Lü 2013(109).
- **Estancia hospitalaria en UCI:** ECA de Wang 2014(99).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Infusión prolongada	Comparación: Infusión intermitente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad 7 - 30 días	Crítico	3 ECA (n=217)	9/108 (8,3%)	22/109 (20,2%)	RR 0,44 (0,22 a 0,89)	- 11 por 100 (-16 a - 2)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, podría ser que causemos una disminución importante en la mortalidad.
Cura clínica 7 – 30 días	Importante	5 ECA (n=328)	139/163 (85,3%)	124/165 (75,2%)	RR 1,05 (0,97 a 1,13)	+ 4 por 100 (- 2 a +10)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, con respecto a la cura clínica.
Cura Microbiológica 28 días	Importante	2 ECA (n= 177)	70/89 (78,7%)	50/88 (56,8%)	RR 1,34 (1,11 a 1,60)	+19 por 100 (+ 6 a +34)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, podría ser que causemos un aumento importante en la incidencia de cura microbiológica.
Evento adverso serio 14 días	Importante	1 ECA (n= 50)	5/25 (20,0%)	4/25 (16,0%)	RR 1,25 (0,38 a 4,12)	+4 por 100 (-10 a +50)	⊕○○○ Muy baja ^b	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar betalactámicos en infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, con respecto a los eventos adversos serios.
Evento adverso leve o moderado 14 días	Importante	1 ECA (n= 50)	11/25 (44,0%)	16/25 (64,0%)	RR 0,83 (0,64 a 1,06)	- 11 por 100 (-23 a +4)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	Al brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, probablemente causemos una disminución importante en el evento adverso leve o moderado.
Estancia hospitalaria NR	Importante	1 ECA (n=50)	Media: 6 días	Media: 8,2 días	-	DM - 2,2 días (-2,78 a -1,62)	⊕⊕○○ Baja ^d	Al brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, podría ser que causemos una disminución importante en la estancia hospitalaria.
Estancia hospitalaria en UCI NR	Importante	1 ECA (n= 78)	Media: 20 días	Media: 21 días	-	DM - 1 día (- 5,46 a + 3,46)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar betalactámicos por infusión prolongada en lugar de infusión intermitente, con respecto a la estancia hospitalaria en UCI.

Población: Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos.

Intervención: Infusión prolongada de betalactámicos (3 – 4 horas)

Comparador: Infusión intermitente de betalactámicos (30 – 60 min)

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** Elaboración propia a partir de los ECA de las RS de Kiran 2023(96) y Wu 2020(105).
- **Cura clínica:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Kiran 2023(96), Wu 2020(105) y Fawaz 2020(107).
- **Cura microbiológica:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Kiran 2023(96) y Wu 2020(105).
- **Evento adverso serio:** ECA de Bao 2017(110).
- **Evento adverso leve o moderado:** ECA de Bao 2017(110)
- **Estancia hospitalaria:** ECA de Lü 2013(109).
- **Estancia hospitalaria en UCI:** ECA de Wang 2014(99).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Infusión prolongada	Comparación: Infusión intermitente	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
--	-------------	---------------------------------	---	--	--------------------------------	------------------------	---------	-----------------

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado

* Seguimiento: durante la estancia hospitalaria

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI por 100 personas: Mortalidad: 1 evento, Cura clínica: 1 evento, Cura microbiológica: 1.9 evento, Evento adverso serio: 1.9 eventos, Evento adverso leve o moderado: 4.6 eventos, Estancia hospitalaria: 1 día, Estancia hospitalaria en UCI: 1 día.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó 2 niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: dado que menos del 50% del peso del metaanálisis estuvo compuesto por estudios con bajo riesgo de sesgo.
- b. Se disminuye 3 niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- c. Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el IC 95% del efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- d. Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia dado que el estudio tiene alto riesgo de sesgo.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):
Presentación:

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)?

Población:	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos
Intervención:	Infusión prolongada de betalactámicos (3 – 4 horas).
Comparador:	Infusión intermitente de betalactámicos (30 – 60 min)
Desenlaces:	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cura clínica • Cura microbiológica • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Eventos adversos serios • Eventos adversos leve o moderado
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Mortalidad 7 - 30 días	3 ECA (n=217)	RR 0,44 (0,22 a 0,89)	- 11 por 100 (-16 a - 2)	⊕⊕○○ Baja ^a
	Cura clínica 7 – 30 días	5 ECA (n=328)	RR 1,05 (0,97 a 1,13)	+ 4 por 100 (-2 a +10)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}
	Cura Microbiológica 28 días	2 ECA (n= 177)	RR 1,34 (1,11 a 1,60)	+19 por 100 (+ 6 a +34)	⊕⊕○○ Baja ^a
	Evento adverso leve o moderado 14 días	1 ECA (n= 50)	RR 0,83 (0,64 a 1,06)	- 11 por 100 (-23 a +4)	⊕⊕⊕○ Moderado ^c
	Estancia hospitalaria NR	1 ECA (n=50)	-	DM - 2,2 (-2,78 a - 1,62)	⊕⊕○○ Baja ^d
	Estancia hospitalaria en UCI NR	1 ECA (n= 78)	-	DM - 1 (- 5,46 a + 3,46)	⊕○○○ Muy baja ^{b,d}
	En resumen, en <i>personas con NIH/NAV</i> , por cada 100 personas a las que brindemos una infusión prolongada de betalactámicos en lugar de brindar una infusión intermitente: <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente causemos una disminución importante en el evento adverso leve o moderado. 				Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron moderados puesto que los tamaños de los efectos para mortalidad, cura microbiológica, evento adverso leve o moderado, y estancia hospitalaria fueron considerados clínicamente importantes, y la evidencia para el desenlace de cura clínica y estancia hospitalaria en UCI fue muy incierta.

	<ul style="list-style-type: none"> Podría ser que causemos una disminución importante en la mortalidad y estancia hospitalaria. Podría ser que causemos un aumento importante en la cura microbiológica La evidencia es muy incierta con respecto a la cura clínica y la estancia hospitalaria en UCI. 																									
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Número y Tipo de estudios</th><th>Efecto relativo (IC 95%)</th><th>Diferencia (IC 95%)</th><th>Certeza</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Evento adverso serio 14 días</td><td>1 ECA (n= 50)</td><td>RR 1.25 (0.38 a 4.12)</td><td>+4 por 100 (-10 a +50)</td><td> Muy baja^b</td></tr> </tbody> </table> <p>En resumen, en personas con NIH/NAV, por cada 100 personas a las que brindemos una infusión prolongada de betalactámicos en lugar de brindar una infusión intermitente, la evidencia es muy incierta con respecto al evento adverso serio.</p>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Evento adverso serio 14 días	1 ECA (n= 50)	RR 1.25 (0.38 a 4.12)	+4 por 100 (-10 a +50)	 Muy baja ^b	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales puesto que los tamaños de los efectos para el desenlace evento adverso serio fue muy incierta.														
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza																						
Evento adverso serio 14 días	1 ECA (n= 50)	RR 1.25 (0.38 a 4.12)	+4 por 100 (-10 a +50)	 Muy baja ^b																						
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<input type="radio"/> Muy baja <input checked="" type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad 7 - 30 días</td><td>Crítico</td><td> Baja^a</td></tr> <tr> <td>Cura clínica 7 - 30 días</td><td>Importante</td><td> Muy baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Cura Microbiológica 28 días</td><td>Importante</td><td> Baja^a</td></tr> <tr> <td>Evento adverso serio 14 días</td><td>Importante</td><td> Muy baja^b</td></tr> <tr> <td>Evento adverso leve o moderado 14 días</td><td>Importante</td><td> Moderado^c</td></tr> <tr> <td>Estancia hospitalaria NR</td><td>Importante</td><td> Baja^d</td></tr> <tr> <td>Estancia hospitalaria en UCI NR</td><td>Importante</td><td> Muy baja^{b,d}</td></tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>^a Se disminuyó 2 niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo: dado que menos del 50% del peso del metaanálisis estuvo compuesto por estudios con bajo riesgo de sesgo. .</p> <p>^b Se disminuye 3 niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.</p> <p>^c Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que el IC 95% del efecto absoluto atraviesa 1 DMI.</p> <p>^d Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia dado que el estudio tiene alto riesgo de sesgo.</p>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	Mortalidad 7 - 30 días	Crítico	 Baja ^a	Cura clínica 7 - 30 días	Importante	 Muy baja ^{a,b}	Cura Microbiológica 28 días	Importante	 Baja ^a	Evento adverso serio 14 días	Importante	 Muy baja ^b	Evento adverso leve o moderado 14 días	Importante	 Moderado ^c	Estancia hospitalaria NR	Importante	 Baja ^d	Estancia hospitalaria en UCI NR	Importante	 Muy baja ^{b,d}	La certeza del desenlace críticos fue baja.
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza																								
Mortalidad 7 - 30 días	Crítico	 Baja ^a																								
Cura clínica 7 - 30 días	Importante	 Muy baja ^{a,b}																								
Cura Microbiológica 28 días	Importante	 Baja ^a																								
Evento adverso serio 14 días	Importante	 Muy baja ^b																								
Evento adverso leve o moderado 14 días	Importante	 Moderado ^c																								
Estancia hospitalaria NR	Importante	 Baja ^d																								
Estancia hospitalaria en UCI NR	Importante	 Muy baja ^{b,d}																								
<p>El desenlace críticos (mortalidad), presentó un nivel de certeza de evidencia (muy baja).</p> <p>Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</p>																										
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																								
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que se abordaron los desenlaces críticos e importantes para los pacientes; sin embargo, no se descartó que pudiera haber otros desenlaces																								

		importantes como: mortalidad en UCI y recaída.																														
Balance de los efectos: ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Juicio</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Evidencia</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Consideraciones adicionales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px;"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador • Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce </td><td style="padding: 10px;"></td><td style="padding: 10px;">Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.</td></tr> </tbody> </table>			Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador • Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.																								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador • Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.																														
Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Juicio</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Evidencia</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Consideraciones adicionales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px;"> <input type="radio"/> Costos extensos • Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce </td><td style="padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;"></th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Intervención: Infusión prolongada</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Comparador: Infusión intermitente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Presentación</td><td style="padding: 5px;">Ampolla</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo unitario</td><td style="padding: 5px;">Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Duración del esquema</td><td style="padding: 5px;">7 días</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo total tratamiento por persona:</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costos indirectos relevantes</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Diferencia</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> </tbody> </table> </td><td style="padding: 10px;"> <p>El GEG consideró que la administración prolongada de betalactámicos podría tener un costo moderado superior a la infusión intermitente dada la necesidad de una bomba de infusión.</p> <p>Si bien es cierto que este dispositivo no es de uso exclusivo para la administración de betalactámicos sino también de otros medicamentos y podría ser usada por otros pacientes, su costo (entre S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) podría ser significativo en algunos establecimientos.</p> </td></tr> </tbody> </table>			Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	<input type="radio"/> Costos extensos • Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;"></th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Intervención: Infusión prolongada</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Comparador: Infusión intermitente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Presentación</td><td style="padding: 5px;">Ampolla</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo unitario</td><td style="padding: 5px;">Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Duración del esquema</td><td style="padding: 5px;">7 días</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo total tratamiento por persona:</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costos indirectos relevantes</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Diferencia</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> </tbody> </table>		Intervención: Infusión prolongada	Comparador: Infusión intermitente	Presentación	Ampolla		Costo unitario	Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas		Duración del esquema	7 días		Costo total tratamiento por persona:	Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58		Costos indirectos relevantes	<ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) 		Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. 		<p>El GEG consideró que la administración prolongada de betalactámicos podría tener un costo moderado superior a la infusión intermitente dada la necesidad de una bomba de infusión.</p> <p>Si bien es cierto que este dispositivo no es de uso exclusivo para la administración de betalactámicos sino también de otros medicamentos y podría ser usada por otros pacientes, su costo (entre S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) podría ser significativo en algunos establecimientos.</p>
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Costos extensos • Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;"></th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Intervención: Infusión prolongada</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Comparador: Infusión intermitente</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Presentación</td><td style="padding: 5px;">Ampolla</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo unitario</td><td style="padding: 5px;">Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Duración del esquema</td><td style="padding: 5px;">7 días</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costo total tratamiento por persona:</td><td style="padding: 5px;">Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58</td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Costos indirectos relevantes</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Diferencia</td><td style="padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. </td><td style="padding: 5px;"></td></tr> </tbody> </table>		Intervención: Infusión prolongada	Comparador: Infusión intermitente	Presentación	Ampolla		Costo unitario	Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49		Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas		Duración del esquema	7 días		Costo total tratamiento por persona:	Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58		Costos indirectos relevantes	<ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) 		Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. 		<p>El GEG consideró que la administración prolongada de betalactámicos podría tener un costo moderado superior a la infusión intermitente dada la necesidad de una bomba de infusión.</p> <p>Si bien es cierto que este dispositivo no es de uso exclusivo para la administración de betalactámicos sino también de otros medicamentos y podría ser usada por otros pacientes, su costo (entre S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) podría ser significativo en algunos establecimientos.</p>						
	Intervención: Infusión prolongada	Comparador: Infusión intermitente																														
Presentación	Ampolla																															
Costo unitario	Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49																															
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas																															
Duración del esquema	7 días																															
Costo total tratamiento por persona:	Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina: S/. 524.58																															
Costos indirectos relevantes	<ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) 																															
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> • Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión. 																															
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																																
<p><u>Definiciones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Juicio</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Evidencia</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Consideraciones adicionales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px;"> <input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce </td><td style="padding: 10px;"></td><td style="padding: 10px;"> <p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p> </td></tr> </tbody> </table>			Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p>																								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p>																														
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																																
<p><u>Definiciones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> • <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Juicio</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Evidencia</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">Consideraciones adicionales</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 10px;"> <input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce </td><td style="padding: 10px;"></td><td style="padding: 10px;"> <p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p> </td></tr> </tbody> </table>			Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales	<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p>																								
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																														
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad • Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el uso de la infusión prolongada en lugar de la infusión intermitente incrementaría la equidad ya que permitiría que todos los pacientes de los diversos establecimientos de salud reciban betalactámicos mediante una vía de administración que sólo era indicada por algunos especialistas.</p> <p>Adicionalmente, la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende del paciente.</p>																														

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí ● Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que el personal de salud mostraría una alta aceptabilidad hacia la administración prolongada de betalactámicos puesto que es una práctica que actualmente ya se emplea en la práctica clínica. <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que los pacientes probablemente mostrarían una alta aceptabilidad hacia el uso de la infusión prolongada bajo la perspectiva de que una infusión más constante de antibiótico podría generar mejorías en la salud del paciente.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no ● Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que la factibilidad de la administración en infusión prolongada de betalactámicos podría variar de acuerdo al tipo de medicamento que es adquirido para cada establecimiento de EsSalud. Esto debido a que la estabilidad física de los fármacos posterior a su reconstitución podría variar con la marca, son siendo todas las formulaciones aptas para una infusión prolongada.</p> <p>No obstante, el GEG señaló que previamente no se tuvo problemas en la administración prolongada de betalactámicos ni restricciones por parte del área de farmacovigilancia por lo que consideró que probablemente sí sea factible su implementación.</p> <p>Adicionalmente, el GEG señaló que los pacientes con NIH/NAV por lo general se encuentran en establecimientos de salud con una unidad de cuidados intensivos donde es posible encontrar disponibilidad de bombas de infusión dada la administración frecuente de otros medicamentos mediante este dispositivo.</p>

Resumen de los juicios:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con NIH/NAV, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad, cura microbiológica, eventos adversos leves y moderados y estancia hospitalaria fueron clínicamente importantes, y la evidencia fue muy incierta para la cura clínica y la estancia hospitalaria en UCI) y los daños se consideraron triviales (puesto que la evidencia fue muy incierta para la cura clínica). Por ello, se emitió una recomendación <i>a favor</i> del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue <i>condicional</i>.</p>	<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>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja </p>

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente *consideración* junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>El GEG consideró importante resaltar la importancia de verificar que el fármaco disponible cuente con la estabilidad química y física para una solución preparada para infusión usando cloruro de sodio al 0.9%, durante las 3 – 4 horas de infusión en las condiciones ambientales locales, dado que esto puede variar según el fabricante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 1: 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.

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?

Introducción

La duración adecuada de la terapia antibiótica es un aspecto clave en el manejo óptimo de la administración de antibióticos en pacientes con enfermedades graves como la NIH/NAV. Se ha reportado que los tratamientos demasiado largos pueden conllevar a costos innecesarios, incremento de eventos adversos y aparición de organismos resistentes; del mismo modo un tratamiento demasiado corto conlleva el riesgo de que el tratamiento fracase. La duración adecuada de la terapia antibiótica es un aspecto clave en el manejo óptimo de la administración de antibióticos en pacientes con enfermedades graves como la NIH/NAV. Se ha reportado que los tratamientos demasiado largos pueden conllevar a costos innecesarios, incremento de eventos adversos y aparición de organismos resistentes; del mismo modo un tratamiento demasiado corto conlleva el riesgo de que el tratamiento fracase(138,139).

Ante ello, la GPC de NIH/NAV del 2019 abordó la pregunta PICO N° 7 ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV?, para la actualización de la GPC, el GEG consideró abordar la comparación específica de un curso corto de tratamiento antibiótico (menor o igual a 8 días) en comparación con un curso de tratamiento de largo (mayor o igual a 10 días).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
5	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que reciben terapia antibiótica	Curso corto de tratamiento	Curso largo de tratamiento	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia • Recaída • Estancia en UCI • Estancia en Ventilación Mecánica • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

La búsqueda inicial para esta pregunta (PICO N° 7 de la GPC de NIH/NAV del 2019) se realizó en diciembre del 2017. Para actualizar la pregunta se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas entre enero del 2018 hasta febrero del 2025.

Se encontraron 3 RS publicadas como artículos científicos: Cheema 2023(140), Daghmouri 2023(141) y Kubo 2022(142). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Cheema 2023	8/10	Enero 2023	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (5 ECA) • Recurrencia (5 ECA) • Estancia en UCI (4 ECA) • Estancia en Ventilación Mecánica (4 ECA)
Daghmouri 2023	8/10	Setiembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (5 ECA) • Recurrencia (4 ECA) • Recaída (4 ECA) • Estancia en UCI (3 ECA) • Estancia en Ventilación Mecánica (3 ECA)
Kubo 2022	7/10	Marzo 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (4 ECA) • Recurrencia (3ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Daghmouri 2023(141). En esta búsqueda, se encontró el ECA de Mo 2024(139); sin embargo, este estudio tenía como objetivo evaluar la no inferioridad de brindar cursos de tratamiento corto personalizados (≤ 7 días) en comparación con una duración estándar de tratamiento ≥ 8 días, los cuales eran diferentes a los puntos de corte considerados por los ECA de la RS de Daghmouri 2023 (141) y establecidos para esta pregunta por el GEG.

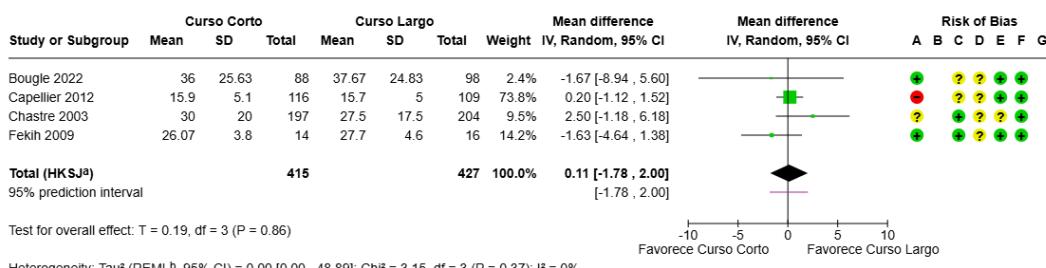
Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Cheema 2023(140), Daghmouri 2023(141) y Kubo 2022(142).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Daghmouri 2023**, debido a que, tuvo una aceptable calidad metodológica, es un estudio reciente, y además reportó los resultados de los metaanálisis por subgrupos, el estimador del efecto global para el desenlace mortalidad e incluyó mayor población.
 - Para este desenlace, la RS de Daghmouri 2023 realizó un MA de 5 ECA (n=1069). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población** fueron pacientes adultos con neumonía asociada al ventilador mecánico.
 - **El escenario** clínico fue hospitalario.
 - **La intervención** fue un curso corto de tratamiento antibiótico (≤ 8 días)
 - **El comparador** fue un curso largo de tratamiento antibiótico ($\geq 10 - 15$ días).
 - **El desenlace** de mortalidad fue definido como mortalidad a los 28 días.
 - Para actualizar la RS de Daghmouri 2023, durante febrero del 2025 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Mo 2025. Puesto que, los resultados de este ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, y tanto la definición de intervención como comparador fueron distintos a los demás ECA incluidos en el MA, se decidió considerar los resultados reportados en la RS de Daghmouri 2023.

- Para la tabla SoF, el efecto global reportado por Daghmouri 2023 (OR) se transformó a RR usando GRADEpro.
- Recurrencia
 - Para este desenlace se contó con tres RS: Cheema 2023(140), Daghmouri 2023(141) y Kubo 2022(142)
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Daghmouri 2023**, debido a que, tuvo una aceptable calidad metodológica, es un estudio reciente, y además reportó los resultados de los metaanálisis por subgrupos, el estimador del efecto global para el desenlace e incluyó mayor población.
 - Para este desenlace, la RS de Daghmouri 2023 realizó un MA de 4 ECA (n=842). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad.
 - **El desenlace** de recurrencia fue definido como sospecha clínica de neumonía asociada al ventilador mecánico después de al menos 48 h sin tratamiento efectivo y confirmada con cultivo microbiológico positivo.
 - Para actualizar la RS de Daghmouri 2023, durante febrero del 2025 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Mo 2025. Puesto que, los resultados de este ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, y tanto la definición de intervención como comparador fueron distintos a los demás ECA incluidos en el MA, se decidió considerar los resultados reportados en la RS de Daghmouri 2023.
 - Para la tabla SoF, el efecto global reportado por Daghmouri 2023 (OR) se transformó a RR usando GRADEpro.
- Recaída
 - Para este desenlace se contó con una RS: Daghmouri 2023(141).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Daghmouri 2023**, debido a que, tuvo una aceptable calidad metodológica, es un estudio reciente, y además reportó los resultados de los metaanálisis por subgrupos, el estimador del efecto global para el desenlace e incluyó mayor población.
 - Para este desenlace, la RS de Daghmouri 2023 realizó un MA de 4 ECA (n=1039). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad.
 - **El desenlace** de recaída fue definido como neumonía asociada a ventilador mecánico documentada microbiológicamente debido al mismo patógeno.
 - Para actualizar la RS de Daghmouri 2023, durante febrero del 2025 se realizó una búsqueda de novo de ECA. En dicha búsqueda se encontró 1 ECA: el de Mo 2025. Puesto que, los resultados de este ECA fueron consistentes con los resultados del MA original, y tanto la definición de intervención como comparador fueron distintos a los demás ECA incluidos en el MA, se decidió considerar los resultados reportados en la RS de Daghmouri 2023.
 - Para la tabla SoF, el efecto global reportado por Daghmouri 2023 (OR) se transformó a RR usando GRADEpro.

- Estancia en UCI
 - Para este desenlace se contó con dos RS: Cheema 2023(140) y Daghmouri 2023(141).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de **Daghmouri 2023**, debido a que, tuvo una aceptable calidad metodológica, es un estudio reciente, y además reportó los resultados de los metaanálisis por subgrupos, el estimador del efecto global para el desenlace e incluyó mayor población.
 - Para este desenlace, la RS de Daghmouri 2023 realizó un MA de 4 ECA (n=842). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad.
 - **El desenlace** de estancia en UCI fue definido como el número de días de estancia en UCI.
 - La RS de Daghmouri 2023 solo presentó el valor del estimador global en los resultados y no presentó el MA, debido a ello, se realizó un nuevo MA incluyendo los ECA de Bougle 2022(143), Capellier 2012(144), Chastre 2003(145) y Fekih 2009(146) incluidos originalmente en la RS de Daghmouri 2023. Los resultados de este metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

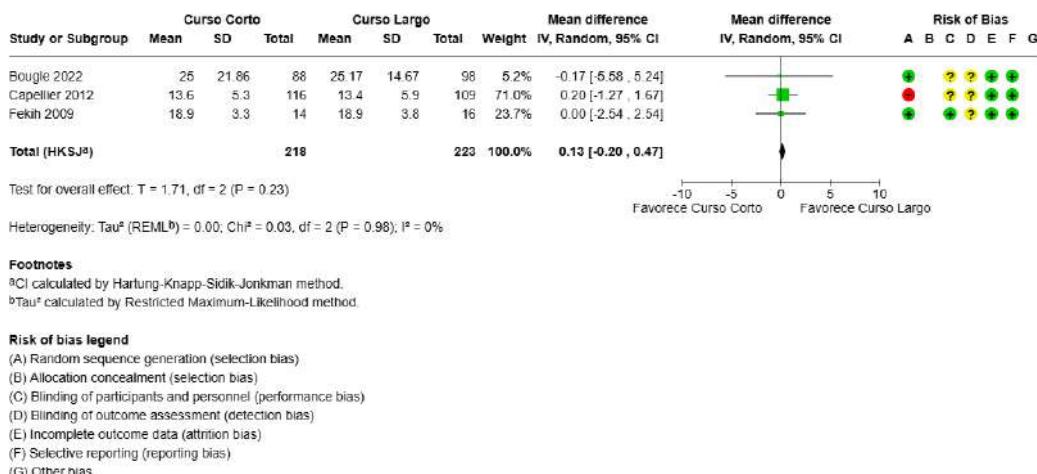
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Estancia en ventilación mecánica

- Para este desenlace se contó con dos RS: Cheema 2023(140) y Daghmouri 2023(141).
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Daghmouri 2023**, debido a que, tuvo una aceptable calidad metodológica, es un estudio reciente, y además reportó los resultados de los metaanálisis por subgrupos, el estimador del efecto global para el desenlace e incluyó mayor población.
- Para este desenlace, la RS de Daghmouri 2023 realizó un MA de 3 ECA (n=441). Estos tuvieron las siguientes características:
 - **La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador** fueron descritos en el desenlace previo de mortalidad.
 - **El desenlace** de estancia en ventilación mecánica fue definido como el número de días de estancia con ventilación mecánica.

- La RS de Daghmouri 2023 solo presentó el valor del estimador global en los resultados y no presentó el MA, debido a ello, se realizó un nuevo MA incluyendo los ECA de Bougle 2022(143), Capellier 2012(144) y Fekih 2009(146) incluidos previamente en la RS de Daghmouri 2023. Los resultados de este metaanálisis se presentan a continuación:



- Eventos adversos:
 - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Pacientes adultos con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada al ventilador mecánico

Intervención: Curso de tratamiento antibiótico corto (≤ 8 días)

Comparador: Curso de tratamiento antibiótico largo (≥ 10 días)

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** RS Daghmouri 2023 (116)
- **Recurrencia:** RS Daghmouri 2023 (116)
- **Recaída:** RS Daghmouri 2023 (116)
- **Estancia en UCI:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Daghmouri 2023 (116)
- **Estancia en VM:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Daghmouri 2023 (116)
- **Eventos adversos:** No se encontró evidencia que evalúe este desenlace.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Curso corto	Comparación: Curso largo	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad (media de tiempo de seguimiento: 28 días)	Criticó	5 ECA (n=1069)	120/530 (22,6%)	105/539 (19,5%)	RR: 1,18 (0,93 a 1,48)	+4 por 100 (-1 a +9)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la mortalidad.
Recurrencia (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	Importante	4 ECA (n=842)	86/415 (20,7%)	65/427 (15,2%)	RR 1,38 (0,97 a 1,91)	+6 por 100 (0 a +14)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la recurrencia.
Recaída* (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	Importante	4 ECA (n=1039)	56/516 (10,9%)	41/523 (7,8%)	RR 1,40 (0,94 a 2,03)	+3 por 100 (0 a +8)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la recaída.
Estancia hospitalaria en UCI (seguimiento: durante la hospitalización)	Importante	4 ECA (n=842)	Media 27,25 días	Media 27,14 días	-	DM: +0,11 días (-1,78 a +2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a los días de estancia en UCI.
Estancia en VM (seguimiento: durante la hospitalización)	Importante	3 ECA (n=441)	Media 19,29 días	Media 19,16 días	-	DM: +0,13 días (-0,2 a +0,47)	⊕⊕○○ Baja ^a	Al brindar curso de tratamiento corto comparado con un curso largo, podría ser que no causemos un efecto importante en la estancia en VM.
Eventos adversos	Improtante	No se encontró evidencia.						

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **UCI:** Unidad de cuidados intensivos; **VM:** Ventilación mecánica.

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

DMI por 100 personas: Mortalidad: 1 evento, Recurrencia: 1 evento, Recaída: 1 evento, Estancia hospitalaria en UCI: 1 día, Estancia en VM: 1 día.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se bajó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que menos del 50% del peso del metaanálisis está conformado por estudios con bajo riesgo de sesgo.
- Se bajó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el IC 95% del RA cruza un DMI.
- Se bajó dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el IC 95% del RA cruza 2 DMI.

Notas:

- Para el desenlace de mortalidad, sólo los estudios Fekih 2008 y Kollef 2012 presentan un bajo riesgo de sesgo y ambos representaron el 24.4% del peso del metaanálisis.
- Para el desenlace de recurrencia, sólo el estudio de Fekih 2008 presenta un bajo riesgo de sesgo y representó el 4.7% del peso del metaanálisis

- Para el desenlace de recaída, sólo el estudio de Kollef 2012 presenta un bajo riesgo de sesgo y representó el 23.0% del peso del metaanálisis.
- Para el desenlace de estancia en UCI, sólo el estudio de Fekih 2008 presenta un bajo riesgo de sesgo y representó el 14.2% del peso del metaanálisis
- Para el desenlace de estancia en VM, sólo el estudio de Fekih 2008 presenta un bajo riesgo de sesgo y representó el 23.7% del peso del metaanálisis
- A pesar de que los ECA incluidos para la evaluación de cada desenlace sólo incluía población con NAV, el GEG consideró que no se debía bajar un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta dado que al ser la NAV un escenario con un peor pronóstico para el paciente, comparado con una NIH (No asociada a ventilador mecánico), es razonable considerar que los hallazgos obtenidos con esta población puedan ser aplicables tanto para pacientes con NAV como aquellos con NIH no asociada al ventilador mecánico. Adicionalmente, otras guías de práctica clínica elaboradas por la IDSA 2016(2), KATRD 2024(34) y AWMF 2024(35) han emitido recomendaciones sobre la duración del tratamiento antibiótico en NIH a partir de estudios que incluyen únicamente pacientes con NAV.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):
Presentación:

En adultos con NIH o NAV que reciben terapia antibiótica, ¿se debería administrar un curso corto o un curso largo del tratamiento antibiótico?	
Población:	Pacientes adultos con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria y neumonía asociada al ventilador mecánico
Intervención:	Curso de tratamiento antibiótico corto (< 8 días)
Comparador:	Curso de tratamiento antibiótico largo (> 10 días)
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Recurrencia • Recaída • Estancia en UCI • Estancia en VM • Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces <i>(tiempo de seguimiento)</i>	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con NIH/NAV los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales debido a que no se encontró evidencia para los desenlaces de beneficios.
	Eventos adversos	No se encontró evidencia para el desenlace				
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio		Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces <i>(tiempo de seguimiento)</i>	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	En adultos con NIH/NAV los daños de brindar un curso de tratamiento antibiótico en lugar de un curso largo se consideraron triviales puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad, recurrencia, recaída, estancia en UCI y estancia en VM no fueron clínicamente importantes.
	Mortalidad (media de tiempo de seguimiento: 28 días)	5 ECA	RR: 1,18 (0,93 a 1,48)	4 más por 100 (-1 a +9)	Muy baja 	
	Recurrencia (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	4 ECA	RR 1,38 (0,97 a 1,91)	6 más por 100 (0 a +14)	Muy baja 	
	Recaída (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	4 ECA	RR 1,40 (0,94 a 2,03)	3 más por 100 (0 a +8)	Muy baja 	
	Estancia en UCI (seguimiento: durante la hospitalización)	4 ECA	-	DM: +0,11 (-1,78 a +2)	Muy baja 	
	Estancia en VM (seguimiento: durante la hospitalización)	3 ECA	-	DM: + 0,13 (-0,2 a + 0,47)	Baja 	
En resumen, en <i>personas con NIH/NAV</i> , por cada 100 personas a las que brindemos un curso de tratamiento corto en lugar de brindar un curso de tratamiento largo						

- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la mortalidad.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la recaída.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a la recurrencia.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar un curso de tratamiento antibiótico corto en lugar de un curso largo, con respecto a los días de estancia en UCI.
- Al brindar curso de tratamiento corto comparado con un curso largo, podría ser que no causemos un efecto importante en la estancia en VM.

Certeza de la evidencia:
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	La certeza del desenlace crítico fue muy baja.
	Mortalidad (media de tiempo de seguimiento: 28 días)	Crítico	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b}	
	Recurrencia (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	
	Recaída (rango de seguimiento: 28 a 90 días)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	
	Estancia en UCI (seguimiento: durante la hospitalización)	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{a,c}	
	Estancia en VM (seguimiento: durante la hospitalización)	Importante	⊕⊕○○ Baja ^a	
Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> Se bajó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que menos del 50% del peso del metaanálisis está conformado por estudios con bajo riesgo de sesgo Se bajó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el IC 95% del RA cruza un DMI. Se bajó dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el IC 95% del RA cruza 2 DMI. 				
El desenlace crítico (mortalidad), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).				

Desenlaces importantes para los pacientes:
 ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces importantes: eventos adversos (injuria renal) o infección posterior debido a organismos resistentes.	

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente no favorece a la intervención ni al comparador.
---	--	---

Uso de recursos: ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Acorde al informe técnico: Medicamento de alto impacto económico en EsSalud 2024, el precio de algunos medicamentos de alto consumo puede fluctuar considerablemente dependiendo de la ubicación donde sea adquirido (16), entre el listado de estos medicamentos se encuentra el Meropenem 500mg, un medicamento ampliamente usado para el tratamiento de NIH/NAV, los cuales dependen del agente etiológico, pueden incluir la administración de múltiples antibióticos e incluso requerir ajustes en las dosis en función de las condiciones clínicas del paciente.	El GEG consideró que el uso de recursos puede variar debido a la diversidad de esquemas terapéuticos empleados en el tratamiento de pacientes con NIH/NAV, los cuales dependen del agente etiológico, pueden incluir la administración de múltiples antibióticos e incluso requerir ajustes en las dosis en función de las condiciones clínicas del paciente. Asimismo, el GEG señaló que el costo de adquisición de algunos antibióticos podría variar entre las distintas redes asistenciales e incluso fluctuar a lo largo del tiempo debido a los procedimientos de compra establecidos por EsSalud. Por ello, el GEG concluyó que, aunque la reducción en el uso de antibióticos podría generar un ahorro en costos directos, la utilización de recursos sigue siendo variable debido a la heterogeneidad de esquemas de tratamiento y la variabilidad en los costos de adquisición de antibióticos, tanto según red asistencial como por proceso de compra.

Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?		
<u>Definiciones</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) • Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc) 		
<u>Consideraciones adicionales</u>		

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando que tanto brindar un curso de tratamiento corto como uno largo se realizan en un mismo escenario clínico (paciente hospitalizado, o en unidad de cuidados intensivos) probablemente no tenga impacto en la equidad.

Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no		Personal de salud:

<input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que habría una alta aceptabilidad por el curso de tratamiento corto por parte del personal de salud debido a que es el tipo de tratamiento que actualmente se viene usando. <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que habría una alta aceptabilidad por el curso de tratamiento corto por parte de los pacientes debido a que implicaría una menor exposición a antibióticos lo que es usualmente preferido por los pacientes.
---	---

Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG considera que al optar por un curso de tratamiento corto sería más factible de implementar que un curso de tratamiento largo puesto que implica un menor uso de recursos.

Resumen de los juicios:

		JUICIOS					
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendación y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con NIH/NAV, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron triviales (puesto que no se encontró evidencia sobre los desenlaces de beneficio) y los daños se consideraron triviales (puesto que la mortalidad, recaída, recurrencia, estancia en UCI y estancia en VM no fueron clínicamente importantes). Sin embargo, el GEG consideró que al evidenciarse la no existencia de diferencias significativas entre brindar un curso de tratamiento corto y uno largo, la menor exposición a un tratamiento antibiótico podría ser beneficioso para el paciente(138). Por ello, se emitió una recomendación <i>a favor</i> del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza:</p> <p>Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue <i>condicional</i>.</p>	<p>En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto (≤ 8 días), en lugar de un curso largo (≥ 10 días), salvo en situaciones clínicas específicas que justifiquen la necesidad de una duración mayor.</p> <p>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza de la evidencia: muy baja</p> <p>⊕○○○</p>

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente *consideración* junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>Se consideró la posibilidad de brindar un tratamiento antibiótico individualizado y que pueda extenderse debido a lo siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las enfermedades pulmonares estructurales como la fibrosis quística, el enfisema grave o las bronquiectasias pueden constituir un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por organismos multidrogoresistentes(147), asimismo, los cambios en la arquitectura pulmonar creados por estas enfermedades pueden crear reservorios crónicos que requieran una terapia más prolongada de la habitual(148). • La cavidad de pus rodeada por una barrera física constituida por una cápsula fibrosa y tejido necrótico sumado a la vascularización 	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 1: La duración del tratamiento antibiótico en pacientes con NIH o NAV debe ser individualizada y puede extenderse en presencia de las siguientes condiciones clínicas: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias. • Abscesos pulmonares. • Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y/o shock séptico. • Bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes o <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (SARM) concomitantes. • Pacientes inmunocomprometidos.

Justificación	Consideración
<p>deficiente dificulta la penetración óptima de los antibióticos sistémicos(149).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tanto la guía IDSA(2) como ERS/ESICM/ESCMID(95) han considerado que SDRA grave y/o shock séptico, por la gravedad del cuadro clínico y la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica podrían requerir de un tratamiento antibiótico prolongado sobre todo si se presenta una mala evolución clínica. • La presencia de una bacteriemia concomitante por un microorganismo multirresistente como el SAMR puede conllevar con mayor frecuencia a que se requiera un tratamiento prolongado por su difícil erradicación (150) • En pacientes inmunocomprometidos, se requiere un curso de tratamiento antibiótico más prolongado para compensar la respuesta inmune deficiente y asegurar la erradicación completa del patógeno(151) 	

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?

Introducción

La PCT es un precursor de la calcitonina que actúa como un mediador de la respuesta inflamatoria de forma similar a la IL-6 y la IL-8 o TNF- α (152). Su rol como biomarcador en pacientes con infecciones bacterianas y sepsis ha sido estudiado ampliamente en los últimos años con resultados prometedores(153,154); asimismo, el 2017 la FDA autorizó el uso de la PCT para determinar el inicio y suspensión de antibióticos en pacientes con infecciones de las vías respiratorias bajas, como la neumonía adquirida en la comunidad, y en pacientes con sepsis(155).

A pesar de ello, el rol de la PCT para guiar el tratamiento en pacientes con NIH/NAV aún no es claro. Con relación al uso de la PCT para dar término al tratamiento antibiótico, las GPC más recientes han emitido recomendaciones condicionales a su uso, señalando que el uso de la PCT pudiera ser considerado para acortar el tiempo de tratamiento en aquellos pacientes con terapias individualizadas superiores a los 8 días(34,35).

A partir de la pregunta clínica 8 de la presente guía, se estableció la posibilidad de brindar cursos de tratamiento antibiótico largo a aquellos pacientes con condiciones clínicas específicas como la enfermedad pulmonar estructural, abscesos pulmonares, pacientes con SDRA grave y/o shock séptico y pacientes con bacteriemia por bacterias gram negativas multirresistentes y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina/oxacilina (SAMR). Ante ello, el GEG consideró oportuno evaluar si el uso de la PCT adicional a los criterios clínicos podría ser mejor que, sólo usar los criterios clínicos para determinar la suspensión de la terapia antibiótica en aquellos pacientes con esquemas de tratamiento largo.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
6	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV e indicación de terapia antibiótica por más de 8 días	Criterios clínicos + PCT o solo PCT	Criterios clínicos	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Mortalidad intrahospitalaria <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración de terapia antibiótica - Recurrencia - Estancia hospitalaria en UCI - Estancia hospitalaria

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el inicio de los tiempos hasta la marzo del 2025.

Se encontraron 5 RS publicadas como artículos científicos: Papp 2023(156), Elnajdy 2022(157), Gutierrez-Pizarraya 2022(158), Arulkumaran 2020(159) y Anaraki 2020(160). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Papp 2023	9/11	Noviembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (16 ECA) • Duración de tratamiento ATB (21 ECA) • Recurrencia (12 ECA) • Infección secundaria (9 ECA) • Mortalidad intrahospitalaria (11 ECA) • Mortalidad en UCI (8 ECA) • Estancia en UCI (20 ECA) • Estancia hospitalaria (14 ECA)
Elnajdy 2022	6/11	Julio 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (3 ECA) • Duración de tratamiento ATB (9 ECA) • Duración de tratamiento ATB solo VAP (2 ECA) • Recurrencia (6 ECA)
Gutierrez-Pizarraya 2022	7/11	Diciembre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (12 ECA) • Duración de tratamiento ATB (5 ECA) • Estancia en UCI (4 ECA)
Arulkumaran 2020	9/11	Diciembre 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (14 ECA) • Duración de tratamiento ATB (14 ECA) • Infección secundaria (6 ECA)
Anaraki 2020	8/11	Setiembre 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (10 ECA) • Duración de tratamiento ATB (10 ECA) • Estancia en UCI (11 ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

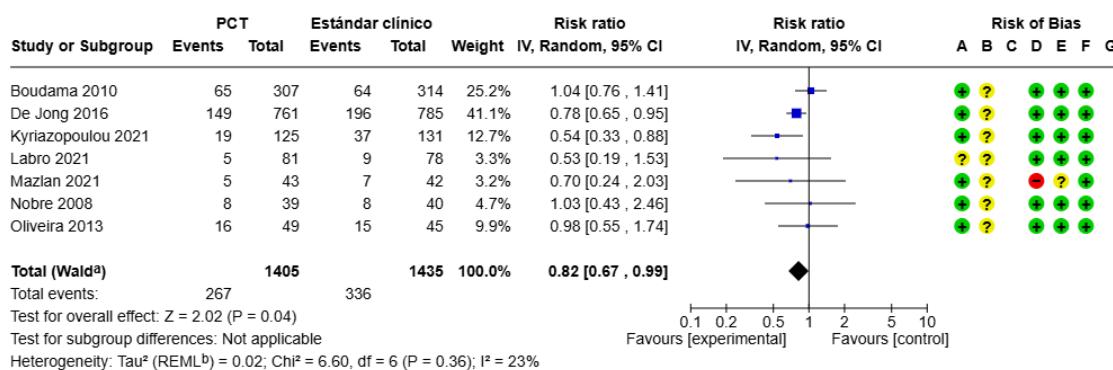
Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con cinco RS: Papp 2023(156), Elnajdy 2022(157), Gutierrez-Pizarraya 2022(158), Arulkumaran 2020(159) y Anaraki 2020(160).
 - Se decidió tomar como referencia la RS de Papp 2023(156), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
 - La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento

de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 7 ECA (n= 2840). Estos tuvieron las siguientes características:

- La **población** fueron pacientes adultos con neumonía asociada al ventilador mecánico Labro 2021(161) (riesgo de sesgo moderado), Mazlan 2021(162) (riesgo de sesgo alto) o sepsis (no de origen quirúrgico) siempre que el estudio presente un riesgo de sesgo bajo.
- El **escenario clínico** fue hospitalario.
- La **intervención** fue el uso de criterios clínicos y PCT o PCT solo para suspender el tratamiento antibiótico.
- El **comparador** fue suspender el tratamiento antibiótico usando únicamente criterios clínicos.
- El **desenlace** de mortalidad fue definido como mortalidad a los 28 días.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

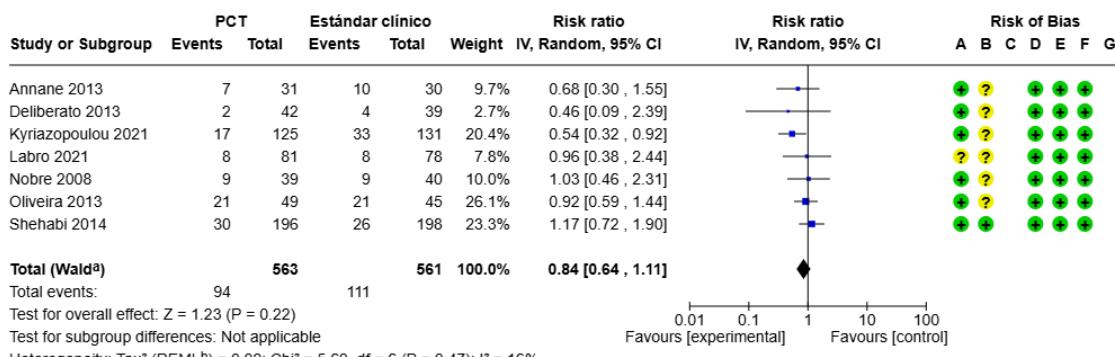
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

• Mortalidad intrahospitalaria

- Para este desenlace se contó sólo con la RS Papp 2023(156).
- La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 7 ECA (n= 1124). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** de mortalidad intrahospitalaria fue definido como mortalidad por todas las causas dentro de la estancia hospitalaria.

- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

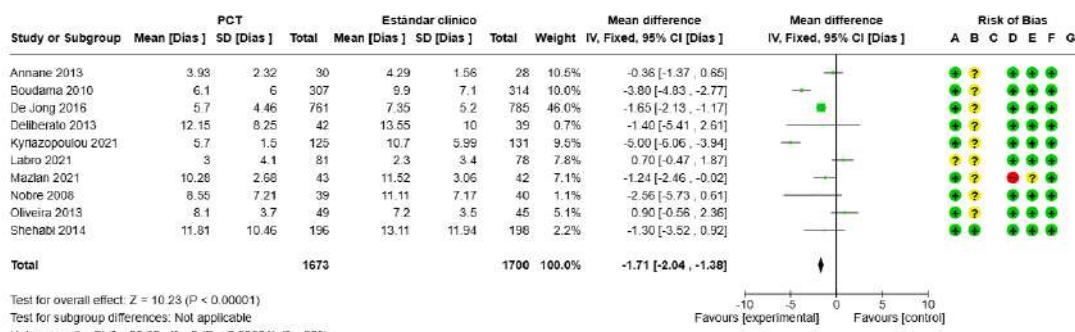
^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Duración de tratamiento antibiótico

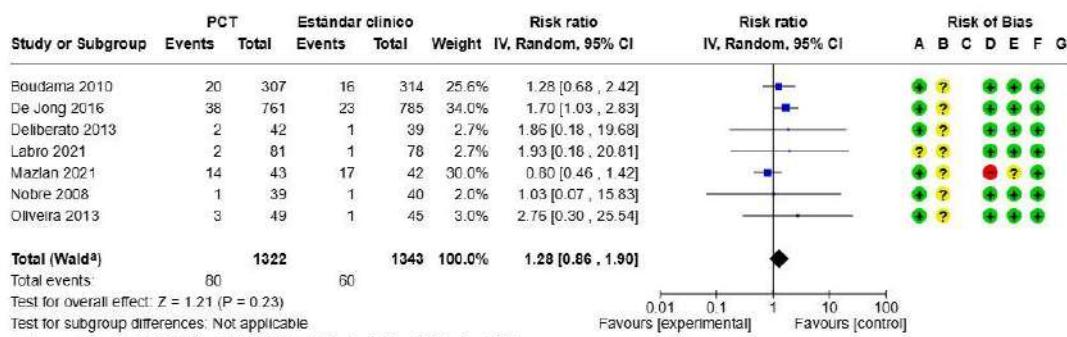
- Para este desenlace se contó con cinco RS: Papp 2023(156), Elnajdy 2022(157), Gutierrez-Pizarraya 2022(158), Arulkumaran 2020(159) y Anaraki 2020(160).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Papp 2023(156), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 10 ECA (n= 3373). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** de duración de tratamiento antibiótico fue definido como el número de días en los que el paciente recibió terapia antibiótica durante la estancia hospitalaria.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Recurrencia

- Para este desenlace se contó con dos RS: Papp 2023(156), Elnajdy 2022(157).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Papp 2023(156), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 7 ECA (n= 2665). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** de recurrencia fue definido como sospecha clínica de neumonía asociada al ventilador mecánico después de 48 horas sin tratamiento efectivo y confirmada con cultivo microbiológico positivo.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

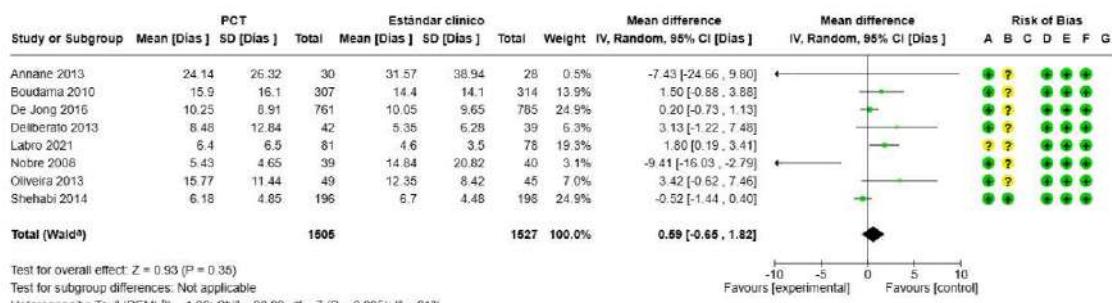
^bTau² calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Estancia hospitalaria en UCI:

- Para este desenlace se contó con tres RS: Papp 2023(156), Gutierrez-Pizarraya 2022(158) y Anaraki 2020(160). Se decidió tomar como referencia la RS de Papp 2023(156), debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios.
- La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 8 ECA (n= 3032). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población**, el **escenario clínico**, la **intervención**, y el **comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El **desenlace** de estancia hospitalaria en UCI fue definido como el número de días en los que el paciente permaneció en UCI durante su estancia hospitalaria.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

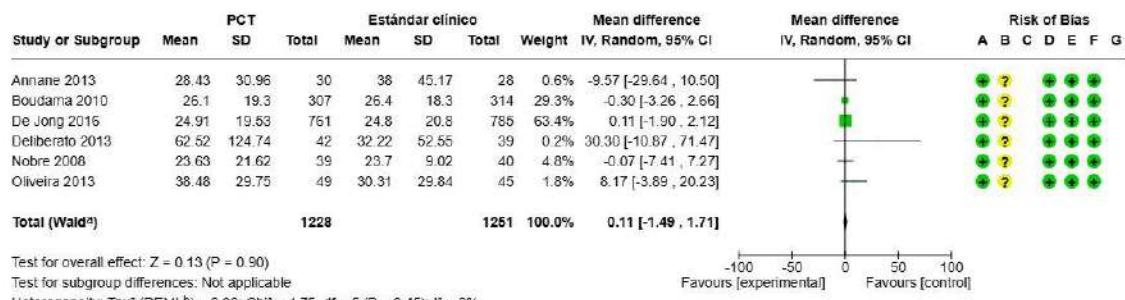
^b τ^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Estancia hospitalaria:

- Para este desenlace se contó sólo con la RS Papp 2023(156)
- La RS de Papp 2023 presentó de manera conjunta los resultados de estudios que reportaba el uso de PCT para inicio de tratamiento, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades críticas, por ello se optó por realizar un nuevo metaanálisis a partir de 6 ECA (n= 2479). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La población, el escenario clínico, la intervención, y el comparador fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El desenlace de estancia hospitalaria fue definido como el número de días de duración de la estancia hospitalaria del paciente.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Papp 2023(156), debido a que, su búsqueda fue reciente (noviembre 2022).
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

^b τ^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Pacientes adultos de 18 años a más con NIH/NAV e indicación de terapia antibiótica por más de 8 días

Intervención: Uso de criterios clínicos y PCT o PCT solo para suspender el tratamiento antibiótico.

Comparador: Suspender el tratamiento antibiótico usando únicamente criterios clínicos

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Mortalidad intrahospitalaria:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Duración de tratamiento antibiótico:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Recurrencia:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Estancia hospitalaria en UCI:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Estancia hospitalaria:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Criterios clínicos + PCT o PCT solo	Comparación: Criterios clínicos	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad 28 días	Crítico	7 ECA (n=2840)	267/1405 (19,0%)	336/1435 (23,4%)	RR 0,82 (0,67 a 0,99)	- 4 por 100 (de -8 a -0)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Al usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar, probablemente causemos una disminución importante en la mortalidad a 28 días.
Mortalidad intrahospitalaria*	Crítico	7 ECA (n= 1124)	94/563 (16,7%)	111/561 (19,8%)	RR 0,84 (0,64 a 1,11)	- 3 por 100 (de -7 a +2)	⊕○○○ Muy Baja ^b	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar, con respecto a la mortalidad intrahospitalaria.
Duración de tratamiento ATB (días)*	Importante	10 ECA (n=3373)	Media: 7,5 días	Media: 9,1 días	-	DM - 1,57 días (- 2,83 a - 0,31)	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	Al usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar, probablemente causemos una disminución importante en la duración del tratamiento.
Recurrencia*	Importante	7 ECA (n= 2665)	80/1322 (6,1%)	60/1343 (4,5%)	RR 1,28 (0,86 a 1,90)	+ 1 por 100 (de -1 a +4)	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}	Al usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB en lugar de usar criterios estándar, podría ser que causemos un aumento importante en la recurrencia, pero la evidencia es muy incierta
Estancia hospitalaria en UCI (días)*	Importante	8 ECA (n=3032)	Media: 13,1 días	Media: 12,5 días	-	DM +0,59 días (- 0,65 a +1,82)	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}	Al usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar, podría ser que no causemos un efecto importante en la duración de la estancia en UCI.
Estancia hospitalaria (días)*	Importante	6 ECA (n= 2479)	Media: 29,3 días	Media: 29,2 días	-	DM + 0,11 días (- 1,49 a +1,71)	⊕○○○ Muy baja ^b	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de usar los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar, con respecto a la estancia hospitalaria.

Población: Pacientes adultos de 18 años a más con NIH/NAV e indicación de terapia antibiótica por más de 8 días

Intervención: Uso de criterios clínicos y PCT o PCT solo para suspender el tratamiento antibiótico.

Comparador: Suspender el tratamiento antibiótico usando únicamente criterios clínicos

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Mortalidad intrahospitalaria:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Duración de tratamiento antibiótico:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Recurrencia:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Estancia hospitalaria en UCI:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).
- **Estancia hospitalaria:** Elaboración propia a partir de los ECA de la RS de Papp 2023 (132).

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Criterios clínicos + PCT o PCT solo	Comparación: Criterios clínicos	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
---------------------------------------	-------------	---------------------------	--	------------------------------------	--------------------------	---------------------	---------	-----------------

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **ATB:** antibiótico, **PCT:** Procalcitonina, **UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

* Seguimiento: durante la estancia hospitalaria.

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI por cada 100 personas: Mortalidad: 1, Mortalidad intrahospitalaria: 1 día, Duración del tratamiento antibiótico: 1 día, Recurrencia: 1 evento., Estancia hospitalaria en UCI: 1 día, Estancia hospitalaria: 1 día.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó un nivel por imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI.
- b. Se disminuyó tres niveles por imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI.
- c. Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo.
- d. Se disminuyó un nivel por inconsistencia: < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales (RA o DM) se ubican del mismo lado del MID que el estimado global.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):
Presentación:

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?

Población:	Pacientes adultos de 18 años a más con NIH/NAV e indicación de terapia antibiótica por más de 8 días
Intervención:	Uso de criterios clínicos y PCT o PCT solo para suspender el tratamiento antibiótico.
Comparador:	Uso de PCT para suspender el tratamiento antibiótico usando únicamente criterios clínicos
Desenlaces:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a 28 días • Mortalidad intrahospitalaria • Duración de terapia antibiótica • Recurrencia • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Mortalidad 28 días	7 ECA (n=2840)	RR 0,82 (0,67 a 0,99)	- 4 por 100 (de -8 a -0)	 Moderado ^a
	Mortalidad intrahospitalaria*	7 ECA (n= 1124)	RR 0,84 (0,64 a 1,11)	- 3 por 100 (de -7 a +2)	 Muy Baja ^b
	Duración de tratamiento ATB (días)*	10 ECA (n=3373)	-	DM - 1,57 (- 2,83 a -0,31)	 Moderado ^a
	<p>En resumen, en <i>personas con NIH/NAV</i>, por cada 100 personas a las que usemos los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probablemente causemos una disminución importante en la mortalidad a 28 días, y en la duración del tratamiento. • La evidencia es muy incierta con respecto a la mortalidad intrahospitalaria. 				

Daños:					
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Recurrencia*	7 ECA (n= 2665)	RR 1,28 (0,86 a 1,90)	+ 1 por 100 (de -1 a +4)	 Muy baja ^{b,c}

	Estancia hospitalaria en UCI (días)*	8 ECA (n=3032)	-	DM +0,59 (- 0,65 a +1,82)	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}	no fueron considerados clínicamente importantes, y la evidencia para los desenlaces recurrencia y estancia hospitalaria fue muy incierta.
	Estancia hospitalaria (días)*	6 ECA (n= 2479)	-	DM +0,11 (- 1,49 a +1,71)	⊕○○○ Muy baja ^b	

En resumen, en *personas con NIH/NAV*, por cada **100** personas a las que usemos los valores de PCT para detener el tratamiento ATB, en lugar de usar criterios estándar:

- Podría ser que no causemos un efecto importante en la duración de la estancia en UCI.
- La evidencia es muy incierta con respecto a la recurrencia y la estancia hospitalaria.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)	Importancia	Certeza	La certeza más baja entre los desenlaces críticos fue muy baja.	
	Mortalidad 28 días	Crítico	⊕⊕⊕○ Moderado ^a		
	Mortalidad intrahospitalaria*	Crítico	⊕○○○ Muy Baja ^b		
	Duración de tratamiento ATB (días)*	Importante	⊕⊕⊕○ Moderado ^a		
	Recurrencia*	Importante	⊕○○○ Muy baja ^{b,c}		
	Estancia hospitalaria en UCI (días)*	Importante	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}		
	Estancia hospitalaria (días)*	Importante	⊕○○○ Muy baja ^b		
Explicaciones de la certeza de evidencia: ^a Se disminuyó un nivel por imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 1 DMI. ^b Se disminuyó tres niveles por imprecisión: IC95% de efecto absoluto atraviesa 2 DMI. ^c Se disminuyó un nivel por riesgo de sesgo: 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo. ^d Se disminuyó un nivel por inconsistencia: < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales (RA o DM) se ubican del mismo lado del MID que el estimado global.					
Los desenlaces críticos (mortalidad y mortalidad intrahospitalaria), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).					

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que se abordaron los desenlaces críticos e importantes para los pacientes; sin embargo, no se descartó que pudiera haber otros desenlaces importantes como: mortalidad en UCI y recaída.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador • Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención ni al comparador.
--	--	--

Uso de recursos:
 ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																							
<input type="radio"/> Costos extensos <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos • Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Uso de criterios clínicos + PCT</th> <th>Comparador: Uso de criterios clínicos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td><td>Prueba de laboratorio</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td>S/. 128,00</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td>1 prueba (pueden ser más si el paciente no llega al punto de corte en una primera medición)</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Duración del esquema</td><td>Variable * Se podría considerar que en promedio un paciente podría requerir 2 pruebas.</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td><td>S/ 128,00 * 2 S/ 256,00</td><td>Ninguno</td></tr> <tr> <td>Costos indirectos relevantes</td><td>-</td><td></td></tr> <tr> <td>Diferencia</td><td> <ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 256 más que el comparador. Por cada persona tratada al año, la intervención cuesta S/ 256.00 más que el comparador. </td><td></td></tr> </tbody> </table>		Intervención: Uso de criterios clínicos + PCT	Comparador: Uso de criterios clínicos	Presentación	Prueba de laboratorio	-	Costo unitario	S/. 128,00	-	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	1 prueba (pueden ser más si el paciente no llega al punto de corte en una primera medición)	-	Duración del esquema	Variable * Se podría considerar que en promedio un paciente podría requerir 2 pruebas.	-	Costo total tratamiento por persona:	S/ 128,00 * 2 S/ 256,00	Ninguno	Costos indirectos relevantes	-		Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 256 más que el comparador. Por cada persona tratada al año, la intervención cuesta S/ 256.00 más que el comparador. 		<p>El GEG consideró que el costo de uso de la PCT para suspender el tratamiento podría variar, ya que un paciente podría necesitar más de una prueba para determinar el momento adecuado para finalizar el tratamiento.</p> <p>Esto se debe a que, si una prueba inicial muestra un valor de PCT que no indica la culminación del tratamiento, será necesario realizar una prueba adicional de control, lo cual podría repetirse en varias ocasiones incrementando de ese modo el costo de la intervención.</p>
	Intervención: Uso de criterios clínicos + PCT	Comparador: Uso de criterios clínicos																								
Presentación	Prueba de laboratorio	-																								
Costo unitario	S/. 128,00	-																								
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	1 prueba (pueden ser más si el paciente no llega al punto de corte en una primera medición)	-																								
Duración del esquema	Variable * Se podría considerar que en promedio un paciente podría requerir 2 pruebas.	-																								
Costo total tratamiento por persona:	S/ 128,00 * 2 S/ 256,00	Ninguno																								
Costos indirectos relevantes	-																									
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> Por persona tratada, la intervención cuesta S/ 256 más que el comparador. Por cada persona tratada al año, la intervención cuesta S/ 256.00 más que el comparador. 																									

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- Incrementa la equidad:** favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)
- Reduce la equidad:** desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad • Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que el uso de la PCT para suspender el tratamiento antibiótico probablemente no afecte la equidad, ya que la decisión de suspender el tratamiento, con o sin el uso adicional de la PCT, se toma en el mismo contexto clínico (paciente hospitalizado o en unidad de cuidados intensivos).</p>

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí • Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> El GEG consideró que el personal de salud mostraría una alta aceptabilidad hacia el uso de la PCT para suspender el tratamiento, ya que se trata de una prueba de laboratorio

		<p>que actualmente ya se emplea en la práctica clínica.</p> <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que los pacientes probablemente mostrarían una alta aceptabilidad hacia el uso de la PCT para suspender el tratamiento antibiótico, ya que es probable que perciban esta decisión como fundamentada en una prueba de laboratorio, en lugar de basarse únicamente en los criterios clínicos cuya valoración podría ser percibida como subjetiva.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG considera que el uso de PCT, adicional a los criterios clínicos, para suspender el tratamiento antibiótico es probablemente factible, ya que se realiza en un contexto clínico (paciente hospitalizado o en unidad de cuidados intensivos) donde es muy probable que existan laboratorios capaces de obtener los resultados de las pruebas de PCT. Sin embargo, el GEG consideró también que la disponibilidad de insumos para la realización de la prueba puede no mantenerse estable a lo largo del tiempo.</p>

Resumen de los juicios:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendación y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con NIH/NAV, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron moderados (puesto que el tamaño de los efectos para mortalidad a los 28 días y duración de tratamiento antibiótico fueron clínicamente importantes, y la evidencia fue muy incierta para la mortalidad intrahospitalaria) y los daños se consideraron triviales (puesto que los efectos para estancia en UCI no fueron considerados clínicamente importantes, y la evidencia para los desenlaces recurrencia y estancia hospitalaria fue muy incierta). Por ello, se emitió una recomendación <i>a favor</i> del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue <i>condicional</i>.</p>	<p>En adultos con diagnóstico de NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, sugerimos utilizar los niveles de procalcitonina (PCT), junto con el criterio clínico, para decidir la suspensión del tratamiento antibiótico.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja </p>

El GEG consideró adecuado añadir las siguientes *consideraciones* junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>Dado que existe la posibilidad de que en algunos establecimientos de salud no se cuente con una disponibilidad constante de PCT, el GEG consideró oportuno señalar que este marcador deba ser usado siempre que esté disponible.</p>	<p>Consideración 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.</p>
<p>Se optó por adoptar los niveles de PCT tomados de referencia por los ensayos clínicos que se incluyeron en los metaanálisis incluidos.</p>	<p>Consideración 2: 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.</p>
<p>La PCT puede estar elevada en pacientes con insuficiencia renal crónica, con un compromiso cardiaco importante u otros, incluso en ausencia de infección(163); por ello, la decisión de finalizar el tratamiento antibiótico no debe basarse en este marcados en pacientes con las condiciones clínicas mencionadas.</p>	<p>Consideración 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.</p>

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?

Introducción:

Las Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), han sido consideradas por la OMS como microorganismos de prioridad crítica debida a su alta capacidad de transmitir genes de resistencia, así como la gravedad de las infecciones que generan(164). Para el caso de las *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (CRPA), estas fueron consideradas como de prioridad alta debido a su alta tasa de mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y los elevados costos para los sistemas de salud (165). Asimismo, para el caso del *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB), este es considerado por la OMS como un patógeno de prioridad crítica debido a su alta resistencia a los antibióticos, que cuenta con opciones muy limitadas de tratamiento(166).

La colistina (polimixina E) es una polimixina creada en 1950 cuyo uso fue restringido y en algunos casos suspendido a raíz de sus efectos adversos nefrotóxicos que generan. Sin embargo, en el siglo XXI su uso fue reincorporado en la práctica clínica como último recurso contra las bacterias gran negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR)(167).

Actualmente, el uso de colistina ha sido cuestionado debido al significativo aumento de riesgo de nefrotoxicidad presentado por este fármaco en comparación con regímenes basados en betalactámicos(168), sin embargo, un estudio demostró que el riesgo de nefrotoxicidad puede verse influenciado ante la presencia de factores como el uso de vasopresores, diuréticos, el antecedentes de falla renal, la edad avanzada y la hipoalbuminemia(169). También, ha sido cuestionada por su deficiente penetración en el parénquima pulmonar y en el líquido de revestimiento epitelial(170); este último escenario, dio origen al uso adicional de la colistina inhalada como adyuvante para mejorar la penetración del fármaco en el compartimiento pulmonar(171,172). Sin embargo, tras la evaluación realizada por la guía AWMF 2024 se estableció que el uso de los antibióticos inhalados adicionales a la terapia parenteral no deberían usarse de manera rutinaria dado que no mostraron superioridad en la disminución de la mortalidad o el tiempo de terapia antibiótica(35).

En el contexto de EsSalud, no se dispone de nuevos antibióticos como: cefiderocol, ceftolozane-tazobactam e imipenem-relebactam; que han demostrado ser efectivas en el tratamiento de infecciones por bacterias como la *Pseudomonas aeruginosa*; sin embargo, ante este escenario una revisión concluyó que la colistina podría seguir siendo considerada una alternativa terapéutica sola o en combinación siempre que el microorganismo sea susceptible(173). Sobre la base de ello, el GEG consideró necesario establecer si es más efectivo brindar colistina como parte de una terapia combinada en lugar de monoterapia para el tratamiento de NIH o NAV por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
7	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos	Colistina (terapia combinada)	Colistina monoterapia	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad intrahospitalaria <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Cura clínica • Cura microbiológica • Eventos adversos

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG, y hayan sido publicadas desde el inicio de los tiempos hasta la marzo del 2025.

Se encontraron 3 RS publicadas como artículos científicos: Moradi 2024(174), Lai 2024(175) y Hou 2020(176). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR-2 modificado *	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)
Moradi 2024	4/10	Diciembre 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Mejoría Clínica (5 ECA) • Respuesta microbiológica (3 ECA) • Mortalidad (5 ECA) • SOFA (4 ECA) • APACHE II (3 ECA) • Charlson comorbidity index score - CCI (3ECA) • Evaluación clínica de la infección pulmonar – CPIS (2ECA) • PCR (3ECA) • Procalcitonina - PCT (3ECA) • Duración de la estancia en UCI (3ECA)
Lai 2024	9/11	Junio 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (9 ECA y 51 EO) • Mortalidad en NIH y NAV (3 ECA y 2 EO)
Hou 2020	6/11	Agosto 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad (1 ECA y 9EO) • Mortalidad según tipo de infección - NIH/NAV (1ECA)

*El puntaje del AMSTAR-2 modificado se detalla en el **Anexo N° 3**.

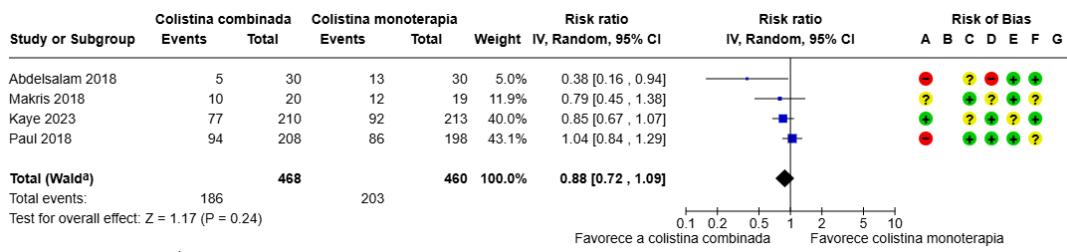
Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
 - Para este desenlace se contó con 3 RS: Moradi 2024(174), Lai 2024(175) y Hou 2020(176).

- Se decidió tomar como referencia la RS de Lai 2024(175), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios realizados en pacientes con focos de infección distintos al pulmonar, así como esquemas de terapia combinada con medicamentos no disponibles en EsSalud.
- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 4 ECA (n= 928) de **Kaye 2023(177)**, **Abdelsalam 2018(178)**, **Makris 2018(179)** y **Paul 2018(180)** que fueron incluidos dentro de las RS de Lai 2024(175). Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población** fueron pacientes adultos con neumonía asociada intrahospitalaria o neumonía asociada al ventilador mecánico por bacterias gran negativas resistentes a carbapenémicos.
 - El **escenario clínico** fue hospitalario.
 - La **intervención** para los ECA de Kaye 2023, Abdelsalam 2018 y Paul 2018 fue de colistina más meropenem, mientras que para Makris 2018 fue de colistina en combinación con dosis alta de ampicilina/sulbactam.
 - El **comparador** fue colistina en monoterapia.
 - El **desenlace** de mortalidad fue definido como mortalidad intrahospitalaria hasta el final del seguimiento para el ECA de Abdelsalam y hasta los 28 días para los ECA de Kaye, Makris y Paul.

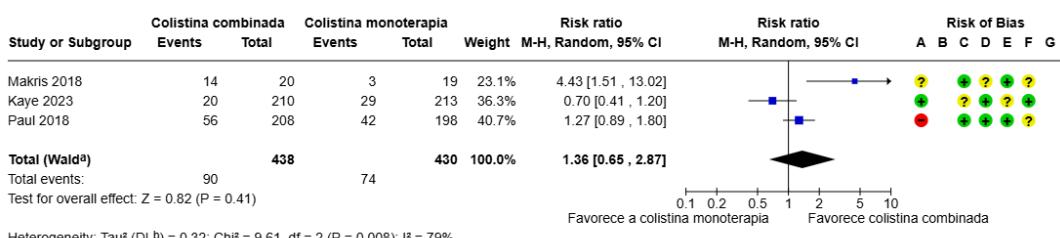
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Estancia hospitalaria en UCI
 - No se encontró evidencia para este desenlace.
- Estancia hospitalaria
 - No se encontró evidencia para este desenlace.
- Cura clínica
 - Para este desenlace se contó con 3 RS Moradi 2024(174), Lai 2024(175) y Hou 2020(176).

- Se decidió tomar como referencia la RS de Lai 2024(181), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios realizados en pacientes con focos de infección distintos al pulmonar, así como esquemas de terapia combinada con medicamentos no disponibles en EsSalud.
- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 3 ECA (n= 868) de **Kaye 2023(177)**, **Makris 2018(179)** y **Paul 2018(180)** que fueron incluidos dentro de las RS de Lai 2024. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población, el escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El desenlace de cura clínica fue definido como curación o mejoría de todos los signos y síntomas causados por la infección evaluado hasta el final del seguimiento de cada estudio.
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

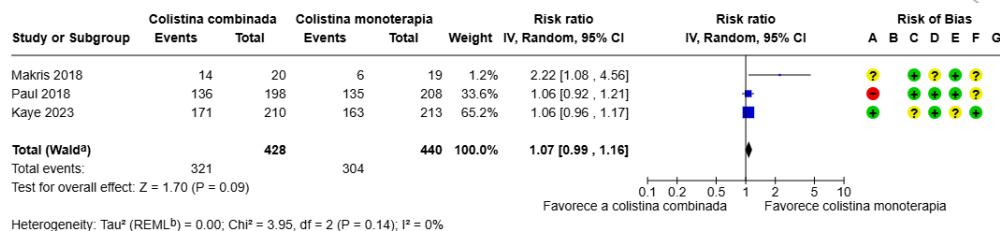
^bTau² calculated by DerSimonian and Laird method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- Cura microbiológica

- Para este desenlace se contó con 3 RS: Moradi 2024(174), Lai 2024(175) y Hou 2020(176).
- Se decidió tomar como referencia la RS de Lai 2024(181), debido a que fue la de mayor calidad y la que incluyó el mayor número de estudios. No obstante, analizó de manera conjunta estudios realizados en pacientes con focos de infección distintos al pulmonar, así como esquemas de terapia combinada con medicamentos no disponibles en EsSalud.
- Por ello, se decidió realizar un nuevo metaanálisis a partir de los 3 ECA (n= 868) de **Kaye 2023(177)**, **Makris 2018(179)** y **Paul 2018(180)** que fueron incluidos dentro de las RS de Lai 2024. Estos tuvieron las siguientes características:
 - La **población, el escenario clínico, la intervención y el comparador** fueron descritos en el desenlace de mortalidad.
 - El desenlace de cura microbiológica fue definido como la evidencia de erradicación del microorganismo causal de la infección.
- Los resultados de este nuevo metaanálisis se presentan a continuación:


Footnotes
^aCI calculated by Wald-type method.

^b τ^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

- **Eventos adversos**

- No se encontró evidencia para este desenlace.

Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):

Población: Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Intervención: Colistina (terapia combinada)

Comparador: Colistina (monoterapia)

Autores: Lelis G. Coronel-Chucos

Bibliografía por desenlace:

- **Mortalidad:** Elaboración propia a partir de los ECA de las RS de Lai 2024(175).
- **Estancia hospitalaria en UCI:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Estancia hospitalaria:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Cura clínica:** Elaboración propia a partir de los ECA de las RS de Lai 2024(175).
- **Cura microbiológica:** Elaboración propia a partir de los ECA de las RS de Lai 2024(175).
- **Evento adverso:** No se encontró evidencia para este desenlace.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Colistina (terapia combinada)	Comparación: Colistina (monoterapia)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Mortalidad 28 días	Crítico	4 ECA (n=928)	186/468 (39,7%)	203/460 (44,1%)	RR 0,88 (0,72 a 1,09)	-5 por 100 (-12 a +4)	 Muy Baja ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar terapia combinada de colistina en lugar de la colistina en monoterapia, con respecto a la mortalidad.
Estancia hospitalaria en UCI	Importante				No se encontró evidencia para este desenlace.			
Estancia hospitalaria	Importante				No se encontró evidencia para este desenlace.			
Cura clínica 28 días	Importante	3 ECA (n=868)	90/438 (20,5%)	74/430 (17,2%)	RR 1,36 (0,65 a 2,87)	+6 por 100 (-6 a +32)	 Muy baja ^{a,c,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar terapia combinada de colistina en lugar de la colistina en monoterapia, con respecto a la cura clínica.
Cura Microbiológica 28 días	Importante	3 ECA (n= 868)	321/428 (75,0%)	304/440 (69,1%)	RR 1,09 (1,00 a 1,18)	+6 por 100 (-0 a +12)	 Muy baja ^{a, d}	Al brindar terapia combinada de colistina en lugar de la colistina en monoterapia, podría ser que causemos un aumento importante en la cura microbiológica, pero la evidencia es muy incierta.
Evento adverso	Importante				No se encontró evidencia para este desenlace.			

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo.

* Seguimiento: durante la estancia hospitalaria

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.

DMI por cada 100 personas: Mortalidad: 1 evento, Estancia hospitalaria en UCI: 1 día, Estancia hospitalaria: 1 día, Cura clínica: 1 evento, Cura microbiológica: 1.9 evento.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo dado que menos del 50% del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.
- Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia por inconsistencia dado que < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales se ubican del mismo lado del DMI que el estimado global
- Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por inconsistencia dado que <80% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos puntuales se ubican del mismo lado del MID que el estimado global.
- Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por imprecisión dado que el IC95% del efecto absoluto atraviesa 1 DMI.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):
Presentación:

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?	
Población:	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos
Intervención:	Colistina (terapia combinada)
Comparador:	Colistina monoterapia
Desenlaces:	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad intrahospitalaria <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estancia hospitalaria en UCI Estancia hospitalaria Cura clínica Cura microbiológica Eventos adversos
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro Social de Salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios: ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños puesto que el tamaño del efecto para cura microbiológica fue considerado clínicamente importantes, aunque el resultado fue incierto, el intervalo de confianza indica un mayor beneficio y la evidencia para el desenlace de mortalidad y cura clínica fue muy incierta.
	Mortalidad intrahospitalaria 28 días	4 ECA (n=928)	RR 0,88 (0,72 a 1,09)	-5 por 100 (-12 a +4)	⊕○○○ Muy Baja ^a	
	Cura clínica 28 días	3 ECA (n=868)	RR 1,36 (0,65 a 2,87)	+6 por 100 (- 6 a +32)	⊕○○○ Muy baja ^{a, c, d}	
	Cura Microbiológica 28 días	3 ECA (n= 868)	RR 1,09 (1,00 a 1,18)	+6 por 100 (-0 a +12)	⊕○○○ Muy baja ^{a, d}	
En resumen, en <i>personas con NIH/NAV</i> , por cada 100 personas a las que brindemos una terapia combinada de colistina en lugar de brindar colistina en monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> Podría ser que causemos un aumento importante en cura microbiológica, pero la evidencia es incierta. La evidencia es muy incierta con respecto a la mortalidad y la cura clínica. 						
Daños: ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?						
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos, los daños de brindar la intervención en lugar del comparador se desconocen puesto que no se encontró evidencia.
	Evento adverso	No se encontró evidencia para este desenlace				
	No se encontró evidencia para eventos adversos; sin embargo, se ha documentado la nefrotoxicidad como un evento adverso relacionado a la colistina.					

Certeza de la evidencia:

¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza	La certeza del desenlace crítico fue muy baja.
	Mortalidad 28 días	Crítico	⊕○○○ a,b Muy Baja	
	Cura clínica 28 días	Importante	⊕○○○ a,c,d Muy baja	
	Cura Microbiológica 28 días	Importante	⊕○○○ a,d Muy baja	
Explicaciones de la certeza de evidencia: <ol style="list-style-type: none"> Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo dado que menos del 50% del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo. Se disminuye 2 niveles de certeza de evidencia por inconsistencia dado que < 60% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos absolutos puntuales se ubican del mismo lado del MID que el estimado global. Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por inconsistencia dado que <80% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios cuyos efectos puntuales se ubican del mismo lado del MID que el estimado global. Se disminuye 1 nivel de certeza de evidencia por imprecisión dado que el IC95% del efecto absoluto atraviesa 1 DMI. 				
El desenlace crítico (mortalidad), presentó un nivel de certeza de evidencia (muy baja).				

Desenlaces importantes para los pacientes:

¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí		El GEG consideró que la evidencia disponible no abordó los desenlaces críticos e importantes para los pacientes como: mortalidad en UCI, estancia hospitalaria, recaída y eventos adversos.

Balance de los efectos:

¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?

(Tomando en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.

Uso de recursos:

¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales									
<input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Intervención: Colistina combianda</th> <th>Comparador: Colistina como monoterapia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td><td>Ampolla</td><td></td></tr> <tr> <td>Costo unitario</td><td>Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Intervención: Colistina combianda	Comparador: Colistina como monoterapia	Presentación	Ampolla		Costo unitario	Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49		El GEG consideró que el costo de usar colistina como terapia combinada implica un costo moderado, ya que, el costo de usar un medicamento adicional depende del medicamento y podría superar los S/. 500 soles por paciente.
	Intervención: Colistina combianda	Comparador: Colistina como monoterapia									
Presentación	Ampolla										
Costo unitario	Meropenem 500 mg S/. 3.6 Piperacilina/Tazobactam 4gr + 500 mg : S/. 5.54 Imipenem/cilastatina 500 mg: S/. 12.49										

Adicional a ello, la colistina es un fármaco nefrotóxico, cuya toxicidad

Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	Meropenem: 1gr c/8 horas Piperacilina/Tazobactam: 4.5gr c/6 horas Imipenem/cilastatina : 1gr c/8 horas
Duración del esquema	7 días
Costo total tratamiento por persona:	Meropenem: S/. 151.2 Piperacilina/Tazobactam: S/. 155.12 Imipenem/cilastatina : S/. 524.58
Costos indirectos relevantes	<ul style="list-style-type: none"> - Bomba de infusión (S/. 14 269.41 – S/. 14 612.50) - Línea para bomba de infusión (S/. 39.00) <p>*Algunos pacientes podrían tener mayor riesgo de requerir terapia de reemplazo renal por la administración de colistina en terapia combinada.</p>
Diferencia	<ul style="list-style-type: none"> ● Por persona tratada, la diferencia en términos de costos correspondería al uso de la bomba de infusión.

Equidad:

Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?

Definiciones

- **Incrementa la equidad:** favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)
- **Reduce la equidad:** desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>El GEG consideró que la administración de colistina combinada en lugar de la colistina en monoterapia probablemente no tenga impacto en la equidad ya que la intervención se daría en un contexto hospitalario donde la adquisición de los equipos médicos requeridos para ello no depende directamente del paciente.</p>

Aceptabilidad:

¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí ● Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		<p>Personal de salud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que el personal de salud mostraría una alta aceptabilidad hacia la administración de colistina combinada puesto que es una práctica que actualmente ya se emplea en la práctica clínica. <p>Pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El GEG consideró que los pacientes probablemente mostrarían una moderada aceptabilidad hacia el uso de colistina en terapia combinada bajo la perspectiva de que un tratamiento más completo pueda ser beneficioso; sin embargo, algunos pacientes podrían tener la percepción de que una administración grande de medicamentos también podría conllevar a más eventos adversos.

Factibilidad:

¿La intervención es factible de implementar?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
--------	-----------	-----------------------------

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	<p>El GEG consideró que probablemente sí sería factible la administración de colistina en terapia combinada, ya que el GEG señaló que los pacientes con NIH/NAV por grandes negativos resistentes a carbapenémicos por lo general se encuentran en establecimientos de salud con una unidad de cuidados intensivos donde es posible encontrar disponibilidad de este tipo de medicamentos.</p>						
---	--	--	--	--	--	--	--

Resumen de los juicios:

JUICIOS							
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLAZES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación fuerte a favor del control	Recomendación condicional a favor del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendación y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En adultos con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos, los beneficios de brindar la intervención en lugar del comparador se consideraron pequeños (puesto que el tamaño del efecto para cura microbiológica fue clínicamente importante pero la evidencia fue muy incierta, y la evidencia fue muy incierta para la mortalidad y cura clínica se consideraron triviales (puesto que la evidencia fue muy incierta). Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la intervención.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<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>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja </p>

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente **consideración** junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>El GEG consideró necesario especificar que el medicamento a emplearse para la combinación de colistina debe ser elegido en base a la susceptibilidad de cada fármaco en el cultivo microbiológico, para la administración de meropenem como parte de una terapia combinada, un estudio cohorte en Italia y su extensión evidenciaron que las combinaciones de polimixinas y carbapenem a altas dosis se asociaron a una menor mortalidad a los 14 días cuando la concentración mínima inhibitoria de meropenem era $\leq 8 \text{ mg/L}$(182,183).</p> <p>Esta consideración concuerda con la recomendación dada por la guía ESCMID 2022(184)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 1: 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 $\leq 8 \text{ mg/L}$

Puntos de BPC:
BPC 1

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.

Criterios para la formulación de la BPC

Criterio	Respuesta e información de soporte
El enunciado es un estándar en la práctica clínica, por lo cual es mencionado por otras GPC u otros documentos.	Sí, el enunciado concuerda con lo recomendado por la GPC de la IDSA 2016(93), IDSA 2024(88), ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2017(91), AMWF 2024(35)
No existen ECA y recolectar la evidencia resulta en un pobre uso del tiempo de los metodólogos de la GPC, por lo cual puede ser evitado.	Sí. Debido a que las recomendaciones dadas por otras GPC no presentaron estudios que las justifiquen, así como también a la inexistencia de ECA realizados con el fármaco de formulación basada en sulbactam disponible en EsSalud (ampicilina-sulbactam), el GEG consideró innecesario realizar una recolección y resumen detallado de la evidencia.
El enunciado es accionable y se define claramente la población e intervención.	Sí. Los enunciados son accionables y claros, ya que se especifica la acción a realizar (brindar colistina con combinaciones de sulbactam) en una población determinada (adultos con diagnóstico clínico de NIH/NAV por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos).
Los beneficios superan claramente a los daños.	Beneficios: El sulbactam es un inhibidor de β-lactamasas con actividad intrínseca contra <i>Acinetobacter baumannii</i> que por sí solo ha demostrado en algunos estudios tener resultados favorables en la disminución de la mortalidad, aunque no todos estadísticamente significativos(185). Sin embargo, en pacientes con NIH y NAV por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos, la combinación de colistina con sulbactam, ha demostrado presentar disminución importante en la mortalidad(186). Daños: El GEG consideró que los daños generados por brindar la intervención serían variables debido a la posibilidad de desarrollo de nefrotoxicidad por el uso de colistina; y que esto depende del tratamiento concomitante del paciente y sus antecedentes(169).
Uso de recursos	El GEG consideró que la intervención (brindar colistina con combinaciones de sulbactam) implicaría gastos pequeños.
Factibilidad	El GEG consideró que la intervención (brindar colistina con combinaciones de sulbactam) es probablemente factible de realizar, ya que constituye a una práctica habitual en el manejo de pacientes con NIH o NAV.
Conclusión	El GEG consideró que esta BPC presentaría beneficios moderados, daños variables, costos pequeños y sería probablemente factible de implementar.

El GEG consideró adecuado añadir las siguientes **consideraciones** junto con la anterior BPC:

Justificación	Consideración
Con relación a la dosis recomendada de administración de sulbactam, las guías IDSA 2024(88), ESCMID 2022(7) y AMWF 2024(35) recomiendan la administración de dosis altas de sulbactam. Al respecto, un network metaanálisis (NMA) que incluyó a 18 estudios concluyó que brindar una dosis de al menos 6 gramos de	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 1: Siempre que sea posible, informar la CIM y considerar lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> Si la CIM de sulbactam es ≤ 4 mg/L, brindar una dosis de 6 g/d.

Justificación	Consideración
<p>subbactam al día en combinación con otros agentes incluidos colistina fue más efectivo en comparación con la monoterapia en pacientes con infecciones por <i>Acinetobacter baumannii</i>(187). Por ello, se consideró necesario incorporar las recomendaciones de dosis según los puntos de corte de susceptibilidad CLSI(188)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si la CIM de subbactam está entre 8-32 mg/L, brindar una dosis de 9 g/d. • Si la CIM de subbactam es > 32 mg/L, descartar la presencia de carbapenemasas del grupo B
<p>Las guías IDSA 2024(88) y AMWF 2024(35) sugieren dentro de sus recomendaciones el uso de Cefiderocol o subbactam-durlobactam como opciones de tratamiento de primera línea de infecciones causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos; ambas opciones se encuentran disponibles en EsSalud, por lo que en pacientes <i>que no responden clínicamente a la terapia combinada con colistina no contarían con una alternativa de tratamiento eficaz.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 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.

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?

Introducción

Los carbapenémicos solían ser considerados como la última línea de defensa contra las infecciones graves causadas por bacilos Gram negativos multirresistentes debido a su amplio espectro de acción(189). Actualmente, el uso generalizado de estos antibióticos ha provocado que los microorganismos desarrollen, de manera más rápida, mecanismos de resistencia que les permitan restringir el acceso, cambiar, destruir o deshacerse de los antibióticos usualmente empleados(190).

En el contexto de EsSalud, la colistina (poliximina E) es uno de los últimos recurso frente a infecciones por bacterias multirresistentes; sin embargo, desde que en el 2016 se reportó en China el gen móvil de resistencia a la colistina (mcr -1) que confiere principalmente a las bacterias del género Enterobacteriaceae la resistencia a colistina, diversos estudios han reportado la aparición de variantes de este gen (hasta el mcr-10)(191,192). En el Perú, los primeros reportes de resistencia a colistina por el gen mcr-1 se dieron en el 2018 en un establecimiento de salud privado(193). Por lo anteriormente señalado, existe la posibilidad de que no se pueda contar con la colistina como último recurso de tratamiento para todos los escenarios de infecciones por gram negativos multiresistentes.

Pregunta PICO abordada en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó una pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
8	Adultos con NIH o NAV por Enterobacterias o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenémicos	Ceftazidima-avibatam	Mejor tratamiento antibiótico disponible (colistina, carbapenémicos o combinación de estos)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cura clínica • Cura microbiológica • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Eventos adversos serios • Eventos adversos leve o moderado

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que se contó con los *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011(194), 048(195) y 055(196)* que respondían a la PICO abordada por la pregunta. A continuación, se resume las características del dictamen encontrado:

Dictamen	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces que son evaluados por la RS
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2022 (194)	Mayo 2021	4 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta clínica • Respuesta microbiológica • Eventos adversos • Calidad de vida
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-DETS-IETSI-2022(195)	Noviembre 2023	6 RS	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta clínica • Respuesta microbiológica • Eventos adversos • Calidad de vida
Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-DETS-IETSI-2022(196)	Enero 2024	1 ECA y 2 EO	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta clínica • Respuesta microbiológica • Eventos adversos • Calidad de vida

Resumen de la evidencia:

Tratándose de normativas institucionales se decidió tomar como fundamento los Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-EsSalud (194), N.º 048-DETS-IETSI-2022(195) y N.º 055-DETS-IETSI-2022(196).

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2022 (194) abordó de manera específica la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO del Dictamen	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
011-DETS-IETSI-2022	Adultos con NAV por bacterias gran negativas (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina.	Ceftazidima/avibactam 2/0,5 g cada 8 horas (IV).	Mejor esquema antibiótico disponible (carbapenemicos, colistina u otros)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta clínica • Respuesta microbiológica • Eventos adversos • Calidad de vida

En la primera búsqueda realizada, los autores reportaron no haber encontrado evidencia por lo que se amplió la búsqueda, finalmente se incluyeron cuatro EO Alraddadi 2017(197), Shields 2017(198), Van Duin 2018(199) y Tsolaki 2020(200) que evaluaban ceftazidima/avibactam en

comparación de con otros antibióticos en pacientes con infecciones intrahospitalarias de diferentes órganos y sistemas. A continuación, se presenta el resumen la evidencia de los EO de la siguiente manera:

- Mortalidad
 - Para el EO de Alraddadi 2017, la mortalidad por todas las causas a los 30 días fue del 50% (5 pacientes) en el grupo de ceftazidima-avibactam (CAZ-AVI) y del 57,1% (16 pacientes) en el grupo comparador que incluyó a otros antimicrobianos ($P = 0,7$). La mortalidad atribuible a Enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) fue del 20% (2 pacientes) en el grupo de CAZ-AVI y del 39,3% (11 pacientes) en el grupo comparativo ($P = 0,27$).
 - Para el EO de Shields 2017 las tasas de supervivencia a los 30 y 90 días fueron del 92% (12/13) en pacientes que recibieron regímenes con CAZ-AVI, en contraste con el 69% (66/96) y el 55% (53/96) respectivamente, en aquellos que recibieron otros regímenes ($P = 0,10$ y $P = 0,01$).
 - Para el EO de Tsolaki 2020 la supervivencia a los 28 días fue del 85,4% en el grupo de CAZ-AVI y del 61,1% en el grupo control (log-rank test = 0,035).
 - Para el EO de Van Duin 2018 la mortalidad hospitalaria por todas las causas a los 30 días fue del 9% en el grupo de CAZ-AVI y del 32% en el grupo de colistina, después de un ajuste por la ponderación de probabilidad inversa del tratamiento (IPTW) (diferencia del 23%; $P = 0,001$).
- Cura clínica
 - Para el EO de Alraddadi 2017 la cura clínica sin recaída ni muerte a los 30 días fue similar en ambos grupos, con un 40% (4 pacientes) en el grupo de CAZ-AVI y un 39% (11 pacientes) en el grupo comparador ($P > 0,99$).
 - Para el EO de Shields 2017 la tasa de éxito clínico a los 30 días fue del 85% (11/13) para los pacientes tratados con CAZ-AVI, significativamente más alta que para CB+AG (48%), CB+colistina (COL) (40%) u otros regímenes (37%) ($P = 0,02$), asimismo, la recepción de CAZ-AVI fue un predictor independiente de éxito clínico (odds ratio [OR], 8,64; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,61-43,39; $P = 0,01$).
 - Para el EO de Tsolaki 2020, el recibir CAZ-AVI fue un predictor independiente de éxito clínico (odds ratio [OR], 8,64; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,61-43,39; $P = 0,01$).
 - Para el EO de Van Duin 2018 los pacientes tratados con CAZ-AVI tuvieron una probabilidad ajustada por IPTW de un mejor resultado del 64% en comparación con los tratados con colistina.
- Cura microbiológica
 - Para el EO de Alraddadi 2017 el tiempo hasta la eliminación de la bacteriemia fue similar en ambos grupos, con una mediana de 4 días (rango intercuartílico [IQR], 3-5) para CAZ-AVI y 5 días (IQR, 3-7) para el grupo comparativo ($P = 0,65$). La tasa de recaída con el mismo aislado a los 30 días fue del 20% (2 pacientes) en el grupo de CAZ-AVI y del 3,6% (1 paciente) en el grupo comparativo ($P = 0,1$).
 - Para el EO de Shields 2017 la bacteriemia persistente fue del 0% en el grupo de CAZ-AVI frente al 4% en CB+AG, 17% en CB+COL y 20% en otros ($P = 0,13$).
 - Para el EO de Tsolaki 2020, la erradicación microbiológica se logró en el 94,3% (33/35) de los pacientes en el grupo de CAZ-AVI y en el 67,7% (21/31) en el grupo control ($P = 0,021$).
 - El EO de Van Duin 2018 no abordó este desenlace.

- Estancia hospitalaria en UCI
 - Los EO de Alraddadi 2017, Shields 2017 y Van Duin 2018 no abordaron este desenlace.
 - Para el EO de Tsolaki 2020, la estancia en UCI (LOS) al inicio de la infección fue de 15,92 días ($\pm 2,12$ SEM) en el grupo de CAZ-AVI y de 19,52 días ($\pm 2,89$ SEM) en el grupo control.
- Estancia hospitalaria
 - Los EO de Shields 2017, Tsolaki 2020 y Van Duin 2018 no abordaron este desenlace.
 - Para el EO de Alraddadi 2017, la estancia hospitalaria (mediana, IQR) fue de 69,5 días (47,5–96) en el grupo de CAZ-AVI, en comparación con 40,5 días (22–79,5) en el grupo control ($P = 0,07$).
- Eventos adversos
 - Los EO de Alraddadi 2017 y Van Duin 2018 no abordaron este desenlace.
 - Para el EO de Shields 2017, las tasas de lesión renal aguda (LRA) al final del tratamiento fueron del 18% para CAZ-AVI, 44% para CB+AG, 57% para CB+COL y 18% para otros regímenes.
 - Para el EO de Tsolaki 2020, la necesidad de terapia de reemplazo renal continua (TRRC) no difirió significativamente entre los grupos (2 pacientes en el grupo CAZ-AVI y 4 en el grupo control requirieron inicio; 8 en el grupo CAZ-AVI y 7 en el grupo control ya la estaban recibiendo) ($P = 0,653$).

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-DETS-IETSI-2022 (195) abordó de manera específica la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO del Dictamen	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
048-DETS-IETSI-2022	Adultos con infección por bacterias gram negativas (<i>Enterobacter</i> spp, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Serratia marcescens</i>) productoras de carbapenemasas	Ceftazidima/avi bactam 2/0,5 g cada 8 horas (IV).	Mejor tratamiento antibiótico disponible (combinación de carbapenémicos, colistina, otros)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Respuesta clínica • Respuesta microbiológica • Eventos adversos • Calidad de vida

El precitado dictamen incluyó seis RS Che 2019(201), Chen 2022(202), Han 2021(203), Karampatakis 2023(204), Sternbach 2018(205) y Yang 2023(206) que evaluaban Ceftazidima/avibactam en comparación de con otros antibióticos en pacientes con infecciones por bacterias gran negativas. Se presenta el resumen la evidencia de los EO de la siguiente manera:

- Mortalidad
 - Para la RS de Chen 2022, la CAZ/AVI se asoció con una **mortalidad a los 30 días significativamente menor** ($RR = 0,55$, IC 95% 0,45 a 0,68, $P < 0,00001$) en infecciones del torrente sanguíneo (BSI) en comparación con otros regímenes.

- Para la RS de Karampatakis 2023, a mortalidad a los 28 días fue del 18,2% en el grupo de CAZ/AVI frente al 35,2% en el grupo comparador (OR = 0,38, IC 95% 0,21–0,71, $p = 0,002$). A los 30 días, la mortalidad fue del 23,2% con C-A frente al 42,0% con comparadores (OR = 0,33, IC 95% 0,23–0,48, $p < 0,00001$).
- Para la RS de Yang 2023, se encontró que el grupo que recibió CAZ/AVI tuvo una mortalidad a los 30 días menor (RR = 0,48, IC 95% 0,37 a 0,63, $P < 0,0001$) en comparación con los regímenes basados en polimixinas.
- En la RS de Sternbach 2018 no se observó una diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas a los 30 días (RR 1,10, IC 95% 0,70–1,72, $P = 0,69$) ni en el seguimiento tardío entre CAZ/AVI y los comparadores (principalmente carbapenémicos).
- Para la RS de Che 2019, el único estudio incluido con datos de mortalidad no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre CAZ/AVI y carbapenémicos.
- En la RS de Han 2021, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre CAZ/AVI y los comparadores (carbapenémicos) en el metaanálisis pareado; sin embargo, en un análisis de red, CAZ/AVI demostró una mortalidad más baja que cefepime (RR = 0,12, IC 95% 0,02–0,86).
- Cura clínica
 - La RS de Chen 2022, la tasa de curación clínica fue significativamente mayor (RR = 1,75, IC 95% 1,57 a 2,18, $P < 0,00001$) en pacientes con BSI por CRE tratados con CAZ/AVI en comparación con otros regímenes.
 - En la RS de Karampatakis 2023, encontraron un éxito clínico significativamente mayor para C-A en infecciones por CRKP (68,0% con CAZ/AVI vs 37,3% con comparadores; OR = 3,55, IC 95% 2,42–5,19, $p < 0,00001$) y en BSI por CRKP (78,2% con C-A vs 44,8% con comparadores; OR = 3,96, IC 95% 2,08–7,54, $p < 0,0001$).
 - En la RS de Yang 2023 indicaron que CAZ/AVI se asoció con una tasa de curación clínica superior (RR = 1,71, IC 95% 1,33 a 2,20, $P < 0,0001$) en comparación con las polimixinas para infecciones por CRE.
 - En la RS de Han 2021, aunque el metaanálisis pareado no mostró una diferencia significativa en el éxito clínico entre CAZ/AVI y carbapenémicos (RR = 0,99, IC 95% 0,96–1,02), el análisis de red clasificó a CAZ/AVI entre las intervenciones de mayor eficacia y fue estadísticamente superior a levofloxacina, ciprofloxacina, ceftazidima y cefepime en éxito clínico.
 - Las RS de Sternbach (2018) y Che (2019) no encontraron diferencias significativas en la respuesta o el éxito clínicos entre CAZ/AVI y carbapenémicos.
- Cura microbiológica
 - La RS de Karampatakis 2023, reportó que los estudios individuales mostraron tasas de erradicación microbiológica significativamente más altas para regímenes basados en CAZ (81,6% con C-A vs 44,2% con comparadores; OR = 5,39, IC 95% 2,20–13,21, $p = 0,0002$) en CRKP; sin embargo, reportaron también que no fue posible hacer un metaanálisis debido a la heterogeneidad sustancial en los estudios.
 - En la RS de Sternbach 2018 encontraron una tasa de respuesta microbiológica significativamente mayor con CAZ/AVI en pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario (ITU) (RR 1,14, IC 95% 1,0–1,29, $P = 0,05$) y en el seguimiento tardío (RR 1,15, IC 95% 1,05–1,26, $P = 0,002$).

- La RS de Yang 2023 no reportó una diferencia significativa en las tasas de erradicación microbiológica entre C-A y polimixinas en infecciones por CRE; del mismo modo, la RS de Che 2019 y Han 2021 no encontraron diferencias significativas en el éxito microbiológico entre C-A y carbapenémicos.
- Estancia hospitalaria en UCI
 - Las RS no reportaron resultados específicos sobre la duración de la estancia en la UCI.
- Estancia hospitalaria en UCI
 - Las RS no reportaron resultados específicos sobre la duración de la estancia hospitalaria.
- Eventos adversos
 - En la RS de Chen 2022 se informó que CAZ/AVI se asoció a una tasa de nefrotoxicidad significativamente menor (RR = 0,41, IC 95% 0,20 a 0,84, P = 0,02).
 - En la RS de Karampatakis 2023, reportaron un estudio donde las tasas de lesión renal aguda fueron más altas con otros tratamientos antimicrobianos (principalmente colistina) en comparación con CAZ/AVI (23,0% vs 9,0% a los 7 días, p = 0,02; y 36,5% vs 18,0% al final del tratamiento, p = 0,01).
 - La RS de Yang 2023 encontró una menor nefrotoxicidad con C-A (RR = 0,42, IC 95% 0,23 a 0,77, P < 0,05) en comparación con las polimixinas.
 - Por otro lado, la RS de Sternbach 2018 encontró que los eventos adversos graves (SAEs) fueron significativamente más comunes con CAZ/AVI (RR 1,24, IC 95% 1,00–1,54, P = 0,05).
 - La RS de Che 2019 no reportó diferencias significativas en los eventos adversos generales, pero los eventos adversos graves fueron numéricamente más altos con CAZ/AVI que con carbapenémicos (RD = 0,02, IC 95% –0,00 a 0,04; P = 0,06).
 - En la RS de Han 2021 no encontró diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, en el análisis de red, la incidencia de eventos adversos de piperacilina/tazobactam fue menor que la de CAZ/AVI (RR = 0,74, IC 95% 0,59–0,94).

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-DETS-IETSI-2022 (195) abordó de manera específica la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO del Dictamen	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
055-DETS-IETSI-2022	Adultos con NIH o NAV causada por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos y resistente/falta de respuesta a colistina.	Ceftolozano/tazobactam 3gr cada 8 horas (IV)	Mejor terapia antibiótica disponible (combinación de carbapenémicos, colistina, Ceftazidima/vibactam)	<ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad ● Respuesta clínica ● Respuesta microbiológica ● Eventos adversos ● Calidad de vida

El precitado dictamen tuvo como objetivo la evaluación de Ceftolozano/tazobactam; sin embargo, durante el proceso de evaluación de la tecnología, no se evidenció la superioridad de este fármaco frente a otras alternativas de antimicrobianos por lo que se optó por recomendar el uso de la mejor alternativa antibiótica disponible para la población objetivo, que, para el contexto de EsSalud vendría a ser la Ceftazidima/avibactam la cuál además de presentar disponibilidad en la institución, cuenta con experiencia en el uso por parte de los especialistas como alternativa de tratamiento.

Recomendaciones y justificación:

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>El Dictamen N° Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-DETS-IETSI-2022 (195) toma en cuenta los siguientes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En EsSalud, los pacientes con infección por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemases como la ITU complicada, infección intraabdominal complicada, neumonía intrahospitalaria, incluyendo neumonías asociada a ventilación mecánica, y bacteriemia son tratados según el perfil laboratorial de sensibilidad antimicrobiana, recibiendo el mejor esquema antibiótico disponible (monoterapia o terapia combinada de colistina, cefalosporinas, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas, entre otros); sin embargo, ese tipo de infecciones llevan a una resistencia antimicrobiana que genera la ausencia de alternativa de tratamiento, generando un vacío terapéutico para esta población de pacientes. 2. Las GPC incluidas recomiendan el uso de CAZ/AVI como opción de tratamiento en casos de sensibilidad a este medicamento y cuando se hayan agotado previamente los esquemas antibióticos disponibles. 3. Las ETS incluidas recomendaron el uso de CAZ/AVI ante opciones limitadas de antibióticos, debido a la evidencia de alta calidad y los beneficios clínicos, pero debido al impacto de costo elevado de CAZ/AVI, estas evaluaciones consideran el contexto monetario de cada país al equilibrar su reembolso y/o aprobación. 	<p>En adultos con NIH o NAV por enterobacterias productoras de carbapenemases, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/avibactam.</p> <p>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</p>

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>4. La evidencia proveniente de las RS con metaanálisis de ECA reportó que CAZ/AVI tuvo resultados similares respecto de otros regímenes antibióticos disponibles, no obstante, la RS de ECA no especificaron si los estudios evaluaron las enterobacterias resistentes a carbapenems, por lo que los resultados tendrían una baja aplicabilidad para la presente ETS.</p> <p>5. Por otra parte, las RS con MA de estudios observacionales mostraron que podría haber una diferencia estadísticamente significativa a favor de CAZ/AVI en desenlaces como mortalidad a los 30 días, respuesta clínica y eventos adversos (nefotoxicidad).</p> <p>6. Es importante destacar que, aunque existe una certeza de evidencia baja, el contexto de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenems que cuenten con un perfil de resistencia que conlleve a vacío terapéutico orientaría a la necesidad de contar con otras opciones de tratamiento como es el caso de CAZ/AVI. Sin embargo, es necesario restringir su uso según un perfil de susceptibilidad a este medicamento. Además, es necesario considerar que la evidencia responde para la bacteriemia de los siguientes puntos de origen: ITUc, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía intrahospitalaria incluida la neumonía asociada al uso de ventilación mecánica o bacteriemia por estos puntos de origen.</p>	

El GEG consideró adecuado añadir la siguiente **consideración** junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>Los estudios in vitro han demostrado que la ceftazidima/avibactam es efectiva en el tratamiento de infecciones por Enterobacterias productores de carbapenemas de tipo KPC y OXA-48(207).</p> <p>Asimismo, ceftazidima/avibactam no es efectiva ante la presencia de metalo-β-lactamasas (MBL), por ello, se ha considerado necesario adicionar en estos casos aztreonam que, si bien la</p>	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 1: Ceftazidima/avibactam es activa frente a Enterobacterias productoras de carbapenemas de tipo KPC y OXA-48. En casos de Enterobacterias que además producen metalo-β-lactamasas (MBL), adicionar aztreonam en infusión simultánea.

Justificación	Consideración
<p>experiencia clínica con este régimen es limitada, los estudios in vitro son prometedores y los pocos informes de casos describen el éxito con este régimen(208).</p> <p>La administración de ceftazidima/avibactam debe basarse en los resultados de sensibilidad del microorganismo porque su eficacia depende de que la concentración inhibitoria mínima (CIM) esté dentro del rango de susceptibilidad definido por los puntos de corte internacionales (CLSI o EUCAST)(209).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consideración 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).

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021(194) toma en cuenta los siguientes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La NAV es una enfermedad con alta mortalidad. 2. Los pacientes con NAV causada por bacterias gran negativas productoras de carbapenemas y resistentes a colistina, que pertenecen a EsSalud, no cuentan con una alternativa de tratamiento para el control de la infección; por consiguiente, solo pueden recibir terapia de soporte (vacío terapéutico). 3. La mejor terapia de soporte consiste en continuar con los esquemas basados en carbapenémicos, colistina u otros disponibles en EsSalud; sin embargo, el uso prolongado de estos antibióticos no eficaces en pacientes con NAV causada por bacterias gran negativas productoras de carbapenemas y resistentes a colistina, aumentaría el riesgo de desarrollar eventos adversos y resistencia bacteriana. 4. Los estudios observacionales sugieren que CAZ/AVI tienen un perfil de seguridad adecuado, similar o mejor (en términos de daño renal) al de otros antibióticos como carbapenémicos y colistina; podemos concluir que CAZ/AVI podría considerarse como una alternativa de tratamiento para el control de la infección en pacientes adultos con NAV causada por bacterias gran negativas 	<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>Recomendación basada en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI - EsSalud</p>

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>productoras de carbapenemas y resistentes a colistina, CAZ/AVI podría considerarse como una alternativa de tratamiento.</p> <p>El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 055-DETS-IETSI-2023 (196) toma en cuenta los siguientes aspectos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En EsSalud, la población objetivo de la presente evaluación tiene como alternativa de tratamiento el uso del mejor esquema antibiótico disponible según el perfil de susceptibilidad antimicrobiana (monoterapia o terapia combinada de colistina, cefalosporinas, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas, entre otros). 2. Las GPC incluidas recomiendan que los pacientes críticos y/o con infecciones severas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos, de difícil tratamiento o MDR/XDR que hayan agotado las opciones de tratamiento disponible y de acuerdo con el perfil de susceptibilidad pueden hacer uso de Ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam (C/T) o imipenem-cilastatina-relebactam, no sugiriendo una preferencia de superioridad entre ellos. 3. Las ETS incluidas dan recomendaciones que provienen del EA ASPECT-NP, en base a esta evidencia las ETS aprobaron el uso de ceftolozano/tazobactam ante las limitadas opciones de antimicrobianos, debido a la evidencia de baja calidad y los beneficios clínicos indirectos, además las ETS obtuvieron un impacto de costo elevado de ceftolozano/tazobactam según el contexto de cada país. 4. La evidencia indirecta proveniente del ECA, ASPECT-NP mostró resultados dentro del margen de no inferioridad; sin embargo, los resultados obtenidos son limitados para la población de interés, infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos. 5. Por otro lado, se destaca que para la población de NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistentes a carbapenems, en el contexto de 	

Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria	Recomendación
<p>EsSalud ya se cuenta con un agente antibiótico combinado (CAZ/AVI). No obstante, la población de NIH por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenémicos, en el contexto de EsSalud, cuentan con una terapia de soporte de antibióticos tales como colistina, aminoglucósidos, quinolonas, cefalosporinas, penicilinas, entre otros, por lo tanto, tras la evaluación de C/T y obteniendo una evidencia indirecta, con una calidad muy baja y teniendo una extensa experiencia, en la Institución, en el uso de CAZ/AVI y ante la evidencia de no superioridad respecto a C/T, se sugiere el uso de CAZ/AVI en esta población de pacientes por NIH.</p>	

El GEG consideró adecuado añadir las siguientes **consideraciones** junto con la anterior recomendación:

Justificación	Consideración
<p>El uso de ceftazidima/avibactam debe restringirse a situaciones donde exista susceptibilidad confirmada y se documenten mecanismos de resistencia frente a los que este antibiótico es activo, como lo son: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> con sobreexpresión de AmpC y deficiencia de la porina OprD, así como frente a Enterobacteriales con carbapenemasas de clase A (p. ej., GES) o combinación de BLEE con pérdida de porinas(173).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 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"> 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. <p>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.</p>
<p>El uso indiscriminado de CAZ/AVI 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(210).</p> <p>Por ello, la selección de este fármaco debe individualizarse en coordinación con el PROA, asegurando que su empleo se limite a casos justificados, con base en sensibilidad confirmada y mecanismos de resistencia caracterizados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Consideración 2: En casos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> productora de metalo-β-lactamasas (MBL: VIM, IMP, NDM), considerar el uso de ceftazidima/avibactam en combinación
<p>Aunque ceftazidima/avibactam por sí solo no es activo frente a MBL, su combinación con aztreonam permite proteger a este último de la inactivación por β-lactamasas de clase A y C (inhibidas por avibactam)(211).</p>	

Justificación	Consideración
<p>La eventual inclusión de un tercer agente (como colistina, aminoglucósido o fosfomicina) debe decidirse de forma individualizada por el equipo PROA con la finalidad de evitar el uso indiscriminado de combinaciones de amplio espectro.</p> <p>En el tratamiento de infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de difícil tratamiento (DTR), el desafío radica en la coexistencia de múltiples mecanismos de resistencia que limitan drásticamente las opciones terapéuticas(173). Ante la presencia de mutaciones en el asa omega de AmpC, BLEE particulares y variantes mutantes de carbapenemasas (OXA, KPC, GES), estas pueden conferir un fenotipo de multirresistencia, incluso sin que exista producción clásica de carbapenemasas. Esto dificulta la predicción de la actividad antibiótica únicamente con base en pruebas rutinarias(173).</p> <p>En estos escenarios, se recomienda el uso de imipenem-relebactam y de forma alternativa cefiderocol; no obstante, ninguno de estos fármacos se encuentran disponibles en EsSalud (173).</p>	<p>con aztreonam. Se puede considerar el uso de un tercer agente acorde a la decisión individualizada del equipo PROA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consideración 3: En escenarios de NIH o NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> de difícil tratamiento (DTR) 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.

VIII. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC estará vigente hasta su actualización. Periódicamente se realizarán revisiones de la literatura para su actualización, y cuando se identifique evidencia que pueda modificar alguna recomendación, se evaluará la necesidad de actualizar la GPC.

IX. Referencias

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador. Lima; 2019.
2. 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 30 de mayo de 2025];63(5):e61-111. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/5/e61/2237650>
3. IETSI - EsSalud. Instructivo N° 1 – 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. Lima, Perú; 2021.
4. 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>
5. 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/>
6. 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>
7. 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>
8. 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/>
9. 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/co-pulmonarymedicine/abstract/2013/05000/hospital_acquired_pneumonia_and.6.aspx

10. 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>
11. 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/>
12. 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.
13. 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.
14. 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/>
15. 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.
16. 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).
17. 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&tlng=es
18. The AGREE Research Trust. Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. 2009.
19. Ministerio de Salud MINSA. RM N° 414-2015/MINSA Documento técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica. [Internet]. Perú; 2015. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/314118-documento-tecnico-metodologia-para-la-elaboracion-de-guias-de-practica-clinica>
20. 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.bmj.com/content/358/bmj.j4008>

21. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
22. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 18 de octubre de 2011;155(8):529-36.
24. 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*. 1 de septiembre de 2021;137:163-75.
25. Morgan 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*. 1 de marzo de 2025;179:111639.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26 de abril de 2008;336(7650):924-6.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Al-Omari B, McMeekin P, Allen AJ, Akram AR, Graziadio S, Suklan J, et al. Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC Pulm Med*. 9 de junio de 2021;21(1):196.
32. Howroyd F, Chacko C, MacDuff A, Gautam N, Pouchet B, Tunnicliffe B, et al. Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges. *Nat Commun*. 31 de julio de 2024;15(1):6447.
33. 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*. 18 de enero de 2019;68(3):511-8.

34. Choi H, Min KH, Lee YS, Chang Y, Lee BY, Oh JY, et al. Korean Guidelines for the Management and Antibiotic Therapy in Adult Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. *Tuberc Respir Dis.* enero de 2025;88(1):69-89.
35. 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>
36. Tang F, Zhu F, Wang Y, Zha X, Lyu L, Ma D. Role of bronchoscopy in the management of patients with suspected or suffering from ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Helion.* 2024;10(12):e32751.
37. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-9.
38. 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.
39. Wu L, Liu B. The clinical effect of a bronchofiberscope in treating severe ventilator-associated pneumonia. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):6966-72.
40. Karbasy SH, Sabertanha A, Bayati M, Meshkini A, Fatemeh Shakhs Emampour B. Study of the effect of added bronchoscopic suction to routine treatment of ventilator associated pneumonia patients in surgical ICU. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2021;71(5):1326-31.
41. Zhang L, Li S, Yuan S, Lu X, Li J, Liu Y, et al. The Association Between Bronchoscopy and the Prognoses of Patients With Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Units: A Retrospective Study Based on the MIMIC-IV Database. *Front Pharmacol.* 2022;13.
42. Allam MGIM. Effect of Bronchoscopy on the Outcome of Patients with Severe Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome and Complicated by Ventilator Associated Pneumonia from Prolonged Ventilation. *Open Anesth J.* 31 de enero de 2023;17(1):e258964582301050.
43. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive Versus Invasive Microbial Investigation in Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* julio de 2000;162(1):119-25.
44. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of Invasive and Noninvasive Quantitative Culture Sampling on Outcome of Ventilator-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* febrero de 1998;157(2):371-6.
45. The Canadian Critical Care Trials Group null. A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med.* 21 de diciembre de 2006;355(25):2619-30.
46. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and Noninvasive Strategies for Management of Suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med.* 18 de abril de 2000;132(8):621-30.

47. Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Cendrero JAC, De Castro FR. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia: Crit Care Med. agosto de 2000;28(8):2737-41.
48. Centers for Disease Control and Prevention. 2025 NHSN Pneumonia (PNEU) Checklist [Internet]. National Healthcare Safety Network; 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/checklists/2025-NHSN-Pneumonia-PNEU-Checklist-FINAL.pdf>
49. 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. 20 de enero de 2024;12(1):213.
50. Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. Intensive Care Med. 2020;46(5):888-906.
51. National Healthcare Safety Network. CDC. 2025 [citado 3 de septiembre de 2025]. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator associated Pneumonia [PNEU]) Event. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/psc/pneu/index.html>
52. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for Ventilator-Associated Pneumonia: Review of the Literature. Heart Lung J Crit Care. 2011;40(4):293-8.
53. KE W, T P, S D, HE J, EL B, AD H, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for acute respiratory infection: a systematic review of reviews. Health Technol Assess Winch Engl. octubre de 2024;1-75.
54. Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. Papel de la procalcitonina plasmática en el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica: revisión sistemática y metaanálisis. Med Intensiva. 1 de agosto de 2014;38(6):337-46.
55. Coelho L, Rabello L, Salluh J, Martin-Loeches I, Rodriguez A, Nseir S, et al. C-reactive protein and procalcitonin profile in ventilator-associated lower respiratory infections. J Crit Care. 1 de diciembre de 2018;48:385-9.
56. Corbacho Re MF, Rocchetti NS, Settecasse CJ, Bagilet DH. Valor diagnóstico de la procalcitonina en la neumonía asociada a ventilación mecánica. Med Clínica. 15 de marzo de 2019;152(6):216-21.
57. Rahimibashar F, Miller AC, Yaghoobi MH, Vahedian-Azimi A. A comparison of diagnostic algorithms and clinical parameters to diagnose ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. BMC Pulm Med. diciembre de 2021;21(1):1-11.
58. 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. 1 de septiembre de 2016;63(5):e61-111.
59. Khilnani GC, Tiwari P, Zirpe KG, Chaudhry D, Govil D, Dixit S, et al. Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. octubre de 2022;26(Suppl 2):S77-94.

60. 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*. 1 de diciembre de 2024;52(6):2531-45.
61. Kadri S, Rhee C, Cao Z, Robinson SB, Lipkin CB, Bozzette S, et al. The Epidemiology of Procalcitonin Use in United States Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 1 de diciembre de 2016;3(suppl_1):229.
62. Papp M, Kiss N, Baka M, Trásy D, L Z, 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 Lond Engl*. octubre de 2023;27(1):394.
63. Tasaka S, Ohshima S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. *Respir Investig*. julio de 2022;60(4):446-95.
64. Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, Ciccozzi M, Russo A, Mastroianni CM, et al. Procalcitonin in the Assessment of Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1323:103-14.
65. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. agosto de 2019;85:158-66.
66. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Crit Care Med*. mayo de 2018;46(5):684-90.
67. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, M T, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. enero de 2018;18(1):95-107.
68. Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. noviembre de 2017;7(1):114.
69. Dallas J, Brown SM, Hock K, Scott MG, Skrupky LP, Boyle WA, et al. Diagnostic Utility of Plasma Procalcitonin for Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Setting. *Respir Care*. abril de 2011;56(4):412-9.
70. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. enero de 2002;96(1):74-9.
71. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1 de agosto de 2008;34(8):1434-40.
72. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 31 de enero de 2008;31(2):356-62.

73. 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.
74. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Shariat Moharari R, Etezadi F, Ahmadi A, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran.* 2015;53(9):562-7.
75. van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* diciembre de 2018;24(12):1282-9.
76. Maravić-Stojković V, Lausević-Vuk L, Jović M, Ranković A, Borzanović M, Marinković J. Procalcitonin-based therapeutic strategy to reduce antibiotic use in patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(11-12):736-42.
77. Habib SF, Mukhtar AM, Abdelreheem HM, Khorshied MM, Sayed RE, Hafez MH, et al. Diagnostic values of CD64, C-reactive protein and procalcitonin in ventilator-associated pneumonia in adult trauma patients: a pilot study. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 1 de mayo de 2016;54(5):889-95.
78. Chen C, Yan M, Hu C, Lv X, Zhang H, Chen S. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *médecine/sciences.* 1 de octubre de 2018;34:26-32.
79. Ding HG, Zhou HF, Diao MY, Xu Y, Pan QM, Shen XH. A novel biomarker of serum Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) for diagnosing and predicting prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP): a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* noviembre de 2018;22(22):7920-7.
80. Shokri M, Ghasemian R, Bayani M, Maleh PA, Kamrani M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, et al. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6 . *Romanian J Intern Med Rev Roum Med Interne.* 1 de marzo de 2018;56(1):9-14.
81. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care.* diciembre de 2016;6(1):32.
82. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial*. *Crit Care Med.* septiembre de 2011;39(9):2048.
83. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, Giersdorf S, Hartmann O, Wegscheider K, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* septiembre de 2010;36(3):601-7.
84. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet.* 21 de febrero de 2004;363(9409):600-7.

85. Long W, Li L juan, Huang G zhong, Zhang X min, Zhang Y cui, Tang J guo, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. *Crit Care*. 5 de septiembre de 2014;18(5):471.
86. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, Balduzzi S, Vicini R, Liverani A, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PloS One*. 2015;10(3):e0118241.
87. Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology*. marzo de 2007;54(74):359-63.
88. Tamma 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.
89. 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.
90. 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>
91. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 16 de julio de 2025];50(3):1700582. Disponible en: <https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/13993003.00582-2017>
92. Niederman MS. Antibiotic treatment of hospital-acquired pneumonia: is it different from ventilator-associated pneumonia? *Curr Opin Crit Care* [Internet]. octubre de 2018 [citado 11 de julio de 2025];24(5):353. Disponible en: https://journals.lww.com/cco-criticalcare/abstract/2018/10000/antibiotic_treatment_of_hospital_acquired.7.aspx
93. 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>
94. Recommendations | Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 16 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139/chapter/Recommendations>

95. Torres A, Barberán J, Ceccato A, Martin-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>
96. Pan D, Niederman MS. Risk Factors and Algorithms for the Empirical Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 18 de enero de 2022 [citado 15 de julio de 2025];43:183-90. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1740335>
97. Domínguez C, Ceccato A, Torres A. Ventilator-associated pneumonia: new principles guiding empiric antibiotic therapy. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. abril de 2020 [citado 15 de julio de 2025];33(2):182. Disponible en: https://journals.lww.com/coinfectiousdiseases/abstract/2020/04000/ventilator_associated_pneumonia__new_principle_s.12.aspx
98. Resistencia a los antimicrobianos - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2025 [citado 15 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>
99. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Perfil microbiológico y de sensibilidad a los antibióticos en dos hospitales de alta complejidad del Seguro Social de Salud del Perú. Reporte de resultados de investigación 04-2018. Lima: ESSALUD; 2018.
100. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 16 de julio de 2025];60:101885. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1094553919303220>
101. 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.
102. 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>
103. 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>
104. 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* [Can Mal Infect Microbiol Medicale]. 2020;2020:7268519.
105. 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>

106. Alnimr A. Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy. *Infect Dis Ther* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 16 de julio de 2025];12(6):1527-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00820-2>
107. Domínguez C, Ceccato A, Niederman M, Cillóniz C, Gabarrús A, Martin-Loeches I, et al. Predictive Performance of Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens in Nosocomial Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. mayo de 2021 [citado 16 de julio de 2025];18(5):807-14. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202002-181OC>
108. Chaïbi K, Péan de Ponfils G, Dortet L, Zahar JR, Pilmis B. Empiric Treatment in HAP/VAP: "Don't You Want to Take a Leap of Faith?" *Antibiotics* [Internet]. marzo de 2022 [citado 15 de julio de 2025];11(3):359. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/3/359>
109. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care*. marzo de 2008;23(1):82-90.
110. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. mayo de 2009;66(5):1343-8.
111. Guía de práctica clínica para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram negativos del Comité Ampliado de Antimicrobianos de la Sociedad Chilena de Infectología | Revista Chilena de Infectología [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/2248>
112. Brezmes Valdivieso MF, Asensio Calle ML, Martín Gómez C, Ochoa Sangrador C. Estandarización de los informes de sensibilidad antibiótica acumulada: una necesidad. *Enfermedades Infect Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de marzo de 2024 [citado 17 de julio de 2025];42(3):166-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-estandarizacion-informes-sensibilidad-antibiotica-acumulada-S0213005X2300246X>
113. 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>
114. Marino A, Maniaci A, Lentini M, Ronzivalli S, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The Global Burden of Multidrug-Resistant Bacteria. *Epidemiología* [Internet]. junio de 2025 [citado 18 de julio de 2025];6(2):21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-3986/6/2/21>
115. 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.
116. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* [Internet]. 29 de octubre de 2019 [citado 18 de julio de 2025];9:15290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821042/>

117. 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
118. 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 β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiot Basel Switz*. 10 de octubre de 2022;11(10):1384.
119. 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.
120. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades Infect Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de febrero de 2009 [citado 11 de julio de 2025];27(2):116-29. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-antibioticos-betalactamicos-S0213005X08000323>
121. 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>
122. 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>
123. 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.
124. 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>
125. 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>
126. Mu Z, Wang J, Mu E. Impact of prolonged versus intermittent infusion of meropenem on mortality and clinical outcomes in patients with severe infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* [Internet]. marzo de 2025 [citado 22 de junio de 2025];31(3):102634. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X25000303>

127. Lin CC, Wu JY, Huang PY, Sung HL, Tung YC, Lai CC, et al. Comparing prolonged infusion to intermittent infusion strategies for beta-lactam antibiotics in patients with gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2 de julio de 2024 [citado 30 de septiembre de 2025];22(7):557-67. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2024.2324940>
128. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 27 de agosto de 2024;332(8):638.
129. Lokhandwala A, Patel P, Isaak AK, Faizan Yousaf R, Maslamani ANJ, Khalil SK, et al. Comparison of the Effectiveness of Prolonged Infusion and Intermittent Infusion of Meropenem in Patients With Sepsis: A Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 13 de octubre de 2023 [citado 30 de septiembre de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/197206-comparison-of-the-effectiveness-of-prolonged-infusion-and-intermittent-infusion-of-meropenem-in-patients-with-sepsis-a-meta-analysis>
130. Li X, Long Y, Wu G, Li R, Zhou M, He A, et al. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β -lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 5 de diciembre de 2023 [citado 30 de septiembre de 2025];13(1):121. Disponible en: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-023-01222-w>
131. 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>
132. Kondo Y, Ota K, Imura H, Hara N, Shime N. Prolonged versus intermittent β -lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *J Intensive Care* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];8(1):77. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00490-z>
133. 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://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05149-6>
134. Aboulatta L, Sugita H, Wakabayashi H, Noma H, Sasaki T. Comparison of extended versus intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];98:41-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220304598>
135. 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.
136. 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>
137. 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>
138. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* [Internet]. 2008;68(13):1841-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729535/>
139. Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. mayo de 2024 [citado 11 de marzo de 2025];12(5):399-408. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260023004186>
140. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, Kashif H, Adil M, Kumar D, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* [Internet]. diciembre de 2023 [citado 11 de marzo de 2025];78:154346. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944123000953>
141. 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>
142. Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short- versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis* [Internet]. 4 de marzo de 2022 [citado 11 de marzo de 2025];54(3):213-23. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2021.2001046>
143. 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>
144. 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>

145. 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.
146. 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>
147. Díaz Santos E, Mora Jiménez C, del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Tratamiento de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. *Med Intensiva* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 24 de septiembre de 2025];46(9):508-20. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-tratamiento-infecciones-graves-por-pseudomonas-articulo-S0210569122001036>
148. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary Pulmonary Disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. abril de 2008 [citado 24 de septiembre de 2025];21(2):305-33. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2292573/>
149. Sperling S, Dahl VN, Fløe A. Lung abscess: an update on the current knowledge and call for future investigations. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. mayo de 2024 [citado 24 de septiembre de 2025];30(3):229. Disponible en: https://journals.lww.com/cope-pulmonarymedicine/abstract/2024/05000/lung_abscess__an_update_on_the_current_know_wledge.6.aspx
150. López-Cortés LE, Gálvez-Acebal J, Rodríguez-Baño J. Therapy of *Staphylococcus aureus* bacteremia: Evidences and challenges. *Enfermedades Infect Microbiol Clínica* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 24 de septiembre de 2025];38(10):489-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X20300252>
151. Aleem MS, Sexton R, Akella J. Pneumonia in an Immunocompromised Patient. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557843/>
152. Carroll ED, Thomson APJ, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1 de julio de 2002 [citado 3 de abril de 2025];20(1):1-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092485790200047X>
153. van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 30 de abril de 2013;346:f2450.
154. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. marzo de 2009;394(2):221-6.
155. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [citado 3 de abril de 2025]. FDA clears test to help manage antibiotic treatment for lower respiratory tract infections and sepsis. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-test-help-manage-antibiotic-treatment-lower-respiratory-tract-infections-and-sepsis>

156. 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>
157. Elnajdy D, El-Dahiyat F. Antibiotics duration guided by biomarkers in hospitalized adult patients; a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis* [Internet]. 3 de junio de 2022 [citado 3 de abril de 2025];54(6):387-402. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2022.2037701>
158. Gutiérrez-Pizarraya A, León-García MDC, De Juan-Idígoras R, Garnacho-Montero J. Clinical impact of procalcitonin-based algorithms for duration of antibiotic treatment in critically ill adult patients with sepsis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2 de enero de 2022 [citado 3 de abril de 2025];20(1):103-12. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2021.1932462>
159. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, Baheerathan A, Corredor C, Singer M. Effect of Antibiotic Discontinuation Strategies on Mortality and Infectious Complications in Critically Ill Septic Patients: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis*. *Crit Care Med* [Internet]. mayo de 2020 [citado 3 de abril de 2025];48(5):757-64. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000004267>
160. Anaraki MR, Nouri-Vaskeh M, Oskouie SA. Effectiveness of procalcitonin- guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis.
161. Labro G, Aptel F, Puyraveau M, Paillot J, Pili Flory S, Merdji H, et al. Impact on antimicrobial consumption of procalcitonin-guided antibiotic therapy for pneumonia/pneumonitis associated with aspiration in comatose mechanically ventilated patients: a multicenter, randomized controlled study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 12 de octubre de 2021 [citado 10 de abril de 2025];11:145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8505789/>
162. Z Mazlan M, A H Ismail M, Ali S, Salmuna ZN, Wan Muhd Shukeri WF, Omar M. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2021;53(3):207-14.
163. Smith SE, Muir J, Kalabalik-Hoganson J. Procalcitonin in special patient populations: Guidance for antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 7 de mayo de 2020;77(10):745-58.
164. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2024. 1 p.
165. CRPA Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.
166. Guidelines for the Prevention and Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Health Care Facilities [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [citado 25 de septiembre de

- 2025]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/>
167. El-Sayed Ahmed MAEG, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000–2019). *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 25 de septiembre de 2025];9(1):868-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1754133>
168. Eljaaly K, Bidell MR, Gandhi RG, Alshehri S, Enani MA, Al-Jedai A, et al. Colistin Nephrotoxicity: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 21 de enero de 2021 [citado 25 de septiembre de 2025];8(2):ofab026. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7888569/>
169. Deniz M, Alişik M. Risk factors and prognosis for the development of acute kidney injury in patients using colistin in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 12 de enero de 2024;103(2):e36913.
170. Gurjar M. Colistin for lung infection: an update. *J Intensive Care* [Internet]. 22 de enero de 2015 [citado 25 de septiembre de 2025];3(1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0072-9>
171. Karampitsakos T, Papaioannou O, Kaponi M, Kozanidou A, Hillas G, Stavropoulou E, et al. Low penetrance of antibiotics in the epithelial lining fluid. The role of inhaled antibiotics in patients with bronchiectasis. *Pulm Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 25 de septiembre de 2025];60:101885. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553919303220>
172. Zhu Y, Monsel A, Roberts JA, Pontikis K, Mimoz O, Rello J, et al. Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. *Microorganisms* [Internet]. junio de 2021 [citado 25 de septiembre de 2025];9(6):1154. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/6/1154>
173. 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>
174. Moradi H, Sajadi-Javan ZS, Mousavi S, Rostami S, Khaniabadi BM. Systematic review and meta-analysis of colistin plus meropenem therapy for the treatment of nosocomial pneumonia. *Iran J Microbiol* [Internet]. 14 de diciembre de 2024 [citado 30 de julio de 2025]; Disponible en: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJM/article/view/17244>
175. 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>
176. Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 30 de julio de

2025];23:197-202.

Disponible

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716520302320>

en:

177. 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>
178. 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>
179. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzarlis 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
180. 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>
181. 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 30 de julio de 2025];13(1):309. Disponible en: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-024-02695-x>
182. Effect of combination therapy containing a high-dose carbapenem on mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection - PubMed [Internet]. [citado 4 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842283/>
183. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 1 de julio de 2015 [citado 4 de octubre de 2025];70(7):2133-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv086>
184. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect [Internet]*. abril de 2022 [citado 4 de octubre de 2025];28(4):521-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21006790>
185. Spernovasilis N, Ishak A, Tsoutis 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/>

186. 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.
187. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. marzo de 2021;24:136-47.
188. Sulbactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* | Contagion Live [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://www.contagionlive.com/view/sulbactam-for-treatment-of-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii>
189. Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2025]. Carbapenémicos - Enfermedades infecciosas. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-farmacos-antibacterianos/carbapenemicos>
190. CDC. Antimicrobial Resistance. 2025 [citado 6 de septiembre de 2025]. About Antimicrobial Resistance. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/about/index.html>
191. Mondal AH, Khare K, Saxena P, Debnath P, Mukhopadhyay K, Yadav D. A Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. *Microorganisms*. 11 de abril de 2024;12(4):772.
192. Federal Scientists Find in U.S. Samples the MCR-1 Gene Responsible for Colistin Resistance [Internet]. 2022 [citado 25 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/narms/resources/mcrgene.html>
193. Ugarte Silva RG, Olivo López JM, Corso A, Pasteran F, Albornoz E, Sahuanay Blácido ZP. Resistencia a colistín mediado por el gen mcr-1 identificado en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*: primeros reportes en el Perú. *An Fac Med* [Internet]. julio de 2018 [citado 25 de septiembre de 2025];79(3):213-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832018000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
194. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes adultos con neumonía intrahospitalaria asociada a ventilación mecánica causada por bacterias gram negativas productoras de carbapenemasas y resistentes a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú; 2021.
195. IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 048-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú; 2023.

196. 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.
197. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 6 de septiembre de 2025];19(1):772. Disponible en: <https://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4409-1>
198. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. agosto de 2017 [citado 6 de septiembre de 2025];61(8):e00883-17. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00883-17>
199. Van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* [Internet]. 6 de enero de 2018 [citado 6 de septiembre de 2025];66(2):163-71. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/66/2/163/4103289>
200. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 21 de febrero de 2020 [citado 6 de septiembre de 2025];64(3):e02320-19. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02320-19>
201. Che H, Wang R, Wang J, Cai Y. Ceftazidime/avibactam versus carbapenems for the treatment of infections caused by Enterobacteriaceae: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 6 de septiembre de 2025];54(6):809-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092485791930250X>
202. Chen Y, Huang HB, Peng JM, Weng L, Du B. Efficacy and Safety of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriales* Bloodstream Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. Prokesch BC, editor. *Microbiol Spectr* [Internet]. 27 de abril de 2022 [citado 6 de septiembre de 2025];10(2):e02603-21. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.02603-21>
203. Han R, Teng M, Zhang Y, Zhang T, Wang T, Chen J, et al. Choosing Optimal Antibiotics for the Treatment of Patients Infected With Enterobacteriaceae: A Network Meta-analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 17 de junio de 2021 [citado 6 de septiembre de 2025];12:656790. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.656790/full>
204. Karampatakis T, Tsergouli K, Lowrie K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis. *Microb*

Pathog [Internet]. junio de 2023 [citado 6 de septiembre de 2025];179:106090. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401023001237>

205. Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, Yahav D. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de agosto de 2018 [citado 6 de septiembre de 2025];73(8):2021-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/73/8/2021/4962462>
206. Yang P, Li Y, Wang X, Chen N, Lu X. Efficacy and safety of ceftazidime–avibactam versus polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. mayo de 2023 [citado 6 de septiembre de 2025];13(5):e070491. Disponible en: <https://bmjopen.bmjjournals.org/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2022-070491>
207. 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 β -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/>
208. Wong DW. Practical Application of Aztreonam-Avibactam as a Treatment Strategy for Ambler Class B Metallo- β -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>
209. 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/>
210. 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/>
211. 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.

**Guía de Práctica Clínica
para el Diagnóstico y Tratamiento de
Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía
Asociada a Ventilador Mecánico**

ACTUALIZACIÓN 2025

ANEXOS

GPC N° 77

Noviembre 2025

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

- Coordinadora del grupo elaborador
- IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Selección de las recomendaciones trazadoras (2025)

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

Revisores de la versión actualizada de la guía (2025)**Revisores clínicos externos**

- Reina, Rosa.
 - Médica Intensivista
 - 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.
 - Médico especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales
 - Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, INEN.

Revisora metodológica

- Delgado Flores, Carolina Jaqueline
 - Maestra en Ciencias en Investigación Epidemiológica
 - 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
 - Médico infectólogo.
 - Sociedad Peruana de Infectología

Revisor metodológico

- Taype Rondan, Alvaro Renzo.
 - Médico epidemiólogo.
 - 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: Anexos. 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

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	8
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	11
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?	11
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?	15
Pregunta 3. En adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, ¿qué antibióticos se deberían brindar como tratamiento empírico?	20
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)?.....	23
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?	28
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?	33
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
Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios	41
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 cultivos de muestras respiratorias?	41
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?	43
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)?.....	46
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?	47
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?	48
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?	49
Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC50	
Anexo N° 5: Prioridades de Investigación	56
Referencias:.....	57

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR MECÁNICO

ANEXOS

Cambios realizados para la actualización de la guía (2025)

La primera versión de esta guía fue publicada en marzo 2019 y fue aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 20 – IETSI-ESSALUD-2019(1). Para esta nueva versión, el grupo elaborador de la guía (GEG) evaluó la pertinencia de retirar, añadir o modificar las preguntas clínicas abordadas en la versión previa, llegando a la conclusión de que todas debían ser replanteadas y organizadas. En este proceso, el GEG consideró necesario también abordar la pregunta clínica sobre tratamiento empírico a partir de los mapas microbiológicos locales de EsSalud e incluir nuevas preguntas clínicas sobre tratamiento antibiótico específico.

Asimismo, el GEG determinó que la mayoría de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica establecidos en la versión previa ameritaban ser actualizados debido al surgimiento de nueva evidencia en los últimos años que, potencialmente podría permitir realizar recomendaciones en aquellas preguntas donde previamente se emitieron BPC debido a la falta de evidencia o modificar el nivel de certeza de evidencia en aquellas recomendaciones que previamente contaban con un nivel de certeza muy bajo o bajo.

En este contexto, y, conforme a lo establecido en el Instructivo N° 1 – 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(2), se optó por realizar una actualización completa.

Por ello, para el **Anexo 1**, se actualizó la búsqueda y selección de guías de práctica clínica, en este proceso se identificaron 3 guías de práctica clínica que cumplían con los criterios de búsqueda; no obstante, debido a que las GPC fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, el GEG consideró que no era posible adoptar ninguna de estas GPC.

Finalmente, los **Anexos 2, 3 y 4**, fueron desarrolladas de novo en base a las preguntas clínicas priorizadas por el GEG.

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Búsqueda para la actualización de la guía (2025):

El 10 de noviembre del 2024, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones.
- La población de la GPC fue pacientes con neumonía intrahospitalaria o neumonía asociada a ventilador.
- El ámbito de la GPC incluía diagnóstico o manejo.
- La GPC fue publicada posterior a la fecha de búsqueda de la versión vigente de la GPC (entre enero de 2018 a noviembre del 2024).
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura.

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> • Intrahospital pneumonia • Ventilator-associated pneumonia • Nosocomial pneumonia 	<p><i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i></p> <p><i>Se filtró por guías de práctica clínica.</i></p>	4
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	<ul style="list-style-type: none"> • ((("healthcare associated pneumonia"[MeSH Terms] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH Terms] OR "nosocomial pneumonia"[Title/Abstract]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title/Abstract])) 	<p><i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i></p>	3
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrahospital pneumonia guideline / guidelines/ recommendations • Ventilator-associated pneumonia guideline / guidelines/ recommendations • Nosocomial pneumonia guideline / guidelines/ recommendations <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía intrahospitalaria guía práctica clínica / recomendaciones • Neumonía asociada a ventilador mecánico guía de práctica clínica / recomendaciones • Neumonía nosocomial guía de práctica clínica / recomendaciones 	<p><i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i></p> <p><i>Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español</i></p>	Ingles: 2 Español: 1
Google (https://www.google.com)	<p>Inglés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía intrahospitalaria guía práctica clínica / recomendaciones • Neumonía asociada a ventilador mecánico guía de práctica clínica / recomendaciones • Neumonía nosocomial guía de práctica clínica / recomendaciones <p>Español:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía intrahospitalaria guía práctica clínica / recomendaciones • Neumonía asociada a ventilador mecánico guía de práctica clínica / recomendaciones 	<p><i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i></p> <p><i>Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español</i></p>	Ingles: 6 Español: 6

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
	<ul style="list-style-type: none"> Neumonía nosocomial guía de práctica clínica / recomendaciones 		
Google Perú (https://www.google.com)	Español: <ul style="list-style-type: none"> Neumonía intrahospitalaria guía práctica clínica / recomendaciones Neumonía asociada a ventilador mecánico guía de práctica clínica / recomendaciones Neumonía nosocomial guía de práctica clínica / recomendaciones 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se revisaron los primeros 50 resultados</i>	2
Guidelines International Network (G-I-N) http://www.g-i-n.net/	<ul style="list-style-type: none"> Intrahospital pneumonia / Ventilator-associated pneumonia/ Nosocomial pneumonia 		2
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk)	<ul style="list-style-type: none"> Intrahospital pneumonia / Ventilator-associated pneumonia/ Nosocomial pneumonia 	<i>Se usó el filtro "Clinical Guidelines"</i>	2

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	<ul style="list-style-type: none"> macular degeneration maculopathy 	<i>Se usó el filtro de fecha correspondiente.</i> <i>Se filtró por guías de práctica clínica.</i>	2

Búsqueda para la primera versión de la guía (2019):

Para la búsqueda de GPC Clínica se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizó el término “pneumonia” en los siguientes buscadores de GPC:

Como primer paso, se buscaron GPC en los organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health Care Excellence (NICE)

Como segundo paso se buscó en los Organismos elaboradores de GPC:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- PubMed-MEDLINE
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos descritos encontramos 2 GPC, la guía IDSA 2016(3) y ERS/ESICM/ESCMID/ALAT (4) que cubren el tema de manejo de NIH y/o NAV.

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 3 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)(5)	Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie	Alemania	2024
Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases (KATRD) Respiratory Infection Study Group (6)	Korean Guidelines for the Management and Antibiotic Therapy in Adult Patients with Hospital-Acquired Pneumonia	Korea	2024
National Institute for Health and Care Excellence - NICE(7)	Pneumonia (hospitalacquired): antimicrobial prescribing guideline	Inglaterra	2019

Seguidamente, se evaluó estas GPC utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Evaluador(es):			
Ítems	NICE 2019	KTRD 2024	AWMF 2024
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	3	7
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	3	7
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	5	7
4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	5	7
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	5	7
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5	6
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	7	6	4
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	7	1	5
Total	91,67%	52,08%	87,50%

Cada ítem tiene un puntaje del 1 al 7. Para calcular el puntaje expresado en porcentaje total, se usó la siguiente fórmula:

- (Suma de los puntajes de los ítems – 8) * 100 / 48

Como se observa, se identificaron 2 GPC que obtuvieron un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró que, debido a que las GPC fueron realizadas en contextos diferentes al nuestro, no era posible adoptar ninguna de estas GPC. Por ello, se decidió elaborar una GPC de *novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudios observacionales
- RN: Revisión narrativa
- NMA: Network metaanálisis

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
1	Adultos con sospecha de NAV	Técnicas invasivas (guiadas por broncoscopia)	Técnicas no invasivas (Aspirado endotraqueal - AET)	<p>Críticos:</p> <p>Mortalidad Estancia en Ventilación Mecánica</p> <p>Importantes:</p> <p>Duración de terapia antibiótica Estancia en UCI Estancia hospitalaria Resolución clínica Recurrencia</p>

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo ^a	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA y EO	Desde el inicio de los tiempos a abril 2025	PubMed: 845 Biblioteca Cochrane: 40 Otras fuentes: 0 Total, de citaciones después de excluir duplicados: 875	PICO N° 1	11 ^a	3

^a Se seleccionaron 17 artículos para evaluación a texto completo. Dado que, se observó que muchas revisiones sistemáticas incluían estudios que ya habían sido analizados en investigaciones más recientes, por ello, se decidió revisar a texto completo únicamente aquellas publicadas a partir de 2010.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: abril 2025

Filtros:

- Ninguno

	Descripción	Término
#1	Población	("Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ((("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB] OR "ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB])) OR ((Nosocomial[TIAB] OR hospital*[TIAB] OR inpatient*[TIAB] OR intensive care*) AND (Pneumon*[TIAB] OR Infection*[TIAB]))
#2	Intervención	("Culture Media"[MeSH Terms] OR "microbiology"[MeSH Terms] OR "bacteriology"[MeSH Terms] OR "Bacteriological Techniques"[MeSH Terms] OR "Bronchoalveolar Lavage"[MeSH Terms] OR "protected brush"[Title/Abstract] OR ((("bronchoscopy"[MeSH Terms] OR "bronchoscop*"[Title/Abstract] OR "bronchoalveolar"[Title/Abstract] OR "bronchialveolar"[Title/Abstract] OR "bronchopulmonary*"[Title/Abstract] OR "lung"[Title/Abstract] OR "bronchial"[Title/Abstract] OR "alveol*"[Title/Abstract] OR "endotracheal aspirat*"[Title/Abstract] OR "tracheal aspirat*"[Title/Abstract] OR "trans-tracheal"[Title/Abstract])) AND ((("lavage"[Title/Abstract] OR "aspirat*"[Title/Abstract])) OR ((("invasive"[Title/Abstract] OR "no-invasive"[Title/Abstract] OR "non-invasive"[Title/Abstract])))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo estudio de	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: abril 2025

Filtros:

- Ninguno

Término

#1MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
 #2MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
 #3(ventilator-associated pneumonia):ti,ab,kw
 #4(VAP):ti,ab,kw
 #5(healthcare associated pneumonia):ti,ab,kw
 #6(hospital acquired pneumonia):ti,ab,kw
 #7(pneumon*):ti,ab,kw
 #8(infection*):ti,ab,kw
 #9(nosocomial):ti,ab,kw
 #10(hospital*):ti,ab,kw
 #11(inpatient*):ti,ab,kw
 #12(intensive care*):ti,ab,kw
 #13#7 OR #8
 #14{OR #9-#12}
 #15#13 AND #14
 #16{OR #1-#6}
 #17#15 OR #16
 #18MeSH descriptor: [Culture Media] explode all trees
 #19MeSH descriptor: [Bronchoscopy] explode all trees
 #20MeSH descriptor: [Bronchoalveolar Lavage Fluid] explode all trees
 #21MeSH descriptor: [Bacteriological Techniques] explode all trees
 #22(endotracheal aspirat*):ti,ab,kw
 #23(tracheal aspirat*):ti,ab,kw
 #24(endotracheal lavag*):ti,ab,kw
 #25(tracheal lavag*):ti,ab,kw
 #26(bronchoscop* lavage):ti,ab,kw
 #27(bronchosp* aspirat*):ti,ab,kw
 #28MeSH descriptor: [Microbiology] explode all trees
 #29MeSH descriptor: [Bacteriological Techniques] explode all trees
 #30(protected brush):ti,ab,kw
 #31(culture*):ti,ab,kw
 #32{OR #18-#30}

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		
Tepper J, Johnson S, Parker C, Collins J, Menard L, Hinkle L. Comparing the Accuracy of Mini-BAL to Bronchoscopic BAL in the Diagnosis of Pneumonia Among Ventilated Patients: A Systematic Literature Review. <i>J Intensive Care Med.</i> 2023;38(12):1099–107.	RS	Diferente intervención

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Suaya JA, Fletcher MA, Georgalis L, Arguedas AG, McLaughlin JM, Ferreira G, et al. Identification of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in hospital-acquired pneumonia in adults. <i>J Hosp Infect</i> . 2021;108:146–57.	RS	Evalúa solo aislamiento de un patógeno.
Ranzani OT, Motos A, Chiurazzi C, Ceccato A, Rinaudo M, Li Bassi G, et al. Diagnostic accuracy of Gram staining when predicting staphylococcal hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2020;26(11):1456–63.	RS	Diferente intervención
Moore C. Point-of-care tests for infection control: should rapid testing be in the laboratory or at the front line? <i>J Hosp Infect</i> . 2013;85(1):1–7.	RS	Diferente intervención y población
O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. <i>Clin Infect Dis</i> . 2012;55(4):551–61.	RS	Diferente intervención
Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012;1:CD006482.	RS	RS previa de Berton 2014.
Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. <i>Respir Care</i> . 2011;56(8):1087–94.	RS	Diferente intervención
Cruciani M. Meta-analyses of diagnostic tests in infectious diseases: how helpful are they in the intensive care setting? <i>HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth</i> . 2011;3(2):103–8.	Revisión narrativa	Diferente diseño de estudio

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 1:	
<ul style="list-style-type: none"> • Tang F, Zhu F, Wang Y, Zha X, Lyu L, Ma D. Role of bronchoscopy in the management of patients with suspected or suffering from ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. <i>Helijon</i>. 2024;10(12):e32751. • Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. <i>Intensive Care Med</i>. 2020;46(6):1170–9. • Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2014;2014(10):CD006482. 	RS
	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
2	Adultos con sospecha de NIH/NAV	Iniciar el tratamiento ATB en base a valores de PCT más juicio clínico	Iniciar el tratamiento ATB solo en base a juicio clínico	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Mortalidad en UCI <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de terapia antibiótica • Estancia en UCI • Estancia hospitalaria • Estancia en Ventilación Mecánica • Resolución clínica • Recurrencia <p>Subrogados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exactitud diagnóstica de NAV-NIH (Sensibilidad, Especificidad)

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA y EO	Desde el inicio de los tiempos a marzo 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 412 • Biblioteca Cochrane: 5 • Otras fuentes: 2 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 412 	PICO N° 2	20 ^a	8

^aSe seleccionaron 72 artículos para evaluación a texto completo. Sin embargo, se observó que muchas revisiones sistemáticas incluían estudios que ya habían sido analizados en investigaciones más recientes. Dado esto, y considerando la disponibilidad de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 10 años, se decidió revisar a texto completo únicamente aquellas publicadas a partir de 2015.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB] OR "ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB])) AND ("pneumonia"[TIAB])) OR ((Nosocomial[TIAB] OR hospital*[TIAB] OR inpatient*[TIAB] OR intensive care*) AND (Pneumon*[TIAB] OR Infection*[TIAB])) OR "criticall* ill"[TIAB] OR sepsis [TIAB]
#2	Intervención	procalcitonin [MeSH Terms] OR "procalcitonin"[Title/Abstract] OR "calcitonin precursor polyprotein"[Title/Abstract] OR "calcitonin related polypeptide alpha"[Title/Abstract] OR "Pro-Calcitonin" [Title/Abstract] OR "Calcitonin-1"[Title/Abstract] OR "biomarker"[Title/Abstract] OR PCT [Tiab]
#3	Desenlace	"Sensitivity and Specificity"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "ROC Curve"[Mesh] or "Signal-To-Noise Ratio"[Mesh] or "diagnosis"[Subheading] or "Diagnosis"[Mesh] or "Diagnostic Tests, Routine"[Mesh] or "Predictive Value of Tests"[Mesh] or "Likelihood Functions"[Mesh] or "Area Under Curve"[Mesh] or Sensitivit*[tiab] or specificit*[tiab] or "predictive value*"[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab] or "likelihood ratio"[tiab] or "likelihood function*"[tiab] or "ROC curv*"[tiab] or AUC[tiab] or "receiver operative characteristic"[tiab] or accurac*[tiab] or diagnos*[tiab] OR assessment*[tiab] OR predict*[TIAB] OR initiat*[TIAB] OR guid* [TIAB] OR start*[TIAB] OR begin*[TIAB] OR require*[tiab]
#4	Tipo estudio de	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Base de datos: Biblioteca Cochrane		
Fecha de búsqueda: marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas • Fecha: inicio de los tiempos - actualidad 		
	Término	
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees	
#3	(ventilator-associated pneumonia):ti,ab,kw	
#4	(VAP):ti,ab,kw	
#5	(healthcare associated pneumonia):ti,ab,kw	
#6	(hospital acquired pneumonia):ti,ab,kw	
#7	(criticall* ill):ti,ab,kw	
#8	(sepsis):ti,ab,kw	

```

#9      (pneumon*):ti,ab,kw
#10     (infection*):ti,ab,kw
#11     (nosocomial):ti,ab,kw
#12     (hospital*):ti,ab,kw
#13     (inpatient*):ti,ab,kw
#14     (intensive care*):ti,ab,kw
#15     #9 OR #10
#16     {OR #11-#14}
#17     #15 AND #16
#18     {OR #1-#8}
#19     #17 OR #18
#20     MeSH descriptor: [Procalcitonin] explode all trees
#21     ("procalcitonin"):ti,ab,kw
#22     (Pro-Calcitonin):ti,ab,kw
#23     (Calcitonin-1):ti,ab,kw
#24     (biomarker):ti,ab,kw
#25     (pct):ti,ab,kw
#26     {OR #20-#25}
#27#19 AND #26

```

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2		
Zaki HA, Bensliman S, Bashir K, Iftikhar H, Fayed MH, W S, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews. enero de 2024;13(1):37.	RS	Diferente población (PCT para precisión diagnóstico en población no específica NIH/NAV).
Molano-Franco D, Arevalo-Rodriguez I, Muriel A, Del Campo-Albendea L, Fernández-García S, Alvarez-Méndez A, et al. Basal procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and presepsin for prediction of mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. Diagnostic and prognostic research. agosto de 2023;7(1):15.	RS	Diferente desenlace (pronóstico).
Scandrett K, Colquitt J, Court R, Whiter F, Shinkins B, Takwoingi Y, et al. Evidence review for rapid tests to inform triage and antibiotic prescribing decisions: Suspected acute respiratory infection in over 16s: assessment at first presentation and initial management: Evidence review B [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 [citado el 2 de abril de 2025]. (NICE Evidence Reviews Collection).	RS	Diferente población (pacientes atendidos en primer nivel de atención).
Malik M, Sreekantan Nair A, Illango J, Siddiqui N, Gor R, Fernando RW, et al. The Advancement in Detecting Sepsis and Its Outcome: Usefulness of Procalcitonin in	RS	Diferente desenlace (capacidad

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Diagnosing Sepsis and Predicting Fatal Outcomes in Patients Admitted to Intensive Care Unit. <i>Cureus</i> . abril de 2021;13(4):e14439.		predictiva de sepsis).
Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, K W. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. <i>BMC infectious diseases</i> . abril de 2021;21(1):384.	RS	Diferente desenlace (capacidad predictiva de sepsis).
Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, K Y. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of intensive care</i> . 2019;7:22.	RS	Diferente desenlace (capacidad predictiva de sepsis).
Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, M T, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. <i>Expert review of anti-infective therapy</i> . julio de 2018;16(7):555–64.	RS	Diferente desenlace (delimitar el punto de corte de los valores de PCT).
Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, M T, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . octubre de 2017;10(10):CD007498.	RS	Repetido (estudio posteriormente publicado en formato articulo)
Zhang T, Wang Y, Yang Q, Dong Y. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: a meta-analysis. <i>BMC infectious diseases</i> . julio de 2017;17(1):514.	RS	Estudios incluidos repetidos en RS más recientes
Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. <i>Respirology (Carlton, Vic)</i> . febrero de 2016;21(2):280–8.	RS	Diferente desenlace (pronóstico)
Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, M W, et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. <i>Critical care (London, England)</i> . marzo de 2015;19(1):74.	RS	Diferente desenlace (pronóstico)
Liu D, Su L, Han G, Yan P, Xie L. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PloS one</i> . 2015;10(6):e0129450.	RS	Diferente desenlace (pronóstico de sepsis)

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 2:	
Choi H, Min KH, Lee YS, Chang Y, Lee BY, Oh JY, et al. Korean Guidelines for the Management and Antibiotic Therapy in Adult Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. <i>Tuberc Respir Dis (Seoul)</i> . enero de 2025;88(1):69–89.	RS
Papp M, Kiss N, Baka M, Trásy D, L Z, Fehérvári P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival-a systematic review and meta-analysis. <i>Critical care (London, England)</i> . octubre de 2023;27(1):394.	RS
Tasaka S, Ohshima S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS clinical practice guideline 2021. <i>Respiratory investigation</i> . julio de 2022;60(4):446–95.	RS
Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, Ciccozzi M, Russo A, Mastroianni CM, et al. Procalcitonin in the Assessment of Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review. <i>Advances in experimental medicine and biology</i> . 2021;1323:103–14.	RS
Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. <i>International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases</i> . agosto de 2019;85:158–66.	RS
Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, M T, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. <i>The Lancet Infectious diseases</i> . enero de 2018;18(1):95–107	RS
Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. <i>Critical care medicine</i> . mayo de 2018;46(5):684–90.	RS
Huang HB, Peng JM, Weng L, Wang CY, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Annals of intensive care</i> . noviembre de 2017;7(1):114.	RS

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
3	Adultos de 18 años a más con diagnóstico clínico de NIH/NAV	Tratamiento antibiótico empírico personalizado al contexto local	Tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingreso a UCI • Ingreso a VM • Duración de terapia antibiótica • Estancia hospitalaria • Estancia hospitalaria en UCI • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 3	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde inicio de los tiempos a marzo 2025	PubMed: 34 Biblioteca Cochrane: 3 Total, de citaciones después de excluir duplicados: 37	PICO N° 3	0	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: mayo 2025

Filtros:

- Fecha: Desde inicio de los tiempos - actualidad

	Descripción	Término
#1	Población	<p>"Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare-Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Nosocomial Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Nosocomial"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR "Inpatient pneumonia"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB]</p>

		OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB] OR "ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB]
#2	Intervención/Comparación	("anti-bacterial agents"[MESH] OR anti-bacterial*[TIAB] OR antibacterial*[TIAB] OR antibiotic*[TIAB] OR anti-infective [TIAB] OR bactericid*[TIAB] OR bacteriocid*[TIAB] OR antimicrobial*[TIAB] AND ((individualized [TIAB] OR personalized [TIAB] OR tailored [TIAB] OR customized [TIAB] OR empiric [TIAB]) AND (therap* OR treatmet*) OR ("broad spectrum" [TIAB])))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: junio 2025

Filtros: * Revisiones sistemáticas * Fecha: Inicio de los tiempos – actualidad

Término

#1 #1 MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
 #2 MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
 #3 (Healthcare-Associated Pneumonia):ti,ab,kw
 #4 (Healthcare Associated Pneumonia):ti,ab,kw
 #5 ("Pneumonia, Healthcare-Associated"):ti,ab,kw
 #6 ("Nosocomial Pneumonia"):ti,ab,kw
 #7 ("Pneumonia, Nosocomial"):ti,ab,kw
 #8 ("Hospital Acquired Pneumonia"):ti,ab,kw
 #9 ("Pneumonia, Hospital Acquired"):ti,ab,kw
 #10 ("Inpatient pneumonia"):ti,ab,kw
 #11 (HAP):ti,ab,kw
 #12 ("pneumonia, ventilator associated"):ti,ab,kw
 #13 ("ventilator-associated pneumonia"):ti,ab,kw
 #14 (VAP):ti,ab,kw
 #15 ("mechanical ventilation"):ti,ab,kw
 #16 ("mechanically ventilated"):ti,ab,kw
 #17 (ventilat*):ti,ab,kw
 #18 (ventilator-associated):ti,ab,kw
 #19 (pneumonia):ti,ab,kw
 #20 {OR #1-#14}
 #21 {OR #15-#18} AND #19
 #22 #20 OR #21
 #23 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees
 #24 (anti-bacterial*):ti,ab,kw
 #25 (antibacterial*):ti,ab,kw
 #26 (antibiotic*):ti,ab,kw
 #27 (anti-infective):ti,ab,kw
 #28 (bactericid*):ti,ab,kw
 #29 (bacteriocid*):ti,ab,kw
 #30 (antimicrobial*):ti,ab,kw
 #31 {OR #23-#30}
 #32 (individualized):ti,ab,kw
 #33 (personalized):ti,ab,kw

#34 (tailored):ti,ab,kw
 #35 (customized):ti,ab,kw
 #36 (empiric):ti,ab,kw
 #37 {OR #32-#36}
 #38 (therap*):ti,ab,kw
 #39 (treatmet*):ti,ab,kw
 #40 ("broad spectrum"):ti,ab,kw
 #41 (#37 AND (#38 OR #39)) OR #40
 #42 #22 AND #41

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3:		
No se excluyeron estudios.	-	-

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 3:	
No se incluyeron estudios.	-

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)?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
4	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que requieren tratamiento antibiótico con betalactámicos	Infusión prolongada de betalactámicos (3 – 4 horas)	Infusión intermitente de betalactámicos (30 – 60 min)	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cura clínica • Cura microbiológica • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Eventos adversos serios • Eventos adversos leve o moderado

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde inicio de los tiempos a marzo 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 142 • Biblioteca Cochrane: 81 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 200 	PICO N° 6	15 ^a	10

^a Se seleccionaron 29 artículos para evaluación a texto completo. Sin embargo, se observó que muchas revisiones sistemáticas incluían estudios que ya habían sido analizados en investigaciones más recientes. Dado esto, y considerando la disponibilidad de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años, se decidió revisar a texto completo únicamente aquellas publicadas a partir de 2020.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: 16 junio 2025

Filtros:

- Fecha: Desde inicio de los tiempos - actualidad

	Descripción	Término
#1	Población	"Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare-Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Nosocomial Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Nosocomial"[TIAB] OR "Hospital Acquired

		Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR "Inpatient pneumonia"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR (("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB])) OR ("ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB]) OR "criticall* ill"[TIAB] OR sepsis [TIAB] OR gram-negative bacterial infection*[TIAB] OR severe acute infection"[TIAB]
#2	Intervención/Comparación	(("beta-lactams"[MeSH] OR "beta Lactam Antibiotics" [MeSH] OR "antibiotics"[TIAB] OR "beta-lactams"[TIAB] OR "beta lactam"[TIAB] OR "beta lactam antibiotics"[TIAB] OR "beta Lactam Antibacterials"[TIAB] OR Cephalosporins[MeSH] OR cephalosporin*[TIAB] OR Monobactams [MeSH] OR Monobactams[TIAB]) OR ("Piperacillin, Tazobactam Drug Combination"[MeSH] OR "Piperacillin Tazobactam"[TIAB] OR Cefepime[MeSH] OR Cefepim [TIAB] OR Cefepime[TIAB] OR Ceftazidime[Mesh] OR ceftazidime[TIAB] OR "Cilastatin, Imipenem Drug Combination"[Mesh] OR "Imipenem Cilastatin" [TIAB] OR Imipenem[Mesh] OR Imipenem [TIAB] OR Meropenem[Mesh] OR Meropenem [TIAB] OR Ertapenem [MeSH] OR Ertapenem [TIAB] OR Aztreonam[MeSH] OR Aztreonam [TIAB])) AND ("Drug Administration Schedule"[Mesh] OR "Drug administration schedule"[TIAB] OR "Drug administration"[TIAB] OR "Infusions, Intravenous"[MeSH] OR "Intravenous infusions"[TIAB] OR "intermittent therapy"[TIAB] OR ((bolus[TIAB] OR extended[TIAB] OR intermittent[TIAB] OR short[TIAB] OR prolonged[TIAB] OR continuous) AND (administration[TIAB] OR infusion[TIAB] OR dosing[TIAB] OR duration[TIAB] OR interval[TIAB])))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: 16 junio 2025

Filtros: * Revisiones sistemáticas * Fecha: Inicio de los tiempos – actualidad

Término

- #1 MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
- #3 (Healthcare-Associated Pneumonia):ti,ab,kw
- #4 (Nosocomial Pneumonia):ti,ab,kw
- #5 (Hospital Acquired Pneumonia):ti,ab,kw
- #6 (Inpatient pneumonia):ti,ab,kw
- #7 (HAP):ti,ab,kw
- #8 (pneumonia ventilator associated):ti,ab,kw
- #9 (ventilator-associated pneumonia):ti,ab,kw
- #10 (VAP):ti,ab,kw
- #11 (mechanical ventilation):ti,ab,kw
- #12 (mechanically ventilated):ti,ab,kw
- #13 (ventilat*):ti,ab,kw

-
- #14 (ventilator-associated):ti,ab,kw
 #15 (pneumonia):ti,ab,kw
 #16 {OR #11-#14} AND #15
 #17 (criticall*):ti,ab,kw
 #18 (sepsis):ti,ab,kw
 #19 (gram-negative bacterial infection*):ti,ab,kw
 #20 (severe acute infection*):ti,ab,kw
 #21 {OR #1-#10} OR #16 #17 OR #18 OR #19 OR #20
 #22 MeSH descriptor: [beta-Lactams] explode all trees
 #23 MeSH descriptor: [beta Lactam Antibiotics] explode all trees
 #24 (antibiotics):ti,ab,kw
 #25 (beta-lactams):ti,ab,kw
 #26 (beta lactam):ti,ab,kw
 #27 (beta lactam antibiotics):ti,ab,kw
 #28 MeSH descriptor: [Cephalosporins] explode all trees
 #29 (cephalosporin*):ti,ab,kw
 #30 MeSH descriptor: [Monobactams] explode all trees
 #31 (Monobactams):ti,ab,kw
 #32 MeSH descriptor: [Piperacillin, Tazobactam Drug Combination] explode all trees
 #33 (Piperacillin Tazobactam):ti,ab,kw
 #34 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees
 #35 (cefepim):ti,ab,kw
 #36 (cefepime):ti,ab,kw
 #37 MeSH descriptor: [Ceftazidime] explode all trees
 #38 (ceftazidime):ti,ab,kw
 #39 MeSH descriptor: [Cilastatin, Imipenem Drug Combination] explode all trees
 #40 (Imipenem Cilastatin):ti,ab,kw
 #41 MeSH descriptor: [Imipenem] explode all trees
 #42 (imipenem):ti,ab,kw
 #43 MeSH descriptor: [Meropenem] explode all trees
 #44 (Meropenem):ti,ab,kw
 #45 MeSH descriptor: [Ertapenem] explode all trees
 #46 (Ertapenem):ti,ab,kw
 #47 MeSH descriptor: [Aztreonam] explode all trees
 #48 (Aztreonam):ti,ab,kw
 #49 {OR #22-#48}
 #50 MeSH descriptor: [Drug Administration Schedule] explode all trees
 #51 (drug administration schedule):ti,ab,kw
 #52 (Drug administration):ti,ab,kw
 #53 MeSH descriptor: [Infusions, Intravenous] explode all trees
 #54 (Intravenous infusions):ti,ab,kw
 #55 (intermittent therapy):ti,ab,kw
 #56 (bolus):ti,ab,kw
 #57 (extended):ti,ab,kw
 #58 (intermittent):ti,ab,kw
 #59 (short):ti,ab,kw
 #60 (prolonged):ti,ab,kw
 #61 (continuous):ti,ab,kw
 #62 (administration):ti,ab,kw
 #63 (infusion):ti,ab,kw
 #64 (dosing):ti,ab,kw
 #65 (duration):ti,ab,kw
 #66 (interval):ti,ab,kw
 #67 {OR #56-#61}
 #68 {OR #62-#66}
 #69 #67 AND #68
 #70 {OR #50-#55} OR #69
-

-
- #71 #49 AND #70
#72 #21 AND #71
#73 #21 AND #49 AND #70
-

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
<ul style="list-style-type: none"> Chen P, Chen F, Lei J, Zhou B. Clinical outcomes of continuous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis. <i>Adv Clin Exp Med</i> [Internet]. 2020;29(8):993–1000. Disponible en: http://dx.doi.org/10.17219/acem/121934 	RS	No aborda la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Dhaese S, Heffernan A, Liu D, Abdul-Aziz MH, Stove V, Tam VH, et al. Prolonged versus intermittent infusion of β-lactam antibiotics: A systematic review and meta-regression of bacterial killing in preclinical infection models. <i>Clin Pharmacokinet</i> [Internet]. 2020;59(10):1237–50. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/s40262-020-00919-6 	RS	No aborda la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Zhao Y, Zang B, Wang Q. Prolonged versus intermittent β-lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ann Intensive Care</i> [Internet]. 2024;14(1):30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13613-024-01263-9 	RS	No aborda la población e intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Walker MK, Strich JR. In sepsis or septic shock, prolonged vs. intermittent infusion of β-lactam antibiotics reduces mortality at 90 d. <i>Ann Intern Med</i> [Internet]. 2024;177(9):JC103. Disponible en: http://dx.doi.org/10.7326/ANNALS-24-01751-JC 	RS	No aborda la intervención de interés
<ul style="list-style-type: none"> Gatti M, Cojutti PG, Pea F. Impact of attaining aggressive vs. conservative PK/PD target on the clinical efficacy of beta-lactams for the treatment of Gram-negative infections in the critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Crit Care</i> [Internet]. 2024;28(1):123. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-024-04911-5 	RS	No aborda la intervención de interés

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 4:	
<ul style="list-style-type: none"> Aboulatta L, Sugita H, Wakabayashi H, Noma H, Sasaki T. Comparison of extended versus intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> [Internet]. septiembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];98:41-50. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220304598 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>BMC Infect Dis</i> [Internet]. diciembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];20(1):430. Disponible en: 	RS

https://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05149-6	
<ul style="list-style-type: none"> Kondo Y, Ota K, Imura H, Hara N, Shime N. Prolonged versus intermittent β-lactam antibiotics intravenous infusion strategy in sepsis or septic shock patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. <i>j intensive care</i> [Internet]. diciembre de 2020 [citado 22 de junio de 2025];8(1):77. Disponible en: https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00490-z 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>J Clin Pharm Ther</i> [Internet]. abril de 2021 [citado 22 de junio de 2025];46(2):424-32. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpt.13301 	RS
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> [Internet]. septiembre de 2023 [citado 22 de junio de 2025];29(9):855-62. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X23001186 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Li X, Long Y, Wu G, Li R, Zhou M, He A, et al. Prolonged vs intermittent intravenous infusion of β-lactam antibiotics for patients with sepsis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Ann Intensive Care</i> [Internet]. 5 de diciembre de 2023 [citado 22 de junio de 2025];13(1):121. Disponible en: https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-023-01222-w 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Lokhandwala A, Patel P, Isaak AK, Faizan Yousaf R, Maslamani ANJ, Khalil SK, et al. Comparison of the Effectiveness of Prolonged Infusion and Intermittent Infusion of Meropenem in Patients With Sepsis: A Meta-Analysis. <i>Cureus</i> [Internet]. 13 de octubre de 2023 [citado 22 de junio de 2025]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/197206-comparison-of-the-effectiveness-of-prolonged-infusion-and-intermittent-infusion-of-meropenem-in-patients-with-sepsis-a-meta-analysis 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ, Cotta MO, De Waele JJ, Devaux A, et al. Prolonged vs Intermittent Infusions of β-Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JAMA</i> [Internet]. 27 de agosto de 2024 [citado 22 de junio de 2025];332(8):638. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2819970 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Lin CC, Wu JY, Huang PY, Sung HL, Tung YC, Lai CC, et al. Comparing prolonged infusion to intermittent infusion strategies for beta-lactam antibiotics in patients with gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Review of Anti-infective Therapy</i> [Internet]. 2 de julio de 2024 [citado 22 de junio de 2025];22(7):557-67. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2024.2324940 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Mu Z, Wang J, Mu E. Impact of prolonged versus intermittent infusion of meropenem on mortality and clinical outcomes in patients with severe infection: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> [Internet]. marzo de 2025 [citado 22 de junio de 2025];31(3):102634. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X25000303 	RS

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
5	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV que reciben terapia antibiótica	Curso corto de tratamiento	Curso largo de tratamiento	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recurrencia • Recaída • Estancia en UCI • Estancia en Ventilación Mecánica • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A*	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5 – GPC NIH/NAV 2019	Búsqueda de EO, ECA y RS	Desde 01 de noviembre 2015 a 31 de diciembre del 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Bases de datos electrónicas: 3 • Otras fuentes: 150 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 152 	PICO N° 5 GPC NIH/ NAV	6	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5	Búsqueda para actualizar PICO 7 de GPC NIH/NAV 2019 de RS de ECA	Desde enero 2018 a febrero 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 199 • Biblioteca Cochrane: 13 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 209 	PICO N° 5	7	3
C	Búsqueda para la pregunta PICO N° 5	Búsqueda de ECA para actualizar la RS de Daghmouri 2023	Desde setiembre 2022 a febrero 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 318 • Biblioteca Cochrane: 71 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 380 	PICO N° 5	2	1

*La búsqueda A fue realizada para responder la pregunta 7. ¿Cuál es la duración óptima de la terapia con antibióticos para NIH/NAV? de la GPC de NIH/NAV del 2019.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: febrero 2025

Filtros:

- Fecha: Desde enero 2018 - actualidad

	Descripción	Término
#1	Población	"Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare-Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Nosocomial Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Nosocomial"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR "Inpatient pneumonia"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB]) OR ("ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB])
#2	Intervención/Comparación	("short-course"[TIAB] OR "long-course"[TIAB] OR "short treatment*"[TIAB] OR "long treatment"[TIAB] OR course[TIAB] OR duration[TIAB] OR day[TIAB] OR days[TIAB] OR time[TIAB] OR short*[TIAB] OR long[TIAB] OR prolong*[TIAB])) AND (antibiotic*[TIAB] OR therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR antibacterial[TIAB])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: febrero 2025

Filtros:

- Revisiones sistemáticas
- Fecha: Enero 2018 – actualidad

Término

#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
#3	("ventilator-associated pneumonia"):ti,ab,kw
#4	(VAP):ti,ab,kw
#5	(healthcare associated pneumonia):ti,ab,kw
#6	(nosocomial pneumonia):ti,ab,kw
#7	(inpatient pneumonia):ti,ab,kw
#8	(hospital acquired pneumonia):ti,ab,kw
#9	{OR #1-#8}
#10	(short):ti,ab,kw
#11	(long):ti,ab,kw
#12	(prolonged):ti,ab,kw
#13	{OR #10-#12}
#14	(course):ti,ab,kw
#15	(duration):ti,ab,kw

```

#16  (time):ti,ab,kw
#17  {OR #14-#16}
#18  #13AND#17
#19  (antibiotic*):ti,ab,kw
#20  (therap*):ti,ab,kw
#21  (treatment):ti,ab,kw
#22  (antibacterial):ti,ab,kw
#23  {OR #19-#22}
#24  #9 AND #18 AND #23

```

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5:		
<ul style="list-style-type: none"> Mo Y, Tan WC, Cooper BS. Antibiotic duration for common bacterial infections-a systematic review. <i>JAC Antimicrob Resist</i> [Internet]. 2025;7(1):dlae215. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlae215 	RN	Revisión narrativa que analiza diversas infecciones además del NIH/NAV
<ul style="list-style-type: none"> Kuijpers SME, Buis DTP, Ziesemer KA, van Hest RM, Schade RP, Sigaloff KCE, et al. The evidence base for the optimal antibiotic treatment duration of upper and lower respiratory tract infections: an umbrella review. <i>Lancet Infect Dis</i> [Internet]. 2024;25(1):94–113. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00456-0 	RS	Revisión paraguas que incluye diversas infecciones, servirá de referencia para la búsqueda de estudios primarios
<ul style="list-style-type: none"> Puzniak L, Dillon R, Lodise T. Methods to appraise available evidence and adequacy of data from a systematic literature review to conduct a robust network meta-analysis of treatment options for patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia. <i>PLoS One</i> [Internet]. 2023;18(1):e0279844. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0279844 Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Pharmacotherapy</i> [Internet]. 2018;38(6):674–87. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/phar.2118 	RS y NMA	No aborda las intervenciones ni los desenlaces de interés
	RS	Incluye pacientes con diversas infecciones.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 5:	
<ul style="list-style-type: none"> Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, Kashif H, Adil M, Kumar D, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Crit Care</i> [Internet]. 2023;78:154346. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154346 	RS

Estudios	Tipo de estudio
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>EClinicalMedicine</i> [Internet]. 2023;58:101880. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2023.101880 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short- versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. <i>Infect Dis (Lond)</i> [Internet]. 2021;54(3):213–23. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.2001046 	RS

Búsqueda B: búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: febrero 2025

Filtros:

- Fecha: Desde enero 2023 - actualidad

	Descripción	Término
#1	Población	"Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare-Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Nosocomial Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Nosocomial"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR "Inpatient pneumonia"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB]) OR ("ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB])
#2	Intervención/Comparación	((("short-course"[TIAB] OR "long-course"[TIAB] OR "short treatment*"[TIAB] OR "long treatment"[TIAB] OR course [TIAB] OR duration [TIAB] OR day [TIAB] OR days [TIAB] OR time [TIAB] OR short*[TIAB] OR long [TIAB] OR prolong*[TIAB])) AND (antibiotic*[TIAB] OR therap*[TIAB] OR treatment*[TIAB] OR antibacterial [TIAB]))
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB])) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR

		"crossover"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: febrero 2025

Filtros:

- Ensayos controlados aleatorizados
- Fecha: Desde enero 2023 – Febrero 2025

Término	
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
#3	("ventilator-associated pneumonia"):ti,ab,kw
#4	(VAP):ti,ab,kw
#5	(healthcare associated pneumonia):ti,ab,kw
#6	(nosocomial pneumonia):ti,ab,kw
#7	(inpatient pneumonia):ti,ab,kw
#8	(hospital acquired pneumonia):ti,ab,kw
#9	{OR #1-#8}
#10	(short):ti,ab,kw
#11	(long):ti,ab,kw
#12	(prolonged):ti,ab,kw
#13	{OR #10-#12}
#14	(course):ti,ab,kw
#15	(duration):ti,ab,kw
#16	(time):ti,ab,kw
#17	{OR #14-#16}
#18	#13AND#17
#19	(antibiotic*):ti,ab,kw
#20	(therap*):ti,ab,kw
#21	(treatment):ti,ab,kw
#22	(antibacterial):ti,ab,kw
#23	{OR #19-#22}
#24	#9 AND #18 AND #23

 Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Meizoso JP, Sauaia A, Namias N, Manning RJ, Pieracci FM. Duration of Antibiotic Therapy for early VAP trial: Study protocol for a surgical infection society multicenter, pragmatic, randomized clinical trial of four versus seven days of definitive Antibiotic Therapy for early ventilator-associated pneumonia in surgical patients. <i>Surg Infect (Larchmt)</i> [Internet]. 2023;24(2):163–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1089/sur.2022.362	ECA	Protocolo de ECA en ejecución

 Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, et al. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. <i>Lancet Respir Med</i> [Internet]. 2024;12(5):399–408. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260023004186	ECA

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
6	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV e indicación de terapia antibiótica por más de 8 días	Criterios clínicos + PCT o solo PCT	Criterios clínicos	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad a 28 días • Mortalidad intrahospitalaria <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duración de terapia antibiótica • Recurrencia • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas pregunta PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 6	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde inicio de los tiempos a marzo 2025	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 426 • Biblioteca Cochrane: 5 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 426 	PICO N° 6	9 ^a	5

^a Se seleccionaron 49 artículos para evaluación a texto completo. Sin embargo, se observó que muchas revisiones sistemáticas incluían estudios que ya habían sido analizados en investigaciones más recientes. Dado esto, y considerando la disponibilidad de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años, se decidió revisar a texto completo únicamente aquellas publicadas a partir de 2020.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 6:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: marzo 2025		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha: Desde enero 2018 - actualidad 		
#1	Descripción	Término
#1	Población	("Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital

		Acquired"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR (("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically ventilated"[TIAB] OR "ventilat*"[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB])) OR ((Nosocomial[TIAB] OR hospital*[TIAB] OR inpatient*[TIAB] OR intensive care*)) AND (Pneumon*[TIAB] OR Infection*[TIAB])) OR "criticall* ill"[TIAB] OR sepsis [TIAB]
#2	Intervención/Comparación	procalcitonin [MeSH Terms] OR procalcitonin [Title/Abstract] OR "calcitonin precursor polyprotein" [Title/Abstract] OR "calcitonin related polypeptide alpha" [Title/Abstract] OR "Pro-Calcitonin" [Title/Abstract] OR "Calcitonin-1" [Title/Abstract] OR biomarker [Title/Abstract]
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: marzo 2025

Filtros:

- Revisiones sistemáticas
- Fecha: Inicio de los tiempos – actualidad

Término

#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
#3	(ventilator-associated pneumonia):ti,ab,kw
#4	(VAP):ti,ab,kw
#5	(healthcare associated pneumonia):ti,ab,kw
#6	(hospital acquired pneumonia):ti,ab,kw
#7	(criticall* ill):ti,ab,kw
#8	(sepsis):ti,ab,kw
#9	(pneumon*):ti,ab,kw
#10	(infection*):ti,ab,kw
#11	(nosocomial):ti,ab,kw
#12	(hospital*):ti,ab,kw
#13	(inpatient*):ti,ab,kw
#14	(intensive care*):ti,ab,kw
#15	#9 OR #10
#16	{OR #11-#14}
#17	#15 AND #16
#18	{OR #1-#8}
#19	#17 OR #18
#20	MeSH descriptor: [Procalcitonin] explode all trees
#21	("procalcitonin"):ti,ab,kw
#22	(Pro-Calcitonin):ti,ab,kw
#23	(Calcitonin-1):ti,ab,kw
#24	(biomarker):ti,ab,kw
#25	{OR #20-#24}
#26	#19 AND #25

 Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 6:		
<ul style="list-style-type: none"> Dimitropoulos D, Karmpadakis M, Paraskevas T, Michailides C, Lagadinou M, Platanaki C, et al. Inflammatory biomarker-based clinical practice in patients with pneumonia: A systematic review of randomized controlled trials. <i>Rom J Intern Med</i> [Internet]. 2024;62(3):241–59. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2478/rjim-2024-0013 	RS	Revisión incluye de manera conjunta diversos tipos de biomarcadores y poblaciones. ECA incluidos en RS previa.
<ul style="list-style-type: none"> Kubo K, Sakuraya M, Sugimoto H, Takahashi N, Kano K-I, Yoshimura J, et al. Benefits and harms of procalcitonin- or C-reactive protein-guided antimicrobial discontinuation in critically ill adults with sepsis: A systematic review and network meta-analysis. <i>Crit Care Med</i> [Internet]. 2024;52(10):e522–34. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000006366 	NMA	No disponible a texto completo.
<ul style="list-style-type: none"> Heilmann E, Gregoriano C, Annane D, Reinhart K, Bouadma L, Wolff M, et al. Duration of antibiotic treatment using procalcitonin-guided treatment algorithms in older patients: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. <i>Age Ageing</i> [Internet]. 2021;50(5):1546–56. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afab078 	RS	Sub análisis de un grupo etario (mayores de 60 años). Diferente intervención.
<ul style="list-style-type: none"> Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, Ciccozzi M, Russo A, Mastroianni CM, et al. Procalcitonin in the assessment of ventilator associated pneumonia: A systematic review. <i>Adv Exp Med Biol</i> [Internet]. 2021;1323:103–14. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1007/5584_2020_591 	RN	No se presenta información para los outcomes de interés, los ECA incluidos fueron incluidos en revisiones más actuales.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 6:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Crit Care</i> [Internet]. 2023;27(1):394. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1186/s13054-023-04677-2 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Elnajdy D, El-Dahiyat F. Antibiotics duration guided by biomarkers in hospitalized adult patients; a systematic review and meta-analysis. <i>Infect Dis (Lond)</i> [Internet]. 2022;54(6):387–402. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2022.2037701 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Gutiérrez-Pizarraya A, León-García MDC, De Juan-Idígoras R, Garnacho-Montero J. Clinical impact of procalcitonin-based algorithms for duration of antibiotic treatment in critically ill adult patients with sepsis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> [Internet]. 	RS

Estudios	Tipo de estudio
2022;20(1):103–12. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2021.1932462	
<ul style="list-style-type: none"> Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, Baheerathan A, Corredor C, Singer M. Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: A meta-analysis and trial sequential analysis: A meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Crit Care Med</i> [Internet]. 2020;48(5):757–64. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004267 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskouie S. Effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. <i>Infez Med</i>. 2020;28(1):37–46. 	RN

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?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo una pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención	Comparador	Desenlaces
7	Adultos de 18 años a más con NIH/NAV por gram negativos resistentes a carbapenémicos	Colistina (terapia combinada)	Colistina monoterapia	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad intrahospitalaria <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estancia hospitalaria en UCI • Estancia hospitalaria • Cura clínica • Cura microbiológica • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente una búsqueda bibliográfica:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 7	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde enero 2020 a julio 2025*	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed: 245 • Biblioteca Cochrane: 19 • Total, de citaciones después de excluir duplicados: 263 	PICO N° 7	13	3

Debido a la extensa cantidad de revisiones sistemáticas encontradas en la búsqueda inicial, se optó por incluir solo aquellas revisiones publicadas en los últimos 5 años.

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 7:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed

Fecha de búsqueda: julio 2025

Filtros:

- Fecha: Desde enero 2020 - actualidad

	Descripción	Término
#1	Población	"Healthcare-Associated Pneumonia"[MeSH] OR "pneumonia, ventilator associated"[MeSH] OR "Healthcare Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Healthcare-Associated Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Healthcare-Associated"[TIAB] OR Nosocomial Pneumonia [TIAB] OR "Hospital Acquired Pneumonia"[TIAB] OR "Pneumonia, Hospital Acquired"[TIAB] OR "Inpatient pneumonia"[TIAB] OR HAP[TIAB] OR "pneumonia, ventilator associated"[TIAB] OR "ventilator-associated pneumonia"[TIAB] OR "VAP"[TIAB] OR ("mechanical ventilation"[TIAB] OR "mechanically

		ventilated"[TIAB] OR ventilat*[TIAB] OR "ventilator-associated"[TIAB]) AND "pneumonia"[TIAB] OR "criticall* ill"[TIAB] OR sepsis [TIAB] OR gram-negative bacteria*[TIAB] OR severe acute infection*[TIAB] OR Carbapenem-resistant[TIAB]
#2	Intervención/Comparación	Colistin [MeSH] OR colisti*[TIAB] OR polymyxin [TIAB] OR Colimycin [TIAB] OR Coly-Mycin [TIAB] OR Colobreathe*[TIAB]
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	(systematic[sb] OR "Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4

Base de datos: Biblioteca Cochrane

Fecha de búsqueda: julio 2025

Filtros: * Revisiones sistemáticas * Fecha: Enero 2020 – Julio 2025

ID	Término
#1	Búsqueda
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
#3	(Healthcare-Associated Pneumonia):ti,ab,kw
#4	(Healthcare Associated Pneumonia):ti,ab,kw
#5	("Pneumonia, Healthcare-Associated"):ti,ab,kw
#6	(Nosocomial Pneumonia):ti,ab,kw
#7	("Hospital Acquired Pneumonia"):ti,ab,kw
#8	("Pneumonia, Hospital Acquired"):ti,ab,kw
#9	("Inpatient pneumonia"):ti,ab,kw
#10	(HAP):ti,ab,kw
#11	("pneumonia, ventilator associated"):ti,ab,kw
#12	("ventilator-associated pneumonia"):ti,ab,kw
#13	(VAP):ti,ab,kw
#14	("mechanical ventilation"):ti,ab,kw
#15	("mechanically ventilated"):ti,ab,kw
#16	(ventilat*):ti,ab,kw
#17	(ventilator-associated):ti,ab,kw
#18	(pneumonia):ti,ab,kw
#19	{OR #1-#13}
#20	{OR #14-#17} AND #18
#21	(gram-negative bacteria):ti,ab,kw
#22	(carbapenem resistant):ti,ab,kw
#23	MeSH descriptor: [Pseudomonas aeruginosa] explode all trees
#24	MeSH descriptor: [Klebsiella pneumoniae] explode all trees
#25	MeSH descriptor: [Acinetobacter baumannii] explode all trees
#26	("Pseudomonas aeruginosa"):ti,ab,kw
#27	("Klebsiella pneumoniae"):ti,ab,kw
#28	("Acinetobacter baumannii"):ti,ab,kw
#29	{OR #21-#28}
#30	#20 OR #29
#31	MeSH descriptor: [Colistin] explode all trees
#32	(colisti*):ti,ab,kw
#33	(polymyxin):ti,ab,kw
#34	(colimycin):ti,ab,kw
#35	(colymycin):ti,ab,kw
#36	(colobreathe*):ti,ab,kw
#37	{OR #31-#36}

-
- #38 (combin*):ti,ab,kw
 #39 (drug therapy):ti,ab,kw
 #40 (therapy):ti,ab,kw
 #41 (treatment):ti,ab,kw
 #42 #38 AND {OR #39-#41}
 #43 (monotherapy):ti,ab,kw
 #44 #37 OR #42 OR #43
 #45 #30 AND #44
-

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas:**

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 7:		
<ul style="list-style-type: none"> Li D, Rao H, Xu Y, Zhang M, Zhang J, Luo J. Monotherapy vs combination therapy in patients with <i>Klebsiella pneumoniae</i> bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i>. mayo de 2024;30(5):372-8. 	RS	No incluye la población de interés
<ul style="list-style-type: none"> Maraolo AE, Ong DSY. Colistin plus meropenem versus colistin alone for invasive infections caused by carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>: a rapid systematic review of randomized controlled trials using Bayesian meta-analysis. <i>Clinical Microbiology and Infection</i>. septiembre de 2023;29(9):1208-10. 	RS	Revisión sistemática publicada como carta al editor, emplea análisis bayesiano y no frecuentista. Se tomará de referencia para identificar artículos de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Ahmadpour F, Shaseb E, Izadpanah M, Rakhshan A, Hematian F. Optimal dosing interval of intravenous Colistin monotherapy versus combination therapy: A systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Transl Myol [Internet]</i>. 27 de octubre de 2022 [citado 30 de julio de 2025]; Disponible en: https://www.pagepressjournals.org/index.php/bam/article/view/10833 	RS	No considera la población de interés de manera específica. Se tomará como referencia para identificar artículos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Huang C, Chen I, Tang T. Colistin Monotherapy versus Colistin plus Meropenem Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Infection: A Meta-Analysis. <i>JCM</i>. 6 de junio de 2022;11(11):3239. 	RS	El estudio tiene una carta al editor por observaciones mayores en la metodología.
<ul style="list-style-type: none"> Onorato L, Macera M, Calò F, Cirillo P, Di Caprio G, Coppola N. Beta-lactam monotherapy or combination therapy for bloodstream infections or pneumonia due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: a meta-analysis. <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>. marzo de 2022;59(3):106512. 	RS	No incluye en comparador de interés
<ul style="list-style-type: none"> Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Liu S, Nuamah E, Sun T, et al. Evaluation of the Therapeutic Outcomes of Antibiotic Regimen Against Carbapenemase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Pharmacol</i>. 4 de noviembre de 2021;12:597907. 	RS	No incluye población de interés de manera específica.

<ul style="list-style-type: none"> Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> infections: A systematic review and network meta-analysis. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance.</i> marzo de 2021;24:136-47. 	RS	No incluye población de interés de manera específica. Se tomará de referencia para identificar artículos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Patra SK, Samal S, Mohanty D. Polymyxin Monotherapy vs. Combination Therapy for the Treatment of Multidrug-resistant Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Indian Journal of Critical Care Medicine.</i> 22 de febrero de 2021;25(2):199-206. 	RS	No considera la población de interés de manera específica, incluye a menores de 18 años. Se tomará como referencia para identificar artículos de interés
<ul style="list-style-type: none"> Lyu C, Zhang Y, Liu X, Wu J, Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Infect Dis.</i> diciembre de 2020;20(1):296. 	RS	No incluye la intervención de interés.
<ul style="list-style-type: none"> Agyeman AA, Bergen PJ, Rao GG, Nation RL, Landersdorfer CB. Mortality, clinical and microbiological response following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> infections (a meta-analysis dataset). <i>Data in Brief.</i> febrero de 2020;28:104907. 	RS	No incluye la intervención de interés. No incluye población de interés de manera específica.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas:**

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 7:	
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>Syst Rev.</i> 19 de diciembre de 2024;13(1):309. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Moradi H, Sajadi-Javan ZS, Mousavi S, Rostami S, Khaniabadi BM. Systematic review and meta-analysis of colistin plus meropenem therapy for the treatment of nosocomial pneumonia. <i>IJM</i> [Internet]. 14 de diciembre de 2024 [citado 30 de julio de 2025]; Disponible en: https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJM/article/view/17244 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Global Antimicrobial Resistance.</i> diciembre de 2020;23:197-202. 	RS

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

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 cultivos de muestras respiratorias?

Ítems del instrumento	Tang (2024)	Fernando (2020)	Berton (2014)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?			✓
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?			
9. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	✓		✓
10. Si se realizó algún metaanálisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *			
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓
Puntaje**	7/10	7/10	8/10

*El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Ítems del instrumento	CCCTG 2006	Fagon 2000	Solé Violán 2000
Generación de la secuencia de aleatorización	+	+	+
Ocultamiento de la asignación	+	?	?
Cegamiento de los participantes	?	?	?
Cegamiento del personal	-	-	-
Cegamiento de los evaluadores del resultado	-	-	-
Datos de resultado incompletos	+	+	+

Ítems del instrumento	CCCTG 2006	Fagon 2000	Solé Violán 2000
Notificación selectiva de resultados			
Otros sesgos			
Comentarios Adicionales			

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Papp (2023)	Peng (2019)	Lam (2018)	Schuetz (2018)	Huang (2017)	Choi * (2025)	Tasaka* (2022)	Alessandri* (2021)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓	✓		✓			✓	
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	✓			✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓	✓	✓			
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?				✓				
9. Si se realizó un metaanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	✓	✓	✓	✓	✓			
10. Si se realizó algún metaanálisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *	✓	✓	✓	✓	✓			
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje**	10/11	10/11	8/11	11/11	8/11	2/9	7/11	4/9

*Las RS fueron evaluadas empleando el AMSTAR modificado para RS de tipo diagnóstico.

**El ítem 9 solo fue evaluado cuando la revisión sistemática realizó metaanálisis. El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Ítems del instrumento	Layios (2012)
Generación de la secuencia de aleatorización	?
Ocultamiento de la asignación	?
Cegamiento de los participantes	?
Cegamiento del personal	?
Cegamiento de los evaluadores del resultado	+
Datos de resultado incompletos	+
Notificación selectiva de resultados	?
Otros sesgos	?
Comentarios Adicionales	

Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

Evaluación de los estudios de diagnóstico con el instrumento QUADAS-2:

Estudio	Riesgo de sesgo										Total Riesgo de sesgo final del estudio	
	Selección de pacientes			Prueba índice (intervención)		Prueba de referencia (comparador)		Flujos y tiempos				
	Se incluyó una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes	Se evitó un diseño de casos y controles	Se evitó en el estudio que hubiese exclusiones inapropiadas	Se realizó la interpretación de la prueba en estudio sin conocer los resultados de la prueba de referencia	Si se utilizó un punto de corte, ¿éste se especificó previamente?	El estándar de referencia clasifica correctamente la enfermedad estudiada	Se procedió a interpretar los resultados del estándar de referencia sin conocer los resultados de la prueba en estudio	El intervalo entre la prueba de estudio y la prueba de referencia fue adecuado	A todos los pacientes se les realizó la misma prueba de referencia	Se incluyeron todos los pacientes en el análisis		
Luyt 2008											No Bajo	
Habid 2016											No Bajo	

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Mu 2025	Lin 2024	Abdul-Aziz 2024	Lokhandwala 2023	Li 2023	Kiran 2023	Wu 2020	Kondo 2020	Fawaz 2020	Aboualtta 2020
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?			✓		✓	✓		✓		
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		✓		✓		✓	✓	✓		
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓		✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)			✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?										
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *			✓		✓	✓	✓	✓		
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *	✓	✓	✓			✓	✓		✓	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Puntaje	5/11	7/11	9/11	5/10	9/10	9/11	9/11	9/10	6/11	6/10

* El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Cheema (2023)	Daghmouri (2023)	Kubo (2022)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓	✓	
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	✓		
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	✓	✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	✓	✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?*		✓	✓
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?*			
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	✓	✓	✓
Puntaje	8/10	8/10	7/10

* El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Papp (2023)	Elnajdy (2022)	Gutiérrez- Pizarraya (2022)	Arulkumaran (2020)	Robati (2020)
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	☑	☑	☑	☑	☑
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	☑	☑	☑	☑	☑
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?				☑	
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	☑		☑	☑	☑
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	☑			☑	☑
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)	☑	☑		☑	
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	☑	☑	☑	☑	☑
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?					
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	☑	☑	☑	☑	☑
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *	☑		☑		☑
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	☑	☑	☑	☑	☑
Puntaje	9/11	6/11	7/11	9/11	8/11

* El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

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?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Moradi 2024	Lai 2024	Hou 2020
1. ¿Se incluyen claramente los componentes de la pregunta PICO? (en los criterios de selección, el objetivo, o la pregunta de investigación)	✓	✓	✓
2. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	✓		
3. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		✓	
4. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	✓	✓	✓
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	✓	✓	✓
6. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? (usualmente en una tabla colocada ya sea en el artículo o en el material complementario)		✓	✓
7. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		✓	✓
8. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos en la revisión?			
9. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *		✓	
10. Si se realizó algún meta-análisis con al menos 10 estudios, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? *		✓	
11. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?		✓	✓
Puntaje	4/10	9/11	6/11

* El ítem 10 solo fue evaluado cuando se contó con algún metaanálisis con al menos 10 estudios.

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, el GEG valoró las recomendaciones de la GPC, por cada criterio: impacto clínico en el paciente, impacto en el proceso de atención y costos de implementación, asignándose puntajes a cada una de las recomendaciones del 1 al 5, como se detalla:

Criterios	Definición operacional	Valoración y ponderación
Impacto clínico en el paciente	<p>Se refiere a que tanto va a impactar la implementación de la recomendación en mejorar o resolver el problema de salud del paciente.</p> <p><i>Por ejemplo, si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	<p>Se refiere a que tanto va a impactar la implementación de la recomendación para optimizar el proceso de atención del paciente.</p> <p><i>Por ejemplo: Si la intervención tiene un alcance mayor, es decir que podría implementarse en una gran cantidad de establecimientos de salud y favorecer a una gran cantidad de pacientes, el puntaje es mayor.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	<p>Se refiere a la estimación de costos que generaría la implementación de la recomendación.</p> <p>Mientras más costosa sería la implementación de la recomendación, el puntaje que se asigna es menor; y viceversa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo costo: 5 • Bajo costo: 4 • Medio: 3 • Alto costo: 2 • Muy alto costo: 1

Se promediaron los puntajes asignados por cada criterio, se sumaron, y se adicionó el puntaje correspondiente, en función al tipo de enunciado:

Tipo de enunciado	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 • Recomendación fuerte: 4 • Recomendación condicional: 3 • Buena práctica clínica: 2
--------------------------	---	---

Posterior a la valoración, se ordenaron las recomendaciones de mayor a menor puntaje, identificándose las recomendaciones trazadoras, las cuales están resaltadas en color celeste:

Tópico	Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total	
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación			
Diagnóstico	<p>Pregunta 1.1: El diagnóstico clínico de NIH o NAV se determina ante la presencia de al menos 1 criterio de evidencia imagenológica, al menos 1 criterio de clínica sistémica y al menos 2 de los criterios de clínica respiratoria presentados en la Tabla1.</p> <p style="text-align: center;">Tabla N°1. Diagnóstico clínico de NIH o NAV</p> <p>Neumonía intrahospitalaria (NIH): infección del parénquima pulmonar que manifiesta después de transcurridas 48 horas o más desde el ingreso hospitalario, y que no estaba presente ni en periodo de incubación al momento de la admisión.</p> <p>Neumonía asociada a ventilador (NAV): forma de neumonía intrahospitalaria que se presenta en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva durante al menos 48 horas.</p>	<p>Evidencia imagenológica</p> <p><i>Al menos 1 de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos o más imágenes de tórax* seriadas con nuevo y persistente o progresivo y persistente: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado, • Consolidación, • Cavitación. • En pacientes sin una patología pulmonar o cardiaca de base, es aceptable al menos un resultado definitivo de una prueba de imagen de tórax. <p>Clínica sistémica de probable infección</p> <p><i>Y, al menos 1 de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$) sin otra causa conocida. • Leucopenia (recuento de leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$) o leucocitosis (recuento de leucocitos $> 12.000/\text{mm}^3$). • Para adultos mayores de 70 años, estado mental alterado sin otra causa conocida. <p>Clínica respiratoria</p> <p><i>Y, al menos 2 de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nueva aparición de espuma purulenta o cambio en las características del espuma o incremento de las secreciones respiratorias o incremento de los requerimientos de succión de secreciones. • 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_2 [por ejemplo, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$], aumento de los requerimientos de oxígeno o aumento de la demanda de ventilación). 	4.00	4.00	3.46	2	13.46
Diagnóstico	<p>Pregunta 1.3: En adultos con sospecha de NAV, sugerimos utilizar técnicas no invasivas en lugar de técnicas invasivas para la toma de cultivos de muestras respiratorias.</p> <p><i>Consideración 1: El uso de técnicas invasivas debe ser valorado cuidadosamente en los siguientes escenarios, considerando el balance riesgo beneficio individualizado:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sospecha de atelectasia, sangrado bronquial o masas asociadas a la infección, que pueden identificarse y/o tratarse broncoscópicamente.</i> • <i>Sospecha razonable de neumonía fungica, específicamente Aspergillus pp., o patógenos virales.</i> • <i>Rendimiento insuficiente en la obtención de secreción traqueobronquial.</i> • <i>Paciente no respondedor*</i> <p>Recomendación condicional en contra Certeza: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>	3.15	3.23	3.62	3	13.00	

Tópico	Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
Diagnóstico	<p>Pregunta 1.2: El diagnóstico etiológico de NIH o NAV se establece a partir del análisis de muestras biológicas que permite identificar el/los patógeno(s) causal(es). Según los criterios de la Tabla 2.</p> <p>Tabla N°2. Criterios laboratoriales para el diagnóstico etiológico de la NIH o NAV</p> <p>Al menos 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (BAL), cepillado de muestra protegida o aspirado endotraqueal). • Cuando $\geq 5\%$ de las células obtenidas del BAL contienen bacterias intracelulares en el examen microscópico directo (por ejemplo, tinción de Gram). • Cultivo cuantitativo positivo o el correspondiente resultado de cultivo semicuantitativo* de tejido pulmonar. • El examen histopatológico muestra al menos una de las siguientes evidencias de neumonía: <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>*Valores umbral para muestras cultivadas utilizadas en el diagnóstico de neumonía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tejido pulmonar</i>: $\geq 10^4$ UFC/g de tejido. • <i>Muestras obtenidas mediante broncoscopia</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Lavado broncoalveolar (BAL): $\geq 10^4$ UFC/ml. - BAL protegido: $\geq 10^4$ UFC/ml. - Cepillado protegido: ≥ 103 UFC/ml. • <i>Muestras no obtenidas broncoscópicamente</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Lavado broncoalveolar: $\geq 10^4$ UFC/ml. - Cepillado protegido: ≥ 103 UFC/ml. • <i>Aspirado endotraqueal</i>: $\geq 10^5$ UFC/ml. <p>De no reportarse con los valores de umbral cuantitativos, un resultado reportado como "moderado", "abundante", "mucho" o "numeroso" crecimiento, o como 2+, 3+ o 4+ crecimiento, se considera equivalente. Los organismos excluidos que no pueden utilizarse para cumplir con la definición de NIH o NAV son los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <small>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".</small> b. Los siguientes organismos, 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 no son elegibles): <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier especie de <i>Candida</i>, así como un informe de "levadura" que no se especifique de otra manera. • Cualquier especie de <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>. • Cualquier especie de <i>Enterococcus</i>. <p>Fuente: "2025 NHSN Pneumonia (PNEU) – Center for Disease Control"</p> <p>Buena práctica clínica</p> <p>Pregunta 8.1: En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias productoras de carbapenemases, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/ avibactam.</p> <p>Consideración 1: <i>Ceftazidima/avibactam es activa frente a Enterobacterias productores de carbapenemases de tipo KPC y OXA-48. En casos de Enterobacterias productoras de metalo-β-lactamases (MBL), adicionar aztreonam en infusión simultánea.</i></p> <p>Consideración 2: <i>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).</i></p> <p>Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI</p> <p>Pregunta 5: En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto (≤ 8 días), en lugar de un curso largo (≥ 10 días), salvo en situaciones clínicas específicas que justifiquen la necesidad una duración mayor.</p>	3.62	3.23	3.08	2	11.92
Tratamiento	<p>Pregunta 8.1: En adultos con NIH o NAV por Enterobacterias productoras de carbapenemases, en quienes el médico especialista en infectología determine que se ha agotado el mejor esquema antibiótico disponible, administrar ceftazidima/ avibactam.</p> <p>Consideración 1: <i>Ceftazidima/avibactam es activa frente a Enterobacterias productores de carbapenemases de tipo KPC y OXA-48. En casos de Enterobacterias productoras de metalo-β-lactamases (MBL), adicionar aztreonam en infusión simultánea.</i></p> <p>Consideración 2: <i>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).</i></p> <p>Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI</p>	4.38	3.92	2.31	5	15.62
Tratamiento	<p>Pregunta 5: En adultos con NIH o NAV, sugerimos administrar un curso de tratamiento antibiótico corto (≤ 8 días), en lugar de un curso largo (≥ 10 días), salvo en situaciones clínicas específicas que justifiquen la necesidad una duración mayor.</p>	4.31	4.15	3.69	3	15.15

Tópico	Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
	<p><i>Consideración 1: 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"> • Enfermedad pulmonar estructural, como bronquiectasias. • Abscesos pulmonares • Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave y/o shock séptico. • Bacteriemia por bacterias gramnegativas multirresistentes o <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente concomitantes. • Pacientes inmunocomprometidos <p>Recomendación condicional a favor Certeza: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>					
Tratamiento	<p>Pregunta 8.2: 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>Consideración 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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>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.</i></p> <p><i>Consideración 2: 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.</i></p> <p><i>Consideración 3: En escenarios de NIH o NAV por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 ETS que aborden estos escenarios clínicos conforme a lo establecido en la normativa.</i></p> <p>Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria de IETSI</p>	4.15	3.69	2.23	5	15.08
Tratamiento	<p>Pregunta 2.2: En pacientes adultos con diagnóstico clínico de NIH o NAV, el inicio del tratamiento antibiótico empírico debe realizarse tan pronto como el diagnóstico clínico sea establecido, idealmente posterior a la toma de muestras para cultivos microbiológicos.</p> <p><i>Consideración 1: En pacientes con sepsis, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de las primeras 3 horas y en pacientes con shock séptico, la administración del antibiótico debe realizarse dentro de la primera hora.</i></p> <p>Buena práctica clínica</p>	4.62	4.38	3.46	2	14.46
Tratamiento	<p>Pregunta 4: En adultos con NIH o NAV con indicación de tratamiento antibiótico con betalactámicos, sugerimos administrarlos en infusiones prolongadas (3 – 4 horas) en lugar de la administración en infusión intermitente (30 – 60 minutos).</p> <p><i>Consideración 1: 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>Recomendación condicional a favor Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)</p>	4.08	3.85	3.46	3	14.38

Tópico	Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
Tratamiento	<p>Pregunta 2.1: En adultos con sospecha de NIH o NAV, sugerimos no utilizar la PCT, sola o junto con los criterios clínicos, para decidir si se debe iniciar o no la terapia antibiótica. Recomendación condicional en contra Certeza: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>	3.54	3.62	4.23	3	14.38
Tratamiento	<p>Pregunta 3.1: 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"> La frecuencia y 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, considerar como enfermedad severa: SDRA previo a NAV, shock séptico concurrente, terapia de reemplazo renal previo a NAV. <p>Buena práctica clínica</p> <p>Pregunta 6: En adultos con diagnóstico de NIH o NAV que requieren un tratamiento antibiótico por más de 8 días, sugerimos utilizar los niveles de procalcitonina (PCT), junto con el criterio clínico, para decidir la suspensión del tratamiento antibiótico.</p> <p><i>Consideración 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.</i></p>	4.38	4.00	3.54	2	13.92
Tratamiento	<p>Consideración 2: 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.</p> <p>Consideración 3: En pacientes en los que la PCT se eleva de forma anormal (Ej.: pacientes con insuficiencia renal), la decisión de suspensión del tratamiento antibiótico no debe guiarse por este marcador.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p> <p>Pregunta 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ningún antibiótico individual alcanza el umbral de sensibilidad local deseado (>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). <p><i>Consideración 1: 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 multidiárgico resistentes, considerar el uso de esquemas antibióticos individualizados en coordinación con el PROA.</i></p> <p>Buena práctica clínica</p>	3.77	3.62	3.08	3	13.46
Tratamiento	<p>Pregunta 7.1:</p>	3.46	3.23	2.54	3	12.23

Tópico	Enunciados	Promedio del criterio			Tipo de Recomendación	Total
		Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación		
	<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>Recomendación condicional a favor</p> <p>Certeza: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>					
Tratamiento	<p>Pregunta 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.</p> <p><i>Ver tabla 3: Dosificación de antimicrobianos disponibles en EsSalud para el tratamiento de NIH o NAV.</i></p> <p>Buena práctica clínica</p>	3.23	3.15	3.00	2	11.38

Anexo N° 5: Prioridades de Investigación
Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones acorde al contexto peruano, es necesario tener presente las siguientes prioridades de investigación:

Nº Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	Realizar el análisis de costo efectividad del uso de pruebas rápidas moleculares (PCR o IFI) para el diagnóstico etiológico de NIH o NAV.
Pregunta 2	Factores relacionados al inicio tardío (más de 1 hora si el paciente presenta shock séptico o más de 3 horas si presenta sepsis) de la terapia antibiótica empírica en pacientes con NIH o NAV.
Pregunta 3	Factores de riesgo para el desarrollo de NIH o NAV por bacterias difíciles de tratar.
Pregunta 4	Estudios de farmacocinética y farmacodinamia de los betalactámicos que se encuentran disponibles en EsSalud en un contexto de administración de infusión prolongada.
Pregunta 5	-
Pregunta 6	Niveles de referencia de PCT para suspender la terapia antibiótica empírica en pacientes con insuficiencia renal o cardiaca.
Pregunta 7	Ánálisis de costo efectividad del uso de colistina en pacientes con enfermedad renal de fondo.
Pregunta 8	Prevalencia de genes de resistencia a antibióticos en gram negativos identificados en cultivos de muestras respiratorias de pacientes con NIH o NAV.

Referencias:

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Neumonía Intrahospitalaria y Neumonía Asociada a Ventilador. Lima; 2019.
2. IETSI - EsSalud. Instructivo N° 1 – 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. Lima, Perú; 2021.
3. 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 30 de mayo de 2025];63(5):e61-111. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/63/5/e61/2237650>
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. 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>
6. Choi H, Min KH, Lee YS, Chang Y, Lee BY, Oh JY, et al. Korean Guidelines for the Management and Antibiotic Therapy in Adult Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. *Tuberc Respir Dis* [Internet]. 1 de enero de 2025 [citado 13 de marzo de 2025];88(1):69-89. Disponible en: <http://e-trd.org/journal/view.php?doi=10.4046/trd.2024.0135>
7. NICE. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing [Internet]. United Kingdom; 2019. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng139