



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN SEVERA EN PIEL O TEJIDOS BLANDOS Y ÓSEOS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASA

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solis Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Raúl Alberto Castillo Córdova, médico especialista en infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Raúl Castillo Córdova, médico especialista en infectología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico ceftazidima-avibactam no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Raúl Castillo Córdova, médico especialista en infectología, y los miembros del equipo técnico del IETSI - EsSalud. Como resultado de esta reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas ^a productoras de carbapenemasa
Intervención	Ceftazidima 2g / avibactam 0.5 g cada 8h por vía intravenosa
Comparador	Mejor esquema antibiótico disponible ^b
Desenlaces	Respuesta clínica ^c Respuesta microbiológica ^d Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

^a Enterobacterias: *Enterobacter spp.*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Proteus Mirabilis*, *Serratia Marcescens*, *Citrobacter Freundii*, *Providencia spp.*

^b Continuar con el mejor esquema antibiótico disponible (carbapenémicos, colistina u otros)

^c Resolución completa de los síntomas y signos del cuadro infeccioso, sin requerimiento adicional de terapia antibacteriana.

^d Negativización del cultivo microbiológico.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones severas de piel y tejidos blandos constituyen un espectro amplio de condiciones patológicas que abarca desde infecciones superficiales hasta infecciones necrotizantes severas, con posible extensión a estructuras profundas como músculos, fascia y hueso (osteomielitis) (Blanes Hernández et al., 2023; Burnham et al., 2016). Se definen como severas aquellas con compromiso sistémico (sepsis, criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS, por sus siglas en inglés]/quick sequential organ failure assessment [qSOFA, por sus siglas en inglés]/sequential organ failure assessment [SOFA, por sus siglas en inglés] ≥ 2), necesidad de hospitalización, antibióticos intravenosos, riesgo de progresión rápida y posible requerimiento de unidad de cuidados intensivos (Burnham et al., 2016; Stevens et al., 2014). Su manejo es tiempo-dependiente, ya que el retraso en terapia activa (especialmente quirúrgica < 12 h) se asocia con mayor mortalidad (Nawijn et al., 2020; Sartelli et al., 2018).

Las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos son causadas predominantemente por cocos grampositivos; sin embargo, en cuadros hospitalarios o asociados a atención sanitaria, los bacilos gramnegativos pueden adquirir mayor relevancia, incluyendo Enterobacteriales como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp.* (Henig et al., 2017; Sader et al., 2010; Tognetti et al., 2012). En este contexto, los Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos, incluidos los productores de carbapenemasas, no constituyen la etiología más frecuente, pero su identificación resulta clínicamente relevante por asociarse a mayor complejidad terapéutica y opciones antimicrobianas limitadas (Henig et al., 2017; Sader et al., 2010; Tognetti et al., 2012). Su multirresistencia limita las opciones terapéuticas, subrayando la necesidad de muestreo tisular, por curetaje o biopsia, para identificación microbiológica y pruebas de sensibilidad, que permitan la terapia dirigida y eviten cobertura empírica innecesaria (Morelli et al., 2023; Senneville et al., 2023).

Las Enterobacteriales productoras de carbapenemasas se caracterizan por expresar enzimas β -lactamasas capaces de hidrolizar carbapenémicos, antibióticos considerados de reserva terapéutica, lo que compromete gravemente su utilidad y limita drásticamente las opciones de tratamiento disponibles (Livermore et al., 2020; Nordmann et al., 2023). Desde el punto de vista microbiológico, las carbapenemasas se clasifican según el esquema Ambler en tres grupos clínicamente relevantes: clase A (serina- β -lactamasas como *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC]), clase B (metalo- β -lactamasas [MBL]) y clase D (oxacilinasas como OXA-48 y variantes) (Chatzidimitriou et al., 2021; Nordmann et al., 2023). Esta clasificación tiene implicancias terapéuticas directas, ya que determina la susceptibilidad a nuevos betalactámicos-inhibidores de β -lactamasas. En este contexto, ceftazidima-avibactam ha demostrado actividad frente a Enterobacteriales productores de KPC y OXA-48-like, pero carece de actividad frente a MBL, las cuales requieren alternativas como cefiderocol, combinaciones o aztreonam más avibactam (Chatzidimitriou et al., 2021; Nordmann et al., 2023; Tamma P. D et al., 2022). Las implicancias prácticas de la presencia y actividad de carbapenemasas son

significativas ya que incrementan el riesgo de fallo terapéutico por concentración mínima inhibitoria elevada y polirresistencia asociada (fluoroquinolonas, aminoglucósidos), y con frecuencia obligan a utilizar alternativas o combinaciones con mayor toxicidad, complejizan el diagnóstico mediante pruebas fenotípicas o genotípicas para identificación rápida, y demandan aislamiento estricto para control de brotes (Íñigo & Pozo, 2022; Zeng et al., 2023). En conjunto, este perfil de resistencia suele traducirse en una disponibilidad limitada de antibióticos activos y en la necesidad de estrategias terapéuticas complejas, lo que sustenta la relevancia clínica de agentes como ceftazidima-avibactam en subgrupos específicos.

EsSalud cuenta con una aprobación vigente para el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes con infecciones por enterobacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa, cuyo origen corresponde a infecciones de tracto urinario complicadas, infecciones intrabdominales complejas, neumonías intra hospitalarias, incluidas por ventilación mecánica o bacteriemias por este punto de origen (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) – Seguro Social de Salud-EsSalud (Perú), 2023). Sin embargo, los especialistas de EsSalud sugieren que ceftazidima-avibactam podría mejorar desenlaces clínicos clave como la respuesta clínica, respuesta microbiológica, mortalidad, calidad de vida y eventos adversos en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa. Por ello, se solicita la evaluación de ceftazidima-avibactam como terapia para este grupo de pacientes.

Ceftazidima-avibactam es una combinación de un antibiótico betalactámico, ceftazidima, una cefalosporina de tercera generación, y un inhibidor de betalactamasas, avibactam, un derivado de los diazabicyclo-octano no betalactámico (Papp-Wallace, 2019; Zasowski et al., 2015). Su mecanismo de acción se basa en que avibactam protege a la ceftazidima de la hidrólisis por betalactamasas, restaurando su actividad frente a bacterias resistentes (Teng et al., 2022; Veiga & Paiva, 2018). Brevemente, avibactam se une de forma covalente y reversible al sitio activo de las betalactamasas serina-dependientes (clases A, como KPC; clase C, como AmpC; y algunas de la clase D, como OXA-48-like), inhibiendo estas enzimas y permitiendo que la ceftazidima ejerza su acción bactericida sobre enterobacterias productoras de carbapenemasa susceptibles, contrarrestando así la resistencia mediada por estas enzimas (Papp-Wallace, 2019; Tamma et al., 2022). La Food and Drug Administration (FDA) otorgó su aprobación en 2015 para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (en combinación con metronidazol), infecciones urinarias complicadas y neumonía bacteriana nosocomial (Food and Drug Administration, 2025). Por su parte, la European Medicines Agency (EMA) aprobó en 2016 su uso en adultos y pacientes pediátricos desde el nacimiento para el tratamiento de: (1) infección intraabdominal complicada, (2) infección del tracto urinario complicada, (3) neumonía nosocomial y (4) infecciones causadas por microorganismos aerobios gramnegativos en adultos con opciones de tratamiento limitadas (European Medicines Agency, 2024). La dosis recomendada es de 2,5 gramos (ceftazidima 2 gramos y avibactam 0,5 gramos), administrada cada 8 horas

mediante infusión intravenosa durante 2 horas en pacientes de 18 años de edad o mayores con un aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min. Las reacciones adversas más comunes en pacientes con infecciones intraabdominales ($\geq 5\%$, cuando se usa con metronidazol) incluyen diarrea, náuseas y vómitos; mientras que, en pacientes con infección del tracto urinario, las más comunes (3 %) son diarrea y náuseas (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2018). En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado su comercialización bajo las mismas indicaciones de la EMA (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2018). La Tabla 2 presenta la información correspondiente al registro sanitario del producto.

Tabla 2. Registro sanitario de ceftazidima-avibactam

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
ZAVICEFTA	EE07514	PFIZER S.A.	Vial de 20 ml (Ceftazidima pentahidrato 2 g; Avibactam sódico 0.5 g)	28/06/2029

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 1 febrero de 2025).

Según el código de registro SAP (010250314) de EsSalud, el costo del inyectable de ceftazidima-avibactam (2g + 0.5 g) fue de S/ 440.86 por unidad (fecha de consulta: 3 de febrero del 2026). Los costos estimados del tratamiento por paciente con ceftazidima-avibactam se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con ceftazidima-avibactam

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada para pacientes con aclaramiento de creatinina estimado ≥ 50 mL/min*
Ceftazidima/ avibactam 2g + 0.5 g	S/ 440.86	Cada 8 horas, con un tiempo de perfusión de 2 horas. La duración del tratamiento se determinará según la gravedad de la infección, el/los patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente

* Según ficha técnica de DIGEMID.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa.

III. METODOLOGÍA

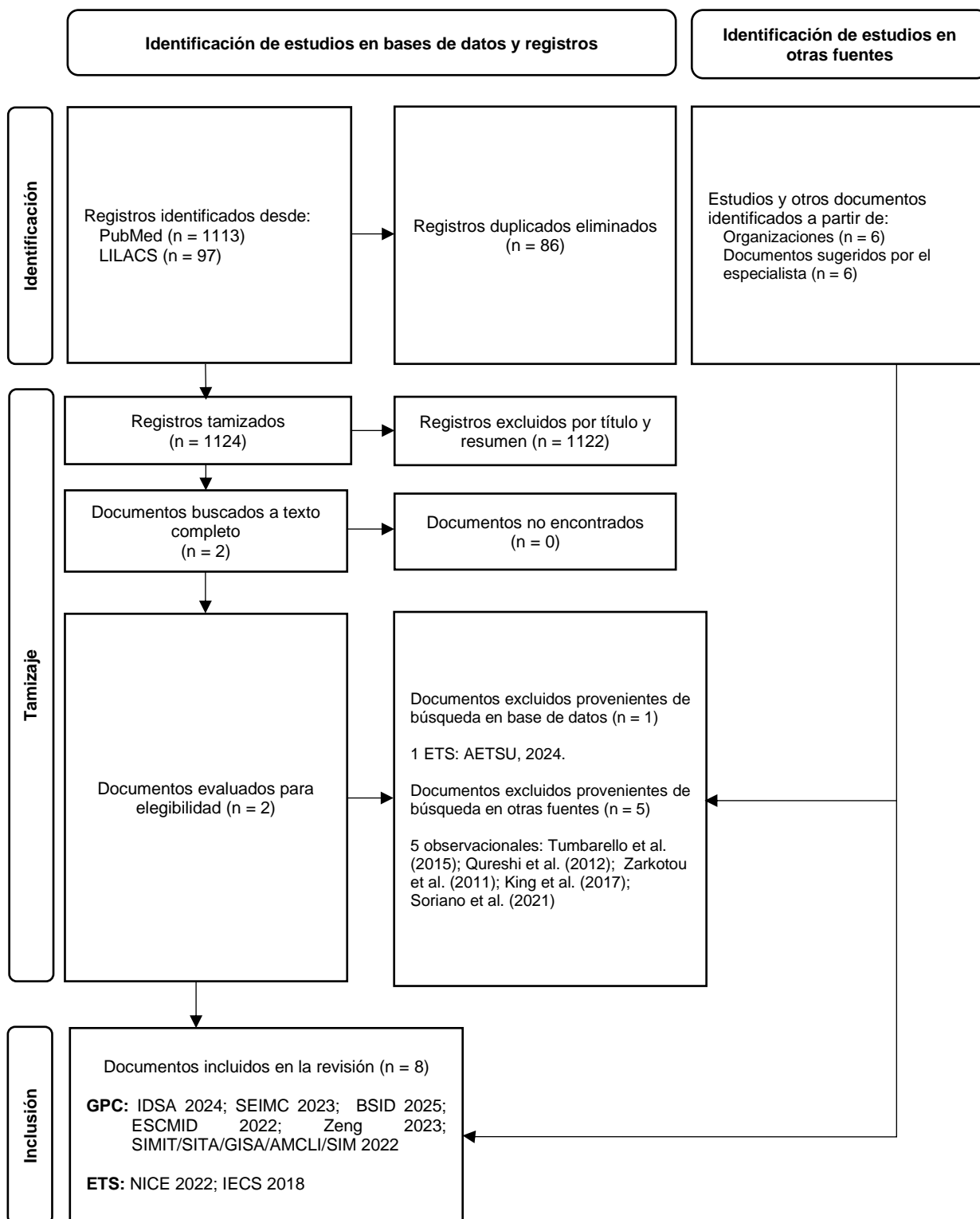
Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (*BRISA*), *Canadian Drugs Agency (CDA)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (*IECS*), *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Scottish Medicines Consortium (SMC)* y páginas web de sociedades especializadas: Asociación Latinoamericana del Tórax (*ALAT*), *Brazilian Society of Infectious Diseases (BSID)*, *European Respiratory Society (ERS)*, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, *French Infectious Diseases Society (SPILF)*, *Infectious Diseases Society of Taiwan (IDST)*, *Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association (IDSCMEA)*, *Indian Council of Medical Research (ICMR)*, *International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC)*, *Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)* y *Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de ceftazidima-avibactam versus el mejor esquema antibiótico disponible en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1 y 2 del material suplementario. Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* para las GPC y la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron seis GPC desarrolladas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA, 2024); la Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC, 2023); la Brazilian Society of Infectious Diseases (BSID, 2025); el consorcio conformado por la Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT), la Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), el Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), la Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) y la Italian Society of Microbiology (SIM) (SIMIT/SITA/GISA/AMCLI/SIM, 2022); la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID, 2022); y la GPC de Zeng et al., 2023. Asimismo, se incluyeron dos ETS (NICE, 2022; IECS, 2018). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la IDSA 2024, se centró en el tratamiento antimicrobiano de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes. La GPC formuló dos recomendaciones relevantes para ceftazidima-avibactam en enterobacterias resistentes a carbapenémicos, ambas referidas a infecciones fuera del tracto urinario (Tamma et al., 2024).

La primera recomendación respondió a la siguiente pregunta clínica: ¿Cuáles son los antibióticos preferidos para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos cuando está presente la producción de KPC? (Pregunta 3.4). Al respecto, la GPC señala que meropenem-vaborbactam, ceftazidima-avibactam e imipenem-cilastatina-relebactam son las opciones preferidas para infecciones por enterobacterias productores de KPC, y que cefiderocol es una opción alternativa. Además, la GPC señaló que, entre los agentes evaluados, el panel favoreció meropenem-vaborbactam seguido de ceftazidima-avibactam, señalando que este tendría mayor probabilidad de resistencia emergente, y remarcó la inexistencia de ECA que comparen de forma directa los fármacos recomendados.

La recomendación respecto a ceftazidima-avibactam, se sustentó en 13 estudios observacionales y una revisión sistemática de estudios observacionales que evaluó la resistencia a ceftazidima-avibactam en enterobacteriales productores de KPC (Di Bella et al., 2021). De los 13 estudios observacionales que evaluaron a ceftazidima-avibactam en infecciones causadas por patógenos resistentes a carbapenem, solo 5 (Ackley et al., 2020a; Alraddadi et al., 2019; Castón et al., 2017; Hakeam et al., 2021; Pérez-Nadales et al., 2023) incluyeron fracciones de pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos (entre 1 y 6 pacientes). En particular, la guía destacó un estudio observacional que comparó meropenem-vaborbactam con ceftazidima-avibactam, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la curación clínica ni en mortalidad a 30 días (Ackley et al., 2020b) y reconoció limitaciones importantes del estudio como el potencial sesgo de selección, tamaño muestral relativamente pequeño, heterogeneidad

de focos infecciosos, alta proporción de infecciones polimicrobianas y uso frecuente de terapia antibiótica adicional.

La segunda recomendación contestó a la pregunta clínica siguiente: ¿Cuáles son los antibióticos preferidos para el tratamiento de infecciones fuera del tracto urinario causadas por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos cuando hay producción tipo OXA-48? (Pregunta 3.6). La GPC señaló que ceftazidima-avibactam es la opción preferida para infecciones por enterobacterias productores de OXA-48-like y a cefiderocol como alternativa. La guía utilizó dos estudios observacionales para sustentar su recomendación. Uno incluyó 171 pacientes con infecciones por enterobacterias productores de OXA-48-like tratados con ceftazidima-avibactam sin brazo comparador y reportó mortalidad a 30 días de 22 % (Alqahtani et al., 2022); el segundo incluyó 76 pacientes con bacteriemia por enterobacterias productores de OXA-48-like, con focos urinarios, catéteres, pulmonares y abdominales, y reportó mortalidad a 30 días de 12 % en el brazo de ceftazidima-avibactam frente a 26 % en el brazo de tratamientos alternativos tales como polimixinas, imipenem o aminoglucósidos (Lima et al., 2022). Ninguno de estos estudios incluyó pacientes con infecciones de entrada por piel o tejidos blandos correspondientes a la PICO del presente dictamen. Adicionalmente, la guía menciona que más del 95 % de los aislamientos de enterobacterias productores de OXA-48-like serían susceptibles tanto a ceftazidima-avibactam como a cefiderocol, sustentado en estudios in vitro (Castanheira et al., 2021; Wise et al., 2023).

En el análisis crítico destacó que las recomendaciones para el uso de ceftazidima-avibactam se dirigen a una población más amplia que la priorizada en el presente dictamen. Asimismo, la evidencia primaria utilizada, en su totalidad de diseño observacional, incluyó de forma muy limitada a la población de interés y no incorporó casos de infecciones óseas. Desde el punto de vista metodológico, el documento de la IDSA 2024 no se presenta como una GPC desarrollada con estándares formales de elaboración, sino que se autodefine como una guía basada en una revisión amplia, la experiencia clínica y la opinión de expertos. Además, aclara que no utiliza la metodología GRADE para la formulación de recomendaciones ni pretende realizar una revisión exhaustiva. En consecuencia, el rigor metodológico del desarrollo presenta limitaciones relevantes, dado que no se describen de forma reproducible los métodos de búsqueda (base de datos, estrategias, periodos y límites), no se explicitan criterios de inclusión/exclusión ni el proceso de selección de la evidencia, y no se reporta una evaluación formal y sistemática de la calidad o certeza del cuerpo de evidencia. Las recomendaciones se presentan como enfoques sugeridos con racionales narrativos, sin detallar un marco formal de consenso ni procedimientos de revisión externa, lo que restringe la trazabilidad entre la evidencia, la deliberación del panel y la fuerza relativa de las recomendaciones.

La GPC del SEIMC 2023, se centró en el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos (Pintado et al., 2023a). En relación con el uso de ceftazidima-avibactam, la guía formuló tres recomendaciones a partir de la

siguiente pregunta clínica: *¿Cómo debe usarse ceftazidima-avibactam en infecciones causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE)?*

En respuesta, la GPC establece que la monoterapia con ceftazidima-avibactam es una opción eficaz para enterobacterias productores de KPC y OXA-48 (recomendación B-II)¹; sin embargo, no se recomienda su uso en aislamientos productores de metalobetalactamasas (MBL), debido a resistencia in vitro. Asimismo, advierte que durante el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos con ceftazidima-avibactam puede emerger *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC resistente a este fármaco, pero susceptible a carbapenémicos; no obstante, no se recomienda el uso de carbapenémicos en estos pacientes hasta contar con más evidencia (recomendación C-III). De forma adicional, la guía remarca que ceftazidima-avibactam no debe utilizarse de manera indiscriminada, debido a la posibilidad de desarrollo de resistencia durante la terapia (recomendación B-II).

La recomendación del uso de ceftazidima-avibactam en monoterapia para infecciones por Enterobacterales productores de KPC y OXA-48 se sustentó en cinco estudios observacionales que evaluaron este antibiótico en infecciones por gramnegativos resistentes a carbapenémicos (Shields et al., 2018; Tumbarello et al., 2019), así como en dos revisiones sistemáticas que compararon a ceftazidima-avibactam en monoterapia vs. terapia combinada (Fiore et al., 2020; Onorato et al., 2019; Sousa et al., 2018; Tumbarello et al., 2021; Van Duin et al., 2018). Entre los estudios observacionales, solo el de Van Duin et al., 2018 comparó ceftazidima-avibactam con colistina, reportando una mayor probabilidad de mejores desenlaces con ceftazidima-avibactam (Van Duin et al., 2018). Por su parte, los estudios de Sousa et al., 2018 y Tumbarello et al., 2021 evaluaron el uso de ceftazidima-avibactam en monoterapia en infecciones por productores de OXA-48 y su uso en monoterapia y en esquemas combinados en infecciones por productores de KPC (principalmente *Klebsiella pneumoniae*), respectivamente. En estos estudios, no se evidenció asociación entre mortalidad y monoterapia (Sousa et al., 2018), ni diferencias significativas en mortalidad entre monoterapia y esquemas combinados (Tumbarello et al., 2019). Adicionalmente, los estudios de Shields et al., 2018 y Tumbarello et al., 2019 reportaron información sobre la respuesta clínica y emergencia de resistencia, así como sobre la mortalidad asociada al uso de ceftazidima-avibactam en comparación con una cohorte externa sin ceftazidima-avibactam, respectivamente. Por otro lado, las RS referenciadas (Fiore et al., 2020 y Onorato et al., 2019) no encontraron diferencias en mortalidad entre la terapia

¹ Fuerza de la recomendación

- A: Apoya fuertemente una recomendación de uso.
- B: Apoya moderadamente una recomendación de uso.
- C: Apoya marginalmente una recomendación de uso.

Calidad de la evidencia

- I: Evidencia de al menos un ensayo clínico aleatorizado que respalda la recomendación formulada.
- II: Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, o de un estudio de cohortes, o de un estudio de casos y controles.
- III: Evidencia basada en opinión de expertos sustentada en experiencia clínica o en casos descriptivos.

combinada con ceftazidima-avibactam y la monoterapia. Finalmente, la guía concluye que ceftazidima-avibactam representa una opción eficaz para infecciones por productores de KPC y OXA-48, manteniendo como advertencia central el riesgo de resistencia emergente durante el tratamiento y la necesidad de evitar uso indiscriminado.

El análisis crítico de la GPC identificó que, si bien la recomendación sobre el uso de ceftazidima-avibactam se dirige a una población más amplia que la definida por el presente dictamen, la evidencia utilizada por la GPC incluyó únicamente un estudio no comparativo (Shields et al., 2018) en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos, sin incorporar evidencia en infecciones óseas. Desde la perspectiva metodológica, aunque la guía declara una búsqueda de evidencia de tipo sistemática, no se describen de manera detallada los métodos para la búsqueda y selección de la literatura (estrategia de búsqueda, uso de filtros ni criterios de selección), lo que limita su reproducibilidad. Además, la GPC declaró que no se definió un periodo de inclusión y que se solicitó a los autores priorizar la evidencia más reciente, sin explicitar criterios de inclusión/exclusión por población, comparadores, desenlaces o diseños. En relación con la valoración de la evidencia y la formulación de recomendaciones, la guía presenta un sistema que valora la calidad de evidencia en tres niveles, basados en el diseño de los estudios (I–III), y que formula la fuerza de las recomendaciones en niveles A a C. Sin embargo, la metodología utilizada para formular las recomendaciones no es explícito, lo que limita la transparencia en la formulación de estas. Por otro lado, si bien se señala la conformación de un panel de expertos designado por la SEIMC, no se reporta el uso de un método formal de consenso ni un procedimiento estandarizado para la ponderación de beneficios y riesgos, más allá de la síntesis narrativa de la evidencia y su graduación. Finalmente, no se detalla el manejo de los conflictos de interés en la formulación de las recomendaciones. Este aspecto resulta relevante considerando que 4 de los 16 autores reportaron conflictos de interés de tipo monetario con la farmacéutica productora del medicamento evaluado, mientras que otros 5 de los 16 autores declararon conflictos de interés de tipo personal con dicha empresa.

La BSID 2025 desarrollo una guía para el tratamiento antimicrobiano de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes (Zavascki et al., 2025). En esta se plantean dos preguntas clínicas orientadas según el mecanismo de resistencia y el sitio de infección, abordando de manera explícita infecciones respiratorias, infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia primaria e infecciones intraabdominales en el contexto de enterobacterias resistentes a carbapenémicos.

La primera pregunta clínica fue: *¿Cuáles son las recomendaciones para el tratamiento de infecciones respiratorias, infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia primaria e infecciones intraabdominales por enterobacterias resistentes a carbapenémicos productores de carbapenemasa clase A?*

La guía recomienda como opciones preferidas las combinaciones de un antibiótico betalactámico con un inhibidor de betalactamasa, específicamente ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam, para el tratamiento de infecciones sistémicas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos con carbapenemasa de clase A. Asimismo, señala que no existe evidencia comparativa directa entre ambos agentes en términos de eficacia clínica; en ese marco, el panel sugiere ceftazidima-avibactam como tratamiento preferente debido a su espectro antimicrobiano más estrecho. Adicionalmente, la guía indica que, en ausencia de disponibilidad de estos fármacos, la elección debe basarse en el perfil de susceptibilidad, proponiendo como esquema alternativo preferido el uso de polimixinas en combinación con meropenem, tigeciclina o aminoglucósidos. No obstante, la recomendación de la GPC no presentó evidencia vinculada para su formulación.

La segunda pregunta que abordó la GPC y resulta de interés para el presente dictamen, fue: *¿Cuáles son las recomendaciones para la terapia antimicrobiana de enterobacterias resistentes a carbapenémicos productores de carbapenemasa clase D?*

Para este escenario, la guía señala que, en términos generales, las recomendaciones son similares a las planteadas para las enzimas de clase A en todos los sitios corporales, con la excepción de que imipenem-relebactam no constituye una opción terapéutica. Además, señala que cuando se confirma susceptibilidad *in vitro*, ceftazidima-avibactam se mantiene como el único antibiótico betalactámico con inhibidor de betalactamasa desarrollado recientemente con actividad confiable frente a estos patógenos. Esta recomendación no presentó evidencia vinculada para su formulación.

En el análisis crítico destacó que una de las recomendaciones sobre el uso de ceftazidima-avibactam abarca las infecciones de piel y tejidos blandos, las cuales forman parte de la población de interés del presente dictamen. Sin embargo, ninguna de las recomendaciones formuladas por la GPC documenta de manera explícita la evidencia clínica que respalda su uso en infecciones de piel y tejidos blandos, ni presentan un análisis diferenciado por foco infeccioso. Por esta razón, las recomendaciones de la GPC son consideradas como recomendaciones basadas en consenso de expertos, con aplicabilidad clínica limitada para infecciones de piel y tejidos blandos, dado que no se presenta una evaluación explícita de la evidencia clínica por foco infeccioso que respalde dicha indicación. Adicionalmente, la GPC declara que no realizó una revisión sistemática nueva, sino que se basó en revisiones previas de guías publicadas en los últimos cinco años (Meschiari et al., 2024; Paul et al., 2022; Pintado et al., 2023b; Soman et al., 2024; Sy et al., 2022; Tamma et al., 2024; Tiseo et al., 2022; Zeng et al., 2023). Asimismo, señala que, cuando las recomendaciones de dichas guías fueron concordantes con las emitidas por la BSID, no se incorporaron las referencias en el texto, remitiendo a los lectores a consultar directamente esas guías para mayor detalle. Sin embargo, no se describen los criterios de selección de las guías utilizadas ni se explicita el grado de concordancia entre estas y las recomendaciones emitidas, lo que limita la reproducibilidad y transparencia del proceso.

Por otro lado, la GPC detalló que se incorporaron estudios publicados con posterioridad a las últimas guías si se estimaba apropiado, sin explicitar criterios de inclusión o exclusión ni un flujo de selección. Tampoco describe un método formal de evaluación de calidad ni una síntesis estructurada de limitaciones; no reporta un método formal de consenso ni el manejo de discrepancias. Se reporta retroalimentación mediante congreso y consulta pública, sin describir una revisión externa independiente formal ni cómo se incorporaron comentarios, y no se especifica un procedimiento o periodicidad explícita de actualización. Finalmente, no se detalla el manejo de los conflictos de interés en la formulación de las recomendaciones, lo cual resulta relevante considerando que 4 de los 16 autores reportaron conflictos de interés de tipo monetario con la farmacéutica productora del medicamento evaluado, mientras que otros 4 autores reportaron conflictos de interés de tipo personal con dicha empresa.

La GPC publicada por Zeng et al., 2023 fue desarrollada por el Consorcio de la Society of Bacterial Infection and Resistance of Chinese Medical Association, el Expert Committee on Clinical Use of Antimicrobial Agents and Evaluation of Antimicrobial Resistance of the National Health Commission, la Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association, y China Clinical Practice Guideline Alliance (Zeng et al., 2023). La GPC se enfocó en el diagnóstico, tratamiento y monitoreo de infecciones por gramnegativos resistentes a carbapenem.

En relación al tratamiento, la GPC abordó la siguiente pregunta clínica: *¿Debería preferirse ceftazidima-avibactam a otras terapias antibacterianas para el tratamiento de infecciones por CRE productoras de serina carbapenemasa?*

En respuesta, la GPC sugiere el uso de ceftazidima-avibactam para tratar infecciones causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos que producen serina carbapenemasa, incluidas KPC y OXA-48, que pueden ser más efectivas que otras terapias antibacterianas (Recomendación débil. Evidencia de muy baja calidad)².

La evidencia utilizada para formular la recomendación proviene de cinco estudios observacionales (Hakeam et al., 2021; Shields et al., 2018; Tsolaki et al., 2020; Tumbarello et al., 2019; Van Duin et al., 2018), los cuales compararon ceftazidima-avibactam versus otros antimicrobianos Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, cuyas poblaciones objetivo no incluyeron a pacientes con infección de punto de partida en piel o tejidos blandos. Solo el estudio de Hakeam et al., 2021 presentó una pequeña fracción de pacientes con este tipo de infecciones (n = 4), pero sin análisis diferenciados. De acuerdo con los metaanálisis realizados por el grupo elaborador de la GPC, el uso de ceftazidima-avibactam podría asociarse con menor mortalidad, menor falla de tratamiento, menos recaídas, menor falla de erradicación del patógeno y menos lesión renal aguda por cada 1000 tratados. Sin embargo, la certeza

² Fuerza de la recomendación débil: Variabilidad en preferencias y valores, o mayor incertidumbre. La recomendación se formula con menor certeza o con mayor costo o consumo de recursos.
Calidad de la evidencia muy baja: Es muy probable que nueva investigación afecte la confianza en la estimación del efecto clínico.

de evidencia para cada uno de los desenlaces en mención fue calificada como muy baja por la GPC, explicitando que, los efectos estimados podrían cambiar con estudios futuros. En cuanto a seguridad, la GPC señala que no se observó señales de daño clínico relevantes en los estudios incluidos.

La GPC señala que la recomendación se sustenta en varios elementos. En primer lugar, en la evidencia de que la mayoría de enterobacterias resistentes a carbapenémicos productoras de KPC y OXA-48 en China son sensibles a ceftazidima-avibactam (Han et al., 2020). En segundo lugar, en los hallazgos observados en desenlaces como mortalidad y falla de tratamiento, así como en el juicio del panel de expertos de que el uso de este antibiótico se asocia con una baja incidencia de eventos adversos. Finalmente, la guía considera un estudio que reportó la costo-efectividad de ceftazidima-avibactam en comparación con colistina para el tratamiento de neumonía causada por infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE).

En términos de implementación, la GPC sugiere la confirmación del tipo de carbapenemasa y/o la susceptibilidad in vitro a ceftazidima-avibactam antes de iniciar tratamiento. Asimismo, se explicita que, en entornos donde el fármaco no está cubierto por el seguro médico, el uso del fármaco debe decidirse de manera conjunta entre médico y paciente.

En el análisis crítico se consideró que, aunque la recomendación de la GPC se enfoca en mecanismos específicos de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, su alcance abarca a una población más amplia que la definida para el presente dictamen en términos de los puntos de partida de las infecciones. En esta misma línea, la GPC se apoyó de forma exclusiva en estudios de diseño observacional retrospectivo, con poblaciones clínicas heterogéneas en términos del tipo de infección y a predominio de bacteriemia de fuentes diversas y distintos niveles de severidad, donde la población con infecciones de piel, tejidos blandos y óseos estuvo limitada a un único estudio con una subpoblación de interés muy reducida ($n = 4$), lo que reduce la capacidad de extrapolación de los resultados a la población de interés para el presente dictamen. A esto se suma que, en los estudios que sustentan las recomendaciones, la elegibilidad de los aislamientos se definió mediante criterios fenotípicos y/o genotípicos, lo que puede haber incluido poblaciones microbiológicas heterogéneas (distintos mecanismos de resistencia y distintos perfiles de susceptibilidad), desde aislamientos con susceptibilidad residual a carbapenémicos hasta cepas pan-resistentes. Esta heterogeneidad no implica que el método de identificación genere resistencia, sino que puede mezclar subgrupos no equivalentes, aumentando la incertidumbre al extrapolar los resultados a subpoblaciones microbiológicas concretas.

Adicionalmente, la evidencia utilizada fue considerada con un nivel de certeza muy bajo, tanto para los desenlaces de beneficio como para los de daño. A pesar de ello, la GPC emitió una recomendación en favor sustentando su decisión principalmente por la alta frecuencia de CRE productoras de KPC y OXA-48 sensibles a ceftazidima-avibactam,

aisladas de fluidos corporales, en el contexto sanitario de su país, así como a la evidencia sobre la reducción de falla de tratamiento y mortalidad. Sin embargo, respecto a este último desenlace, el único estudio que incluyó a pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos, no encontró diferencias con el comparador, por lo que la extrapolación para la población de interés de este desenlace crítico es limitada. Por otro lado, en la revisión externa se menciona, sin describir con precisión el método, el alcance ni cómo se gestionaron discrepancias, y no se explicita un procedimiento formal de actualización. La GPC de SIMIT/SITA/GISA/AMCLI/SIM del 2022 emite dos recomendaciones para el uso de ceftazidima-avibactam (Meschiari et al., 2024). La recomendación 5.2.a sugirió que en pacientes con infecciones causadas por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos productores de KPC, los nuevos β -lactámicos ceftazidima/avibactam y meropenem/vaborbactam deberían ser las opciones de tratamiento de primera línea (Recomendación fuerte. Certeza de evidencia moderada)³.

Esta recomendación se formuló basado en evidencia principalmente proveniente de estudios de diseño observacional, con dos RS que evaluaron diferentes antibióticos distintos a ceftazidima-avibactam para infecciones por CRE (Agyeman et al., 2020; Li et al., 2020). Dentro de los estudios que evaluaron específicamente a ceftazidima-avibactam se incluyeron siete estudios observacionales (Agyeman et al., 2020; Castón et al., 2017; Karaikos et al., 2021; Shields et al., 2018; Tsolaki et al., 2020; Tumbarello et al., 2019; Van Duin et al., 2018), ninguno de los cuales incluyó a pacientes con infecciones de piel, tejidos blandos y óseos, que constituyen la población de interés del presente dictamen. La GPC resaltó la ausencia de ECA específicos en Enterobacterales resistentes a carbapenémicos y de forma global la GPC consideró que la certeza de evidencia era moderada para esta recomendación.

Adicionalmente, la GPC declara que actualmente no hay evidencia suficiente para preferir de forma general a ceftazidima-avibactam sobre meropenem-vaborbactam o viceversa, y que se requiere más evidencia para guiar su selección por categorías de pacientes, tipo de infección y consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Asimismo, señala que se debe considerar la epidemiología local y la resistencia emergente a ceftazidima-avibactam en aislamientos KPC que alcanzarían hasta el 12.8 %, en particular para algunas variantes de esta, situación en la cual la GPC señala que meropenem-vaborbactam sería una opción terapéutica.

La recomendación 5.3, señala que en pacientes con infecciones por CRE productores de OXA-48-like, ceftazidima/avibactam debe ser la opción de primera línea (Recomendación condicional. Certeza de evidencia muy baja).

La GPC reconoce que para esta recomendación la evidencia clínica es escasa y proviene de estudios observacionales con tamaños de muestra pequeña (Alraddadi

³ Fuerza de la recomendación fuerte: Los factores que influyen en la fuerza de la recomendación incluyen la calidad de la evidencia, los desenlaces importantes para el paciente que se presumen relevantes y el costo.
Calidad de la evidencia moderada: Nueva investigación podría cambiar la confianza en la estimación del efecto clínico.

et al., 2019; Sousa et al., 2018). De los dos estudios observacionales que se utilizaron para la recomendación, la GPC resaltó el estudio comparativo entre ceftazidima-avibactam vs. otros antibióticos de Alraddadi et al., 2019, señalando que sus resultados son prometedores. La GPC resaltó la necesidad de más estudios observacionales para definir la eficacia de ceftazidima-avibactam u otros antibióticos nuevos en esta categoría.

El análisis crítico de la GPC se consideró que, para ambas recomendaciones, el alcance de estas es mayor al establecido para la población de interés del presente dictamen. En relación con la recomendación sobre el uso de ceftazidima-avibactam en infecciones por CRE productores de KPC, ninguno de los estudios incluidos evaluó específicamente infecciones de piel y tejidos blandos, lo que limita la extrapolación de los resultados hacia la población de interés evaluada. Adicionalmente, para esta recomendación la GPC hace énfasis en el potencial de resistencia emergente para ceftazidima-avibactam, casos en los cuales su recomendación se dirige hacia meropenem-vaborbactam. Por otro lado, para la recomendación para OXA-48 like consideró solo dos estudios observacionales con tamaño de muestra reducida, donde uno de los estudios (Alraddadi et al., 2019), incluyó a 5 pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces críticos de mortalidad ni en la remisión clínica. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la aplicabilidad de las recomendaciones de la GPC es limitada para la población evaluada en el presente dictamen.

Otros aspectos valorados incluyeron la ausencia de declaración del manejo de conflicto de intereses en la formulación de recomendaciones, lo cual resulta relevante considerando que un número importante de los autores (8 de 21) tienen nexos financieros con la farmacéutica que produce el fármaco recomendado. Asimismo, la GPC no describe de forma específica un procedimiento formal de revisión externa ni un plan de actualización con periodicidad definida, solo declara la intención de actualizar la guía conforme se acumule evidencia.

La GPC de la ESCMID (2022) se enfocó en el tratamiento de infecciones causadas por gramnegativos multidrogo-resistentes en pacientes hospitalizados (Paul et al., 2022). En relación con las infecciones por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, la GPC formuló la siguiente pregunta (Pregunta 2.1): *¿Cuál es el antibiótico de elección para Enterobacterales resistentes a carbapenémicos?*

La GPC recomendó que para pacientes con infecciones graves por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos, sugieren meropenem-vaborbactam o ceftazidima-avibactam si son activos in vitro (recomendación condicional para su uso. Certeza de evidencia moderada y baja, respectivamente)⁴.

⁴ Fuerza de la recomendación condicional (débil): Variabilidad en preferencias y valores, o mayor incertidumbre. La recomendación se formula con menor certeza o con mayor costo o consumo de recursos.
Calidad de la evidencia baja: Es muy probable que nueva investigación afecte la confianza en la estimación del efecto clínico.

La GPC declaró que la base de evidencia sobre tratamiento antibiótico de Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos provino principalmente de estudios observacionales retrospectivos, con poblaciones heterogéneas en cuanto a tipo de infección y gravedad clínica, predominando bacteriemias con fuentes diversas. Para la recomendación formulada sobre ceftazidima-avibactam, ninguno de los estudios incluidos incluyó en su población de estudio a las infecciones por piel o tejidos blandos (Alraddadi et al., 2019; Castón et al., 2017; Shields et al., 2018; Tumbarello et al., 2019; Van Duin et al., 2018). La GPC consideró que dado que la naturaleza de la evidencia fue observacional, enfocada en *K.pneumoniae* y la combinación de tratamientos usados, la certeza de evidencia para ceftazidima-avibactam vs. polimixinas es baja. Por otro lado, la GPC resaltó que algunos aislados de KPC (blaKPC-2 and blaKPC-3) conservan el fenotipo resistente y que se ha documentado su resistencia a ceftazidima-avibactam y que su emergencia ocurre entre el 3.7 % y el 8.1 % de los pacientes tratados con este fármaco.

En el análisis crítico se consideró que la recomendación formulada tiene un alcance más amplio que el definido para el presente dictamen. Sin embargo, ninguno de los estudios incluidos en el cuerpo de evidencia para formular la recomendación a favor de ceftazidima-avibactam incluyó infecciones de piel, tejidos blandos y óseos, por lo que la extrapolación hacia esta población resulta limitada. En esta misma línea, la GPC resaltó que los criterios de inclusión de los estudios consideraron tanto pruebas fenotípicas como genotípicas, lo que llevaría a incluir cepas con patrones de resistencia muy variables, desde susceptibilidad residual a carbapenémicos hasta cepas pan-resistentes, lo que limita la generalización que se alcanza en la recomendación. Respecto a la valoración de la certeza de evidencia, la GPC declaró que siguió la metodología GRADE. Sin embargo, no se explicita la valoración que se dio a los dominios que considera la metodología GRADE que incluyen riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, sesgo de publicación e imprecisión. Finalmente, se consideró la ausencia de declaración del manejo de conflicto de intereses en la formulación de recomendaciones, que resulta relevante dado que un número importante de los autores (7 de 21) tienen nexos financieros con la farmacéutica que produce el fármaco recomendado.

La ETS de NICE (2022) recomendó el uso de ceftazidima-avibactam dentro de su autorización de comercialización, como una opción para infecciones severas por bacterias gramnegativas multirresistentes, incluyendo infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasa tipo OXA-48 (National Institute for Health and Care Excellence, 2022). La ETS indicó que para su empleo se requiere asesoría de especialistas en microbiología o enfermedades infecciosas y a la ausencia de alternativas adecuadas.

NICE estableció que la decisión de usar ceftazidima-avibactam debe guiarse por pruebas que confirmen susceptibilidad y falta de susceptibilidad a otros antibióticos

apropiados; y que cuando aún no se disponga de resultados, se contempla su uso solo cuando la infección requiera tratamiento urgente y exista una expectativa razonable de susceptibilidad a ceftazidima-avibactam y resistencia a otras opciones.

La decisión de NICE de aprobar ceftazidima–avibactam se fundamentó principalmente en la existencia de una necesidad terapéutica no cubierta frente a infecciones graves por bacilos gramnegativos multirresistentes, la limitada disponibilidad de alternativas eficaces y seguras, y el valor estratégico del antibiótico para el sistema de salud, aceptando explícitamente un alto grado de incertidumbre clínica y basándose en evidencia indirecta, microbiológica y observacional. En este contexto, la ETS explicita que, en escenarios de alta resistencia antimicrobiana, existe una limitación de evidencia clínica directa; por ello, los modelos de evaluación recurren a datos de susceptibilidad *in vitro* como sustitutos de desenlaces clínicos, lo que introduce incertidumbre en la estimación del beneficio clínico y refuerza un posicionamiento de uso restringido y dirigido, condicionado a la confirmación microbiológica (susceptibilidad y mecanismo de resistencia) y a la ausencia de alternativas terapéuticas adecuadas. Sin embargo, es relevante resaltar que el alcance clínico de dicha decisión se restringió a las indicaciones de la ficha técnica, centradas en infección intraabdominal complicada, infección del tracto urinario complicada, incluida pielonefritis y neumonía adquirida en el hospital (incluida la asociada a ventilación mecánica), sin incluir infecciones de piel, tejidos blandos ni hueso como indicación.

La ETS del IECS (2018) evaluó el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes con infecciones severas por gérmenes gramnegativos, en comparación con carbapenémicos (meropenem, ertapenem), así como con tigeciclina, fosfomicina y colistina. La ETS presentó dos conclusiones respecto al uso de ceftazidima-avibactam (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2018). La primera conclusión fue que la información disponible no les permitía hacer una recomendación definitiva para la incorporación de ceftazidima-avibactam en neumonía intrahospitalaria, infección intraabdominal complicada e infección urinaria complicada (evidencia: alta; beneficio neto: mayor; costo-efectividad e impacto presupuestario: no favorable)⁵.

Esta conclusión se apoyó en que, para estas indicaciones, la evidencia comparativa proviene principalmente de ensayos de no inferioridad frente a carbapenémicos y, en infección intraabdominal, el uso fue combinado con metronidazol; se reporta no inferioridad en respuesta clínica, pero se mantiene incertidumbre en mortalidad, por lo que no se puede afirmar no inferioridad para ese desenlace.

⁵ Evidencia alta: Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Beneficio neto mayor: Sobrevida ($RR \leq 0,85$) o Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida ($RR \leq 0,75$).
Costo-efectividad e impacto presupuestario no favorable: Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina o Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que no sería costo-efectivo hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad).

La segunda conclusión de IECS fue que la información disponible no permitía hacer una recomendación definitiva para ceftazidima-avibactam versus otros antibióticos, como colistina, en pacientes con bacteriemia y en infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (Evidencia: Baja; Beneficio neto: considerable; Costo-efectividad e impacto presupuestario: incierto)⁶. En este segundo escenario, se señala además que existirían elementos que sugieren que no debería ser incorporada y que, para la decisión, deberían valorarse otros factores, en un contexto donde la evidencia disponible es de baja calidad y solo sugiere posible utilidad frente a esquemas como colistina.

En términos de seguridad, el IECS no describe diferencias significativas en eventos adversos globales ni en discontinuación del tratamiento (Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2018); sin embargo, reporta mayor frecuencia de diarrea con ceftazidima-avibactam y un aumento de creatinina más frecuente respecto al control según un estudio (Sternbach et al., 2018).

Es importante resaltar que ninguna de las conclusiones emitidas por IECS incluyó de forma específica a las infecciones de piel, tejidos blandos y óseo. Además, las conclusiones de la ETS presentaron diferente nivel de incertidumbre, donde la evidencia del uso de ceftazidima-avibactam para las infecciones por neumonías intrahospitalarias, intraabdominales y urinarias complicadas fue considerada de alta calidad en términos de no inferioridad comparativa con carbapenem, mientras que para desenlaces como el de mortalidad consideraron mayor incertidumbre por no poder aseverar la no inferioridad. En contraste, respecto al uso de ceftazidima-avibactam bacteriemia e infecciones por productores de carbapenemasa, la ETS consideró que la evidencia fue de baja calidad, con el componente económico inclinando la decisión hacia la no incorporación o hacia una conclusión no definitiva por costo-efectividad e impacto presupuestario desfavorables o inciertos, respectivamente.

No se identificaron ECA ni RS de ECA con o sin MA que respondieran la pregunta de interés del presente dictamen. Sin embargo, se identificó el registro del ensayo clínico aleatorizado identificado como NCT05258851, y diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de un régimen basado en ceftazidima-avibactam en pacientes críticos con infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, comparado con colistina (Alduhailib, 2024). El registro del ensayo incluye, entre los tipos de infección elegibles, la infección complicada de piel y tejidos blandos, además de otros focos en pacientes en unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, a la fecha de su identificación, este registro no reporta resultados. El enrolamiento inició el 1 de junio de 2022 y la última actualización registrada fue en junio de 2024. Aunque actualmente figura como

⁶ Evidencia baja: Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.

Beneficio neto considerable: Sobrevida (RR > 0,85 y ≤ 0,95) o Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR > 0,75 y ≤ 0,90) o Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤ 0,80.)

Costo-efectividad e impacto presupuestario incierto: No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).

terminado en el registro web, no se han reportado resultados, por lo que no es posible extraer estimaciones de eficacia o seguridad ni valorar desenlaces comparativos en la población de interés.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: i) Las infecciones en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias enterobacterias productoras de carbapenemasa representan un escenario clínico de difícil manejo, debido a la alta resistencia a los antibióticos convencionales y la alta mortalidad en casos graves; ii) La evidencia identificada para responder a la pregunta PICO se limitó a dos ETS (NICE 2022, IECS 2018) y seis GPC (IDSA 2024, SEIMC 2023, BSID 2025, ESCMID 2022, SIMIT/SITA/GISA/AMCLI/SIM 2022 y la de Zeng 2023). No se identificaron ECA ni RS que respondan directamente a la pregunta PICO. Si bien se identificó un ECA registrado (NCT05258851) en pacientes críticos con enterobacterias resistentes a carbapenémicos, que incluye infección complicada de piel y tejidos blandos versus colistina, reportado como terminado, el mismo no presenta resultados publicados. En este contexto, la evidencia sobre el uso de ceftazidima-avibactam no se basa en evidencia primaria; iii) las seis GPC revisadas incluyen a ceftazidima-avibactam como alternativa terapéutica para el tratamiento en infecciones por gramnegativos resistentes a carbapenémicos, aunque con enfoques y alcances diferenciados. La GPC de ESCMID 2022 recomienda su uso para infecciones por Enterobacterales resistentes a carbapenémicos siempre que demuestre su actividad in vitro. La GPC de BSID 2025 lo posiciona en términos de clases de carbapenemasas, proponiéndolo para enterobacterias resistentes a carbapenémicos clase A y, cuando hay susceptibilidad in vitro, también para clase D. Por su parte, las GPC de SIMIT/SITA/GISA/AMCLI/SIM 2022, Zeng 2023, SEIMC 2023 e IDSA 2024, recomendaron su uso enfocado al mecanismo de resistencia, recomendándolo para enterobacterias productores de carbapenemasas específicas (KPC y/o OXA-48). Solo las GPC de la IDSA 2024 y la BSID 2025 consideraron el sitio de infección; la primera lo recomienda para infecciones fuera del tracto urinario y la segunda incluye infecciones de piel y tejidos blandos dentro de su recomendación para infecciones por carbapenemasas clase A. Sin embargo, este mayor alcance no se acompaña de evidencia clínica específica por cada foco infeccioso, siendo el de interés para este dictamen el de piel, tejidos blandos y óseos. Todas las recomendaciones que se basaron en estudios de diseño observacional, mismos que presentaron con limitaciones metodológicas críticas como tamaños muestrales reducidos, heterogeneidad de focos de infección con nula a mínima representación de las infecciones de interés para este dictamen, alta frecuencia de coinfecciones/polimicrobianas, tratamientos concomitantes y caracterización incompleta del mecanismo, lo que limita la solidez de las inferencias comparativas y la extrapolación a escenarios no evaluados directamente. Asimismo, cuatro de las seis GPC presentaron un número importante de autores con conflictos de interés financieros y personales con la farmacéutica que fabrica la tecnología y estas mismas no declararon cómo se manejaron estos conflictos en el proceso de formulación de recomendaciones; iv) En relación con las ETS, NICE (2022) considera ceftazidima-avibactam como una opción para infecciones severas por gramnegativos multirresistentes únicamente dentro de su

autorización de comercialización y en ausencia de alternativas terapéuticas adecuadas, enfatizando que la decisión debe basarse en pruebas de susceptibilidad y, cuando corresponda, en la identificación de mecanismos de resistencia. Esto implica que escenarios no contemplados en la ficha técnica, como infecciones de piel y tejidos blandos como indicación de entrada, quedan fuera del alcance de esa posición. Por su parte, el IECS (2018) no emite una recomendación definitiva, señalando que la evidencia disponible es de baja calidad y existe incertidumbre en términos de costo-efectividad e impacto presupuestario; v) En conjunto, la evidencia sobre el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes con infecciones de piel y tejidos es incierta. No se ha encontrado evidencia que respalde su uso, toda vez que el cuerpo de la información disponible se basa en infecciones respiratorias, bacteriemia primaria o infecciones intraabdominales, lo que va en línea con los dictámenes de IETSI previamente publicado (Dictamen N° 048-DETS-IETSI-2023). Asimismo, las GPC coinciden en la necesidad de basar el tratamiento en pruebas de susceptibilidad y en el uso racional del antibiótico para evitar el desarrollo de resistencia; vi) Finalmente, la evidencia identificada no demuestra una superioridad clínica consistente de ceftazidima-avibactam frente al mejor tratamiento antibiótico disponible para la población definida en la pregunta PICO. En este contexto, los esquemas antibióticos actualmente disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud continúan siendo alternativas eficaces y seguras para el manejo de estos pacientes.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con diagnóstico de infección severa en piel o tejidos blandos y óseos por bacterias gramnegativas productoras de carbapenemasa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackley, R., Roshdy, D., Meredith, J., Minor, S., Anderson, W. E., Capraro, G. A., & Polk, C. (2020a). Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(5), e02313-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02313-19>
- Ackley, R., Roshdy, D., Meredith, J., Minor, S., Anderson, W. E., Capraro, G. A., & Polk, C. (2020b). Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *64*(5), e02313-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02313-19>
- Agyeman, A. A., Bergen, P. J., Rao, G. G., Nation, R. L., & Landersdorfer, C. B. (2020). A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes following antibiotic therapy among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *55*(1), 105833. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.014>
- Alduhailib, Z. (with King Faisal Specialist Hospital & Research Center). (2024). *Ceftazidime-Avibactam Versus Colistin in Critically Ill Patients With Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections (AVI-ICU): A Non-Inferiority Randomized Clinical Trial* (Clinical trial registration No. NCT05258851). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05258851). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05258851>
- Alqahtani, H., Alghamdi, A., Alobaidallah, N., Alfayez, A., Almousa, R., Albagli, R., Shamas, N., Farahat, F., Mahmoud, E., Bosaeed, M., & Abanamy, R. (2022). Evaluation of ceftazidime/avibactam for treatment of carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales with OXA-48 and/or NDM genes with or without combination therapy. *JAC-Antimicrobial Resistance*, *4*(5), dlac104. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac104>
- Alraddadi, B. M., Saeedi, M., Qutub, M., Alshukairi, A., Hassanien, A., & Wali, G. (2019). Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infectious Diseases*, *19*(1), 772. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4409-1>
- Blanes Hernández, R., Rodríguez Pérez, M., Fernández Navarro, J., & Salavert Lletí, M. (2023). Current approach to skin and soft tissue infections. Thinking about continuity of care. *Revista Española de Quimioterapia*, *36*(Suppl1), 37-45. <https://doi.org/10.37201/req/s01.10.2023>
- Burnham, J. P., Kirby, J. P., & Kollef, M. H. (2016). Diagnosis and management of skin and soft tissue infections in the intensive care unit: A review. *Intensive Care Medicine*, *42*(12), 1899-1911. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4576-0>
- Castanheira, M., Doyle, T. B., Collingsworth, T. D., Sader, H. S., & Mendes, R. E. (2021). Increasing frequency of OXA-48-producing Enterobacterales worldwide and activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and comparators against these isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *76*(12), 3125-3134. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab306>
- Castón, J. J., Lacort-Peralta, I., Martín-Dávila, P., Loeches, B., Tabares, S., Temkin, L., Torre-Cisneros, J., & Paño-Pardo, J. R. (2017). Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *International Journal of Infectious Diseases*, *59*, 118-123. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.021>

- Chatzidimitriou, M., Chatzivasileiou, P., Sakellariou, G., Kyriazidi, M., Kavvada, A., Chatzidimitriou, D., Chatzopoulou, F., Meletis, G., Mavridou, M., Rousis, D., Katsifa, E., Vagdatli, E., Mitka, S., & Theodoros, L. (2021). Ceftazidime/avibactam and eravacycline susceptibility of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in two Greek tertiary teaching hospitals. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 68(2), 65-72. <https://doi.org/10.1556/030.2021.01364>
- Di Bella, S., Giacobbe, D. R., Maraolo, A. E., Viaggi, V., Luzzati, R., Bassetti, M., Luzzaro, F., & Principe, L. (2021). Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: A systematic review of observational clinical studies. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 268-281. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.04.001>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2018). *ZAVICEFTA*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07514_FT_V01.pdf
- European Medicines Agency. (2024). *Zavicefta*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zavicefta-epar-medicine-overview_en.pdf
- Fiore, M., Alfieri, A., Di Franco, S., Pace, M. C., Simeon, V., Ingoglia, G., & Cortegiani, A. (2020). Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Antibiotics*, 9(7), 388. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070388>
- Food and Drug Administration. (2025). *AVYCAZ®*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/206494Orig1s014correctedlbl.pdf
- Hakeam, H. A., Alsahli, H., Albabtain, L., Alassaf, S., Al Duhailib, Z., & Althawadi, S. (2021). Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *International Journal of Infectious Diseases*, 109, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.079>
- Han, R., Shi, Q., Wu, S., Yin, D., Peng, M., Dong, D., Zheng, Y., Guo, Y., Zhang, R., Hu, F., & China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. (2020). Dissemination of Carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) Among Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Isolated From Adult and Children Patients in China. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 314. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00314>
- Henig, O., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Marshall, S., Rudin, S. D., Domitrovic, T. N., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Doi, Y., Evans, S., Fowler, V. G., Bonomo, R. A., Van Duin, D., Kaye, K. S., & for the Antibacterial Resistance Leadership Group. (2017). A Prospective Observational Study of the Epidemiology, Management, and Outcomes of Skin and Soft Tissue Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Open Forum Infectious Diseases*, 4(3), ofx157. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx157>
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. (2018). *Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 680*.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). (2023). *Dictamen N° 048-DETS-IETSI-2023*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-048-dets-ietsi-2023/>
- Íñigo, M., & Pozo, J. L. D. (2022). Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales. *Revista Española de Quimioterapia*, 35(Suppl3), 46-50. <https://doi.org/10.37201/req/s03.11.2022>

- Karaiskos, I., Daikos, G. L., Gkoufa, A., Adamis, G., Stefos, A., Symbardi, S., Chrysos, G., Filiou, E., Basoulis, D., Mouloudi, E., Galani, L., Akinosoglou, K., Arvaniti, K., Masgala, A., Petraki, M., Papadimitriou, E., Galani, I., Poulakou, G., Routsis, C., ... Gogos, C. (2021). Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: Experience from a national registry study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 775-783. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa503>
- Li, Y., Wang, J., Wang, R., & Cai, Y. (2020). Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 408. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05133-0>
- Lima, O., Sousa, A., Longueira-Suárez, R., Filgueira, A., Taboada-Martínez, C., Portela-Pino, C., Nodar, A., Vasallo-Vidal, F., Martínez-Lamas, L., Pérez-Landeiro, A., Rubianes, M., & Pérez-Rodríguez, Mt. (2022). Ceftazidime–avibactam treatment in bacteremia caused by OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04482-9>
- Livermore, D. M., Nicolau, D. P., Hopkins, K. L., & Meunier, D. (2020). Carbapenem-Resistant Enterobacterales, Carbapenem Resistant Organisms, Carbapenemase-Producing Enterobacterales, and Carbapenemase-Producing Organisms: Terminology Past its “Sell-By Date” in an Era of New Antibiotics and Regional Carbapenemase Epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 71(7), 1776-1782. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa122>
- Meschiari, M., Asquier-Khati, A., Tiseo, G., Luque-Paz, D., Murri, R., Boutoille, D., Falcone, M., Mussini, C., & Tattevin, P. (2024). Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli: A practical approach by the Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 64(1), 107186. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107186>
- Morelli, M. K., Son, A. H., Bitar, Y., & Hecker, M. T. (2023). Fear of Missing Organisms (FOMO): The discordance among broad-spectrum empiric antibiotic therapy, microbiologic results, and definitive antibiotic therapy for diabetic foot infections and lower extremity osteomyelitis. *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, 3(1), e186. <https://doi.org/10.1017/ash.2023.467>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2022, agosto 17). *Ceftazidime with avibactam for treating severe drug-resistant gram-negative bacterial infections*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/AMR1/chapter/1-recommendations>
- Nawijn, F., Smeeing, D. P. J., Houwert, R. M., Leenen, L. P. H., & Hietbrink, F. (2020). Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Emergency Surgery*, 15(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0286-6>
- Nordmann, P., Bouvier, M., & Poirel, L. (2023). Efficacy of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam combinations against carbapenemase-producing Enterobacterales in Switzerland. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 42(9), 1145-1152. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04647-0>
- Onorato, L., Di Caprio, G., Signoriello, S., & Coppola, N. (2019). Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(6), 735-740. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025>

- Papp-Wallace, K. M. (2019). The latest advances in β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of Gram-negative bacterial infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(17), 2169-2184. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1660772>
- Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., De Waele, J., Daikos, G. L., Akova, M., Harbarth, S., Pulcini, C., Garnacho-Montero, J., Seme, K., Tumbarello, M., Lindemann, P. C., Gandra, S., Yu, Y., Bassetti, M., Mouton, J. W., ... Rodríguez-Baño, J. (2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, 28(4), 521-547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>
- Pérez-Nadales, E., Fernández-Ruiz, M., Natera, A. M., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Mularoni, A., Russell, G., Pierrotti, L. C., Pinheiro Freire, M., Falcone, M., Tiseo, G., Tumbarello, M., Raffaelli, F., Abdala, E., Bodro, M., Gervasi, E., Fariñas, M. C., Seminari, E. M., Castón, J. J., Marín-Sanz, J. A., ... Lease, E. D. (2023). Efficacy of ceftazidime-avibactam in solid organ transplant recipients with bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *American Journal of Transplantation*, 23(7), 1022-1034. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.03.011>
- Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Aguilera-Alonso, D., Baquero-Artigao, F., Bou, G., Cantón, R., Grau, S., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Larrosa, N., Machuca, I., Martínez Martínez, L., Montero, M. M., Morte-Romea, E., Oliver, A., Paño-Pardo, J. R., & Sorlí, L. (2023a). Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)*, 41(6), 360-370. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.06.014>
- Pintado, V., Ruiz-Garbajosa, P., Aguilera-Alonso, D., Baquero-Artigao, F., Bou, G., Cantón, R., Grau, S., Gutiérrez-Gutiérrez, B., Larrosa, N., Machuca, I., Martínez Martínez, L., Montero, M. M., Morte-Romea, E., Oliver, A., Paño-Pardo, J. R., & Sorlí, L. (2023b). Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (English Ed.)*, 41(6), 360-370. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.06.014>
- Sader, H. S., Farrell, D. J., & Jones, R. N. (2010). Antimicrobial susceptibility of Gram-positive cocci isolated from skin and skin-structure infections in European medical centres. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36(1), 28-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.03.016>
- Sartelli, M., Guirao, X., Hardcastle, T. C., Kluger, Y., Boermeester, Marja. A., Raşa, K., Ansaloni, L., Coccolini, F., Montravers, P., Abu-Zidan, F. M., Bartoletti, M., Bassetti, M., Ben-Ishay, O., Biffi, W. L., Chiara, O., Chiarugi, M., Coimbra, R., De Rosa, F. G., De Simone, B., ... Catena, F. (2018). 2018 WSES/SIS-E consensus conference: Recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 13(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0219-9>
- Senneville, É., Albalawi, Z., Van Asten, S. A., Abbas, Z. G., Allison, G., Aragón-Sánchez, J., Embil, J. M., Lavery, L. A., Alhasan, M., Oz, O., Uçkay, I., Urbančič-Rovan, V., Xu, Z.-R., & Peters, E. J. G. (2023). IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot

- Infections (IWGDF/IDSA 2023). *Clinical Infectious Diseases*, ciad527. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad527>
- Shields, R. K., Nguyen, M. H., Chen, L., Press, E. G., Kreiswirth, B. N., & Clancy, C. J. (2018). Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(5), e02497-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02497-17>
- Soman, R., Veeraraghavan, B., Hegde, A., Varma, S., Todi, S., Singh, R. K., Nagavekar, V., Rodrigues, C., Swaminathan, S., Ramsubramanian, V., Ansari, A., Chaudhry, D., Pednekar, A., Bhagat, S., Patil, S., & Barkate, H. (2024). Indian consensus on the management of carbapenem-resistant enterobacteriales infection in critically ill patients II (ICONIC II). *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 22(6), 453-468. <https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2360116>
- Sousa, A., Pérez-Rodríguez, M. T., Soto, A., Rodríguez, L., Pérez-Landeiro, A., Martínez-Lamas, L., Nodar, A., & Crespo, M. (2018). Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(11), 3170-3175. <https://doi.org/10.1093/jac/dky295>
- Sternbach, N., Leibovici Weissman, Y., Avni, T., & Yahav, D. (2018). Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(8), 2021-2029. <https://doi.org/10.1093/jac/dky124>
- Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., Hirschmann, J. V., Kaplan, S. L., Montoya, J. G., & Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10-e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
- Sy, C. L., Chen, P.-Y., Cheng, C.-W., Huang, L.-J., Wang, C.-H., Chang, T.-H., Chang, Y.-C., Chang, C.-J., Hii, I.-M., Hsu, Y.-L., Hu, Y.-L., Hung, P.-L., Kuo, C.-Y., Lin, P.-C., Liu, P.-Y., Lo, C.-L., Lo, S.-H., Ting, P.-J., Tseng, C.-F., ... Wang, F.-D. (2022). Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 55(3), 359-386. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001>
- Tamma, P. D., Heil, E. L., Justo, J. A., Mathers, A. J., Satlin, M. J., & Bonomo, R. A. (2024). Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*, ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
- Tamma P. D, van Duin D, Mathers A. J, Clancy C. J, Aitken S. L, & Bonomo R. A. (2022). *Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacteriales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacteriales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)*. <https://doi.org/10.17615/2M3X-KG35>
- Teng, X.-Q., Qu, Q., Luo, Y., Long, W.-M., Zhuang, H.-H., Xu, J.-H., Wen, Y.-X., Zhang, H.-L., & Qu, J. (2022). Therapeutic Drug Monitoring of Ceftazidime-Avibactam Concentrations in Carbapenem-Resistant K. pneumoniae-Infected Patients with Different Kidney Statuses. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 780991. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.780991>
- Tiseo, G., Brigante, G., Giacobbe, D. R., Maraolo, A. E., Gona, F., Falcone, M., Giannella, M., Grossi, P., Pea, F., Rossolini, G. M., Sanguinetti, M., Sarti,

- M., Scarparo, C., Tumbarello, M., Venditti, M., Viale, P., Bassetti, M., Luzzaro, F., Menichetti, F., ... Tinelli, M. (2022). Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: Guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *International Journal of Antimicrobial Agents*, 60(2), 106611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106611>
- Tognetti, L., Martinelli, C., Berti, S., Hercogova, J., Lotti, T., Leoncini, F., & Moretti, S. (2012). Bacterial skin and soft tissue infections: Review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: A collaboration between dermatologists and infectivologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(8), 931-941. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x>
- Tsolaki, V., Mantzarlis, K., Mpakalis, A., Malli, E., Tsimpoukas, F., Tsirogianni, A., Papagiannitsis, C., Zygoulis, P., Papadonta, M.-E., Petinaki, E., Makris, D., & Zakynthinos, E. (2020). Ceftazidime-Avibactam to Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e02320-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19>
- Tumbarello, M., Raffaelli, F., Giannella, M., Mantengoli, E., Mularoni, A., Venditti, M., De Rosa, F. G., Sarmati, L., Bassetti, M., Brindicci, G., Rossi, M., Luzzati, R., Grossi, P. A., Corona, A., Capone, A., Falcone, M., Mussini, C., Treacarichi, E. M., Cascio, A., ... Viale, P. (2021). Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*, 73(9), 1664-1676. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab176>
- Tumbarello, M., Treacarichi, E. M., Corona, A., De Rosa, F. G., Bassetti, M., Mussini, C., Menichetti, F., Viscoli, C., Campoli, C., Venditti, M., De Gasperi, A., Mularoni, A., Tascini, C., Parruti, G., Pallotto, C., Sica, S., Concia, E., Cultrera, R., De Pascale, G., ... Viale, P. (2019). Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients with Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*, 68(3), 355-364. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy492>
- Van Duin, D., Lok, J. J., Earley, M., Cober, E., Richter, S. S., Perez, F., Salata, R. A., Kalayjian, R. C., Watkins, R. R., Doi, Y., Kaye, K. S., Fowler, V. G., Paterson, D. L., Bonomo, R. A., Evans, S., & Antibacterial Resistance Leadership Group. (2018). Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clinical Infectious Diseases*, 66(2), 163-171. <https://doi.org/10.1093/cid/cix783>
- Veiga, R. P., & Paiva, J.-A. (2018). Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Critical Care*, 22(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2155-1>
- Wise, M. G., Karlowsky, J. A., Hackel, M. A., Takemura, M., Yamano, Y., Echols, R., & Sahm, D. F. (2023). In Vitro Activity of Cefiderocol Against Meropenem-Nonsusceptible Gram-Negative Bacilli with Defined β -Lactamase Carriage: SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014-2019. *Microbial Drug Resistance*, 29(8), 360-370. <https://doi.org/10.1089/mdr.2022.0279>
- Zasowski, E. J., Rybak, J. M., & Rybak, M. J. (2015). The β -Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 35(8), 755-770. <https://doi.org/10.1002/phar.1622>

- Zavascki, A. P., Chebabo, A., Cunha, C. A., Silva, A. R., Cuba, G. T., Santos, D. W. C. L., & Gales, A. C. (2025). Guideline for antimicrobial treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections: Practice recommendations of the Brazilian Society of Infectious Diseases. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 29(6), 104589. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2025.104589>
- Zeng, M., Xia, J., Zong, Z., Shi, Y., Ni, Y., Hu, F., Chen, Y., Zhuo, C., Hu, B., Lv, X., Li, J., Liu, Z., Zhang, J., Yang, W., Yang, F., Yang, Q., Zhou, H., Li, X., Wang, J., ... Wang, M. (2023). Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 56(4), 653-671. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2023.01.017>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 29 de enero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (Enterobacteriaceae[mesh] OR Coliform Bacilli[tiab] OR Enterobacteria*[tiab] OR Paracolobactrum[tiab] OR Ewingella[tiab] OR Leclercia[tiab] OR Sodalis [tiab]) AND (Avibactam, Ceftazidime Drug Combination[Supplementary Concept] OR Avibactam-Ceftazidime[tiab] OR CeftazidimeAvibactam[tiab] OR Avycaz[tiab] OR ((Ceftazidime[Mesh] OR Ceftazidim[tiab] OR Tazidime[tiab] OR Fortum[tiab] OR Fortaz[tiab]) AND (Avibactam[Supplementary Concept] OR Avibactam[tiab])))	1113

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de enero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (tw:(avibactam) OR tw:("ceftazidima avibactam") OR tw:("ceftazidime avibactam") OR tw:(avycaz) OR (tw:(ceftazidima) OR tw:(ceftazidime) OR tw:(ceftazidim) OR tw:(tazidime) OR tw:(fortum) OR tw:(fortaz)) AND (tw:(avibactam)))) AND instance:"lilacsplus"	97